

ПЕРМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Химические науки – 2024

Материалы региональной
научной конференции,
посвященной 95-летию
со дня основания
химического факультета

(г. Пермь, ПГНИУ, 5–7 июня 2024 г.)



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Химические науки – 2024

**Материалы региональной научной конференции,
посвященной 95-летию со дня основания
химического факультета**

(г. Пермь, ПГНИУ, 5–7 июня 2024 г.)



Пермь 2024

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

“Chemical Sciences – 2024”

**The materials of the Regional Scientific Conference
dedicated to the 95th anniversary of the foundation
of the Faculty of Chemistry**

(Perm, PSU, June 5–7, 2024)



Perm 2024

УДК 54(470.53)(082)

ББК 24я43

X463

X463 **Химические науки – 2024** [Электронный ресурс] : материалы региональной научной конференции / отв. за вып. А. О. Деревина, А. Н. Масливец ; Пермский государственный национальный исследовательский университет. – Электронные данные. – Пермь, 2024. – 10,5 Мб ; 298 с. – Режим доступа: <http://www.psu.ru/files/docs/science/books/sborniki/himicheskie-nauki-2024.pdf>. – Заглавие с экрана.

ISBN 978-5-7944-4203-8

В сборнике представлены материалы Региональной научной конференции «Химические науки – 2024», посвященной 95-летию со дня основания химического факультета (г. Пермь, ПГНИУ, 5–7 июня 2024 г.). Тематика сборника охватывает широкий спектр актуальных исследований в области органической, фармацевтической химии, перспективных материалов, реагентов и химических технологий.

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

УДК 54(470.53)(082)

ББК 24я43

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

Рецензенты: канд. хим. наук, доцент кафедры Химические технологии ПНИПУ **Е. С. Денисламова;**

канд. хим. наук, ведущий химик-аналитик АО «Полиэкс»
Д. И. Антонов

ISBN 978-5-7944-4203-8

© ПГНИУ, 2024

UDC 54(470.53)(082)
LBC 24я43

Chemical Sciences – 2024 [Electronic resource] : materials of the regional scientific conference / Ed. A. O. Derevnina, A. N. Maslivets ; Perm State University. – Electronic data. – Perm, 2024. – 10.5 MB ; 298 p. – URL: <http://www.psu.ru/files/docs/science/books/sborniki/himicheskie-nauki-2024.pdf>. – Title from screen.

ISBN 978-5-7944-4203-8

The collection includes the materials of the Regional Scientific Conference “Chemical Sciences – 2024”, dedicated to the 95th anniversary of the foundation of the Faculty of Chemistry (Perm, PSU, June 5–7, 2024). The collection covers a wide range of relevant research in the field of organic and pharmaceutical chemistry, advanced materials, reagents and chemical technologies.

The publication is intended for students, postgraduates, teachers, lecturer and researchers of chemical specialties of universities.

UDC 54(470.53)(082)
LBC 24я43

*Publication is confirmed by
the Scientific Board of the Chemistry Faculty of the Perm State University*

Reviewers: Candidate of Chemical Sciences, associate professor of the Department of Chemical Technologies PSTU ***E. S. Denislamova;***

Candidate of Chemical Sciences, Lead Analytical chemist at JSC “Polyex” ***D. I. Antonov***

ISBN 978-5-7944-4203-8

© PSU, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ЭКСТРАКЦИЯ ИОНОВ МЕДИ И КАДМИЯ В РАССЛАБЛЯЮЩЕЙСЯ СИСТЕМЕ АМИДОПИРИН – САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА – ВОДА Аликина Е.Н., Останина Ю.С.	8
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-(4-БРОМФЕНИЛ)-2,4-ДИОКСОБУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ С БЕНЗОИЛГИДРАЗИНОМ Андреева А.А., Шкляев Ю.В., Шаврина Т.В., Масливец А.Н.	11
ИССЛЕДОВАНИЕ 1,3-ДИМЕТИЛ-2-(4-МЕРКАПТОФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИСЛОТНОЙ КОРРОЗИИ МАЛОУГЛЕРОДИСТОЙ СТАЛИ Бакиев А.Н., Плотникова М.Д.	16
ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В СИНТЕЗЕ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОТИАЗОЛОВ Батуев Р.В.	19
ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АЗОТА В ЛИСТОВОМ ОПАДЕ В ПРОЦЕССЕ ЕГО РАЗЛОЖЕНИЯ Виноградов А.М., Васянин А.Н.	23
КАТАЛИЗИРУЕМОЕ СОЛЯМИ МЕДИ(І) ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ 1,4-ПРИСОЕДИНЕНИЕ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЕРА К А,В – НЕНАСЫЩЕННЫМ ПРОИЗВОДНЫМ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ Гейн В.С., Цыкова Е.В., Рябов Е.С.	26
ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ ПУПАВКИ КРАСИЛЬНОЙ Гилева А.А., Касьянов З.В.	31
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-МЕТИЛ-4-(2,3,4-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-БУТАН-2-ОЛА С АРОМАТИЧЕСКИМИ НИТРИЛАМИ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ РИТТЕРА Глушков В.А., Мошева К.А.	35
АНТИМИКРОБНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЛЯ СЕРДЕЧНЫХ КЛАПАНОВ Горбунова М.Н., Баландина С.Ю.	40
СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИИ УГИ Градова Е.В.	45
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)ФУРАН-2,3-ДИОНА С МОЧЕВИНОЙ Деревнина А.О., Шкляев Ю.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.	51
МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 2-ФУРИЛЭТИЛАМИНОВ Ермолаева Н.Н.	55
СОРБЦИЯ МОЛИБДАТ-ИОНОВ НА СИЛИКАГЕЛЕ С ПРИВИТЫМ МОНОЭТАНОЛАМИНОМ ИЗ СУЛЬФАТНЫХ И ХЛОРИДНЫХ СРЕД Заболотных С.А., Нержина Е.К., Горохов В.Ю.	61
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2,4-ДИФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНА С АЦЕТИЛБРОМИДОМ Зверев Д.П., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В.	64
АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ Иванцова Е.А., Пономарева Е.И.	69
ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ 1,4-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО[3,4-<i>b</i>]ХИНОЛИН-3,9(2Н)-ДИОНОВ МЕТОДОМ FRAP Канзафарова В.В., Ботева А.А.	74
ОЦЕНКА РЕСУРСНОГО ПОТЕНЦИАЛА НЕКОТОРЫХ ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ВОТКИНСКОГО РАЙОНА УДМУРТИИ Касьянов З.В.	79
ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ ОТДАЛЕННЫХ РАЙОНОВ ПЕРМСКОГО КРАЯ Киселева Л.Г.	82
ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ТРЕБОВАНИЙ НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ Киселева Л.Г.	86
НЕОБЫЧНЫЙ ПРИМЕР СИНТЕЗА 7,8а-ДИХЛОР-2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-3-(2,2,2-ТРИФТОРАЦЕТИЛ)-4Н-ПИРРОЛ[2.1-<i>b</i>][1.3]ОКСАЗИН-4,6(8аН)-ДИОНА Козлова Е.П., Лисовенко Н.Ю., Дмитриев М.В.	90
К ВОПРОСУ ОБ АКТУАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО ДЛЯ СУПРАВИТАЛЬНОЙ ОКРАСКИ МАЗКОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ Косарева П.В.	94
СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ С ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИХЛОР-5-КАРБОКСИБЕНЗОИЛСУЛЬФОКИСЛОТЫ Котегов В.П.	98

ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ КАДРОВОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ Кузьминых Е.С., Киселева Л.Г.	101
НЕЙРОСЕТЬ ДЛЯ АВТОМАТИЗАЦИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОРОДЫ ДРЕВЕСИНЫ ПО МИКРОФОТОГРАФИЯМ КОКСОВОГО ОСТАТКА Курунова Е.А., Каменщиков О.Ю., Красновских М.П.	105
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕКСАФТОРФОСФАТА КАЛИЯ В ВОДЕ И АЦЕТОНИТРИЛЕ Курунова Е.А., Мокрушин И.Г.	109
ПОИСК БАКТЕРИЦИДНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ МОНОГРИДАТОВ КАЛИЕВЫХ СОЛЕЙ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 4,4,4-ТРИФТОРБУТАН-1,3-ДИОНОВ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПОКРЫТИЙ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ И КЛАПАНОВ Лисовенко Н.Ю., Баландина С.Ю., Козлова Е.П., Кондрашов И.А.	114
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ГИДРОФИЛЬНОЙ И ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИЙ ИЗ ЗЕЛЕННЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО Ъ(VITIS VINIFERA L.) Луткова Т.А., Махмудов Р.Р., Мащенко П.С., Чащина С.В.	119
ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 3-АРОИЛ-N-БЕНЗИЛ-2-ГИДРОКСИ-1-ОКСОПИРРОЛО[2,1-b][1,3]БЕНЗОТИАЗОЛ-3a(1H)-КАРБОКСАМИДОВ Лыццова Е.А., Ерошенко Д.В., Храпцова Е.Е.	123
ВЫБОРОЧНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ БАД ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ Мащенко П.С.	128
ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ПРОМЫШЛЕННЫХ ОБРАЗЦОВ ЭФИРНОГО МАСЛА МЕЛИССЫ Мащенко П.С., Король А.Н.	132
АНАЛИЗ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ СВОЕЙ РАБОТОЙ В КОНТЕКСТЕ ИЗМЕНИВШЕГОСЯ СТАТУСА АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ Мезенцева Е.С.	136
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПИРРОЛО[3,2-d]ИЗОКСАЗОЛОВ МЕТОДОМ DPPH Мороз А.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.	142
АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИАРИЛ-8,8-ДИМЕТИЛ-3,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-2H-ПИРИДО[4,3,2-de]ЦИННОЛИН-3-ОНОВ Намятова К.В., Зыкова С.С., Шуров С.Н.	146
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКЦИИ ИОНОВ ЦЕРИЯ (III) В РАССЛАИВАЮЩИХСЯ СИСТЕМАХ АНТИПИРИН (ДИАНТИПИРИЛМЕТАН) – БЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА – ВОДА Некрасова С.А., Аликина Е.Н., Дегтев М.И.	150
3-ЦИКЛОГЕКСИЛ-4А,10В-ДИГИДРО-2H,5H-СПИРО[ХРОМЕНО[3,4-С]ПИРИДИН-1,1'-ЦИКЛОГЕКСАН]-2,4,5(3H)-ТРИОН Никифорова Е.А., Дмитриев М.В., Зверев Д.П., Махмудов Р.Р.	154
РЕАКЦИЯ ИМИНОПРОИЗВОДНОГО 1H-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНА С ИЗОХИНОЛИНОМ И АКТИВИРОВАННЫМ АЦЕТИЛЕНОМ Обухова А.М., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.	160
СИНТЕЗ И СТРУКТУРА 2-БЕНЗИЛ-8,8-ДИМЕТИЛ-5-(2,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-3,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-2H-ПИРИДО[4,3,2-de]ЦИННОЛИН-3-ОНА Овчинников Д.С., Дмитриев М.В., Намятова К.В., Шуров С.Н.	164
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2,4-ДИАРИЛПИРРОЛОВ Ожегов Н.А., Вишивков Д.К.	168
ТРИС(ПЕНТАФТОРЭТИЛ)ТРИФТОРФОСФОРНАЯ КИСЛОТА И ПРОДУКТЫ НА ЕЁ ОСНОВЕ Пинегина О.А., Мокрушин И.Г.	173
ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕДПРИЯТИЙ ПРОИЗВОДСТВА КАЛИЙНЫХ УДОБРЕНИЙ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ Подкина Е.А., Торопов Л.И.	179
МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ И РОССИЙСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА В ФАРМАЦЕВТИКЕ: ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ И ОТЛИЧИЯ Пономарева Е.И.	183
СИНТЕЗ ИМИДАЗО[1,2-a]ПИРИДИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ (МИКРООБЗОР) Рубанов А.В., Шкляева Е.В., Бакиев А.Н.	186
L-ПРОЛИН КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОР ДЛЯ СИНТЕЗА ШИРОКОГО СПЕКТРА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ Рябов Е.С., Цыкова Е.В., Гейн В.С.	192
ПРОИЗВОДНЫЕ 2H-ПИРАН-2-ОНОВ В КАЧЕСТВЕ КАРКАСА ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ Рябов Е.С., Цыкова Е.В., Гейн В.С.	197

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 3,5-ДИАРИЛ(ГЕТАРИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ 2,6-ДИЦИАНОАНИЛИНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИЙ ЦИКЛИЗАЦИИ (МИКРООБЗОР) <i>Солдатов С.Д., Шкляева Е.В., Бакиев А.Н.</i>	202
ЦИКЛИЗАЦИЯ НАЗАРОВА <i>Соснин А.А.</i>	210
НИТРОВАНИЕ 2,3-ДИФЕНИЛТИОФЕНА, ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИНТЕЗИРОВАННЫХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ <i>Старикова Н.Д., Шкляева Е.В., Бакиев А.Н.</i>	215
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА ГЕЛЯ С ЭКСТРАКТОМ ШИШЕК ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ <i>Сурьдин А.С., Пучнина С.В.</i>	222
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРОПИРРОЛОБЕНЗОТИАЗИНОВ <i>Суханова П.В., Белозёрлова Д.Н., Машевская И.В.</i>	226
СИНТЕЗ ТРИТЕРПЕНОВЫХ 1-ОКСОПРОИЗВОДНЫХ <i>Толмачева И.А., Гришко В.В.</i>	229
ПЕРСПЕКТИВЫ И СЛОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУСПЕНЗИИ <i>CHLORELLA VULGARIS</i> В ФАРМАЦИИ <i>Третьякова Е.В.</i>	234
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУСПЕНЗИИ <i>CHLORELLA VULGARIS</i> <i>Третьякова Е.В.</i>	240
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МАРКЕТИНГОВОМУ И ТОВАРОВЕДЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ АССОРТИМЕНТА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД В АПТЕКАХ <i>Трефилова С.А., Киселева Л.Г.</i>	248
2-АРОИЛБЕНЗО[<i>b</i>]ТИОФЕНЫ: СВОЙСТВА И СИНТЕЗ <i>Федоров А.А.</i>	252
ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ РЕАКЦИИ МОРИТЫ-БЕЙЛИСА-ХИЛЛМАНА <i>Ходус А.Ю.</i>	260
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ (5<i>S</i>*,6<i>aS</i>*)-3-АРИЛ-1,2,7-ТРИОКСО-1,2,5,6-ТЕТРАГИДРО-7<i>H</i>-БЕНЗО[<i>b</i>]ПИРАНО[4',3':2,3]ПИРРОЛО[1,2-<i>d</i>][1,4]ОКСАЗИН-5-ИЛ АЦЕТАТОВ <i>Храмцова Е.Е.</i>	266
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ (5<i>S</i>*,6<i>S</i>*,6<i>aR</i>*)-3,5,6-ТРИФЕНИЛ-5,6-ДИГИДРО-7<i>H</i>-БЕНЗО[<i>b</i>]ПИРАНО[4',3':2,3]ПИРРОЛО[1,2-<i>d</i>][1,4]ОКСАЗИН-1,2,7-ТРИОНА <i>Храмцова Е.Е.</i>	270
ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 6/6/5/6-АНГУЛЯРНО АННЕЛИРОВАННЫХ (6<i>S</i>*,7<i>aR</i>*)-4-(ГЕТАРИЛ)-6-ЭТОКСИ-1,6,7,7<i>a</i>-ТЕТРАГИДРО ПИРАНО[4,3-<i>b</i>]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ <i>Храмцова Е.Е.</i>	273
МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1-(БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)ПРОПАН-1,3-ДИОНОВ <i>Храмцова Е.Е.</i>	276
СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЭТИЛ (Z)-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-5-((Z)-3-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНОКСАЛИН-2(1<i>H</i>)-ИЛИДЕН)ПЕНТ-2-ЕНОАТА <i>Храмцова Е.Е., Дмитриев М.В.</i>	280
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ 1,3-ДИАЛКИЛ-1-(9-АРОИЛ-6-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-2,4,7-ТРИОКСО-1,3-ДИЦИКЛОГЕКСИЛ-1,3,6-ТРИАЗАСПИРО[4.4]НОН-8-ЕН-8-ИЛ)МОЧЕВИН <i>Храмцова Е.Е., Мокрушин И.Г., Лысцова Е.А., Масливец А.Н.</i>	284
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ИССЛЕДОВАНИЕ РОСТОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ МИКРОВОДОРОСЛИ <i>CHLORELLA VULGARIS</i> (2Z)-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-2<i>H</i>-1,3-БЕНЗОТИАЗИН-2-ИЛИДЕН)ЭТАНОАТОВ <i>Храмцова Е.Е., Новокшионова А.Д., Храмцов П.В., Дмитриев М.В.</i>	289
КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ВНЕДРЕНИЕ ДИАЗОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПО СВЯЗИ N-N КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НЕПРИРОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ <i>Цыкова Е.В., Гейн В.С., Рябов Е.С.</i>	293

ЭКСТРАКЦИЯ ИОНОВ МЕДИ И КАДМИЯ В РАССЛАИВАЮЩЕЙСЯ СИСТЕМЕ АМИДОПИРИН – САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА – ВОДА

Аликина Е.Н., Останина Ю.С.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Работа посвящена исследованию экстракции ионов меди и кадмия из кислых растворов амидопирином в присутствии салициловой кислоты. Определены оптимальные концентрационные условия для извлечения ионов меди и кадмия.

Ключевые слова: экстракция, медь, кадмий, амидопирин, салициловая кислота.

EXTRACTION OF COPPER AND CADMIUM IONS IN THE DELAMINATING SYSTEMS AMIDOPYRINE – SALICYLIC ACID – WATER

E.N. Alikina, Yu.S. Ostanina

Perm State University, Perm, Russia

The work is devoted to the study of the copper and cadmium ions extraction from acidic solutions with amidopyrine in the presence of salicylic acid. The optimal concentrations for the copper and cadmium ions extraction were determined.

Key words: extraction, copper, cadmium, amidopyrine, salicylic acid.

Жидкостная экстракция неорганических соединений органическими растворителями является распространенным методом выделения и разделения элементов в химической технологии и лабораторной практике. Однако, в настоящее время все меньше используют обычные экстракционные системы с органическими растворителями и все чаще – экстракционные водные системы, расслаивающиеся в отсутствие токсичных, пожароопасных органических растворителей.

Компоненты расслаивающихся систем являются в большинстве случаев органическими соединениями. При фазообразовании соединения с кислотными и основными функциями взаимодействуют между собой, в результате чего образуются новые соединения с интересными свойствами, например, с ограниченной растворимостью в воде. Это дает возможность проведения экстракции в образующуюся органическую микрофазу в отсутствие органических растворителей.

Нами исследована система, в которой в качестве органического основания использовано производное пиразолона – амидопирин (АмП). В роли органической кислоты использована салициловая кислота (СК). Экстракцию ионов меди и кадмия проводили в присутствии хлороводородной кислоты. Образование органической микрофазы в системе АмП – СК – HCl – вода происходит в интервале температур 50–95°C. При охлаждении после экстракции органическая фаза, которая является экстрагентом, застывает.

При $C_{\text{АмП}} = 0,2$ моль/л, $C_{\text{СК}} = 0,3$ моль/л максимальное извлечение меди (87 %) наблюдается при концентрации хлороводородной кислоты 0,01 моль/л (рис. 1) или в ее отсутствие. Экстракция кадмия максимальна в отсутствие HCl в системе и составляет 47 %. С ростом концентрации HCl извлечение и меди, и кадмия снижается.

Исследовано влияние концентрации органических компонентов расслаивающейся системы на распределение ионов меди и кадмия в системе АмП – СК – вода в отсутствие HCl (рис. 2 и 3).

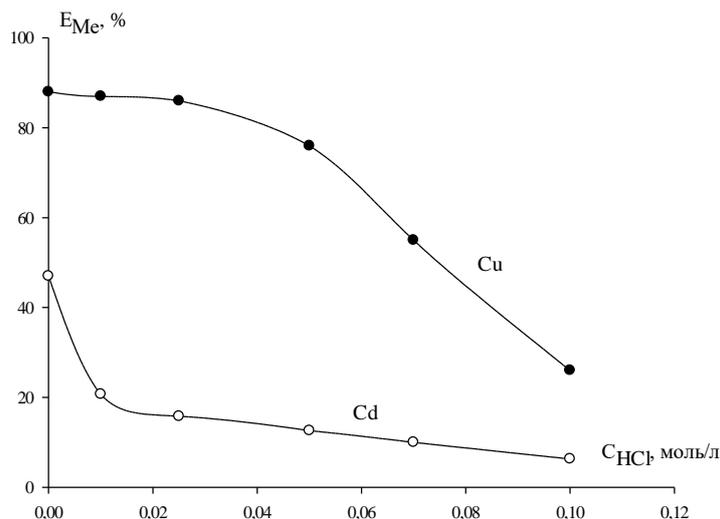


Рис. 1. Распределение ионов меди и кадмия в системе АмП – БК – HCl – вода в зависимости от концентрации HCl; $C_{AmP} = 0,2$ моль/л; $C_{СК} = 0,3$ моль/л; $C_{Me} = 0,01$ моль/л; $V_{общ} = 20$ мл

Как видно из рис. 2, при увеличении концентрации амидопирина наблюдается снижение степени извлечения и меди, и кадмия. При концентрациях АмП менее 0,1 моль/л в системе не наблюдается расслаивания, в водной фазе в твердом виде выделяется избыток СК. Медь извлекается количественно в условиях 0,12–0,15 моль/л АмП, извлечение кадмия максимально при 0,2 моль/л АмП и составляет 47 %.

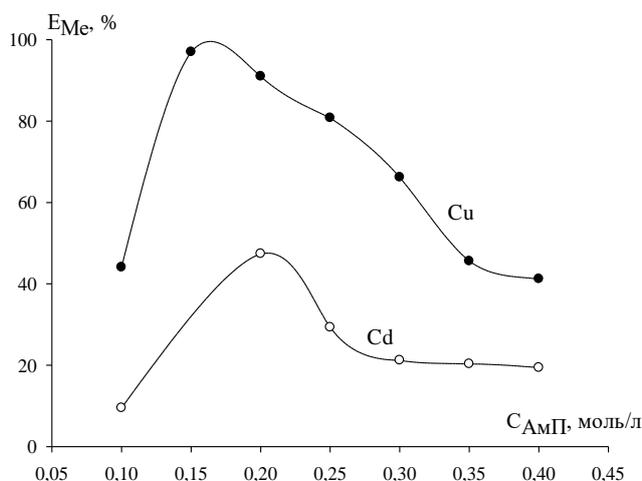


Рис. 2. Распределение ионов меди и кадмия в системе АмП – СК – вода в зависимости от концентрации АмП; $C_{СК} = 0,3$ моль/л; $C_{Me} = 0,01$ моль/л; $V_{общ} = 20$ мл

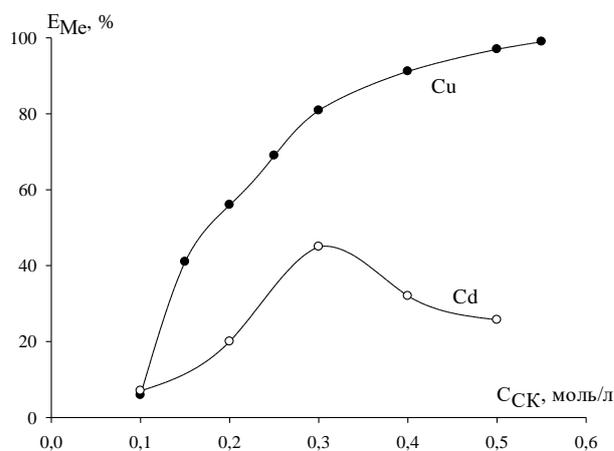


Рис. 3. Распределение ионов меди и кадмия в системе АмП – СК – вода в зависимости от концентрации СК; $C_{AmP} = 0,2$ моль/л; $C_{Me} = 0,01$ моль/л; $V_{общ} = 20$ мл

Влияние концентрации салициловой кислоты на извлечение меди и кадмия сказывается обратным образом (рис. 3), по сравнению с влиянием концентрации амидопирина. С увеличением концентрации СК увеличивается экстракция и меди, и кадмия. Максимальное извлечение меди наблюдается при концентрации СК 0,50–0,55 моль/л, при этом медь извлекается количественно, а максимальная экстракция кадмия составляет 45 % при 0,3 моль/л СК.

Таким образом, оптимальными условиями экстракции меди салициловой кислотой в присутствии амидопирина следует считать: $C_{HCl} = 0 - 0,01$ моль/л, $C_{AmP} = 0,12 - 0,15$ моль/л, $C_{СК} = 0,5$ моль/л (в общем объеме экстракционной системы 20 мл). Кадмий в этих же условиях максимально извлекается на 30–40%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Об авторах

Аликина Екатерина Николаевна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

alikina-en@yandex.ru

Останина Юлия Сергеевна

выпускник, Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

golyshewa.julia@yandex.ru

About of authors

Ekaterina N. Alikina

Candidate of chemical sciences, associate professor,

Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia

alikina-en@yandex.ru

Yuliya S. Ostanina

Graduate student, Perm State University,

15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia

golyshewa.julia@yandex.ru

Ранее нами было установлено что взаимодействие 4-(4-бромфенил)-2,4-диоксобутановой кислоты с тиосемикарбазидом в соотношении 1:2 происходит по схеме последовательного присоединения аминогрупп гидразинофрагмента двух молекул тиосемикарбазида к атомам $C^2=O$ и $C^4=O$ 4-(4-бромфенил)-2,4-диоксобутановой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией с образованием 3-(4-бромфенил)-1-карбамотиоил-5-(2-карбамотиоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (схема 1) [6].

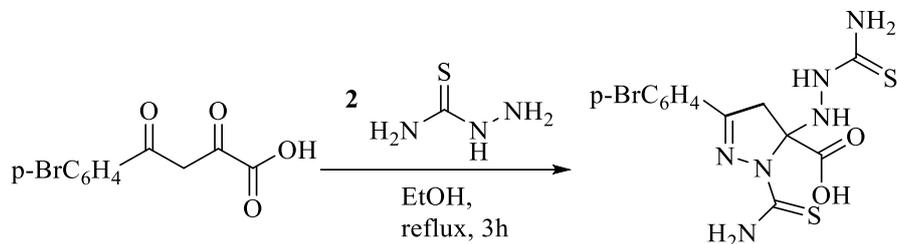


Схема 1

Нами изучено взаимодействие 4-(4-бромфенил)-2,4-диоксобутановой кислоты с бензоилгидразином в аналогичных условиях.

При взаимодействии 4-(4-бромфенил)-2,4-диоксобутановой кислоты с бензоилгидразином в соотношении 1:2 происходит по схеме последовательного присоединения аминогрупп гидразинофрагмента двух молекул бензоилгидразина к атомам $C^2=O$ и $C^4=O$ 4-(4-бромфенил)-2,4-диоксобутановой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией с образованием 1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-3-(4-бромфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (схема 2).

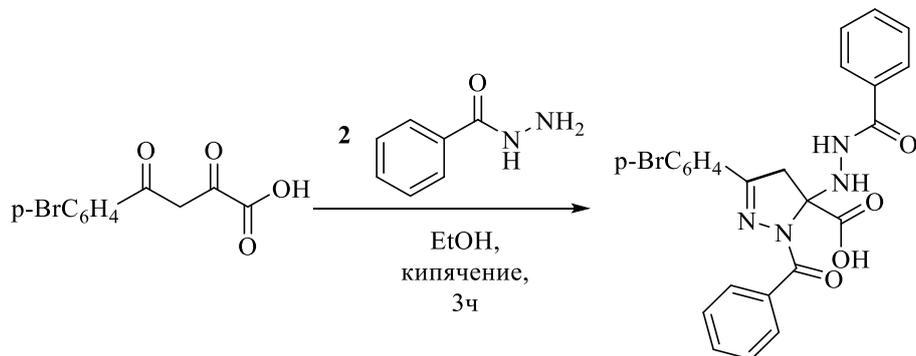


Схема 2

Структура полученного соединения была однозначно подтверждена рентгеноструктурным анализом монокристалла (CCDC 2402918) (рис. 2) [7]. Соединение кристаллизуется в виде рацемата в центросимметричной пространственной группе $P-1$ триклинной сингонии.

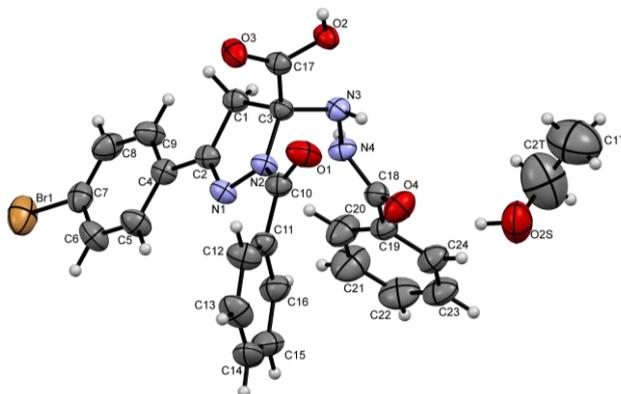


Рис. 2

Экспериментальная часть

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР получены на спектрометре Bruker Avance III 400 HD (Bruker BioSpin AG) (при частоте 400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 с использованием остаточного сигнала растворителя (в ^1H -ЯМР, 2,50 м.д.; в ^{13}C -ЯМР, 39,51 м.д.) в качестве внутреннего стандарта. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario Micro cube. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV $_{254}$, элюенты – толуол–этилацетат, 1:1, проявляли УФ излучением 254 нм и парами иода. ИК-спектр записан на спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two в виде раствора в минеральном масле. Температура плавления измерена на приборе «Химлабприбор» ПТП. Монокристаллический рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies). Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies). Эмпирическая поправка на поглощение введена с помощью метода множественных сканирований с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [8]. С использованием пакета инструментов OLEX2 [9] структура решена с помощью программы SHELXT [10] и уточнена с помощью полноматричной минимизации методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех атомов, кроме водорода, с помощью программы SHELXL [11]. Атомы водорода, связанные с углеродом, расположены геометрически и уточнены с помощью модели наездника. Атомы водорода в группах NH и OH уточнены независимо в изотропном приближении.

1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-3-(4-бромфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоновая кислота.

Раствор 2 г (7,4 ммоль) 4-(4-бромфенил)-2,4-диоксобутановой кислоты и 2,009 г (14,8 ммоль) бензоилгидразина в 35 мл EtOH кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход: 2,76 г (74%); т.пл. 248-250 °С (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3452, 3277, 3175 (NH, NH $_2$, OH), 1745, 1705, 1682. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.81 кв (2H, CH $_2$), 4.28 с (1H, NH), 7.34–7.73 гр.с. (14H $_{\text{аром}}$), 9.95 с (1H, NH), 13.41 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.6, 82.5, 123.7, 127.0, 127.5, 128.2, 128.3, 129.2, 129.8, 130.7, 131.4, 131.8, 132.7, 133.9, 151.9, 165.2, 166.4, 169.2. Найдено, %: С 56.98; Н 3.71; N 10.96 для C $_{24}$ H $_{19}$ BrN $_4$ O $_4$. Вычислено, %: С 56.82; Н 3.77; N 11.04.

Кристаллические данные. C $_{24}$ H $_{19}$ BrN $_4$ O $_4$ ·C $_2$ H $_6$ O, $M = 553.41$, триклинная сингония, пространственная группа P-1, $a = 13.2772(12)$ Å, $b = 14.0857(13)$ Å, $c = 16.9834(15)$ Å, $\alpha = 98.792(8)^\circ$, $\beta = 106.681(8)^\circ$, $\gamma = 114.828(9)^\circ$, $V = 2621.3(5)$ Å 3 , $T = 295(2)$ K, $Z = 4$, μ (Mo K α) = 1.611 мм $^{-1}$. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0526$ (для 7824 отражений с $I > 2\sigma(I)$); $wR_2 = 0.1261$ (для всех независимых 12233 отражений $R_{\text{int}} = 0.0350$), $S = 1.023$. Остаточные максимум и минимум электронной плотности: 0.614 и -0.718 еÅ $^{-3}$. Кристаллическая структура соединения зарегистрирована в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2402918.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № FSNF-2023-0004).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Nehra. B., Rulhania. S., Jaswal. S., Kumar. B., Singh. G., Monga. V. Recent advancements in the development of bioactive pyrazoline derivatives. Eur. J. Med. Chem. 2020, 205, 112666. doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112666.
2. Nasab. N.H., Azimian. F., Shim. R.S., Eom. Y.S., Shah. F.H., Kim. S.J. Synthesis, anti-cancer evaluation, and molecular docking studies of thiazolyl-pyrazoline derivatives. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2023, 80, 129105.

3. Anant. A., Ali. A., Gupta. G., Asati. V. A Computational approach to discover potential quinazoline derivatives against CDK4/6kinase. *J. Mol. Struct.* 2021, 1245, 131079. doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131079.
4. Idemudia. O., Sadimenko. A., Hosten. E. Metal Complexes of New Bioactive Pyrazolone Phenylhydrazones, Crystal Structure of 4-Acetyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-one phenylhydrazone Amp-Ph. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 687. doi.org/10.3390/ijms17050687.
5. Jia, L.; Gao, S.; Zhang, Y.-Y.; Zhao, L.-X.; Fu, Y.; Ye, F. Fragment Recombination Design, Synthesis, and Safer Activity of Novel Ester-Substituted Pyrazole Derivatives. *J. Agric. Food Chem.* 2021, 69, 8366–8379. doi.org/10.1021/acs.jafc.1c02221.
6. Andreeva. A.A., Dmitriev. M.V., Maslivets. A.N. 3-(4-Bromophenyl)-1-carbamothioyl-5-(2-carbamothioylhydrazinyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylic acid // *Molbank* 2024, M1757. doi.org/10.3390/M1757.
7. Anastasia A. Andreeva, Yurii V. Shklyayev, Tatiana V. Shavrina, Andrey N. Maslivets, CCDC 2402918: CSD Communication, 2024, DOI: 10.5517/ccdc.csd.cc2lnfh6.
8. CrysAlisPro, Version 1.171.42.74a; Rigaku Oxford Diffraction: Wroclaw, Poland, 2022. Available online: <https://www.rigaku.com/products/crystallography/crysalis> (accessed on 1 December 2023).
9. Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339–341. doi.org/10.1107/S0021889808042726.
10. Sheldrick, G.M. SHELXT—Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv.* 2015, 71, 3–8. doi.org/10.1107/S2053273314026370.
11. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2015, 71, 3–8. doi.org/10.1107/S2053229614024218.

Об авторах

Андреева Анастасия Александровна
аспирант, Институт технической химии,
Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3;
инженер, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
aandreeva234@gmail.com

Шкляев Юрий Владимирович
доктор хим. наук, профессор, Институт технической химии,
Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3
yushka49@mail.ru

Шаврина Татьяна Владимировна
старший преподаватель,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
tvshavrina_53@mail.ru

Масливец Андрей Николаевич
доктор хим. наук, профессор,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koh2@psu.ru

About the authors

Anastasia A. Andreeva

Graduate student, Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
3, Akademika Koroleva st., Perm, 614013, Russia;
Engineer, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
aandreeva234@gmail.com

Yuri V. Shklyaev

Doctor of chemical sciences, Professor associate professor, 614013,
Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
3, Akademika Koroleva st., Perm, 614013, Russia
yushka49@mail.ru

Tatyana V. Shavrina

Senior Lecturer, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia,
tvshavrina_53@mail.ru

Andrey N. Maslivets

Doctor of chemical sciences, Professor associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia,
koh2@psu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ 1,3-ДИМЕТИЛ-2-(4-МЕРКАПТОФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИСЛОТНОЙ КОРРОЗИИ МАЛОУГЛЕРОДИСТОЙ СТАЛИ

Бакиев А.Н.¹, Плотникова М.Д.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

В настоящей работе представлен синтез 1,3-диметил-2-(4-меткаптофенил)имидазолидина, а также исследование в качестве ингибиторов коррозии мягкой стали в растворах соляной кислоты различной концентрации.

Ключевые слова: имидазолидин, циклизация, кислотная коррозия.

STUDY OF 1,3-DIMETHYL-2-(4-MERCAPTOPHENYL)IMIDAZOLINE AS AN INHIBITOR OF ACID CORROSION OF MILD STEEL

A.N. Bakiev, M.D. Plotnikova

Perm State University, Perm, Russia

In this work presents the synthesis of 1,3-dimethyl-2-(4-methcaptophenyl)imidazolidine and its investigation as a corrosion inhibitor of mild steel in hydrochloric acid solutions of various concentrations.

Key words: imidazolidine, cyclization, acid corrosion.

Коррозия металлов и сплавов представляет значительную экономическую и промышленную проблему [2]. В некоторых областях промышленности используемые металлические поверхности подвергаются воздействию высококоррозионных минеральных кислот [3], щелочей [4] и солевых растворов [5], которые вызывают коррозионные повреждения. Поэтому выбор соответствующих мер по борьбе с коррозией становится решающим. Эффективным способом борьбы с коррозией является использование органических ингибиторов.

Среди различных классов ингибиторов использование органических ингибиторов является одним из наиболее экономичных и экологически безопасных подходов [6]. Органические ингибиторы образуют однородную пленку на поверхности металла после адсорбции за счет электростатического взаимодействия с ингибитором (физическая адсорбция) или образования координированной ковалентной связи (химическая адсорбция) [7]. Поэтому органические соединения, содержащие гетероатомы, сопряженные связи, полярные функциональные группы, π -системы или ароматические кольца, считаются достаточно эффективными [8, 9]. Кроме того, такие соединения можно легко синтезировать из легкодоступных и коммерчески доступных источников. Кроме того, они показывают отличную эффективность ингибирования даже при использовании в низких концентрациях [10]. Таким образом, гетероциклические соединения, благодаря комбинации таких свойств, как экологическая безопасность, рентабельность и высокая ингибирующая активность, являются очень важным и эффективным классом ингибиторов кислотной коррозии.

В настоящее время производные имидазолидина привлекают интерес как ингибиторы коррозии благодаря простоте синтеза, высокой ингибирующей активности, высокой стабильности и низкой токсичности [11].

Таким образом, кипячением 4-меркаптобензальдегида и N,N' -диметиланилина приводило к их циклизации с образованием соответствующего 1,3-диметил-2-(4-меткаптофенил)имидазолидина.

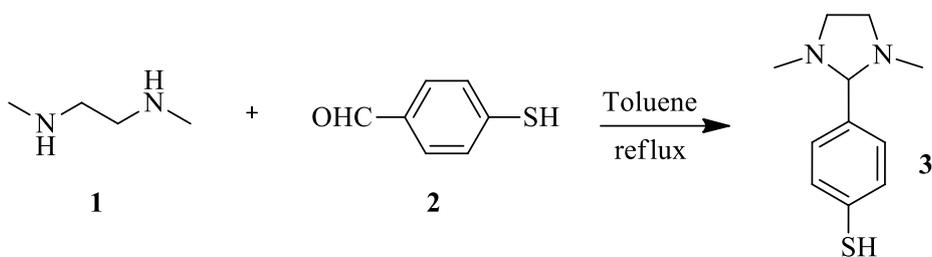


Схема 1. Синтез 1,3-диметил-2-(4-меркаптофенил)имидазолидина 3

Согласно результатам гравиметрических испытаний, представленных в табл. 1. 1,3-Диметил-2-(4-меркаптофенил)имидазолидин демонстрирует различный защитный эффект. Видно, что при повышении концентрации кислоты увеличивается и защитное действие. Наилучший результат наблюдался в 5М НСl и составил 88,1%. Кроме того, полученный ингибирующий эффект также связан с наличием в структуре 1,3-диметилимидазолидина тиольной группы, которая значительно увеличивает ингибирующую активность за счет лучшей адсорбции на поверхности металла.

Таблица 1

Основные показатели коррозии Ст3 в растворе 1М и 5М НСl в присутствии ингибитора 3

	К, г/см ² *ч	Z, %	У	П мм/год
1М НСl (100 мг/л)	0,303	86,6	7,4	2,5
5М НСl (100 мг/л)	1,900	88,1	8,4	2,1

1,3-Диметил-2-(4-меркаптофенил)имидазолидин. Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.42 – 7.32 (м, 2H), 7.30 – 7.21 (м, 2H), 3.41 – 3.36 (м, 2H), 3.28 – 3.20 (м, 2H), 2.57 – 2.46 (м, 6H), 2.22 – 2.14 (м, 6H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 138.83, 137.22, 129.65, 126.84, 92.30, 53.63, 39.72, 16.19.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проекты № 0750-2020-0022), Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Stewart M. G., Wang X., Nguyen M. N. Climate change adaptation for corrosion control of concrete infrastructure. Structural Safety. – 2012. – Vol. 35. – P. 29–39. doi:org/10.1016/j.strusafe.2011.10.00].
2. Quraishi M. A., Chauhan D. S., Saji V. S. Heterocyclic biomolecules as green corrosion inhibitors // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 341. – P. 117265. doi:org/10.1016/j.mol-liq.2021.117265.
3. Schmitt G. Application of inhibitors for acid media: report prepared for the European federation of corrosion working party on inhibitors // British Corrosion Journal. –1984. – Vol. 19. – P. 165–176. doi:org/10.1179/000705984798273100.
4. Deepa P., Padmalatha R. Corrosion behaviour of 6063 aluminium alloy in acidic and in alkaline media // Arabian Journal of Chememistry. – 2017. – Vol. 10. – P. 2234–2244. doi:org/10.1179/000705984798273100.
5. Aramaki K. Effects of organic inhibitors on corrosion of zinc in an aerated 0.5 M NaCl solution // Corrosion Science. – 2001. – Vol. 43. – P. 1985–2000. doi:org/10.1016/S0010-938X(00)00174-8.

6. Daoud D., Douadi T., Hamani H., Chafaa S., Al-Noaimi M. Corrosion inhibition of mild steel by two new S-heterocyclic compounds in 1 M HCl: Experimental and computational study // Corrosion Science. – 2015. – Vol. 94. – P. 21–37. doi:org/10.1016/j.corsci.2015.01.025.
7. Goulart C.M., Esteves-Souza A., Martinez-Huitle C.A., Rodrigues C.J.F., Maciel M.A.M., Echevarria A. Experimental and theoretical evaluation of semicarbazones and thiosemicarbazones as organic corrosion inhibitors // Corrosion Science. – 2013. – 67. – P. 281–291. doi:org/10.1016/j.corsci.2012.10.029.
8. Haleem, S.M., Abd El., Wanees S., Abd El., Farouk E.E., Abd El Aal A. Factors affecting the corrosion behaviour of aluminium in acid solutions. I. Nitrogen and/or sulphur-containing organic compounds as corrosion inhibitors for Al in HCl solutions // Corrosion Science. - 2013. – Vol. 68. – P. 1–13. doi:org/10.1016/j.corsci.2012.03.021.
9. Doner A., Şahin E.A., Kardaş G., Serinda O. Investigation of corrosion inhibition effect of 3-[(2-hydroxy-benzylidene)-amino]-2-thioxo-thiazolidin-4-one on corrosion of mild steel in the acidic medium // Corrosion Science. – 2013. – Vol. 66. – P. 278–284. doi:org/10.1016/j.corsci.2012.09.030.
10. Ramkumar S., Nalini D., Quraishi M.A., Ebenso E.E., Verma C. Anti-corrosive property of bioinspired environmental benign imidazole and isoxazolineheterocyclics: A cumulative studies of experimental and DFT methods // Journal of Heterocyclic Chememistry. – 2020. – Vol. 57. – P. 103–119. doi:org/10.1002/jhet.3752.
11. Singh A., Ansari K.R., Yuanhua L., Quraishi M.A., Lgaz H., Chung I-M. Corrosion inhibition performance of imidazolidine derivatives for J55 pipeline steel in acidic oilfield formation water: Electrochemical, surface and theoretical studies // Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. – 2019. – Vol. 95. – P. 341–356. doi:org/10.1016/j.jtice.2018.07.030.

Об авторах

Бакиев Артур Наилевич

канд. хим. наук, старший научный сотрудник,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
artur.bakiev_91@mail.ru

Плотникова Мария Дмитриевна

канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
plotnikova-md@mail.ru

About the authors

Arthur N. Bakiev

Candidate of chemical sciences, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
artur.bakiev_91@mail.ru

Maria D. Plotnikova

Candidate of chemical sciences, Docent,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
plotnikova-md@gmail.ru

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В СИНТЕЗЕ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОТИАЗОЛОВ

Батуев Р.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

В последние годы в области органической химии активно ведется работа по разработке новых методов синтеза замещённых гетероциклических соединений, включая изотиазолы. Эти соединения обладают широким спектром биологической активности. В обзоре обобщены данные по методам синтеза 3,5-дизамещённых изотиазолов, которые описаны в литературе начиная с 2020 г.

Ключевые слова: 3,5-дизамещённые изотиазолы, гетероциклические соединения, циклизация.

RECENT ADVANCES IN THE SYNTHESIS OF 3,5-DISUBSTITUTED ISOTHAZOLES

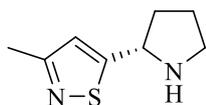
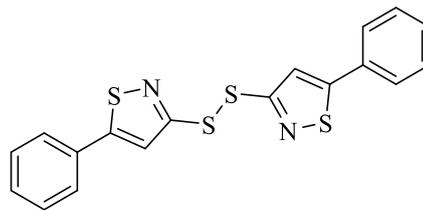
R.V. Batuev

Perm State University, Perm, Russia

In recent years, the field of organic chemistry has been actively working on developing new methods for the synthesis of substituted heterocyclic compounds, including isothiazoles. These compounds have a wide range of biological activity. This review summarizes the synthesis methods for 3,5-disubstituted isothiazoles that have been described in the literature since 2020.

Key words: 3,5-disubstituted isothiazoles, heterocyclic compounds, cyclization.

В последние десятилетия в области органической химии активно ведутся исследования и разработки новых методов синтеза замещённых гетероциклических соединений, включая изотиазолы. Эти соединения обладают широким спектром биологической активности. В частности, были обнаружены соединения, обладающие антиполиовирусным [1], противовоспалительным, противосудорожным и противотромбическим действиями [2, 3]. Кроме того, были описаны производные, которые могут быть использованы для терапии рака [4], диабета [5], подавления вируса герпеса [6], а также лечения болезней Паркинсона [7] и Альцгеймера [8]. Одним из интересных представителей данного класса соединений являются 3,5-дизамещённые изотиазолы. Например, 3-метил-5-(2(*S*)-пирролидинил)изотиазол представляет собой селективный и сильнодействующий агонист нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и поэтому может быть использован в лечении когнитивных, неврологических и психических расстройств, таких как деменция и тревожность [8]. Другим примером является 5,5'-дифенил-3,3'-диизотиазолдисульфид, который продемонстрировал значительную ингибирующую активность против полиомиелита (Схема 1 [9]). В последние годы активно разрабатываются новые методы синтеза 3,5-дизамещённых изотиазолов и в данной работе будут рассмотрены актуальные работы, посвященные данной теме.

3-метил-5-(2(*S*)-пирролидинил)изотиазол

5,5'-дифенил-3,3'-диизотиазолдисульфид

Схема 1

Одним из способов получения 3,5-дизамещенных изотиазолов является двухступенчатая реакция тионирования и окисления 4-амино-бут-3-ен-2-онов в мягких условиях. На первой стадии (*Z*)-4-амино-4-(фуран-2-ил)бут-3-ен-2-он **1** реагирует с P₂S₅, образуя соответствующий тиокетон, который во второй стадии подвергается окислению H₂O₂ в метил-*трет*-бутиловом эфире. В результате был получен 3-(фуран-2-ил)-5-метилизотиазол **2** (Схема 2 [10]).

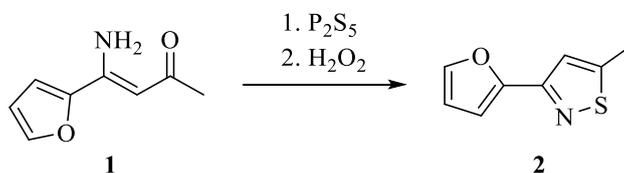


Схема 2

Ещё один метод синтеза 3,5-дизамещенных изотиазолов предполагает использование реакции Торпа, в ходе которой происходит самоконденсация нитрила **3** с ацетонитрилом в присутствии *трет*-бутилоксида калия. Полученный енамин **4** затем обрабатывается NaHS в смеси пиридина и диметилформаида при высокой температуре. Окисление образующегося тиокетона **5** раствором H₂O₂ в метаноле приводит к получению целевых 5-аминоизотиазолов **6** (Схема 3 [11]).

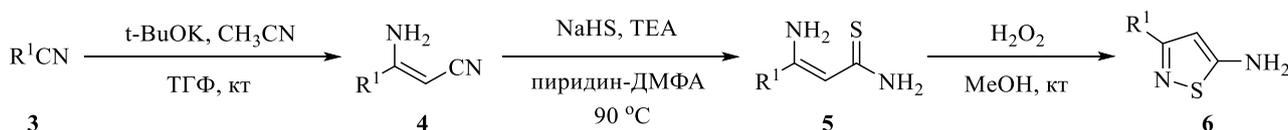


Схема 3

В работе [12] был предложен интересный способ получения 3,5-дизамещенных изотиазолов путем трехкомпонентной реакции алкинонов **7** и комбинации EtOCS₂K с NH₄I (Схема 4). В ходе реакции, проходящей в условиях, не требующих использования переходных металлов, образуется ряд изотиазолов **8** за счет эффективного образования связей C-N, N-S и C-S. Этот процесс осуществляется через последовательные региоселективные каскадные реакции гидроаминирования, тиокарбонилирования и внутримолекулярной циклизации.

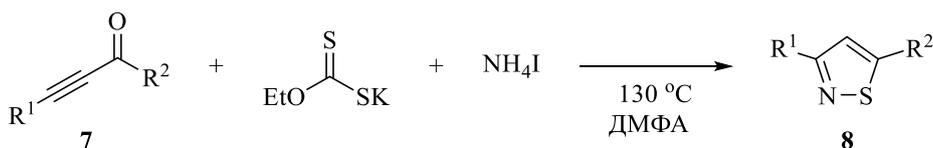


Схема 4

Также был разработан метод синтеза изотиазолов посредством циклизации алкиниловых оксимов [13]. Взаимодействие 1,3-дизамещенных проп-2-ин-1-он *O*-метилоксимов **9** с Na₂S в условиях основного катализатора при 90 °C приводит к образованию соответствующих 3,5-дизамещенных изотиазолов **10** (

Схема 5. Преимуществом подхода является одностадийное протекание реакции с использованием доступного Na₂S в качестве источника серы и NaHCO₃ в качестве основания.

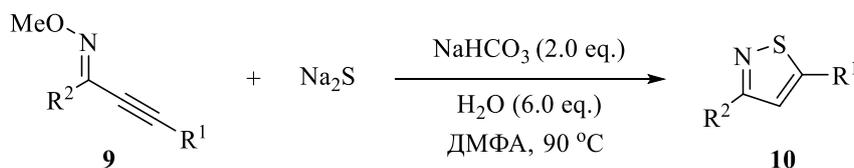


Схема 5

Предложен новый подход к синтезу 3,5-замещённых изотиазолов, в котором осуществляется реакция ацетофенонов **11**, дитиоэфиров **12** и ацетата аммония без применения переходных металлов и катализаторов [14]. Предложенный механизм включает образование промежуточного имина с последующей внутримолекулярной циклизацией и окислением воздухом, что приводит к формированию целевого соединения **14** (

Схема 6.

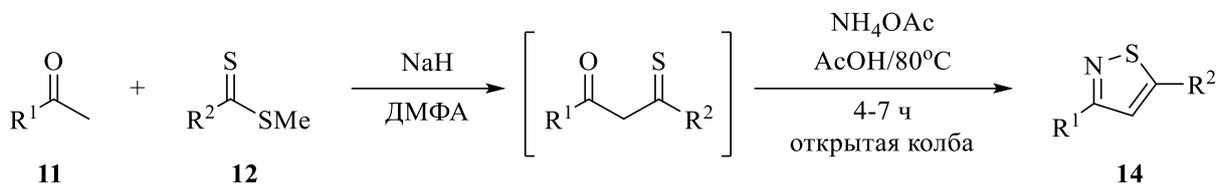


Схема 6

Таким образом, в данном обзоре мы обобщили научные исследования, посвящённые методам синтеза 3,5-дизамещённых изотиазолов. Поскольку эти соединения представляют особый интерес для учёных с точки зрения их полезных биологических свойств, в настоящее время активно разрабатываются новые методы и подходы к синтезу данных молекул.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (#0750-2020-0022).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Antipoliavirus activity and mechanism of action of 3-methylthio-5-phenyl-4-isothiazolecarbonitrile / A. Garozzo, A. Stivala, G. Tempera, A. Castro // *Antiviral Research.* – 2010. – Т. 88, №3. – Р. 325–328.
2. Патент №5,411,977 US. Substituted 2,5-diaryl-4-isothiazolin-3-ones as antiinflammatory and antithrombotic agents: №40,771: заявл. 31.03.1993: опубл. 02.05.1995 / Petraitis J.J., Sherk S.R.; Du Pont Merck Pharma. – 13 с.
3. Патент №5,378,729 US. Amino acid derivative anticonvulsant: №710,610: заявл. 04.06.1991: опубл. 03.01.1995 / Kohn H.L., Watson D.; Res Corp Technologies Inc. – 49 с.
4. Facile Synthesis of Novel 3-(4-phenylisothiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one Derivatives as Potential Anticancer Agents / S.R. Ambati, S. Gudala, A. Sharma [и др.] // *J. Heterocyclic Chem.* – 2017. – Т. 54, №4. – Р. 2333–2341.
5. Discovery of an Isothiazole-Based Phenylpropanoic Acid GPR120 Agonist as a Development Candidate for Type 2 Diabetes / X. Zhang, C. Cai, Z. Sui [и др.] // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Т. 8, №9. – Р. 947–952.
6. Патент № 20130009216 KR. Pharmaceutical Anti-Herpesviral Composition Comprising Compound With the Inhibitory Activity of Herpesviral Alkaline Exonuclease: № 20110070146: заявл. 14.07.2011: опубл. 23.01.2013 / Song M.J., Cho J.H., Park J.E., [и др.]; Univ Korea Res & Bus Found, Korea Res Inst Chem Tech. – 30 с.
7. Isothiazole and isoxazole fused pyrimidones as PDE7 inhibitors: SAR and pharmacokinetic evaluation / A. Banerjee, P. S. Yadav, M. Bajpai [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Т. 22, №9. – Р. 3223–3228.
8. Патент №5,409,946 US. Isoxazole, isothiazole and pyrazole compounds that enhance cognitive function: №118,079: заявл. 08.09.1993: опубл. 25.04.1995 / David S. G., George M.C., Jr. Stephen P.A.; Abbott Lab. – 40 с.

9. In vitro antiviral activity of four isothiazole derivatives against poliovirus type 1 / M.R. Pinizzotto, A. Garozzo, F. Guerrera [и др.] // *Antiviral Res.* – 1992. – Т. 19, №1. – P. 29–41.
10. Патент №206357 WO. И4i1 Inhibitors and Methods of Use: №021561: заявл. 27.03.2024; опубл. 03.10.2024 / Candito D.A, Donofrio A., Ferguson li R.D., [и др.]; Merck Sharp & Dohme Llc. – 336 с.
11. Atropenantioselective Arylation of 5-Amino-Isothiazoles with Methyl p-Quinone Carboxylate / Y. Yan, M. Li, Q. Shi [и др.] // *Asian J. Org. Chem.* – 2023. – Т. 12, №1. – P. e202200578.
12. Transition Metal-Free Synthesis of Substituted Isothiazoles via Three-Component Annulation of Alkynones, Xanthate and NH4I / J. Li, J. Li, X. Ji [и др.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2021. – Т. 363, №4. – P. 1059–1068.
13. Synthesis of Isoselenazoles and Isothiazoles from Demethoxylative Cycloaddition of Alkynyl Oxime Ethers / Z.-Z. Zhang, R. Chen, X.-H. Zhang, X.-G. Zhang // *J. Org. Chem.* – 2021. – Т. 83, №1. – P. 632–642.
14. A novel and facile synthesis of 3,5-Disubstituted isothiozoles under metal free conditions using acetophenones and dithioesters / C. Nagaraju, S. H. Ashok, S. Shamanth [и др.] // *Synthetic Communications.* – 2020. – Т. 50, №17. – P. 2647–2654.

Об авторе

Батуев Роман Владиславович

магистрант, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
batuev@psu.ru

About the author

Roman V. Batuev

Master's student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
batuev@psu.ru

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АЗОТА В ЛИСТОВОМ ОПАДЕ В ПРОЦЕССЕ ЕГО РАЗЛОЖЕНИЯ

Виноградов А.М., Васянин А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается адаптация и апробация метода Кьельдаля для исследования содержания азота в листовом опаде берёзы повислой на разных стадиях разложения, а также результаты исследования листового опада.

Ключевые слова: листовой опад, разложение листового опада, азот, метод Кьельдаля.

CHANGE IN THE NITROGEN CONTENT OF LEAF LITTER DURING ITS DECOMPOSITION

A.M. Vinogradov, A.N. Vasyanin

Perm State University, Perm, Russia

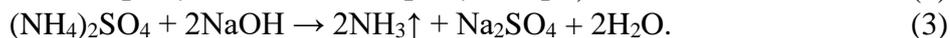
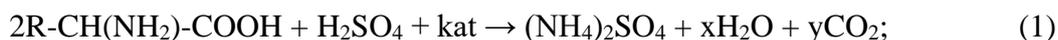
The adaptation and testing of the Kjeldahl method for studying the nitrogen content in the leaf litter of silver birch at different stages of decomposition, and the results of the study of leaf litter, are described.

Key words: leaf litter, leaf litter decomposition, nitrogen, Kjeldahl method.

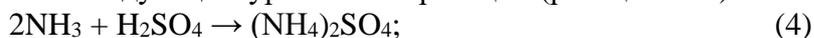
Разложение растительного опада является фундаментальным экосистемным процессом в лесах, который поддерживает почвенные пищевые сети. В настоящее время состав разлагающегося опада, превращение отдельных химических соединений и содержание отдельных макроэлементов исследованы мало [1, 2].

Стандартным методом определения содержания азота в различных объектах является метод Кьельдаля и его модификации. Мы решили адаптировать данный метод для листового опада и провести апробацию на наших объектах исследования – листовом опаде берёзы повислой на разных стадиях разложения [3].

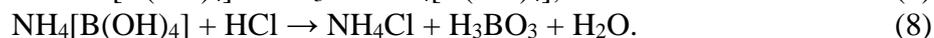
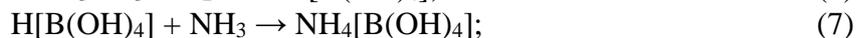
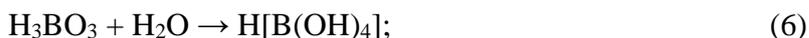
Исследование проводилось методом Кьельдаля с прямым и обратным титриметрическим окончанием. Модификации с титриметрическим окончанием включают в себя пять этапов: разложение пробы в кипящей серной кислоте в присутствии катализатора (реакция 1), нейтрализация избытка серной кислоты (реакция 2), выделение свободного аммиака (реакция 3), его перегонка и непосредственно титриметрическое определение.



На этапах перегонки и титриметрического определения при прямом и обратном титровании используют разные реагенты, поэтому отличаются и реакции. Таким образом, в случае использования модификации с обратным титриметрическим окончанием перегонка и титриметрическое определение протекает по следующим уравнениям реакций (реакции 4–5):



А в случае использования модификации с прямым титриметрическим окончанием по следующим уравнениям реакций (реакции 6–8):



Прямое титрование проводили с использованием смешанного индикатора (метилловый красный и метиленовый голубой, переход окраски от зелёного к серо-фиолетовому), обратное – с метиловым оранжевым (от красного к жёлтому). Переход окраски при использовании смешанного индикатора в прямом титровании фиксируется четче, в связи с чем данный вид титрования стал более предпочтительным.

Для адаптации методики использовали следующие модельные объекты: оксалат аммония (х.ч.), глицин (х.ч), молоко (пастеризованное, жирность 3,2%, производитель Молкомбинат Кунгурский АО), листовой опад берёзы повислой (*Betula pendula*) до начала его разложения. Определение оптимальных условий минерализации производили на образцах молока и листового опада, добиваясь получения прозрачного минерализата. Оптимальными оказались следующие условия минерализации: объём концентрированной серной кислоты – 20 мл, катализаторы – смесь K_2SO_4 (10 г), CuSO_4 и $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (по 0,05 г), температура 350–400°C, время минерализации 50–60 минут. Оптимизацию этапа отгонки аммиака производили по навеске оксалата аммония. Оценку правильности методики в целом производили по навеске глицина, повторяемости – по навескам листового опада.

Результаты эксперимента на модельных объектах приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты экспериментов по адаптации и апробации всех этапов методики определения содержания азота стандартным методом Кьельдаля с обратным титриметрическим окончанием на глицине, молоке, листовом опаде и оксалате аммония

Объект	$X_{\text{cp}} \pm \Delta X_{\text{cp}}, \% (n = 3)$	$X_{\text{теор}}, \%$
Глицин	$18,25 \pm 0,81$	18,65
Молоко	$0,46 \pm 0,05$	-
Листовой опад	$0,56 \pm 0,07$	-
Оксалат аммония	$22,05 \pm 0,86$	22,58

Из представленных результатов видно, что теоретические значения содержания азота в стандартных образцах глицина и оксалата аммония входят в доверительный интервал, установленный экспериментальным путём, что свидетельствует о правильности методики.

В таблице 2 представлены для сравнения результаты определения содержания азота в листовом опаде берёзы повислой до начала его разложения, полученные прямым и обратным титрованием. Как видно из представленных данных, оба метода дают идентичные результаты.

Таблица 2

Сравнение результатов определения содержания азота в листовом опаде, полученных обработкой методики с обратным титриметрическим окончанием и исследованием опада методикой с прямым титриметрическим окончанием

Методика	$\bar{X} \pm \Delta X, \%$
Обратное титрование	$0,56 \pm 0,07 (n = 3)$
Прямое титрование	$0,58 \pm 0,13 (n = 2)$

Исследование листового опада берёзы повислой (*Betula pendula*) проводили по два раза для каждой из стадий разложения по двум методикам: стандартным методом Кьельдаля с обратным титриметрическим окончанием (методика №1) и с прямым титриметрическим окончанием (методика №2). Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты исследования листового опада берёзы повислой на разных стадиях его разложения двумя разными методиками

Стадия разложения опада	0 дней	50 дней	200 дней	300 дней	400 дней
$\bar{X} \pm \Delta X, \%$ (методика №1)	0,55 ± 0,19	0,69 ± 0,38	0,74 ± 0,19	0,75 ± 0,13	0,97 ± 0,32
$\bar{X} \pm \Delta X, \%$ (методика №2)	0,58 ± 0,13	0,67 ± 0,57	0,79 ± 0,25	0,79 ± 0,06	1,06 ± 0,64

Таким образом в ходе исследования была метод Кьельдаля для определения содержания азота с прямым и обратным титриметрическим окончанием адаптирован для образцов листового опада. Правильность методики подтверждена исследованием стандартных образцов. Методика потенциально позволяет определять содержание азота в пробе от 0,14% (при массе образца 1 г). Прямое и обратное титриметрические определения дают статистически идентичные результаты.

Также с помощью адаптированной методики Кьельдаля получены результаты содержания азота для образцов листового опада разных стадий разложения, лежащие в интервале от 0,55% до 1,06%. По мере разложения листового опада процентное содержание азота в нём нелинейно увеличивается.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Bärlocher F., Gessner M.O., Garca M.O.S. Methods to study litter decomposition. – Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2020. – P. 91–93.
2. Миков Е.А. Исследование состава органических соединений опада берёзы и осины в процессе его разложения в естественных условиях // Современные аспекты химии. – 2022. – С. 28.
3. Зауэр Е.А., Ершов А.Б. Современные анализаторы для определения азота методом Кьельдаля // Аналитика и контроль. 2019. №2. – Т. 23. – С. 168–192.

Об авторах

Виноградов Артем Максимович

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, hmelyovski.artt@gmail.com

Васянин Александр Николаевич

канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
avasyanin@gmail.com

About the authors

Artem M. Vinogradov

Student, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
hmelyovski.artt@gmail.com

Alexander N. Vasyanin

Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia,
avasyanin@gmail.com

КАТАЛИЗИРУЕМОЕ СОЛЯМИ МЕДИ(I) ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ 1,4-ПРИСОЕДИНЕНИЕ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЯРА К α,β – НЕНАСЫЩЕННЫМ ПРОИЗВОДНЫМ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Гейн В.С., Цыкова Е.В., Рябов Е.С.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описываются реакции, катализируемые солями меди(I), ассиметричного сопряженного 1,4-присоединения реактивов Гриньяра к α,β – ненасыщенным производным карбоновых кислот.

Ключевые слова: Медь, 1,4-присоединение, катализатор, реактив Гриньяра, эфиры.

COPPER CATALYZED ENANTIOSELECTIVE 1,4-ADDITION OF GRIGNARD REAGENTS TO α,β -UNSATURATED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

V.S. Gein, E.V. Tsykova, E.S. Ryabov

PermStateUniversity, Perm, Russia

Reactions catalyzed by copper(I) salts, asymmetric conjugated 1,4-addition of Grignard reagents to α,β -unsaturated carboxylic acid derivatives are described.

Keywords: Copper, 1,4-addition, catalyst, Grignard reagent, esters.

Медно-катализируемые реакции 1,4-сопряженного присоединения к акцепторам Михаэля активно используется в современном органическом синтезе. Еще в 1941 г. Хараш сообщил о катализируемом солями меди сопряженном присоединении реактива Гриньяра к производному циклогексенона, с получением 1,4-аддукта и полным отсутствием 1,2-аддукта в реакционной смеси [1]. Возможность создания синтетического метода для осуществления 1,4 – присоединения к акцепторам Михаэля вызвало неподдельный интерес. Далее Генри Гилманом был впервые получен диметилкупрат литий, приготовленный из метиллития и йодида меди [2]. Диметилкупрат литий также проявил себя, как прекрасный нуклеофил для сопряженного присоединения по двойной связи к акцептору Михаэля. В дальнейшем на протяжении больше полувека сопряженное 1,4-присоединение литий – и магнийорганических реагентов к α,β – непредельным соединениям, катализируемых солями меди, является одной из основных универсальных реакций создания связи углерод – углерод.

Промежуточным соединением, получающимся в результате добавления литий- или магнийорганического соединения к солям одновалентной меди, является медьорганический реагент, который и атакует акцептор Михаэля по двойной сопряженной связи. Большая роль медьорганических соединений в процессах синтеза, которые включают реакции образования С-С связей, связана с низким ионным характером связи медь-углерод, а также низким окислительным потенциалом, разделяющим ионы меди(I) и меди(II) (0,15В) [3]. Медьорганические реагенты имеют особенное отличие от литийорганических реагентов и реагентов Гриньяра, а именно легкость, с которой происходит присоединение по 1,4 и нежелание реагировать по карбонильной группе. Таким образом, медьорганические реагенты являются реакционноспособными нуклефилами в реакциях, в которых участвуют ненасыщенные карбонильные соединения, что делает их очень важными реагентами для селективного создания С-С связи [3].

Асимметричное сопряженное 1,4-присоединение реактивов Гриньяра, катализируемое солями меди(I), к α,β – производным карбоновых кислот является предметом активного изучения в последние годы. Так как эфиры карбоновых кислот являются строительными блоками для получения сложных природных биологически активных молекул, содержащих в своей структуре хиральные центры, то разработка методов усложнения углеродного скелета за меньшее количество стадий и с высокой диа- и стереоселективностью является актуальной задачей современной органической химии [4–7].

Подбор каталитической системы, а именно необходимой соли меди(I) и хирального лиганда играет ключевую роль в получении искомого продукта 1,4-присоединения. Так, каталитическая система на основе соли меди $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ и хирального лиганда (R,S) Josiphos весьма успешно показала себя при присоединении реактивов Гриньяра к метилкротонату, а также другим сложным эфирам [8]. Метод имеет серьезное практическое ограничение, связанное с очень низкой конверсией присоединения менее активного MeMgBr к субстрату [8].

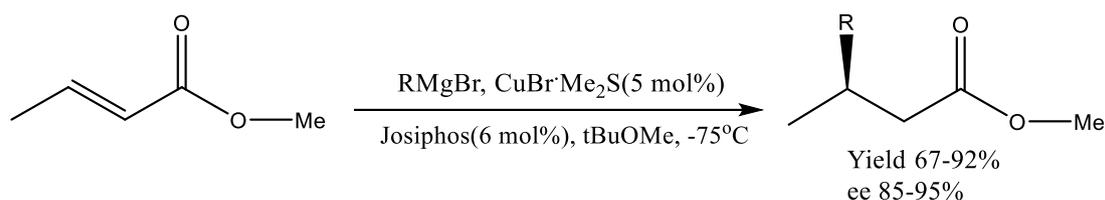


Схема 1

Каталитическая система, включающая в себя йодид меди(I) и хиральный лиганд Tol-BINAP, разработанная Тек-Пенг Лохом и Шунь-И Ваном, улучшила показатели выхода продукта в отношении присоединения MeMgBr различным эфирам, что позволила осуществить полный синтез сифонариенала и сифонариенона, морского природного продукта, с высокой диа- и стереоселективностью [9, 10].

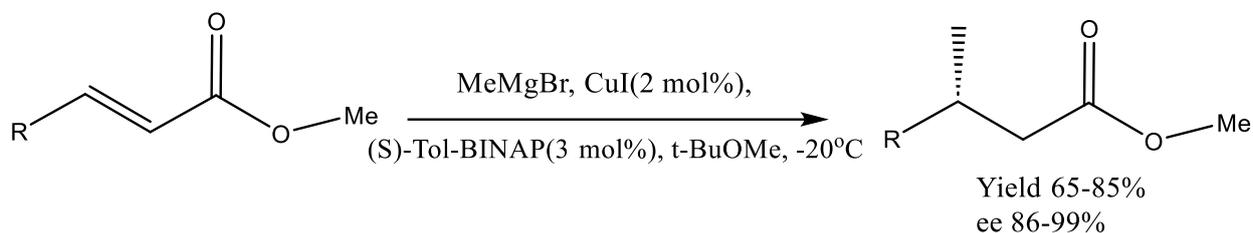


Схема 2

Несмотря на этот прогресс, по-прежнему отсутствует эффективный катализатор для добавления MeMgBr к α,β -ненасыщенным эфирам. Это препятствует введению одного из наиболее распространенных и ценных структурных компонентов в биологически значимых соединениях, таких как полидеоксипропионатные цепи [11]. Для решения проблемы группой Феринга было предложено 1,4-присоединение MeMgBr к более реакционноспособным тиоэфирам, используя каталитическую систему $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2/\text{Josiphos}$, что привело к значительному росту конверсии, а также энантиоселективности для неароматических субстратов [11]. Этим же методом группа Феринга на первой стадии осуществила 1,4-присоединение MeMgBr при полном синтезе фазеолиновой кислоты, выделенной из гриба *Masophomina phasolina* [12]. Данный метод позволил осуществить асимметрический полный синтез (-)лардолура, феромона клеща *Lardogluphus konoi* [11].

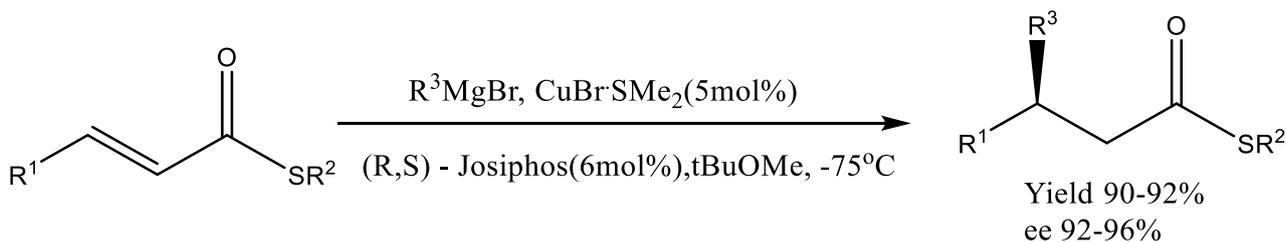


Схема 3

Теми же авторами была опробована каталитическая система CuI/Tol-BINAP для того, чтобы расширить методологию на менее реакционноспособные реактивы Гриньяра. Полученные 1,4-производные были выделены с высокими выходами и энантиоселективностью от умеренной до превосходной [13]. Данный метод, например, содержится в полном синтезе (-)-ментлактона, осуществленном Родериком В. Бейтсом и С. Шридхаром [14].

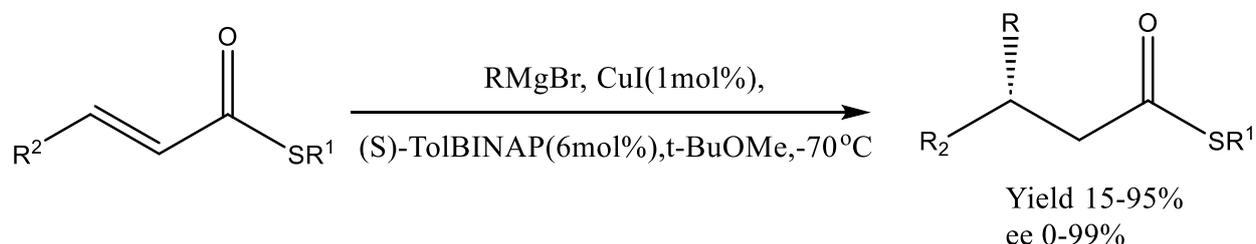


Схема 4

Эта же каталитическая система CuI/Tol-BINAP была также использована для сопряженного присоединения реактива Гриньяра к 4-хлор- α,β -ненасыщенному тиоэфиру. Интерес представляет тот факт, что наличие атома хлора в молекуле позволило провести внутримолекулярное замещение с получением ценных транс-1-алкил-2-замещенных циклопропанов [15].

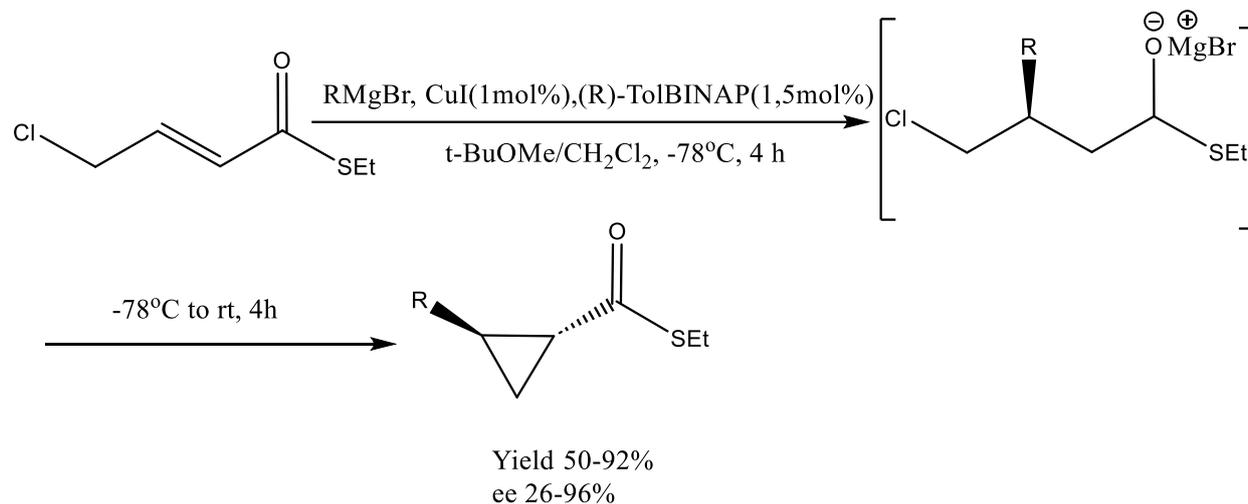


Схема 5

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Библиографический список

1. Kharasch M. S., Tawn P. O. Factors Determining the Course and Mechanisms of Grignard Reactions. 11. The Effect of Metallic Compounds on the Reaction between Isophorone and Methylmagnesium Bromide // Journal of the American Chemical Society. – 1941. – Vol. 63. – Iss. 7. – P. 2308–2315.
2. Gilman G., Jones R.G., Woods L.A. The Preparation of Methylcopper and some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds // The Journal of Organic Chemistry. – 1952. – Vol. 17. – Iss. 12. – P. 1630–1634.
3. Heaney H., Christie S. Organometallic complex of copper // Science of Synthesis. – 2003. – Vol. 3. – P. 518.

4. Oppolzer W., Stevenson T. Asymmetric additions of 1-alkenylcopper reagents to chiral enoates: Enantioselective synthesis of california red scale pheromone // *Tetrahedron Letters*. – 1986. – Vol. 27. – Iss. 10. – P. 1139–1140.
5. Fang C., Ogawa T., Suemune H., Sakai K. Asymmetric conjugate addition of organometallic reagents to chiral α , β -unsaturated esters // *Tetrahedron Letters*. – 1991. – Vol. 2. – Iss. 5. – P. 389–398.
6. Alexakis A., Sedrani R., Mangeney P., Normant J.F. Diastereoselective conjugate addition with acetals, oxazolidines and imidazolidines as chiral auxiliaries // *Tetrahedron Letters*. – 1988. – Vol. 29. – Iss. 35. – P. 4411–4414.
7. Xu F., Tillyer R.D., Tschaen D.M., Grabowski E.J., Reider P.J. Enantioselective 1,4-addition aryllithium reagents to α,β -unsaturated tert-butyl esters in the presence of chiral additives // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9. – Iss. 10. – P. 1651–1655.
8. López F., Harutyunyan S.R., Meetsma A., Minnaard A.J., Feringa B.L. Copper-Catalyzed Enantioselective Conjugate Addition of Grignard Reagents to α,β -Unsaturated Esters // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – Vol. 44. – Iss. 18. – P. 2752–2756.
9. Wang S.-Y., Ji S.-J., Loh T.-P. Cu(I) Tol-BINAP-catalyzed enantioselective Michael reactions of Grignard reagents and unsaturated esters // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007. – Vol. 129. – Iss. 2. – P. 276–277.
10. Lum T.-K., Wang S.-Y., Loh T.-P. A Highly Catalytic Asymmetric Conjugate Addition: Synthesis of the C14–C20 Fragment of Antibiotic TMC-151A, Siphonarienal and Siphonarienone // *Organic Letters*. – 2008. – Vol. 10. – Iss. 5. – P. 761–764.
11. Mazery R.D., Pullez M., López F., Harutyunyan S.R., Minnaard A.J., Feringa B.L. An Iterative Catalytic Route to Enantiopure Deoxypropionate Subunits: Asymmetric Conjugate Addition Grignard Reagents to α,β -Unsaturated Thioesters // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – Vol. 127. – Iss. 28. – P. 9966–9967.
12. Harutyunyan S.R., Hartog T.d., Geurts K., Minnaard A.J., Feringa B.L. Catalytic Asymmetric Conjugate and Allylic Alkylation with Grignard Reagents // *Chemical Reviews*. – 2008. – Vol. 108. – Iss.8. – P. 2824–2852
13. Ruiz. B.M., Geurts K., et al., Highly versatile enantioselective conjugate addition of Grignard reagents to α,β -unsaturated thioesters // *Organic Letters*. – 2007. – Vol. 9. – Iss. 24. – P. 5123–5126.
14. Bates R.W., Sridhar S. A Synthesis of (-)-Mintlactone // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 73. – Iss. 20. – P. 8104–8105.
15. Hartog. T.d., Rudolph A., Macia B., Minnaard A.J., Feringa B.L. Copper-Catalyzed Enantioselective Synthesis trans-1-Alkyl-2-substituted Cyclopropanes via Tandem Conjugate Addition–Intramolecular Enolate Trapping // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – Vol. 132. – Iss. 41. – P. 14349–14351.

Об авторах

Гейн Владимир Сергеевич

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
vovagein@gmail.com

Цыкова Елена Владимировна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
tsykova.elena@mail.ru

Рябов Егор Сергеевич
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
ryabov@psu.ru

Abouttheauthors

Vladimir S. Gein
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
vovagein@gmail.com

Elena V. Tsykova
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
tsykova.elena@mail.ru

Egor S. Ryabov
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
ryabov@psu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ ПУПАВКИ КРАСИЛЬНОЙ

Гилева А.А.¹, Касьянов З.В.²

¹Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава РФ, Пермь, Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Проведено краткое исследование качественного и количественного состава аминокислот в траве пупавки красильной.

Ключевые слова: пупавка (кота) красильная, *Cota (Anthemis) tinctoria*, аминокислотный состав, хроматографическое исследование.

YELLOW CHAMOMILE AMINO ACID CONTENT RESEARCH

A.A. Gileva¹, Z.V. Kasyanov²

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Perm State University, Perm, Russia

The short research of qualitative and quantitative composition of amino acids in herb of yellow chamomile is conducted.

Key words: yellow chamomile, *Cota (Anthemis) tinctoria*, amino acid composition, chromatographic study.

Поиск новых эффективных лекарственных средств, в том числе растительного происхождения, – важная задача фармацевтической науки.

Кота красильная (пупавка красильная) *Cota tinctoria* (L.) J. Gay (*Anthemis tinctoria*) – перспективное растение народной медицины, применяемое как мочегонное, желчегонное, потогонное, кровоостанавливающее и другие средства [1].

Среди подтвержденных экспериментально фармакологических эффектов есть данные об анальгетической активности водного извлечения [2], высокой активности эфирного масла против *Mycobacterium smegmatis*, ацетонитрилового экстракта против *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* [3], упоминания о потенциальной противораковой активности спиртоводного извлечения [4] и некоторые другие.

Одной из важных и широко применяемых групп биологически активных соединений являются аминокислоты, которые по данным различных исследований обладают анальгетической, ранозаживляющей и другими активностями [5], поэтому изучение данной группы веществ, входящих в состав сырья коты (пупавки) красильной, является актуальным.

Задача настоящей работы – проведение качественного и количественного определения аминокислот в образце травы пупавки красильной.

Материалы и методы

Образец травы пупавки красильной был заготовлен в период цветения в июле 2024 г. в окрестностях г. Перми (д. Васильевка). Сырье представляет собой верхние листовые растения длиной до 20 см. Заготовку, сушку и хранение сырья проводили в соответствии с общими требованиями и рекомендациями.

Для проведения качественных реакций и хроматографического анализа использовали водное и спиртоводное 70% извлечения, которые получали по следующей методике. Точную навеску около 5,0 воздушно-сухого измельченного до 2 мм сырья заливали 50 мл экстрагента и нагревали на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 30 минут. Извлечение фильтровали, сырье вновь заливали 50 мл экстрагента, и операцию повторяли еще дважды. Извлечения, полученные после экстракции, объединяли, упаривали под вакуумом и доводили до 25,0 мл.

Обнаружение аминокислот проводили в извлечениях с помощью нингидриновой реакции и хроматографически.

При проведении предварительного анализа смешивали равные объемы исследуемых извлечений и 0,1% раствор свежеприготовленного раствора нингидрина и осторожно нагревали.

Кроме того, для подтверждения содержания свободных аминокислот по 0,01 мл водного извлечения хроматографировали на пластинке «Сорбфил» в системе растворителей н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2) параллельно со стандартами. Хроматограммы высушивали, обрабатывали 0,2% спиртовым раствором нингидрина и помещали в сушильный шкаф на 5 минут при температуре 100–105°C.

Качественное и количественное определение аминокислот проводили на аминокислотном анализаторе марки LC 20 Prominence фирмы SHIMADZU. Содержание аминокислот устанавливали по площади пиков удерживания идентифицированных аминокислот и выражали в мг%.

Приготовление пробы: отбирали аликвоту водного и спиртоводного извлечения в количестве 0,1 мл. Пробу высушивали под вакуумом при нагревании при 60°C. К высушенным аликвотам добавляли 0,35 мл раствора фенилизотиоционата в изопропанол (фенилизотиоционат способствует объединению аминокислот в комплексы и впоследствии их обнаружению), перемешивали и добавляли 0,05 мл дистиллированной воды. Выдерживали 20 минут при комнатной температуре и высушивали при тех же условиях. Сухой остаток растворяли в 1 мл дистиллированной воде и центрифугировали. Пробу вводили в хроматограф.

Перед анализом проводили градуировку хроматографа по градуировочным растворам в порядке возрастания массовой концентрации компонента.

Результаты и обсуждение

В реакции с нингидрином при охлаждении появлялось красно-фиолетовое окрашивание, что указывало на присутствие азотистых оснований (аминокислот) в сырье. При хроматографировании в тонком слое сорбента аминокислоты проявились в виде красновато-фиолетовых пятен с разным R_f . При определении качественного и количественного содержания аминокислот в водном извлечении травы пупавки красильной обнаружено 9 аминокислот (табл. 1). Из них 3 незаменимые – треонин, фенилаланин и лизин. Наибольшее содержание в извлечении наблюдалось у аминокислоты пролин, лизин, треонин.

Таблица 1

Результаты исследования аминокислотного состава водного извлечения коты (пупавки) красильной травы

№ п/п	Время удерживания	Концентрация	Единицы	Аминокислота
1.	6,142	0,461	мг%	Глутаминовая кислота
2.	7,049	0,011	мг%	Оксипролин
3.	10,503	0,064	мг%	Глицин
4.	14,267	0,367	мг%	Треонин
5.	14,514	0,102	мг%	Аланин
6.	15,565	0,405	мг%	Пролин
7.	18,376	0,081	мг%	Тирозин
8.	27,349	0,249	мг%	Фенилаланин
9.	30,433	0,377	мг%	Лизин
	Сумма	2,135	мг%	

При определении качественного и количественного содержания аминокислот в спиртовом извлечении из пупавки красильной травы обнаружено 7 аминокислот (табл. 2), суммарное содержание которых составило 4,947 мг%. Из них 2 незаменимые – фенилаланин и лизин.

В спиртовом извлечении наибольшее содержание в извлечении наблюдалось у аминокислот серин, фенилаланин и лизин. Причем суммарное и покомпонентное содержание аминокислот в 70% спиртовом извлечении значительно больше концентраций водного извлечения.

Таблица 2

Результаты исследования аминокислотного состава спиртового извлечения коты (пупавки) красильной травы

№ п/п	Время удерживания	Концентрация	Единицы	Аминокислота
1.	5,394	0,305	мг%	Аспарагиновая кислота
2.	9,153	1,696	мг%	Серин
3.	10,821	0,928	мг%	Глицин
4.	14,726	0,044	мг%	Аланин
5.	18,162	0,043	мг%	Тирозин
6.	26,912	1,002	мг%	Фенилаланин
7.	28,577	0,929	мг%	Лизин
	Сумма	4,947	мг%	

Полученные данные показывают, что изучаемый образец трава пупавки красильной содержит широкий спектр аминокислот, которые вносят свой вклад в биологическую активность извлечений.

Безусловно, для лучшего понимания влияния аминокислот на фармакологические эффекты, в том числе коты (пупавки) красильной необходимы дальнейшие исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Махлаюк В.П. Лекарственные растения в народной медицине. Изд. 2-е. Саратов: Приволж. кн. изд., 1967. 560 с.
2. Старикова А.Н., Рудакова И.П., Касьянов З.В. Изучение лекарственного потенциала пупавки красильной (*Anthemis tinctoria* L.) // Перспективы развития производства и применения иммунобиологических препаратов в XXI веке: мат-лы Всеросс. науч.-практ. конф., посвящ. 120-летию филиала АО «НПО «Микроген» в г. Пермь. Пермское Научно-производственное объединение «Биомед» 14–15 июня 2018 г. Пермь, 2018. С. 323–325.
3. Erik İ, Bozdağ G, Sener SÖ, Korkmaz B, Karaoğlu ŞA, Terzioğlu S, Yaylı N. Antimicrobial and lipase inhibition of essential oil and solvent extracts of *Cota tinctoria* var. *tinctoria* and characterization of the essential oil. *Turk J Chem.* 2022 Apr 14;46(4):1234-1244. doi: 10.55730/1300-0527.3430.
4. Shamloo S, Marandi SJ, Tajadod G, Majd A, Rahimi R. Cytotoxic effect of hydroalcoholic extract of *Cota tinctoria*(L.) J.Gay on AGS and Hep-G2 cancer cell lines. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat.* 21(1): 108-122 (2022). <https://doi.org/10.37360/blacpma.22.21.1.07>
5. Parthasarathy A, Borrego EJ, Savka MA, Dobson RCJ, Hudson AO. Amino acid-derived defense metabolites from plants: A potential source to facilitate novel antimicrobial development. *J Biol Chem.* 2021 Jan-Jun;296:100438. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100438.

Об авторах

Гилева Ангелина Александровна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614081, г. Пермь, ул. Полевая, 2
gileva@pfa.ru

Касьянов Захар Вячеславович
канд. фармацевт. наук,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
zaharyuga@gmail.com

About the authors

Angelina A. Gileva
Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor,
Perm State Pharmaceutical Academy,
2, Plevaya st., Perm, 614081, Russia
gileva@pfa.ru

Zakhar V. Kasyanov
Candidate of pharmaceutical sciences,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
zaharyuga@gmail.com

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-МЕТИЛ-4-(2,3,4-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-БУТАН-2-ОЛА С АРОМАТИЧЕСКИМИ НИТРИЛАМИ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ РИТТЕРА

Глушков В.А.^{1,2}, Мошева К.А.¹

¹Институт технической химии, Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН, Пермь, Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Изучены реакции 2-метил-4-(2,3,4-триметоксифенил)-бутан-2-ола с ароматическими нитрилами в присутствии серной кислоты. Показано, что бензонитрил и 4-бромбензонитрил образуют N-{2-метил-4-(4-гидрокси-2,3-диметоксифенил)-бутан-2-ил} амиды бензойной кислоты в результате диенон-фенольной перегруппировки, в то время как нитрил анисовой кислоты реагирует по обычной схеме реакции Риттера.

Ключевые слова: Риттера реакция, нитрилы, амиды, 2-азаспиро[5.5]ундеканы, диенон-фенольная перегруппировка.

REACTION OF 2-METHYL-4-(2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL)-BUTAN-2-OL WITH AROMATIC NITRILES UNDER RITTER REACTION CONDITIONS

V.A. Glushkov^{1,2}, K.A. Mosheva¹

¹Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

²Perm State University, Perm, Russia

The reactions of 2-methyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-butan-2-ol with aromatic nitriles in the presence of sulfuric acid were studied. It was shown that benzonitrile and 4-bromobenzonitrile form N-{2-methyl-4-(4-hydroxy-2,3-dimethoxyphenyl)-butan-2-yl} amides of benzoic acid as a result of dienone-phenolic rearrangement, while anisic acid nitrile reacts according to the usual Ritter reaction scheme.

Key words: Ritter reaction, nitriles, amides, 2-azaspiro[5.5]undecanes, dienone-phenol rearrangement.

Известно, что направление реакции Риттера 2-метил-3-(алкоксиарил)-пропан-2-олов и 2-метил-4-(алкоксиарил)-бутан-2-олов зависит от типа замещения и количества метоксильных групп в ариле, а также от характера используемого нитрила [1]. Так, 2-метил-4-(4'-метоксифенил)-бутан-2-ол в реакции Риттера и с этил цианоацетатом, и с метилтиоцианатом дает 2-азаспиро[5.5]ундеканы [2], в то время как 2-метил-4-(3',4'-диметоксифенил)-бутан-2-ол и 2-метил-4-(3',4',5'-триметоксифенил)-бутан-2-ол с метилтиоцианатом образуют производные бенз[с]азепина [3] (схема 1).

Поведение ароматических нитрилов в этой реакции ранее не было исследовано. Целью данной работы было изучить взаимодействие бензонитрила, 4-бромбензонитрила и 4-метоксибензонитрила с 2-метил-4-(2',3',4'-триметоксифенил)-бутан-2-олом в условиях реакции Риттера.

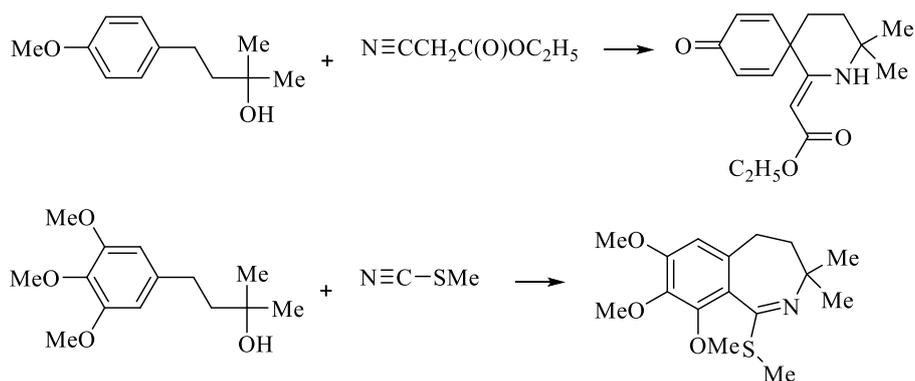


Схема 1

Исходный карбинол **1** известен [4]. Мы получали его конденсацией 2,3,4-триметоксибензальдегида с малоновой кислотой (реакция проходит с декарбоксилированием), восстановлением замещенной коричной кислоты водородом в смеси метанол-ТГФ при катализе 10%-ным Pd/C, этерификацией (метанол/хлороформ) в присутствии каталитических количеств TsOH, с последующей реакцией с метилмагнийиодидом в абсолютном диэтиловом эфире.

Изучено взаимодействие карбинола **1** с нитрилами ароматических кислот в условиях реакции Риттера. Установлено, что реакция протекает по-разному в зависимости от заместителя *X* в *para*-положении ароматического нитрила. Так, если *X* = H или Br, образуются амиды с *para*-гидроксифенильной группой **2** и **3**. Такой результат можно объяснить только протеканием реакции через спиранный интермедиат **A** и его диенон-фенольную перегруппировку последнего (схема 2).

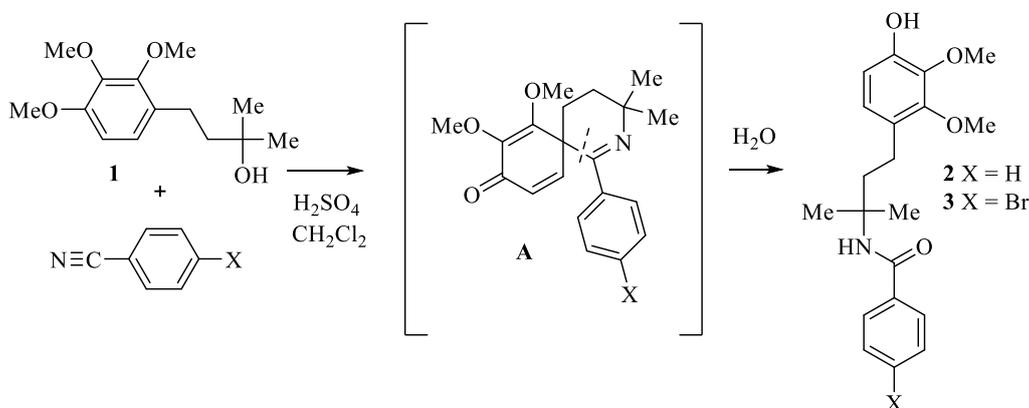


Схема 2

В случае *X* = OMe все четыре метокси-группы сохраняются в конечном продукте **4**, то есть протекает классическая реакция Риттера без циклизаций и образования спирана (схема 3). Очевидно, этому способствует положительный мезомерный эффект метокси-группы, повышающий чувствительность нитрильной группы к электрофильной атаке карбокатионом из карбинола **1**.

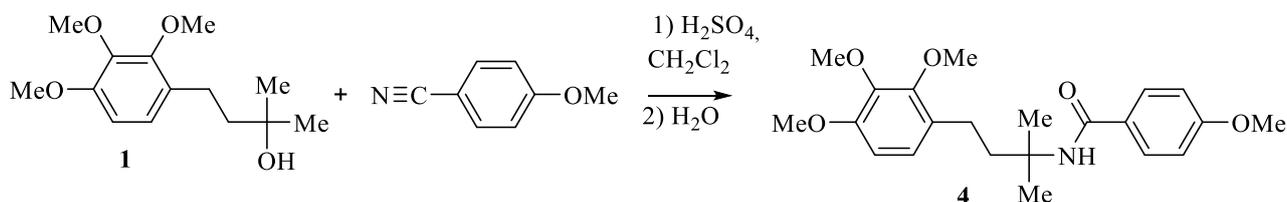


Схема 3

Вещества **2,3,4** представляют собой бесцветные кристаллы, они были очищены колоночной хроматографией на силикагеле с последующей перекристаллизацией из 80%-ного этанола. В ИК спектрах соединений **2,3** имеются широкие полосы ОН группы в области 3158-3328 см⁻¹. У вещества **2** NH группа в ИК спектре проявляется в виде острого сигнала при 3335 см⁻¹. Строение амидов **2,3** и **4** подтверждено также данными ЯМР ¹H и ¹³C спектров. В ЯМР ¹H спектрах амидов **2,3** имеются сигналы двух метокси-групп при δ 3.81 и 3.84 м.д. и уширенные синглеты NH группы при 6.0 м.д. В ЯМР ¹H спектре амида **4** имеются сигналы четырех метокси-групп при δ 3.82, 3.83, 3.84 и 3.86 м.д. и уширенный синглет NH группы при 6.02 м.д. Сигналы фенольной ОН группы в растворе CDCl₃ у соединений **2,3** не проявляется, но их можно наблюдать в DMSO-d₆ при δ 8.97 м.д. (у обоих соединений).

Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на спектрометре VERTEX 80v (Bruker, США) в суспензии вазелинового масла либо в тонкой пленке, полученной испарением раствора вещества в хлороформе. Спектры ЯМР ¹H записаны в CDCl₃ на приборе Bruker Avance III HD 400 (при 400 МГц), внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе Vario EL Cube (Германия). Температуру плавления соединений определяли на приборе ПТП. Чистоту продуктов и ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil, элюент – смесь петролейный эфир (40-70 °С) – этилацетат, 7:3. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 с размером частиц 0.063–0.2 мм. В работе использовали 2,3,4-триметоксибензальдегид фирмы Acros organics (Бельгия). Растворители (петролейный эфир, этилацетат, дихлорметан) – отечественного производства.

Общая методика проведения реакции Риттера. Смешивали 15 ммоль карбинола (**1**), 15 ммоль соответствующего нитрила и 5 мл дихлорметана, прибавляли эту смесь по каплям к 9 мл концентрированной серной кислоты (охлаждение баней с водой и льдом). Перемешивали 0.5 ч (баню со льдом при этом убирали), затем выливали реакционную смесь в колбу, где находится 100 мл дихлорметана, 30 мл 25%-ного аммиака, 30 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl (аммиачный буфер, pH смеси ~ 8-9) и 100-200 г колотого льда. Водный слой отделяли и экстрагировали 4 раза по 50 мл дихлорэтана. Объединенные органические слои промывали 100 мл холодной воды, 100 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над MgSO₄, остаток после отгонки дихлорметана хроматографировали на колонке, используя последовательно смеси петролейный эфир : этилацетат в объемном отношении от 1:0 до 1:1 (1:0, 20:1, 10:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1:1).

N-(4-(4'-Гидрокси-2',3'-диметоксифенил)-2-метилбутан-2-ил)-бензамид (2**).** Получен по общей методике из 4.0 г (15.93 ммоль) карбинола **1** [4] и 2.13 г (15.93 ммоль) бензонитрила. После очистки на колонке выход 1.69 г (31%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 101-103 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹ (в суспензии вазелинового масла): 3335 (NH), 3158 (шир., ОН), 1636, 1604, 1546, 1508, 1443, 1422, 1329, 1304, 1257, 1219, 1063, 1045, 1034, 959, 902, 805. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.50 с (6H, 2 CH₃), 2.00-2.04 м (2H, CH₂), 2.56-2.61 м (2H, CH₂), 3.81 с (3H, OMe), 3.84 с (3H, OMe), 5.99 уш. с (1H, NH), 6.62 д (1H_{аром}, 5-Н, ³J = 8.4 Гц), 6.79 д (1H_{аром}, 6-Н, ³J = 8.4 Гц), 7.38 дд (2H, 3,5-Н_{Ph}, ³J = 8.8 Гц), 7.45 д (2H, 4-Н_{Ph}, ³J = 8.8 Гц), 7.66 д (2H, 2,6-Н_{Ph}, ³J = 8.8 Гц). Найдено, % С 69.82; Н 7.40; N 3.99. C₂₀H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 69.95; Н 7.34; N 4.08.

N-(4-(4'-Гидрокси-2',3'-диметоксифенил)-2-метилбутан-2-ил)-4-бромбензамид (3**).** Получен по общей методике из 2.01 г (8.01 ммоль) карбинола **1** и 1.46 г (8.01 ммоль) *пара*-бромбензонитрила в 5 мл конц. серной кислоты (нитрил растворяли в 3 мл дихлорметана). Выход 0.76 г (22 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 141-143 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹ (в тонкой пленке): 3328 (шир., ОН+NH), 3063, 2969, 2933, 2865, 2832, 1643, 1590, 1532, 1494, 1482, 1469, 1423, 1300, 1217, 1173, 1070, 1032, 1011, 961, 756. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.49 с (6H, 2 CH₃), 1.99-2.03 м (2H, CH₂), 2.55-2.59 м (2H, CH₂), 3.80 с (3H, OMe), 3.83 с (3H, OMe), 5.96 уш. с (1H, NH), 6.62-6.64 д (1H_{аром}, 5-Н, ³J = 8.4 Гц), 6.77-6.79 д (1H_{аром}, 6-Н, ³J = 8.4 Гц), 7.49-

7.51 д (2H, 3,5-H, $^3J = 8.8$ Гц), 7.61-7.62 д (2H, 2,6-H, $^3J = 8.8$ Гц). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 с (6H, 2 CH₃), 1.97-2.01 м (2H, CH₂), 2.44-2.48 м (2H, CH₂), 3.75 с (6H, 2 OMe), 6.53-6.55 д (1H_{аром}, 5-H, $^3J = 8.4$ Гц), 6.69-6.71 д (1H_{аром}, 6-H, $^3J = 8.4$ Гц), 7.66-7.68 д (2H, 3,5-H, $^3J = 8.8$ Гц), 7.74 с (1H, NH), 7.77-7.79 д (2H, 2,6-H, $^3J = 8.8$ Гц), 8.97 уш. с (1H, OH). Найдено, % С 56.34; Н 5.92; N 3.25. C₂₀H₂₄BrNO₄. Вычислено, %: С 56.88; Н 5.73; N 3.32.

N-(4-(2',3',4'-Триметоксифенил)-2-метилбутан-2-ил)-4-метоксибензамид (4). Получен по общей методике из 4.0 г (15.93 ммоль) карбинола **1** и 2.13 г (15.93 ммоль) *пара*-метоксибензонитрила в 9 мл конц. серной кислоты (нитрил растворяли в 3 мл дихлорметана). Выход 0.62 г (10 %), белоснежные кристаллы, т. пл. 101-103 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹ (в тонкой пленке): 3350 (шир., NH), 2966, 2936, 2837, 1644, 1603, 1535, 1466, 1417, 1287, 1256, 1178, 1096, 1030, 845, 769. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.51 с (6H, 2 CH₃), 2.00-2.04 м (2H, CH₂), 2.59-2.63 м (2H, CH₂), 3.82 с (3H, OMe), 3.83 с (3H, OMe), 3.84 с (3H, OMe), 3.63 с (3H, OMe), 6.02 уш. с (1H, NH), 6.57-6.59 д (1H_{аром}, 5-H, $^3J = 8.4$ Гц), 6.83-6.85 д (1H_{аром}, 6-H, $^3J = 8.4$ Гц), 6.87-6.89 д (2H, 3,5-H, $^3J = 8.8$ Гц), 7.64-7.66 д (2H, 2,6-H, $^3J = 8.8$ Гц). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.44 с (6H, 2 CH₃), 1.99-2.02 м (2H, CH₂), 2.48-2.51 м (2H, CH₂), 3.75 с (3H, OMe), 3.76 с (3H, OMe), 3.78 с (3H, OMe), 3.84 с (3H, OMe), 6.71-6.73 д (1H_{аром}, 5-H, $^3J = 8.4$ Гц), 6.84-6.86 д (1H_{аром}, 6-H, $^3J = 8.4$ Гц), 6.98-7.01 д (2H, 3,5-H, $^3J = 8.8$ Гц), 7.47 с (1H, NH), 7.81-7.83 д (2H, 2,6-H, $^3J = 8.8$ Гц), 8.97 уш. с (1H, OH). Найдено, % С 67.78; Н 7.43; N 3.53. C₂₂H₂₉NO₅. Вычислено, %: С 68.20; Н 7.54; N 3.61.

Итак, нами установлено, что в реакции Риттера 2-метил-4-(2',3',4'-триметоксифенил)-бутан-2-ола с ароматическими нитрилами в случае бензонитрила и *пара*-бромбензонитрила промежуточный 2-азаспиро[5.5]ундекан нестабилен, и он претерпевает фенол-диеноновую перегруппировку; а в случае нитрила анисовой кислоты происходит классическая реакция Риттера (образование амида) без образования спиро-соединения.

Авторы выражают благодарность С.В. Лобанову за участие в эксперименте.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Glushkov V.A.; Synthesis of 1-substituted 2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-8-ones and 2-azaspiro[4.5]deca-1,6,9-triene-8-ones by the three-component condensation of 1,2,3-, 1,2,4- and 1,3,5-trimethoxybenzene with isobutyric aldehyde and nitriles / V.A. Glushkov, O.G. Stryapunina, A.A. Gorbunov, O.A. Mayorova, P.A. Slepukhin, S.Ya. Ryabukhina, E.V. Khorosheva, V.I. Sokol, Yu.V. Shklyayev // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – No. 3. – P. 721–729. Doi: 10.1016/j.tet.2009.11.055.
2. Glushkov V.A.; Spirocyclohexadienones. VIII. 1-R-3,3-Dimethyl-2-azaspiro[5,5]undeca-1,7,10-trien-9-ones / V.A. Glushkov, T.N. Vetoshkina, D.V. Koltashev, O.A. Maiorova, S.N. Shurov, Yu.V. Shklyayev // Russ. J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 42. – No. 8. – P. 1131–1136. Doi: 10.1134/S1070428006080045.
3. Glushkov V.A.; The synthesis of 3-(het)aryl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]-triazolo[3,4-*a*][2]benzazepines / V.A. Glushkov, D.N. Babentzev, M.V. Dmitriev, K.A. Stepanova, A.Yu. Kharintzeva, A.E. Simakhina // Chem. Heterocycl Comp. – 2021. – Vol. 57. – No. 1. – P. 63–68. Doi: 10.1007/s10593-021-02868-9.
4. Reeder M.D.; Synthesis of the Core Structure of Acutumine / M.D. Reeder, G.S.C. Srikanth, S.B. Jones, S.L. Castle // Organic Letters. – 2005. – Vol. 7. – No. 6. – P. 1089–1092. Doi: 10.1021/ol050020b.

Об авторах

Глушков Владимир Александрович

старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений,
Институт технической химии, Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3;
профессор кафедры биохимии и медицинской биотехнологии,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
glusha55@gmail.com

Мошева Ксения Андреевна

соискатель, Институт технической химии,
Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3
flmlbred1996@yandex.ru

About the authors

Vladimir A. Glushkov

Senior Researcher, Laboratory of Biologically Active Compounds,
Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
3, Academician Korolev st., Perm, 614013, Russia;
Professor of the Department of Biochemistry and Medical Biotechnology,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
glusha55@gmail.com

Ksenia A. Mosheva

Applicant, Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
3, Academician Korolev st., Perm, 614013, Russia
flmlbred1996@yandex.ru

АНТИМИКРОБНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЛЯ СЕРДЕЧНЫХ КЛАПАНОВ

Горбунова М.Н.^{1,2}, Баландина С.Ю.²

¹Институт технической химии, Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Пермь, Россия;

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Полученные методом радикальной сополимеризации гуанидиниевые сополимеры с диоксидом серы, N-винилпирролидоном и винилацетатом были исследованы в качестве антимикробных покрытий для сердечных клапанов. Медицинские изделия, пропитанные растворами гуанидиниевых сополимеров, показали заметную антибактериальную активность и хорошие физико-механические свойства.

Ключевые слова: гуанидиниевая соль, сополимеры, антимикробная активность, физико-механические свойства.

ANTIMICROBIAL POLYMER COATINGS FOR HEART VALVES

M.N. Gorbunova^{1,2}, S.Yu. Balandina²

¹Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia;

²Perm state university, Perm, Russia

Guanidinium copolymers with sulfur dioxide, N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate obtained by radical copolymerization were investigated as antimicrobial coatings for heart valves. Medical products impregnated with guanidinium copolymer solutions exhibited significant antibacterial activity and good physico-mechanical properties.

Key words: guanidinium salt, copolymers, antimicrobial activity, physico-mechanical properties.

В последние годы инфицирование сердечных клапанов и сосудистых протезов является серьезной проблемой сердечно-сосудистой хирургии, так как оно приводит к тяжелым осложнениям и влечет за собой высокие показатели смертности [1]. Более того, в ряде случаев патогенные бактерии способны образовывать на поверхности имплантов биопленки, которые препятствуют проникновению внутрь колонии антибактериальных препаратов. В связи с этим возникает необходимость препятствовать образованию биопленок на поверхности протезного материала, что можно достигнуть путем нанесения антимикробных покрытий на поверхность протезов [2]. В этом плане водорастворимые полимеры привлекают особое внимание в качестве материалов биомедицинского назначения, особенно в качестве биоцидных агентов. Известно, что присутствие в соединениях гуанидиниевых групп придает им высокую биоцидную активность [3, 4], благодаря чему они находят широкое применение в медицине, в том числе в качестве антибиотиков [5, 6]. Более перспективным представляется использование содержащих гуанидиниевые группы полимеров, которые являются более эффективными и менее опасными для человека по сравнению с низкомолекулярными биоцидными веществами, традиционно используемыми для защиты от микроорганизмов [7]. Поэтому целью работы было исследование возможности получения гуанидиниевых антимикробных покрытий для сердечных клапанов.

Синтез 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлорида (АГХ) проводили по методике [8]. Выход АГХ (IV) составляет ~ 70% от теоретического значения. Чистоту АГХ контролировали элементным анализом и ЯМР ^{13}C .

Сополимеризацию АГХ с N-винилпирролидоном (ВП) и винилацетатом (ВА) проводили в массе и растворе в вакууме в присутствии инициатора ДАК [9-11]. Сополимеризацию АГХ с диоксидом серы проводили в стеклянном реакторе по методике [9]. Через определенный промежуток времени сополимер осаждали. Очистку сополимеров проводили 3-х кратным переосаждением из растворителя в осадитель, подобранных индивидуально для каждой системы (растворитель/осадитель): для сополимеров АГХ-ВП и АГХ-ВА – метанол/диэтиловый эфир; АГХ- SO_2 , – метанол/ТГФ. Очищенные сополимеры сушили в вакууме при температуре 50°C до постоянной массы. Состав сополимеров определяли по данным элементного анализа.

Было установлено, что сополимеризация АГХ с SO_2 протекает с образованием чередующихся сополимеров, состав полученного сополимера АГХ- SO_2 50/50. При сополимеризации АГХ с ВП и ВА образуются статистические сополимеры, для исследования были выбраны сополимеры АГХ- ВП 25/75 и АГХ-ВА 60/40. Структура сополимеров АГХ представлена на рис. 1.

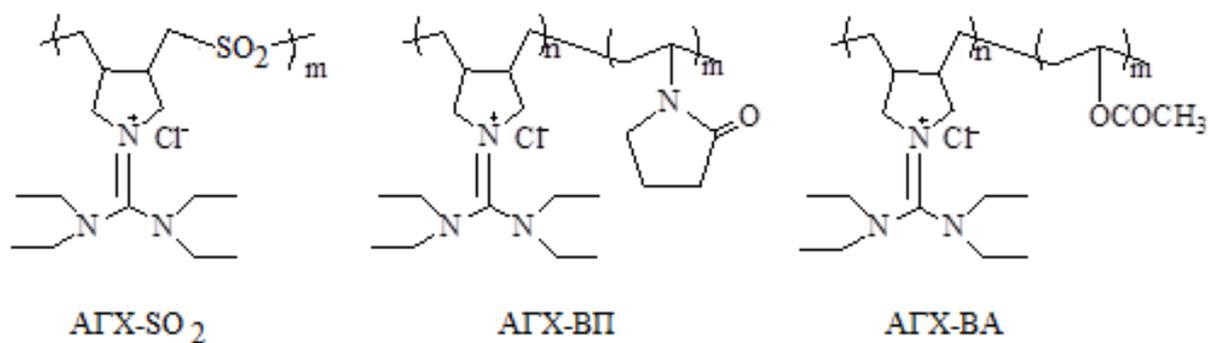


Рис. 1. Сополимеры АГХ

Было установлено, что сополимеры АГХ обладают антибактериальной активностью, особенно в отношении грамположительных микроорганизмов [7]. Полисульфон АГХ наиболее активен: в концентрации 7.8 мкг/мл подавляет рост золотистого стафилококка.

Для получения антимикробных композиций на основе полимерных солей сополимеры растворяли в дистиллированной воде. Полученные растворы фильтровали от взвесей и примесей. Для исследования использовали концентрации 0.2, 0.5 и 1%.

Тканый сосудистый протез (Япония) из дакрона, пропитанный желатином, разрезали на квадратные кусочки размером 5×5 мм, полученные образцы взвешивались на аналитических весах, средняя масса составляла 0.0150 г. Время выдержки составляло 1, 3, 5, 10, 60 мин и 24 часа. Полученные образцы подсушивали в течение 1 часа и исследовали их антимикробную активность.

Для исследований антимикробного покрытия медицинских изделий был использован модифицированный метод Kirby-Bauer; МУК 4.2.1890— 04, п.4.3. В качестве тест-культуры был выбран *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). Для приготовления взвеси клеток бактерий применяли суточные культуры, выращенные на агаре МПА при 37°C . Инокулят готовили в стерильном физиологическом растворе, до густоты рабочих взвесей 0.5 ЕД по McFarland с использованием денситометра. Посевная доза бактерий в опыте составляла 10^7 клеток/мл.

Растопленным и остуженным до 40°C питательным агаром МПА заливали чашки Петри слоем 3мм и остужали. После чего на поверхность агаризованной среды МПА наносили взвесь тест-микроорганизмов (200 мкл), равномерно распределяя по всей поверхности стеклянным шпателем. Далее на поверхность засеянных чашек Петри помещали по 3 образца изделий размером 5×5 мм. Чашки инкубировали в термостате при температуре $37^\circ \pm 1\text{C}$ в течение 24 часов. По величине диаметра зоны задержки роста микроорганизмов судили о противомикробном

действии образцов. Размер зон подавления роста указывал на степень чувствительности (или устойчивости) микроорганизмов к испытываемому образцу и, соответственно, наличие, или отсутствие противомикробной активности.

Результаты антимикробной активности материалов, покрытых сополимерами АГХ, представлены в табл. 1. Было установлено, что при увеличении времени обработки до 24 часов происходит незначительное увеличение зоны ингибирования, но при этом уменьшается масса образца, что свидетельствует, вероятно, о вымывании желатинового слоя из материала. В связи с этим оптимальное время выдержки было выбрано 3 мин. Кроме того, при обработке гуанидиниевыми сополимерами наблюдается интересный эффект: с увеличением концентрации сополимеров антимикробная активность снижается. Это связано, по-видимому, с реакцией микроорганизмов на стрессовые условия окружающей среды. Антимикробные эффекты материалов, обработанных растворами АГХ-SO₂ (1), АГХ-ВП (2) и АГХ-ВА (3) в концентрациях 0.2 и 0.5%, представлены на рисунке 2.

Таблица 1

**Антимикробная активность материалов,
покрытых сополимерами АГХ**

Сополимер	Время выдержки	Антимикробный эффект, <i>S. aureus</i> , диаметр, мм	
		0.2%	0.5%
АГХ-SO ₂	3 мин	10.67± 0.05	8.67± 0.11
	24 ч	11.98± 0.07	-
АГХ-ВП	3 мин	13.00± 0.15	10.00± 0.10
	24 ч	14.77± 0.25	-
АГХ-ВА	3 мин	9.00± 0.22	7.67± 0.14
	24 ч	10.14± 0.09	-

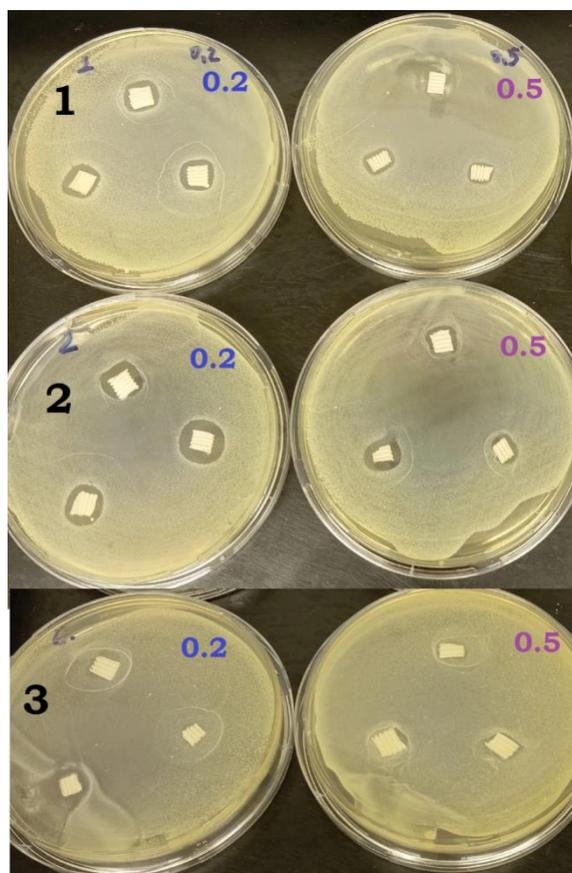


Рис. 2. Антимикробные эффекты материалов, обработанных растворами АГХ-SO₂ (1), АГХ-ВП (2) и АГХ-ВА (3) в концентрациях 0.2 и 0.5% в течение 3 мин

В связи с тем, что данные материалы планируется использовать в сердечно-сосудистой хирургии, в значительной степени актуально изучение физико-механических свойств данных материалов.

Механические испытания материалов проводились на разрывной машине Instron 3365 (Instron, Великобритания) при скорости 100 мм/мин и температуре $25 \pm 1^\circ\text{C}$ по стандартной методике. Тест на растяжение является наиболее распространенным испытанием, используемым для измерения механических свойств. Образцы материала имели длину 40 мм и ширину 10 мм. Толщина образцов измерялась с помощью микрометра в трех различных положениях по длине образца, и значения составляли порядка 1 мм. Образцы помещались в разрывную машину, захватывались за концы и тянулись со скоростью 100 мм/мин и при температуре $25 \pm 1^\circ\text{C}$ до тех пор, пока они не разрушались. Измерялись следующие характеристики: напряжение при деформации 100%, относительная критическая деформация, прочность при разрыве, максимальная прочность. Испытания повторяли 3 раза.

Механические испытания образцов, обработанных гуанидиниевыми сополимерами, представлены в табл. 2. Можно заметить, что все предложенные антимикробные композиции на основе полимеров не ухудшают свойства материала. Обработанные материалы обладают схожей с исходным образцом прочностью на разрыв. Относительная критическая деформация всех материалов находится в интервале 36–38%.

Таблица 2

Механические свойства материалов, покрытых сополимерами АГХ

	Прочность при разрыве, МПа	Относительная критическая деформация, %	Максимальная прочность, МПа
Исходный образец	48.09	36	48.10
АГХ-SO ₂	53.39	38	53.52
АГХ-ВП	55.28	37	55.51
АГХ-ВА	50.86	36	51.87

Полученные результаты свидетельствуют о том, что медицинские изделия, пропитанные растворами гуанидиниевых сополимеров, обладают заметной антибактериальной активностью, хорошими механическими свойствами и являются перспективными в качестве покрытий для сердечно-сосудистых клапанов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского НОЦ «Рациональное недропользование» (проект «Инновационные химические, медицинские и фармацевтические технологии»).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Pelletier-Galarneau M. Vascular graft infection: Improving diagnosis with functional imaging / M. Pelletier-Galarneau, D.J. Juneau // Nucl. Cardiol. –2020. – P. 1–5.
2. Кривкина Е.О. Сосудистые протезы с противомикробным покрытием: экспериментальные разработки и внедрение в клиническую практику / Е.О. Кривкина, В.Г. Матвеева, Л.В. Антонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10 (3). – С. 90–102.
3. Химическая энциклопедия / под ред. И.Л. Кнунянц. – М.: Советская энциклопедия, 1988. – Т. 1.
4. Sivov N.A. Biocide and toxicological properties of synthesized guanidine containing polymers and their structure / N.A. Sivov, S.Y. Khashirova, Yu.A. Malkanduev, M.H. Baidaeva, A.I. Sarbasheva, A.A. Zhansitov, O.A. Taov // Modern tendencies in organic and bioorganic chemistry. Eds. Mikitaev A., Ligidov M.Kh., Zaikov G.E. – New York: Nova Science Publishers, 2008. – Ch. 27. – P. 335–340.

5. Топчиев Д.А. Катионные полиэлектролиты: получение, свойства и применение / Д.А. Топчиев, Ю.А. Малкандуев. – М.: Академкнига, 2004. – 232 с.
6. Ефимов К.М. Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия / К.М. Ефимов, П.А. Гембицкий, А.Г. Снежко // Дезинфекционное дело. – 2000. – №4. – С. 32–36.
7. Gorbunova M.N. Guanidine-containing polymers. In: Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials. NY: Taylor&Francis Group, 2015. – P. 3672–3680.
8. Gorbunova M.N. New N-allylated monomers in the synthesis of practical valuable high-molecular-weight compounds / M.N. Gorbunova, A.I. Vorob'eva, A.G. Tolstikov, Yu.B. Monakov // Polymers for Advanced Technologies. – 2009. – V. 20, №3. – P. 209–215.
9. Воробьева А.И. Активность диаллиламидо-бис-(диэтиламино)гуанидиний хлорида в реакциях радикальной полимеризации / А.И. Воробьева, Д.Р. Сагитова, М.Н. Горбунова, Р.Р. Муслухов, С.В. Колесов, А.Г. Толстиков, Ю.Б. Монаков // Высокомолек. соед. Сер. Б. – 2007. – Т. 49, №7. – С. 1293–1298.
10. Горбунова М.Н. Сополимеризация N-винилпирролидона с 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлоридом / М.Н. Горбунова, А.И. Воробьева, Д.Р. Сагитова, А.Г. Толстиков // Журн. прикл. химии. – 2008. – Т. 81, вып. 7. – С. 1219–1221.
11. Горбунова М.Н. Сополимеризация 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлорида с винилацетатом / М.Н. Горбунова, Т.Е. Ощепкова // Высокомолек. соед. Сер. Б. – 2009. – Т. 51, №10. – С. 1830–1835.

Об авторах

Горбунова Марина Николаевна

доктор хим. наук, старший научный сотрудник, Институт технической химии,
Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3;
профессор, кафедра биохимии и медицинской биотехнологии,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mngorb@yandex.ru

Баландина Светлана Юрьевна

зав. лабораторией «Бактерицид»,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
bactericid@yandex.ru

About the authors

Marina N. Gorbunova

Doctor of chemical sciences, senior researcher, Institute of Technical Chemistry,
Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
3, Academician Korolev st., Perm, 614013, Russia;
Professor, department of biochemistry and medical biotechnology,
Perm State University, 15, Bukirev str., Perm, 614068, Russia
mngorb@yandex.ru

Svetlana Yu. Balandina

Head of laboratory “Bactericide”,
Perm state university, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
bactericid@yandex.ru

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИИ УГИ

Градова Е.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Реакция Уги – эффективный четырехкомпонентный одnoreакторный метод синтеза, не требующий особых условий для быстрого превращения простых субстратов (изоцианидов, аминов, карбонильных соединений) в структурно сложные полициклические каркасы, природные молекулы и их аналоги. Особый интерес также представляют дальнейшие превращения аддуктов Уги в различные практически значимые продукты, такие как биологические сенсоры и противоопухолевые агенты.

Ключевые слова: реакция Уги, биологическая активность, одnoreакторный синтез.

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS USING A FOUR-COMPONENT UGI REACTION

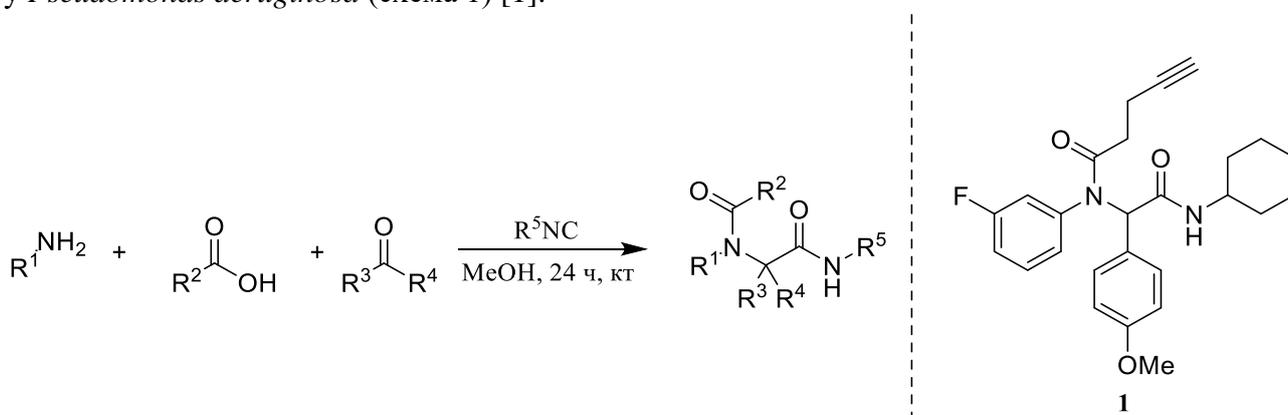
E.V. Gradova

Perm State University, Perm, Russia

The Ugi reaction is an efficient four-component, one-pot synthesis method that does not require special conditions for the rapid transformation of simple substrates—such as isocyanides, amines, carbonyl compounds—into structurally complex polycyclic frameworks, natural products, and their analogues. Further transformations of Ugi adducts into various structures, including biological sensors and anticancer agents, are of significant interest.

Key words: Ugi reaction, biological activity, one-pot synthesis.

Синтез низкомолекулярных зондов, содержащих фотореактивные арилазидные и бензофеноновые группы, с использованием четырехкомпонентной реакции Уги продемонстрировал высокую эффективность, обеспечивая выходы в диапазоне от 42% до 74%. Примечательно, что соединение **1** показало значительное ингибирование активности Las-системы у *Pseudomonas aeruginosa* (схема 1) [1].



Синтез 1,5-дизамещенных бис-тетразолов был успешно осуществлён посредством азидо-Уги трансформации метилмалеопимарата *N*-(2-аминоэтил)имида **2** с *tert*-бутил-, циклогексил- или бензилизоцианидами, формальдегидом и TMSN₃ в метаноле при комнатной температуре в течение 48–72 часов. Продукты **3** были получены с высокими выходами (89–91%). Оценка антипролиферативной активности синтезированных соединений показала, что соединение с R = *t*-Bu обладает значительной цитотоксической активностью по отношению ко всем исследованным формам рака (43–99%). (схема 2) [2].

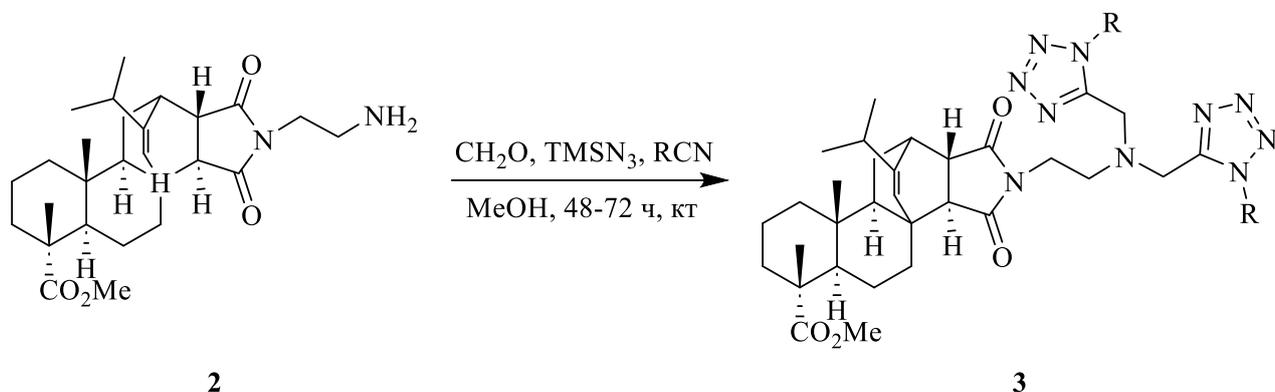


Схема 2

Ароматические имины пиразола **6**, полученные взаимодействием изонитрила **4** с 1,2,4,5-тетразином **5**, реагировали с изонитрилом **7** и карбоновой кислотой **8** с образованием производных амидов пиразола **9**. Установлено, что увеличение длины линкера карбоновой кислоты и комбинирование различных гидрофильных тетразинов в ТГФ приводят к повышению выходов реакции до 67–71%. В то же время использование водных растворителей способствовало гидролизу промежуточных иминовых соединений, что приводило к снижению выхода целевого продукта (схема 3) [3].

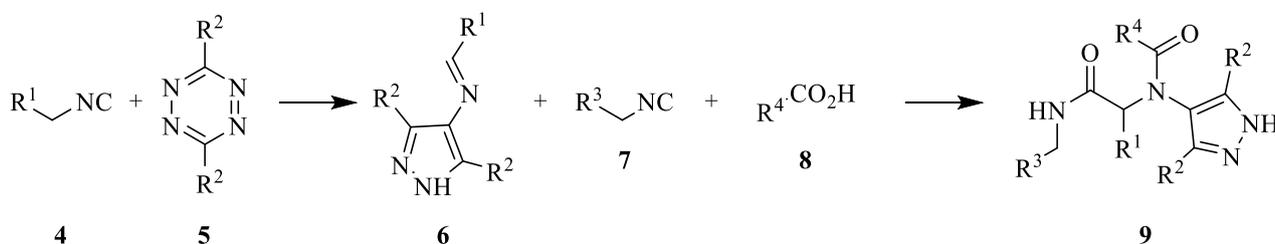


Схема 3

Эквимольное сочетание арилглиокселей **10**, аминов **11**, производных антраниловой кислоты **12** и изоцианидов **13** приводило к образованию единственного наблюдаемого аддукта Уги, который затем подвергался спонтанной циклизации с образованием соответствующего бензодиазепинона **14** (схема 4) [4].

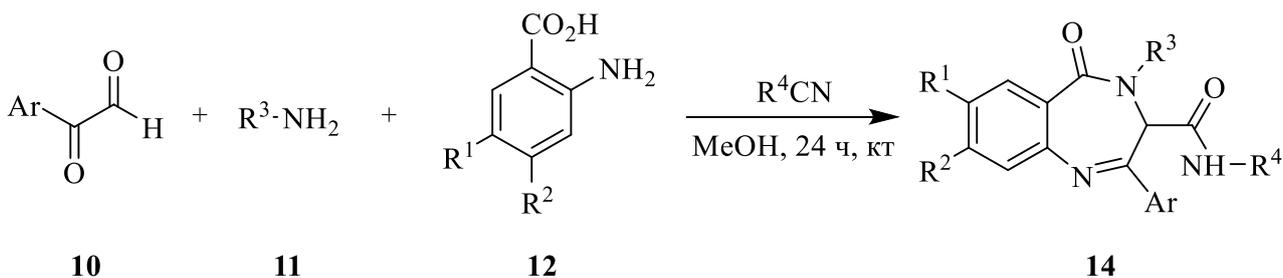


Схема 4

Использование аминокимида метилмалеопимарата **15**, изоцианоциклогексана **16** и различных карбоновых кислот **17** в классических условиях четырехкомпонентной реакции Уги позволило синтезировать новые производные дитерпеноидов абьетана **14**. Исследования противоопухолевой активности синтезированных соединений показали, что полученные соединения не только останавливают рост раковых клеток, но и вызывают их гибель (схема 5) [5].

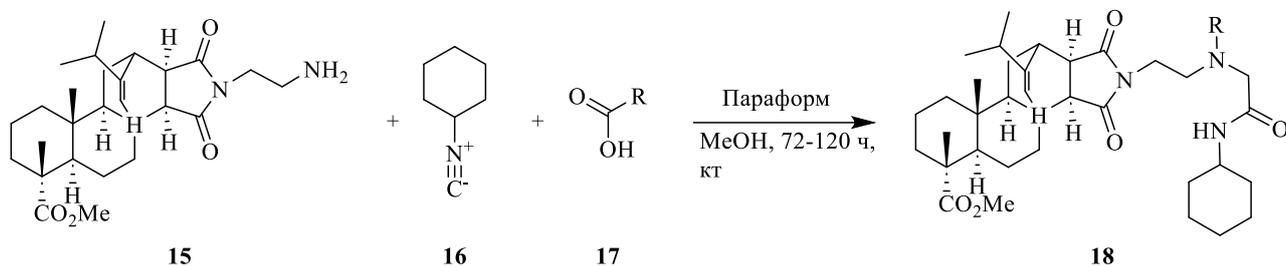


Схема 5

Койевая кислота **19**, замещенные анилины **20**, карбоновые кислоты **21** и изоцианоциклогексан **16** были использованы в реакции Уги-сочетания для синтеза производных бис-амида Уги **22**, представляющих интерес как потенциальные ингибиторы тирозиназы (схема 6) [6].

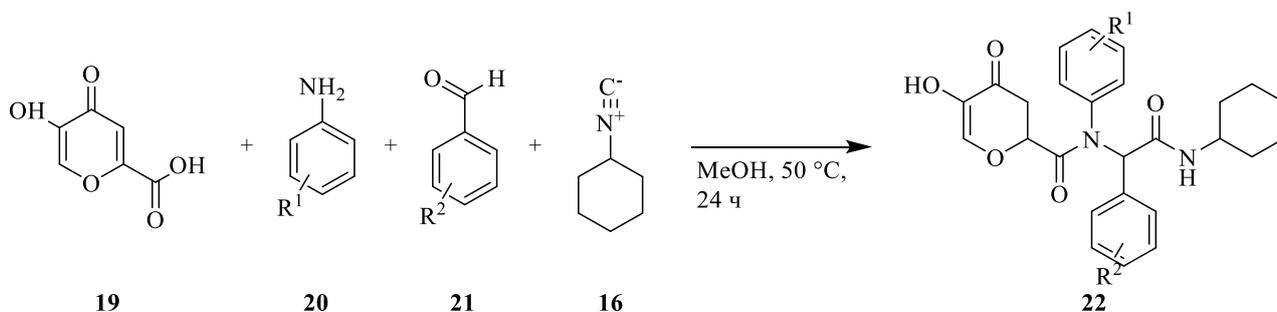


Схема 6

В ходе исследования из С-2-алкилированного индола **23** был синтезирован соответствующий амин **24**. Этот амин использовали в реакции Уги с параформальдегидом и замещенными бензойными кислотами, при этом замещенный изоцианид добавляли через 10 мин после начала реакции. Процесс проводили в метаноле при температуре 55 °С в течение 72 часов. В результате был получен ряд новых пептидомиметиков **25** с приемлемыми выходами (схема 7) [7].

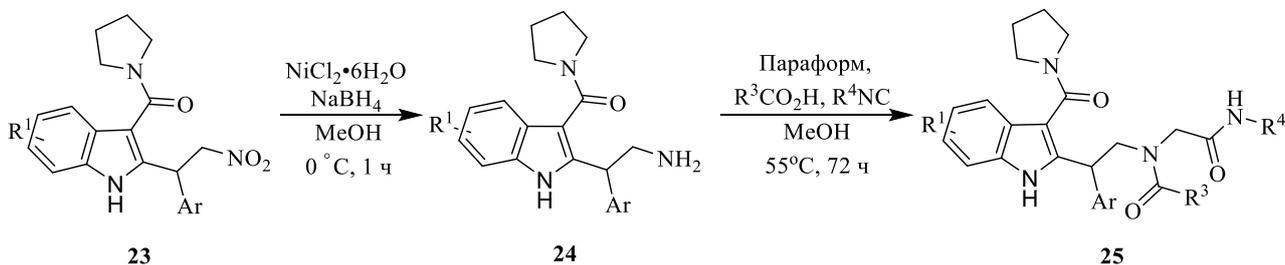


Схема 7

Разработан одностадийный метод синтеза 13–16-членных тетраамидов **28** путем двойной реакции Уги с использованием дикарбоновых кислот **27** и диизоцианидов **26**. Важно отметить, что разработанный метод не требовал применения условий с высоким разбавлением, что как правило является важным требованием для проведения макроциклизации, чтобы избежать побочных реакций полимеризации (схема 8) [8].

Схема 10

Описан окислительный однореакторный четырехступенчатый синтез 2-амино-3,3'-спирироиндолинов **33**. Для этого использовали легкодоступные третичные амины **31**, анилины с электронодонорными заместителями **32** и изоцианиды в качестве субстратов. Реакция проводилась под облучением синим светом в присутствии BrCCl_3 , который служил в качестве катализатора. Примечательно, что масштабирование процесса не оказывало влияния на выход целевых продуктов, что подчеркивает практичность и воспроизводимость данного метода (схема 11) [11].

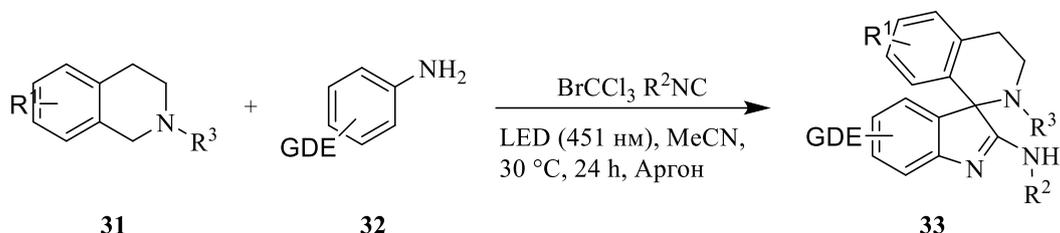


Схема 11

В целом, реакция Уги продолжает быть востребованной в синтезе новых соединений с потенциально значимой биологической активностью. Ее применение способствует прогрессу в медико-химических исследованиях, разработке новых фармацевтических препаратов и материалов для биологических исследований, подтверждая ее значимость для современной химии.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Thangaraj M., Lialin K., Dandela R., Adepu R. [et al.] Four component Ugi reaction based small-molecule probes for integrated phenotypic screening // *Bioorganic Chemistry*. – 2024. – Vol. 146. – 107257 p. Doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107257.
2. Smirnova A.A., Tretyakova E.V., Kazakova O.B. Inhibiting the cancer cell growth by maleopimarate amino imide bis-tetrazoles synthesized via the azido-Ugi reaction // *Mendeleev Commun.* – 2024. – Vol. 34. – P. 509–510. Doi: 10.1016/j.mencom.2024.06.012.
3. Méndez Y., Vasco A.V., Ivey G., Dias A.L. [et al.] Merging the Isonitrile-Tetrazine (4+1) Cycloaddition and the Ugi Four-Component Reaction into a Single Multicomponent Process // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2023. – Vol. 62. – Iss. 44. Doi: 10.1002/ange.202311186.
4. Gómez-Ayuso J., Pertejo P., Hermosilla T., Carreira-Barral I. [et al.] Harnessing unprotected deactivated amines and arylglyoxals in the Ugi reaction for the synthesis of fused complex nitrogen heterocycles // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2024. – Vol. 20 – P. 1758–1766. Doi: 10.3762/bjoc.20.154.
5. Smirnova A., Tretyakova E., Kazakova O. New Cytotoxic α -Aminoacylamide and bis-1,5-Disubstituted Tetrazole Adducts From Amino-Diterpene Molecules by Ugi Reaction // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2024. – Vol. 104. – Iss. 3. Doi: 10.1111/cbdd.14632.
6. Yousefnejad F., Iraj A., Sabourian R., Moazzam A. [et al.] Ugi Bis-Amide Derivatives as Tyrosinase Inhibitor Synthesis, Biology Assessment, and *in Silico* Analysis // *Chemistry & Biodiversity*. – 2023. – Vol. 20 – Iss. 1. Doi: 10.1002/cbdv.202200607.

7. Augusto M., Januário P., Corrêa A. G. Rh(III)-Catalyzed C-2 Alkylation of Indoles followed by a Post-Synthetic Modification via the Ugi Reaction // *ChemistryOpen*. – 2023. – Vol. 12. – Iss. 6. Di: 10.1002/open.202300070.
8. Synthesis of 13–16-Membered Cyclotetrapeptide Mimics by Ugi Reactions with Diacids and Diisonitriles / Fuse Y., Ookubo S., Yoshimura T., J. Matsuo // *European Journal of Organic Chemistry*. – Vol. 27. – Iss. 5. Doi: 10.1002/ejoc.202300939.
9. Nazeri M.T., Ghasemi M., Ahmadi M., Shaabani A. [et al.] Using Triazolobenzodiazepine as the Cyclic Imine in Various Types of Joullié–Ugi Reactions // *J. Org. Chem.* – 2023. – Vol. 88. – Iss. 19. – P. 13504–13519. Doi: 10.1021/acs.joc.3c01013.
10. Wu XB., Shi JX., Ou YM., Jiang HJ. [et al.] Sequential enantioselective Ugi-4CR/post-Ugi transformation strategy: a precise construction of structurally diverse azaspiro polycyclic scaffolds // *Sci. China Chem.* – 2024. – Vol. 67. – No. 2. – P. 576–586. Doi: 10.1007/s11426-023-1782-9.
11. Gambuti F., Pizzorno J., Lambruschini C., Riva R. [et al.] Synthesis of spiroindolenines through a one-pot multistep process mediated by visible light // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2024. – Vol. 20. – P. 2722–2731. Doi: 10.3762/bjoc.20.230.

Об авторах

Градова Елизавета Вадимовна
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
elizavetagradova@psu.ru

About the authors

Elizaveta V. Gradova
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
elizavetagradova@psu.ru

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)ФУРАН-2,3-ДИОНА С МОЧЕВИНОЙ

Деревнина А.О.^{1,2}, Шкляев Ю.В.¹, Дмитриев М.В.², Масливец А.Н.²

¹Институт технической химии, Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Пермь, Россия;

²Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается образование 5-(4-метилфенацилиден)имидазолидин-2,4-диона с температурой плавления 277-279°C при взаимодействии 5-(4-метилфенил)фуран-2,3-диона с мочевиной в уксусной кислоте.

Ключевые слова: 5-арилфуран-2,3-дионы, имидазолидин-2,4-дион, мочевиная.

INTERACTION OF 5-(4-METHYLPHENYL)FURAN-2,3-DIONE WITH UREA

A.O. Derevnina^{1,2}, Yu.V. Shklyayev¹, M.V. Dmitriev², A.N. Maslivets²

¹Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Center,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia;

²Perm State University, Perm, Russia

The article described the formation of 5-(4-methylphenacylidene)imidazolidine-2,4-dione with a melting point of 277-279°C in the interaction of 5-(4-methylphenyl)furan-2,3-dione with urea in acetic acid.

Key words: 5-arylfuran-2,3-diones, imidazolidine-2,4-dione, urea.

В литературе описан синтез 5-(4-метилфенацилиден)имидазолидин-2,4-диона с температурой плавления 245–246°C при сплавлении 4-метилфенилпировиноградной кислоты с мочевиной при 130°C в течение часа или 5-(4-метилфенил)фуран-2,3-диона с мочевиной при температуре 100–110°C в течение 20 мин [1]. Описан синтез 5-(4-метилфенацилиден)имидазолидин-2,4-диона с температурой плавления 286–287°C при гидролизе 3-амидино-2-имино-5-(4-метилфенацилиден)-1,3-оксазолидин-4-она, проводимом путем кипячения его суспензии в диоксане с концентрированной соляной кислотой при 100°C в течение 3 ч (метод А), либо при нагревании смеси 5-(4-метилфенил)фуран-2,3-диона и циангуанидина в 98%-ной уксусной кислоте в течение 30–40 мин (метод Б) [2].

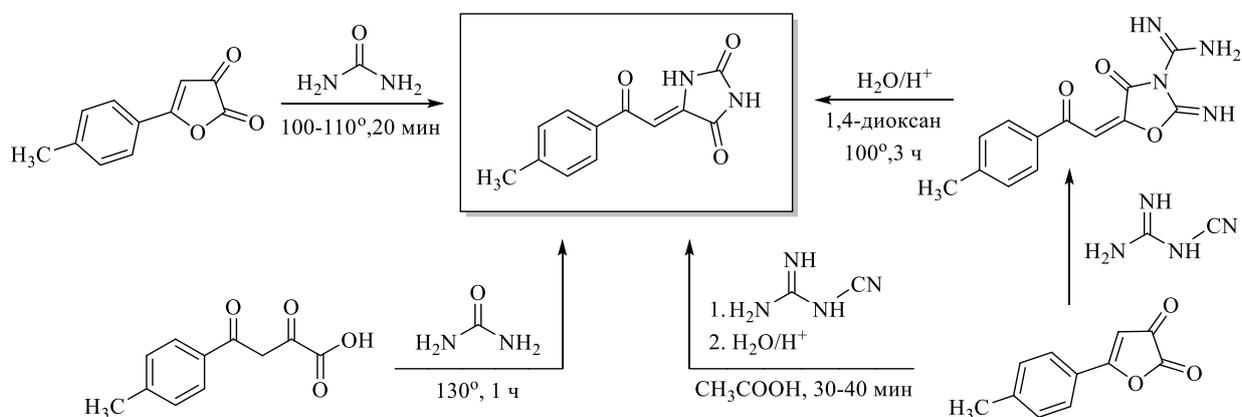


Схема 1

Нами, при нагревании раствора 6.0 ммоль 5-(4-метилфенил)фуран-2,3-диона и 6.0 ммоль мочевины в 20 мл 98%-ной уксусной кислоты при температуре 80-85°C в течение 2 ч, получен образец 5-(4-метилфенацилиден)имидазолидин-2,4-диона с температурой плавления 277-279°C с выходом 63%.

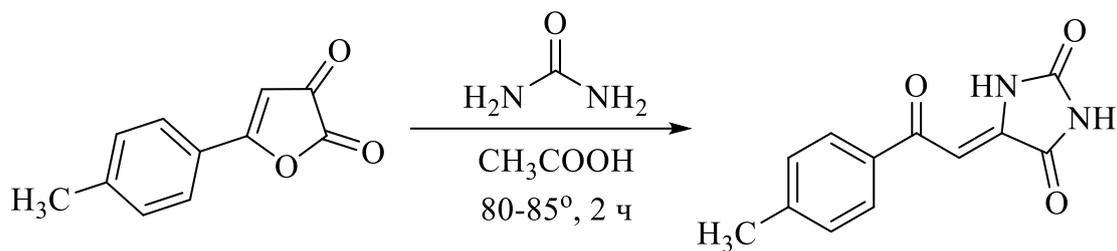


Схема 2

Структура 5-(4-метилфенацилиден)имидазолидин-2,4-диона с температурой плавления 277–279°C подтверждена рентгеноструктурным анализом.

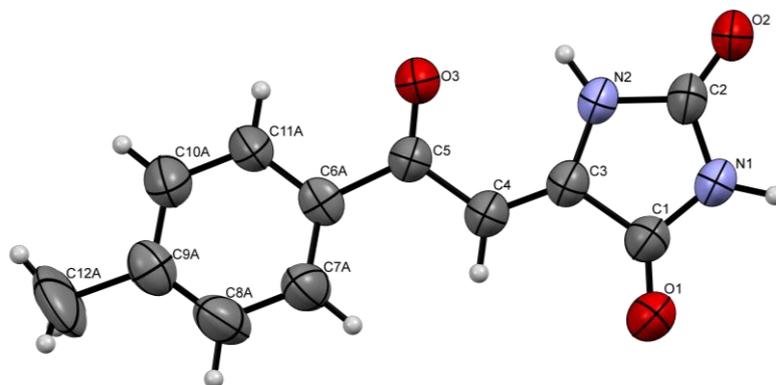


Рис.1

Образование 5-(4-метилфенацилиден)имидазолидин-2,4-диона происходит, по-видимому, вследствие присоединения аминогруппы мочевины к карбонильной группе в положении 2 фурандионов и раскрытия фурандионного цикла по связи O¹-C² с последующей циклизацией и дегидратацией.

Экспериментальная часть

Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР получены на спектрометре Bruker Avance III 400 HD (Bruker BioSpin AG) (при частоте 400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ с использованием остаточного сигнала растворителя (в ¹H-ЯМР, 2,50 м.д.; в ¹³C-ЯМР, 39,51 м.д.) в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектр записан на спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two в виде раствора в минеральном масле. Температура плавления измерена на приборе «Химлабприбор» ПТП. Монокристаллический рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies). Эмпирическая поправка на поглощение введена с помощью метода множественных сканирований с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [3]. С использованием пакета инструментов OLEX2 [4] структура решена с помощью программы SHELXT [5] и уточнена с помощью полноматричной минимизации методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех атомов, кроме водорода, с помощью программы SHELXL [6]. Атомы водорода, связанные с углеродом, расположены геометрически и уточнены с помощью модели наездника. Атомы водорода в группах NH уточнены независимо в изотропном приближении.

5-(4-метилфенацилиден)имидазолдин-2,4-дион.

Раствор 6.0 ммоль (1.14 г) соединения 5-(4-метилфенил)фуран-2,3-диона и 6.0 ммоль (0.36 г) мочевины в 20 мл ледяной уксусной кислоты выдерживали два часа при температуре 85-90°C, охлаждали, отфильтровывали. Выход 63%, т.пл. 277-279°C (с разл.). ИК спектр, см⁻¹: 3312 (NH), 3191 (NH), 3080, 1790 (NHC=O), 1752 (C²=O, C¹=O), 1682 (C=C), 1601 (C=O в ВВС). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 6.77 с (1H, CH), 7.35 д (2H, H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.94 д (2H, H_{аром}, J 7.8 Гц), 10.97 с (1H, NH), 11.59 с (1H, NH). ¹³C, δ, м.д.: 21.0, 96.0, 128.0 (2C), 129.4 (2C), 134.9, 140.3, 143.7, 155.3, 164.9, 188.7.

Кристаллические данные соединения: C₁₂H₁₀N₂O₃, M = 230.22, триклинная сингония, пространственная группа P-1, a = 5.1477(11) Å, b = 8.6444(17) Å, c = 13.125(2) Å, α = 101.012(16)°, β = 97.685(16)°, γ = 107.294(18)°, V = 535.93(19) Å³, T = 295(2) K, Z = 2, μ (Mo Ka) = 0.105 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R₁ = 0.0559 (для 1272 отражений с I > 2σ(I)); wR₂ = 0.1438 (для всех независимых 2462 отражений, R_{int} = 0.0291), S = 1.076. Остаточные максимум и минимум электронной плотности: 0.124 и -0.196 еÅ⁻³. Кристаллическая структура соединения зарегистрирована в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2402920.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № FSNF-2023-0004).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Залесов В.С., Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Тендрякова С.П., Старкова С.М., Подушкина Н.А. Химия оксалильных производных. XIX. Синтез и биологическая активность 5-фенацилидентетрагидроимидазолдионов-2,4 // Хим.-фарм. журнал. – 1978. – №7. – С. 93.
2. Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д., Руденко М.А., Налимова Ю.А. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. 10. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с N-замещенными мочевины и их тио- и селеноаналогами // ХГС. – 1988. – №10. – С. 1411–1413.
3. CrysAlisPro, Version 1.171.42.74a. Rigaku Oxford Diffraction: Wroclaw, Poland. 2022. Available online: <https://www.rigaku.com/products/crystallography/crysalis>.
4. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program // J. Appl. Cryst. 2009. 42. P. 339–341.
5. Sheldrick, G.M. SHELXT—Integrated space-group and crystal-structure determination. Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv. 2015, 71. P. 3–8.
6. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem. 2015, 71. P. 3–8.

Об авторах

Деревнина Александра Олеговна
аспирант, Институт технической химии,
Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3;
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
derevnina02@mail.ru

Шкляев Юрий Владимирович
доктор хим. наук, профессор, Институт технической химии,
Пермский Федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3
yushka49@mail.ru

Дмитриев Максим Викторович
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

Масливец Андрей Николаевич
доктор хим. наук, профессор,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koh2@psu.ru

About the authors

Alexandra O. Derevnina
Graduate student, Institute of Technical Chemistry,
Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
3, Academician Korolev st., Perm, 614013, Russia;
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
derevnina02@mail.ru

Yuri V. Shklyayev
Doctor of chemical sciences, Professor associate professor, Institute of Technical Chemistry,
Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
3, Academician Korolev st., Perm, 614013, Russia
yushka49@mail.ru

Maksim V. Dmitriev
Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

Andrey N. Maslivets
Doctor of chemical sciences, Professor associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
koh2@psu.ru

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 2-ФУРИЛЭТИЛАМИНОВ

Ермолаева Н.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

В этом микрообзоре анализируются и обобщаются различные подходы к синтезу производных 2-фурилэтиламина. В работе описаны реакционные условия, используемые реагенты, а также приведены схемы синтеза, иллюстрирующие теоретические основы данных методов. Основные подходы к получению фурановых аминов включают введение аминогруппы непосредственно в фурановый цикл, модификацию фуранов с нитрозаместителями, дальнейшую функционализацию азотными группами гетероцикла.

Ключевые слова: фуран, фурилэтиламин, гетероцикл, функционализация.

METHODS FOR THE SYNTHESIS OF 2-FURYLETHYLAMINES DERIVATIVES

N.N. Ermolaeva

Perm State University, Perm, Russia

This microreview analyzes and summarizes various approaches to the synthesis of 2-furylethylamine derivatives. It describes reaction conditions, used reagents and provides schemes that illustrate the theoretical basis of these methods. The main approaches to obtaining furan amines include the direct introduction of an amino group into the furan ring, the modification of furans with nitro substituents, and further functionalization of the heterocycle with nitrogen-containing groups.

Key words: furan, furylethylamine, heterocycle, functionalization.

В последнее время многочисленные исследования были сосредоточены на фуране и его производных, поскольку его отличительной особенностью является разнообразная реакционная способность. В частности, фурановые амины представляют значительный теоретический и практический интерес. Фуруриламины широко используются в органическом синтезе как ключевые строительные блоки для создания сложных молекул. Кроме того, фуран является структурным фрагментом многих известных лекарственных препаратов, например, фурацилин, фуросемид, ранитидин (рис. 1) [1, 2]. Производные фурана нашли применение при производстве полиамидных смол, полиэфиров, синтетических волокон, растворителей, красителей и др. Благодаря высокой практической значимости фурановых аминов разработка методов их синтеза является важным направлением. В этом микрообзоре освещаются исследования, в которых описаны способы получения производных 2-фурилэтиламинов.

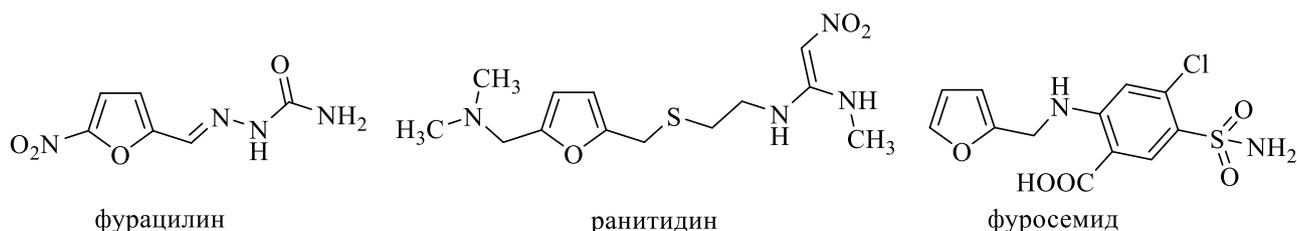


Рис. 1

На сегодняшний день описано несколько подходов к синтезу замещенных 2-фурилэтиламин. Один из предложенных методов основан на реакции Анри, а именно взаимодействии коммерчески доступного 5-метилфурфураля **1** с нитрометаном при охлаждении в метаноле в присутствии NaOH и дальнейшем восстановлении полученного олефина LiAlH₄ в ТГФ. Целевой 2-(5-метилфур-2-ил)этанамин **2** образуется с выходом 56% [3] (схема 1).

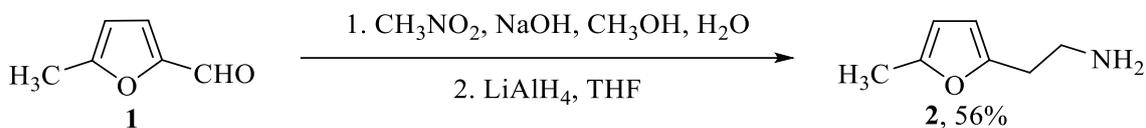


Схема 1

Другой пример синтеза заключается в аналогичной последовательности, однако авторы в качестве исходного соединения используют 5-(бут-3-ин-1-ил)фуран-2-карбальдегид **4**, который образуется в результате формилирования по Вильсмайеру-Хааку соответствующего фурана **3**. Дальнейшее взаимодействие с нитрометаном и восстановление LiAlH₄ полученного нитроолефина приводит к целевому амину **5** [4] (схема 2).

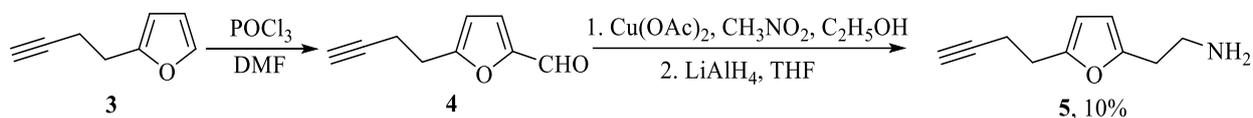


Схема 2

Описан способ получения эфиров 2-(фуран-2-ил)этан-1-амина **9** с умеренными выходами, основанный на сопряженном присоединении нитрометана к производным 2-фуриллакриловой кислоты **7** и дальнейшем восстановлении в присутствии никеля Ренея полученного аддукта Михаэля **8** [5] (схема 3).

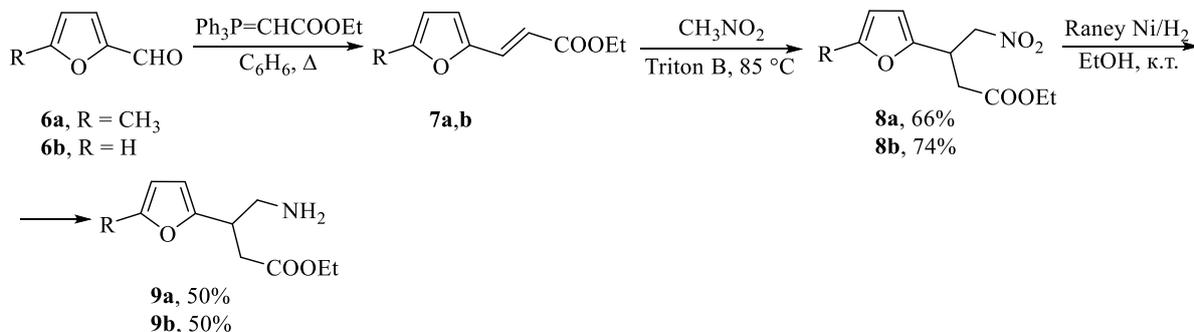


Схема 3

Группой под руководством проф. Хиббса получен 1-(фуран-2-ил)-2-(метиламино)этан-1-ол **10** в одну стадию посредством 1,3-электроциклизации азометин-илида **B**, полученного в результате взаимодействия альдегида **6b** и *N*-метилглицина при кипячении в абсолютном толуоле в присутствии молекулярных сит, с последующим гидролитическим раскрытием азиридинового цикла [6] (схема 4).

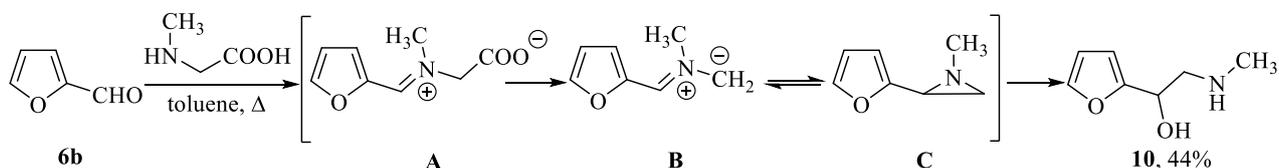


Схема 4

Родственный 2-амино-1-(фуран-2-ил)этан-1-ол **11** может быть получен взаимодействием триметилсилилцианида с фурфуролом **6b** при кипячении в ацетонитриле в присутствии йодида цинка через образование промежуточного α -1-(триметилсилилокси)-2-фурилацетонитрила-1 **D** и дальнейшее восстановление LiAlH_4 [7] (схема 5).

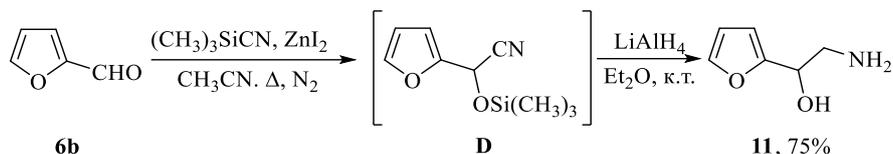


Схема 5

Разработан прямой асимметрический метод α -C–H-присоединения бензиламина **12** к фурфуролу **6b**, который позволяет высокоселективно синтезировать хиральный 2-амино-1-(фуран-2-ил)этан-1-ол **13** в присутствии бифункционального карбонильного катализатора [8] (схема 6). Стоит отметить, что связь α -C(sp³)–H в NH_2 -незащищенных бензиламинах обычно инертна из-за ее низкой кислотности, однако в данном случае подобранный карбонильный катализатор способен достаточно активировать связь для депротонирования в мягких условиях.

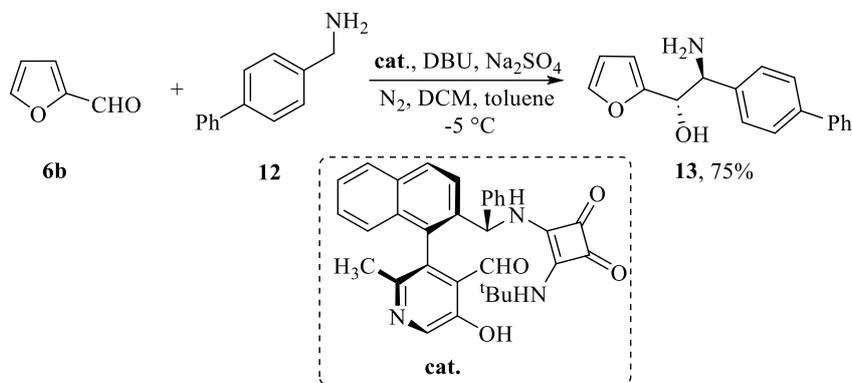


Схема 6

Фурилэтиламин **16** получают и при восстановлении оксима **15**, который образуется в результате взаимодействия соответствующего кетона **14** и гидрохлорида гидроксиламина в присутствии никеля [9] или натрия [10] в этаноле (схема 7).

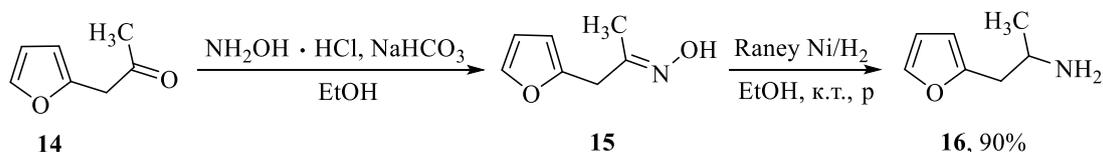


Схема 7

Также восстановление оксима 3-(5-циклопропилфуран-2-ил)пропана **18** цинком в кислой среде описано в синтезе этилового эфира 2-амино-3-(5-циклопропилфуран-2-ил)пропана **19** [11] (схема 8).

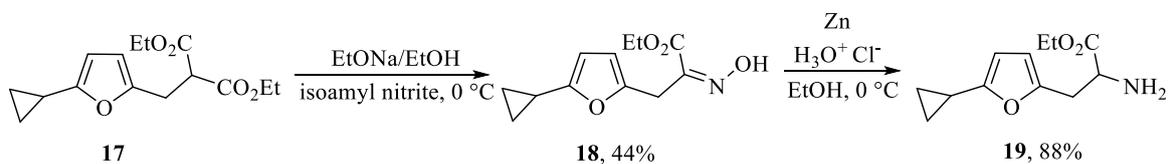


Схема 8

Оригинальный и эффективный метод синтеза *N*-тозилированных 2-фурилэтиламинов **22** разработан Берой и Роем. Они показали, что *C*-(гет)арилрование *N*-тозилазиридинов **20** в присутствии гексафторфосфата серебра осуществляется за короткое время с высокой региоселективностью исключительно во второе положение фуранового цикла [12] (схема 9).

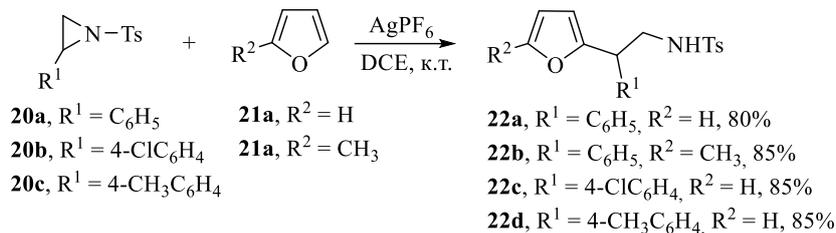


Схема 9

Разработан метод многокомпонентного присоединения альдегидов к ариламинам для синтеза аминов, основанный на использовании гидразина и комплекса рутения (II). Авторы используют фурфурол **6b** как эквивалент алкилкарбанионов в восстановительной реакции с ариламином для синтеза *N*-[2-(фуран-2-ил)-1-фенилэтил]анилина **23** [13] (схема 10).

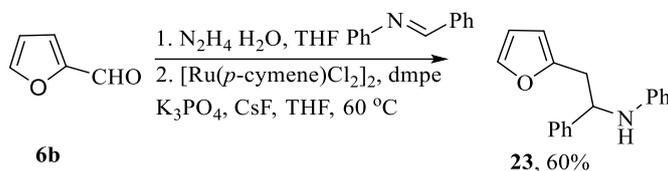


Схема 10

Описана процедура синтеза производных 2-фурилэтиламина **26**. Гидроаминирование полученного реакцией Соногаширы 2-(циклогекс-1-ен-1-илэтинил)фурана **24** и последующее восстановление промежуточного продукта с помощью NaBH₃CN/ZnCl₂·Et₂O приводит к образованию желаемого производного 2-фурилэтиламина с выходом 87% [14] (схема 11).

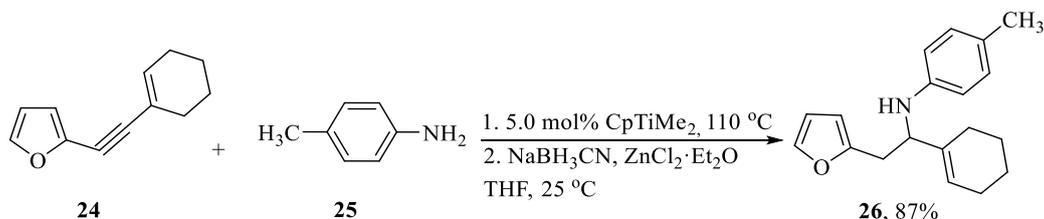


Схема 11

Последовательное формилирование 3-цианофурана **27**, реакция Виттига, гидрирование полученного ненасыщенного эфира **29** палладием на угле в метаноле и, наконец, реакция с триэтиламином и DPPA приводит к 2-(2-аминоэтил)фуран-3-карбонитрилу **31** [15] (схема 12).

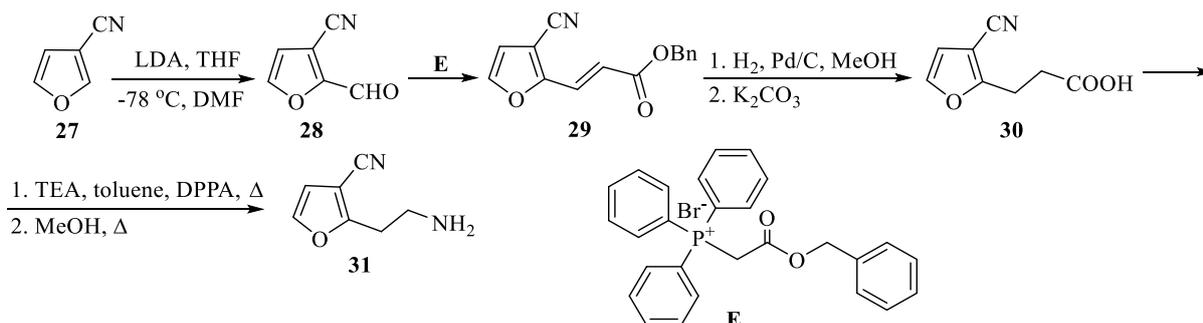


Схема 12

В литературе описаны многочисленные методы получения 2-фурилэтиламинов. Преимуществом многих является, что они основаны на использовании доступного природного сырья. Интерес к этому классу соединений и до настоящего времени не угасает, поскольку введение заместителей различной природы остается для научных групп актуальным направлением исследований.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Часть 2. Специальная фармацевтическая химия / В.Г. Беликов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 1996. – 352 с.
2. Вартамян Р.С. Синтез основных лекарственных средств / Р.С. Вартамян. – М.: Медицинское Информационное агентство, 2004. – 399 с.
3. Demircan A. Preparation of tricyclic nitrogen heterocycle via intramolecular Diels-Alder reaction / A. Demircan, P. Parsons // *Heterocycl. Commun.* – 2002. – №6. – P. 531–536.
4. Aaron H. A Concise Asymmetric Total Synthesis of (+)-Brevisamide / H. Aaron, S. Martinez, A. Zakarian // *Org. Lett.* – 2011. – №13 (14). – P. 3636–3639.
5. Berthelot P. 3-Thienyl - and 3-furylaminobutyric acids. Synthesis and binding GABAB receptor studies / P. Berthelot, C. Vaccher, N. Flouquet, M. Debaert, M. Luyckx, C. Brunet // *J. Med. Chem.* – 1991. – №34 (8). – P. 2557–2560.
6. Fuqiang N. A new, one-step synthesis of 1-heteroaryl-2-alkylaminoethanols / N. Fuqiang, R.J. Anderson, D.E. Hibbs, P.W. Groundwater // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – №51 (5). – P. 843–845.
7. Mehrsheikh A. Synthesis of ¹³C- and ¹⁴C-labeled 3-(dichloroacetyl)-5-(2-furanyl)-2,2-dimethyloxazolidine / A. Mehrsheikh // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals.* – 1996. – №38 (7). – P. 631–636.
8. Hou C. Catalytic asymmetric α C(sp³) – H addition of benzylamines to aldehydes / C. Hou, B. Peng, S. Ye, Z. Yin, J. Cao, X. Xiao, B. Zhao // *Nature Catalysis.* – 2022. – №5. – P. 1061–1068.
9. Hass H.B. Nitro alkene derivatives / H.B. Hass, A.G. Susie, R.L. Heider // *J. Org. Chem.* – 1950. – №15. – P. 8–13.
10. Erlenmeyer H. Überisostere und strukturähnliche Verbindungen XIII. Zur Kenntnis des Furyl-isopropylamins und anderer Amine der Furanreihe / H. Erlenmeyer, M. Simon // *Helv. Chimica Acta.* – 1941. – №24. – P. 1210–1212.
11. Coutant E. P. Unnatural α -amino ethyl esters from diethyl malonate or ethyl β -bromo- α -hydroxyiminocarboxylate / E.P. Coutant, V. Hervin, G. Gagnot, C. Ford, R. Baatallah, Y.L. Janin // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – 14. – P. 2853–2860.
12. Bera M. A facile C-arylation of N-tosyl aziridines via Ag (I) catalysis / M. Bera, S. Roy // *Tetrahedron Letters* – 2007. – №48 (40). – P. 7144–7146.
13. Chen N. Umpolung Addition of Aldehydes to Aryl Imines / N. Chen, XJ. Dai, H. Wang, CJ. Li // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – №56 (22). – P. 6260–6263.
14. Siebeneicher H. Highly Flexible Synthesis of 2-Arylethylamine Derivatives / H. Siebeneicher, S. Doye // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – №2002. – P. 1213–1220.
15. Cantrell A.S. Phenethylthiazolylthiourea (PETT) compounds as a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 2. Synthesis and further structure-activity relationship studies of PETT analogs / A.S. Cantrell, P. Engelhardt, M. Högberg, S.R. Jaskunas, N.G. Johansson, C.L. Jordan, J. Kangasmetsä, M.D. Kinnick, P. Lind, J.M. Morin Jr, M.A. Muesing, R. Noreén, B. Oberg, P. Pranc, C. Sahlberg, R.J. Ternansky, R.T. Vasileff, L. Vrang, S.J. West, H. Zhang // *J. Med. Chem.* – 1996. – №39 (21). – P. 4261–4274.

Об авторе

Ермолаева Наталья Николаевна
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
nata2003@psu.ru

About the author

Natalya N. Ermolaeva
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
nata2003@psu.ru

СОРБЦИЯ МОЛИБДАТ-ИОНОВ НА СИЛИКАГЕЛЕ С ПРИВИТЫМ МОНОЭТАНОЛАМИНОМ ИЗ СУЛЬФАТНЫХ И ХЛОРИДНЫХ СРЕД

Заболотных С.А.^{1,2}, Нужина Е.К.¹, Горохов В.Ю.²

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

²Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

Изучено влияние рН среды на сорбцию молибдат-ионов из сульфатных или хлоридных растворов на силикагеле АСК, модифицированном моноэтанололамином. Наибольшее извлечение ионов Мо(VI) (60–64%) наблюдается в интервале рН среды 2.9–3.6 из сульфатных сред.

Ключевые слова: сорбция, силикагель АСК, моноэтанолламин, молибден (VI).

MOLYBDATE-ION SORPTION ON SILICAGEL WITH FIXED MONOETHANOLAMINE FROM SULPHATE AND CHLORIDE MEDIA

Svetlana A. Zabolotnykh^{1,2}, Elizaveta K. Nuzhina¹, Valery Yu. Gorokhov²

¹Perm State University, Perm, Russia

²Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Perm, Russia

The influence of medium pH on the molybdate ions sorption from sulfate or chloride solutions on ASK silica gel modified with monoethanolamine was studied. The highest extraction of Mo(VI) ions (60-64%) is observed in the pH range of 2.9–3.6 from sulfate media.

Key words: sorption, silica gel ASK, monoethanolamine, molybdenum (VI).

Поверхность силикагеля марки АСК (СТО 61182334-031-2015) с закрепленным на ней моноэтанололамином в кислой среде приобретает положительный заряд [1]. Это позволяет рассматривать данный материал в качестве сорбента для ионов металлов, которые в растворах существуют в виде анионов, например ионы молибдена (VI) [2, 3].

Для определения молибдена в исходных растворах и в образцах после сорбции построен градуировочный график (рис. 1) по методике определения ионов Мо(VI) в виде тиоцианатного комплекса после восстановления тиомочевинной [4]. Для поддержания солевого фона в смеси вводили 1.0 мл 1.0 моль/л растворов Na₂SO₄ или NaCl (на общий объем 10 мл). Исходную концентрацию молибдена в пробах поддерживали 0,001 моль/л, рН среды создавали введением 5.0, 0.1 и 0.01 моль/л растворов H₂SO₄ (или HCl) и 0.01 моль/л NaOH.

В пробирки вносили навеску сорбента 0,1000±0,0005 г, приливали 10.0 мл раствора молибдена (VI), выдерживали 20 мин, отделяли сорбент фильтрованием. В фильтрате измеряли рН_{равн} и остаточное содержание ионов Мо(VI) фотометрически. Степень извлечения (*R*, %) рассчитывали по формуле:

$$R = \frac{n_0 - n_{\text{ост}}}{n_0} \cdot 100,$$

где *n*₀ – введенное количество металла, моль; *n*_{ост} – остаточное содержание металла в фильтрате после сорбции, моль; *m* – масса сорбента, г.

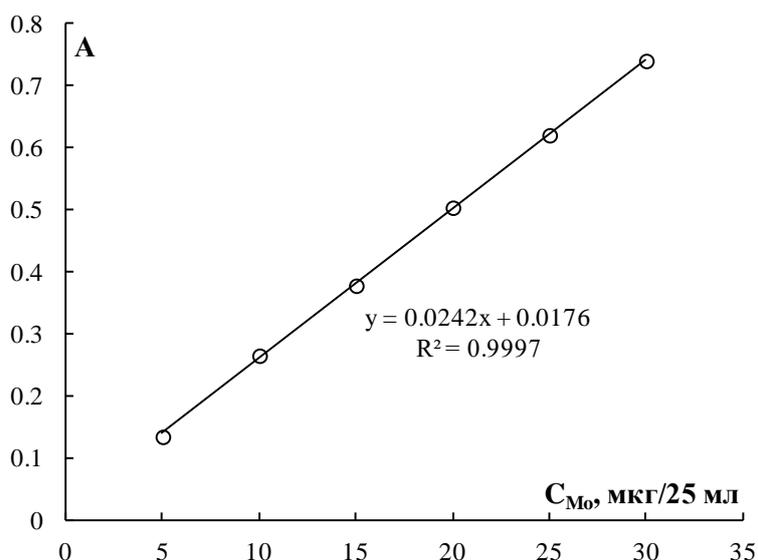


Рис. 1. Градуировочный график для фотометрического определения молибдена с тиомочевинной и тиоцианатом (ЮНИКО-1201, $\lambda = 466$ нм, $l = 5$ см, на фоне холостого опыта)

Присутствие в смесях сульфат- или хлорид-ионов по-разному влияет на сорбцию ионов молибдена (VI) на предложенном сорбенте (рис. 2). В хлоридной среде максимальная степень извлечения (49.6%) наблюдалась при pH среды 2.8. В сульфатной среде возможно извлечение ионов Mo(VI) на 60–64% в интервале pH 2.9–3.6. Исходя из форм существования молибдена (VI) в растворах в зависимости от реакции среды, можно предположить, что сорбция протекает в виде HMoO_4^- [5]. При pH ниже 1.5 или выше 5.0 значительной сорбции ионов Mo(VI) не наблюдалось.

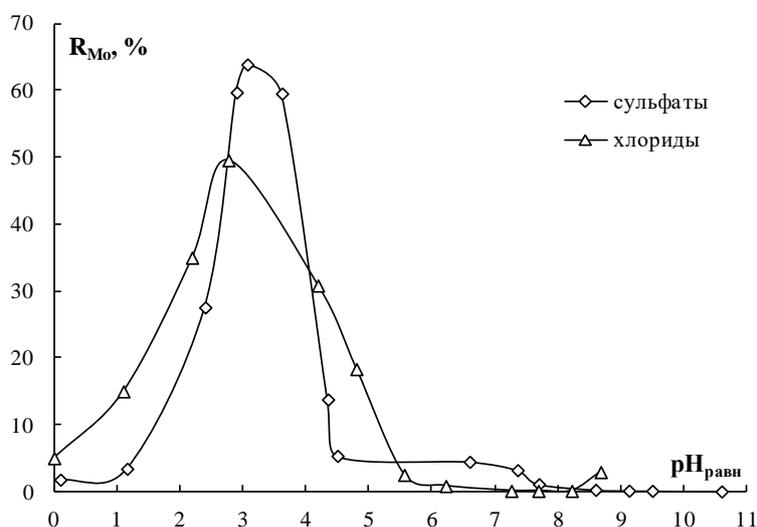


Рис. 2. Зависимость степени извлечения ионов молибдена (VI) на предложенном сорбенте из сульфатной и хлоридной сред от pH растворов ($C(\text{Na}_2\text{SO}_4) = C(\text{NaCl}) = 0,1$ моль/л)

Предложенный материал на основе технического силикагеля, модифицированного моноэтаноламином, показал возможность сорбции на нем ионов молибдена (VI) из сульфатных сред с pH 2.9–3.6.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № 124020500033-8.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Заболотных С.А., Горохов В.Ю. Силикагель, модифицированный этаноламином, как сорбент для ионов редкоземельных металлов // Химия, экология и рациональное природопользование: материалы II Междунар. науч.-практ. конф. (г. Магас, 29 ноября 2023 г.). Махачкала: Издательство АЛЕФ, 2023. С. 50–57.
2. Ергожин Е.Е., Чалов Т.К., Ковригина Т.В., Мельников Е.А. Сорбция ионов молибдена (VI) новыми синтетическими сорбентами // Сорбционные и хроматографические процессы. 2018. Т. 18. №3. С. 309–315. DOI: 10.17308/sorpchrom.2018.18/533.
3. Богданова Н.Ф., Фролова Д.А. Сорбция молибдена анионитами из модельных и промышленных растворов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Физика и химия. 2012. №1. С. 96–101.
4. Методика количественного химического анализа №119–Х. Определение молибдена в минеральном сырье фотометрическим методом в виде роданидного комплекса. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293756/4293756712.pdf> (дата обращения 19.11.2024).
5. Кочелаева Г.А., Иванов В.М., Гусейнова А.Р. Комплексообразование в системе молибден (VI) – 3,5-ди-Br-ПААФ – гидроксилламин в растворе и на сорбенте // Вестник Московского университета. Сер. 2: Химия. 2002. Т. 43. №3. С. 155–162.

Об авторах

Заболотных Светлана Александровна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15;

научный сотрудник, Институт технической химии УрО РАН,

Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3, zabolotsveta@mail.ru

Нужина Елизавета Константиновна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, lizga33@yandex.ru

Горохов Валерий Юрьевич

канд. хим. наук, научный сотрудник, Институт технической химии УрО РАН, Россия,

614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3, Gorokhov_V.Yu@mail.ru

About the authors

Svetlana A. Zabolotnykh

Candidate of chemical sciences, Associate professor, Perm State University,

15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia;

Research associate, Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch
of Russian Academy of Sciences, 3, Akademika Koroleva st., Perm, 614013, Russia

zabolotsveta@mail.ru.

Elizaveta K. Nuzhina

Student, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia

lizga33@yandex.ru

Valery Yu. Gorokhov

Candidate of chemical sciences, Research associate,
Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of Russian Academy of Sciences,
3, Akademika Koroleva st., Perm, 614013, Russia

Gorokhov_V.Yu@mail.ru

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2,4-ДИФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО-1*H*-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНА С АЦЕТИЛБРОМИДОМ

Зверев Д.П., Никифорова Е.А. Дмитриев М.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается особенность взаимодействия 2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина с ацетилбромидом с раскрытием бензодиазепинового цикла и образованием *N*-{2-[(1,3-дифенилаллилден)амино]фенил}ацетамида. Структура полученного продукта подтверждена данными ИК и ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: 1,5-бензодиазепины, гетероциклические соединения, азотсодержащие гетероциклы.

REACTION OF 2,4-DIPHENYL-2,3-DIHYDRO-1*H*-1,5-BENZODIAZEPINE WITH ACETYL BROMIDE

D.P. Zverev, E.A. Nikiforova, M.V. Dmitriev

Perm State University, Perm, Russia

The specificity of the interaction of 2,4-diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepine with acetyl bromide with opening of the benzodiazepine cycle and the formation of *N*-{2-[(1,3-diphenylallylidene)amino]phenyl}acetamide is described. The structure of the obtained product is confirmed by IR and NMR spectroscopy and XRD analysis.

Key words: 1,5-benzodiazepines, heterocyclic compounds, nitrogen-containing heterocycles.

Бензодиазепины – гетероциклические соединения, имеющие семичленный цикл с двумя атомами азота. В настоящее время они представляют большой интерес в качестве биологически активных соединений, в частности 1,4-бензодиазепины являются веществами, проявляющими снотворные, седативные и анксиолитические эффекты. Данные свойства обусловлены воздействием на рецепторы ГАМК_A и присущи как 1,4-бензодиазепинам, так и 1,5-бензодиазепинам.

Однако, производные 1,4-бензодиазепинов обладают более выраженной активностью, что объясняет столь малое количество информации о 1,5-бензодиазепинах и их производных. Установлено, что производные фторалкилсодержащих 3-гидроксиимино-1,5-бензодиазепинов **1-3** проявляют высокую туберкулостатическую активность, сопоставимую с изониазидом [1]. Клобазам **4** обладает анксиолитической активностью [2], клозапин **5** и оланзапин **6** обладают антипсихотической активностью [3, 4] (рис. 1).

Таким образом, производные 1,5-бензодиазепинов являются достаточно перспективными скаффолдами для последующей функционализации с целью получения новых соединений с полезными свойствами и биологической активностью.

Планируемое нами исследование включало синтез производных 1,5-бензодиазепинов взаимодействием замещенных халконов с *o*-фенилендиамином в метаноле в присутствии *N,N*-диметилбензиламина в качестве катализатора, ацилирование полученных производных хлорангидридами карбоновых кислот в бензоле в присутствии триэтиламина, и взаимодействие полученных продуктов с алициклическими реактивами Реформатского.

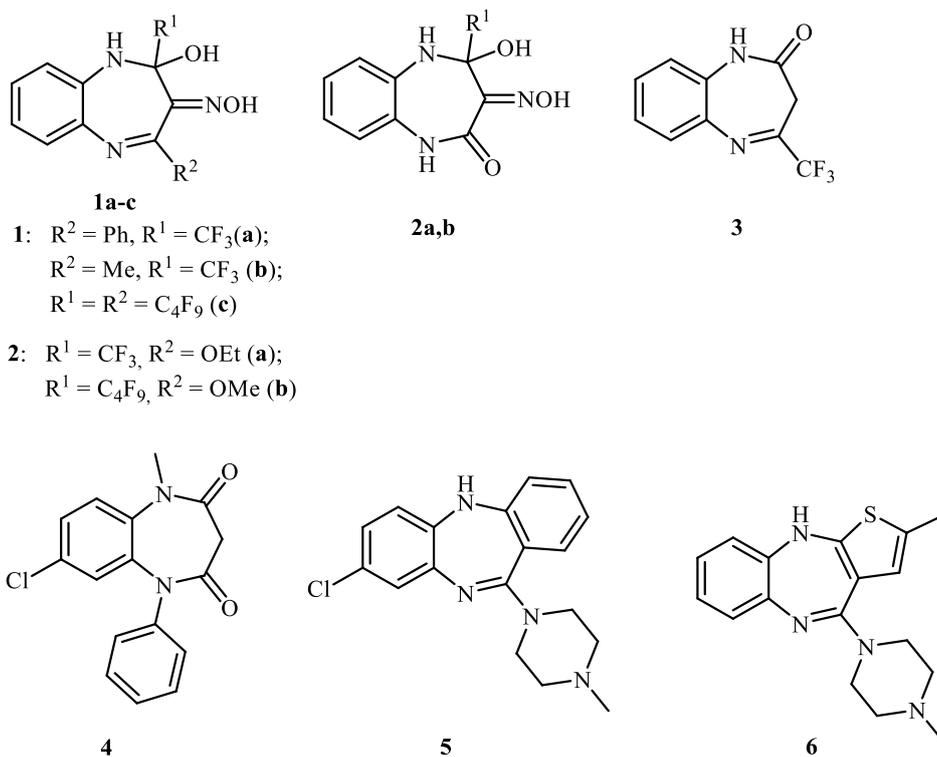


Рис. 1. Производные 1,5-бензодиазепина, проявляющие биологическую активность

При взаимодействии модельного соединения – 2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина **7** с ацетилбромидом в бензоле было выделено соединение **8**, по температуре плавления и спектральным характеристикам отличающееся от ожидаемого продукта реакции, а именно 1-ацетил-2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина **9**. Для получения точных данных о структуре продукта **8** был выращен монокристалл и проведено его рентгеноструктурное исследование, в результате чего было установлено, что полученное соединение **8** является *N*-{2-[(1,3-дифенилаллилиден)амино]фенил}ацетамидом (схема 7, рис. 2).

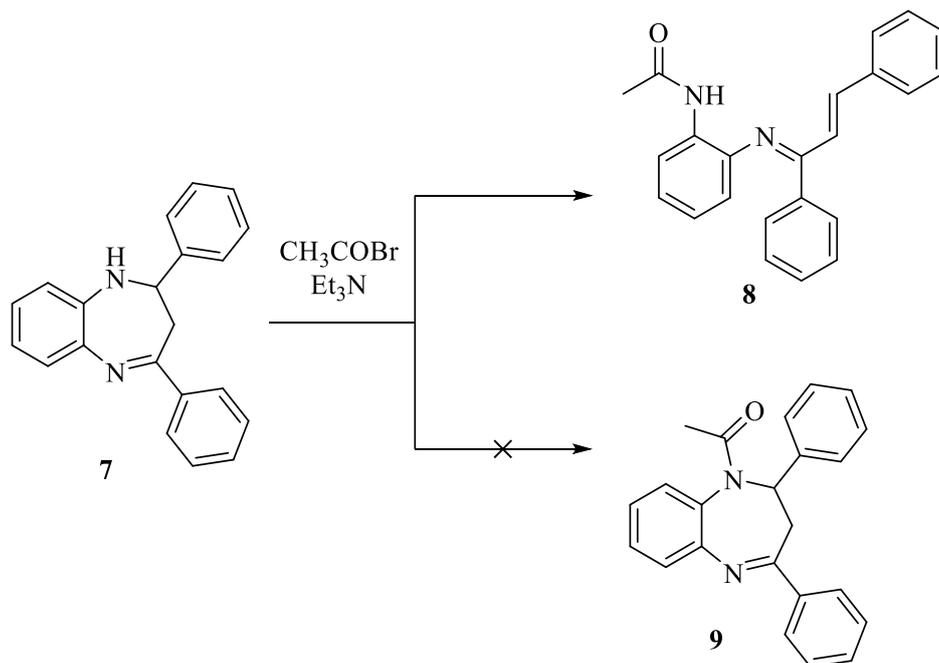


Схема 7. Взаимодействие 2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина с ацетилбромидом

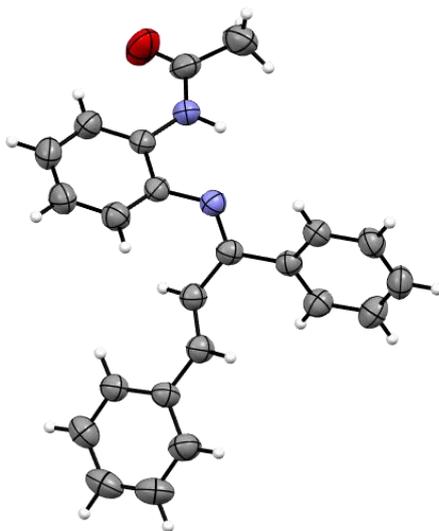


Рис. 2. Структура соединения 8 по данным рентгеноструктурного анализа

В ПМР спектре продукта 8 обнаружено два набора сигналов, которые свидетельствуют о наличии двух изомеров. Мы предполагаем, что они представляют собой ротамеры, появление которых обусловлено невозможностью вращения объемного 2-ацетиламинофенильного заместителя вокруг его связи с иминным атомом азота.

Ранее в литературе было описано схожее взаимодействие 4-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-2-она с уксусным ангидридом [5] и 2,4-диарил-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепинов с уксусным ангидридом и ацетилхлоридом [6]. В данном случае, мы предполагаем, что реакция протекает аналогично описанному в работе [6] и после ацилирования соединения 7 происходит взаимодействие полученного продукта с избытком образовавшегося бромоводорода, который не был связан триэтиламино, по схеме 8, в результате чего образуется кетимин бензальацетофенона 8.

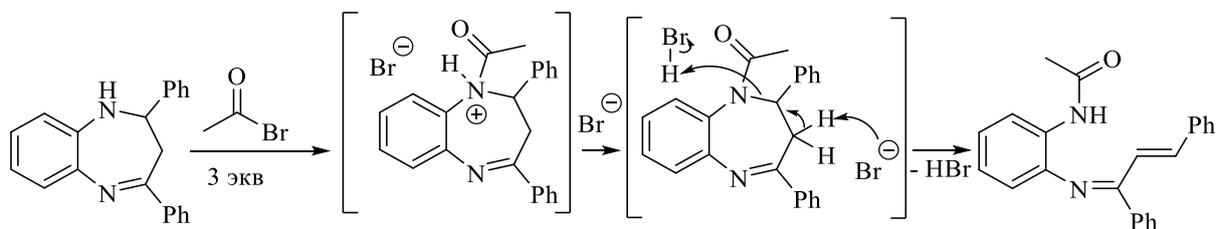


Схема 8. Предполагаемая схема образования продукта 8

Экспериментальная часть

Температура плавления измерена на приборе МР-70 фирмы Mettler Toledo. Спектр ЯМР ^1H записан на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 МГц (^1H) и 100 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м.д. для ядер ^1H).

Для РСА использован обломок бесцветного кристалла размером $0.55 \times 0.09 \times 0.05$ мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/c$, a 14.433(4) Å, b 16.078(4) Å, c 8.135(2) Å, β 98.72(2)°, V 1865.94 Å³, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, Z 4. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°). Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2403046 (DOI: 10.5517/ccdc.csd.cc2lnkmg). Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

N-{2-[(1,3-дифенилаллилиден)амино]фенил}ацетамид (**8**). К раствору 10 ммоль (2.98 г) 2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина в 40 мл безводного бензола добавляли 30 ммоль (3.03 г) свежеперегнанного триэтиламина. При нагревании с перемешиванием на магнитной мешалке добавляли по каплям 30 ммоль (3.69 г) свежеперегнанного ацетилбромида и кипятили с обратным холодильником 6 часов. После упаривания реакционной массы на роторном испарителе смесь разбавляли 10 мл этанола и оставляли кристаллизоваться. Полученные желтые кристаллы отфильтровывали на воронке Бюхнера и перекристаллизовывали из этанола.

Выход 2.07 г (61%), $T_{пл}$. 123–124°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.10 (с, 2.25H), 2.24 (с, 0.75H) (CH₃), 6.22 (д, J 7.7 Гц, 0.25H), 6.66 (т, J 7.5 Гц, 0.25H), 6.89 (дд, J 7.8, 1.3 Гц, 0.75H), 6.92 – 7.09 (м, 2.75H), 7.11 – 7.23 (м, 1.25H), 7.30 – 7.44 (м, 5.75H), 7.47 – 7.61 (м, 2.75H), 7.74 – 7.82 (м, 1.5H), 8.35 (д, J 7.5 Гц, 0.25H), 8.46 (д, J 7.5 Гц, 0.50H) (2 Ph, CH=CH, *o*-фенилен), 7.88 (уш. с, 0.75H), 8.13 (уш. с, 0.25H) (NH).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Khudina O.G., Burgart Y.V., Kravchenko M.A., Saloutin V.I. Synthesis, structure, tuberculostatic activity, and toxicity of fluoroalkyl-containing 3-hydroxyimino-1,5-benzodiazepines // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011. Vol. 45, iss. 2. P. 75–78.
2. Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S. Clobazam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in anxiety // *Drugs*. 1980. Vol. 20, iss. 3. P. 161–178.
3. Seeman P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic // *ACS Chem Neurosci*. 2014. Vol. 5, iss. 1. P. 24–29.
4. Gomez-Revuelta M., Pelayo-Teran J.M., Juncal-Ruiz M., Vazquez-Bourgon J., Suarez-Pinilla P., Romero-Jimenez R., Setien Suero E., Ayesa-Arriola R., Crespo-Facorro B. Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020. Vol. 23, iss. 4. P. 217–229.
5. Puodzhyunaite B.A., Yanchene R.A., Terent'ev P.B. Transformation of dihydro-1,5-benzodiazepin-2-ones under the influence of acetic anhydride // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1988. Vol. 24, iss. 3. P. 311–317.
6. Neochoritis C., Pozarentzi M., Stephanidou-Stephanatou J., Tsoleridis C. Unexpected Opening of the Benzodiazepine Ring During Acetylation // *Letters in Organic Chemistry*. 2008. Vol. 5, iss. 1. P. 22–25.

Об авторах

Никифорова Елена Александровна
канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник НИ ЛОС,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
nikiforova@psu.ru

Дмитриев Максим Викторович
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

Зверев Дмитрий Павлович
аспирант, младший научный сотрудник НИ ЛОС,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mitia.zwerev@yandex.ru

About the authors

Elena A. Nikiforova
Candidate of chemical sciences, Leading researcher of the Laboratory of Organic Synthesis,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614097, Russia
nikiforova@psu.ru

Maksim V. Dmitriev
Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

Dmitriy P. Zverev
Postgraduate student, junior researcher of the Laboratory of Organic Synthesis,
Perm State University, 15, Bukireva, Perm, 614068, Russia
mitia.zwerev@yandex.ru

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ

Иванцова Е.А., Пономарева Е.И.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

В статье приведены результаты анализа номенклатуры стоматологических лекарственных препаратов, входящих в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Изучение номенклатуры стоматологических ЛП проводили по следующим характеристикам: лекарственная форма, природа действующего лекарственного вещества, фармакологическое действие и страна производитель. Выявлено, что наиболее распространённой лекарственной формой является гель. Среди стоматологических ЛС в составе преобладают ЛВ с синтетическим происхождением и ограниченным фармакологическим действием – противомикробным и противовоспалительным. Также выявлено преобладание импорта ЛС зарубежных производителей. Исходя из анализа рынка ЛС в стоматологии, можно сделать вывод, что гель с растительным компонентом является наиболее перспективной лекарственной формой в стоматологической практике.

Ключевые слова: лекарственные формы, стоматология, стоматологические лекарственные препараты/

ANALYSIS OF THE MARKET OF DENTISTRY MEDICINES

E.A. Ivancova, E.I. Ponomareva

Perm State University, Perm, Russia

The article presents the results of the analysis of the nomenclature of dental drugs included in the State Register of Medicines of the Russian Federation. The study of the nomenclature of dental drugs was carried out according to the following characteristics: dosage form, nature of the active drug substance, pharmacological action and country of manufacture. It was revealed that the most common dosage form is a gel. Among dental drugs, drugs of synthetic origin and limited pharmacological action – antimicrobial and anti-inflammatory – predominate in the composition. The prevalence of imported drugs from foreign manufacturers was also revealed. Based on the analysis of the drug market in dentistry, it can be concluded that a gel with a plant component is the most promising dosage form in dental practice.

Key words: dosage forms, dentistry, dental medicines.

Современная стоматологическая практика опирается на широкий перечень лекарственных препаратов (ЛП), которые применяются как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний полости рта, включая пульпит, периодонтит, патологии пародонта и слизистой оболочки. Разнообразие ЛП, используемых в стоматологии, обусловлено их фармакологическим действием, формой выпуска, а также природой активных компонентов.

Цель работы: анализ номенклатуры стоматологических препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации.

Изучение номенклатуры стоматологических ЛС проводили по следующим характеристикам: лекарственная форма (ЛФ), природа действующего лекарственного вещества (ЛВ), фармакологическое действие и страна производитель.

Исследования проводились с использованием контент-анализа данных Государственного реестра лекарственных средств и современной научной литературы.

В начале исследования был выполнен мониторинг перечня стоматологических ЛП, включенных в Государственный реестр лекарственных средств. Номенклатура стоматологических препаратов довольно немногочисленна и представлена 20 наименованиями [1].

В стоматологической практике важное значение имеет выбор лекарственной формы для обеспечения необходимого терапевтического эффекта. На рисунке 1 представлены результаты анализа номенклатуры стоматологических ЛП по видам лекарственных форм.

Наиболее распространенной лекарственной формой является гель. Это можно объяснить рядом преимуществ данной ЛФ: легко наносятся на поверхность слизистой оболочки полости рта; благодаря своей структуре, может дольше оставаться на месте нанесения, обеспечивает продолжительное действие активных веществ; проще и удобнее в использовании для детей. Также благодаря водным внутренним структурам геля, в его состав можно добавлять различные химиотерапевтические вещества, что позволяет создавать ЛФ с многопрофильным действием [2].

Жидкие ЛФ (капли, растворы и экстракты) также широко представлены в номенклатуре ЛС, применяемые в стоматологии. Жидкие ЛФ в стоматологии имеют ряд преимуществ: легко проникают в труднодоступные места, например, между зубов; лекарственные вещества обладают высокой биодоступностью, по сравнению с таблетками или порошками; удобны для приема; простая технология изготовления. Но несмотря на это жидкие ЛФ также имеют ряд недостатков: более четко ощущается вкус неприятных лекарственных веществ; в ротовой полости сразу смешиваются со слюной, что приводит к снижению концентрации активных компонентов.

Таблетки в стоматологической практике чаще применяются для рассасывания с целью получения местного действия. Состав таблеток обеспечивает медленное высвобождение действующих веществ. Считается, что таблетки для рассасывания наиболее эффективны для лечения и профилактики заболеваний полости рта, так как они удобны в применении и обеспечивают пролонгированное действие. Однако основным недостатком таблеток является ограниченное использование жидких фармакологических субстанций и неудобство применения в педиатрии [3].

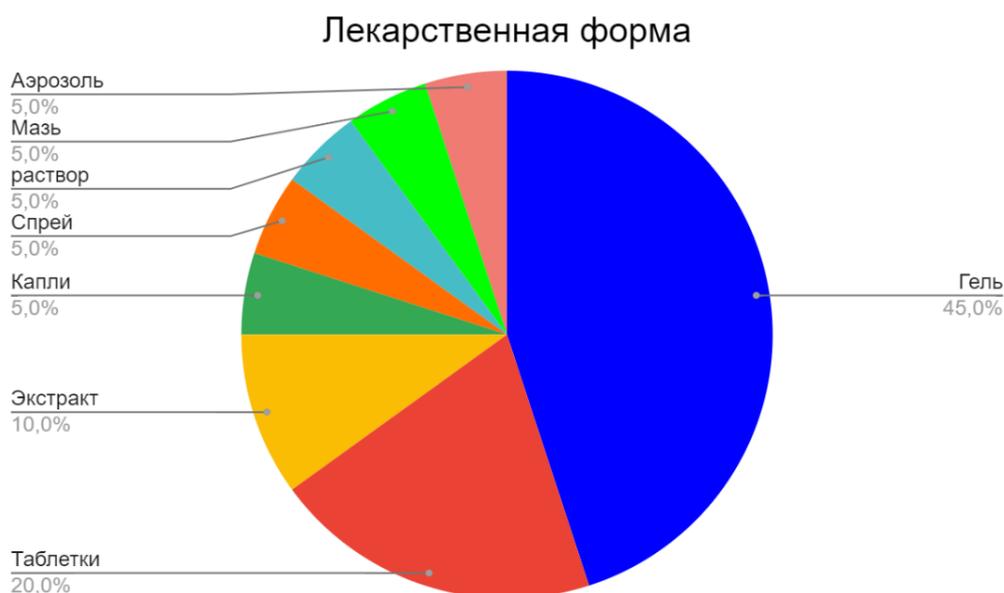


Рис. 1. Распределение ЛС в стоматологии по видам лекарственных форм

На рисунке 2 представлены результаты анализа номенклатуры стоматологических ЛС по природе действующего вещества.

Среди стоматологических ЛП в составе преобладают ЛВ с синтетическим происхождением, обладающие рядом недостатков, такими как высокая сенсibilизирующая активность, высокий риск развития антибактериальной резистентности и другими побочными эффектами. С этой точки зрения, ЛП на основе лекарственного растительного сырья обладают преимуществами: эффективностью, безопасностью, мягкостью и широтой терапевтического действия, минимальным риском развития резистентности у микроорганизмов.

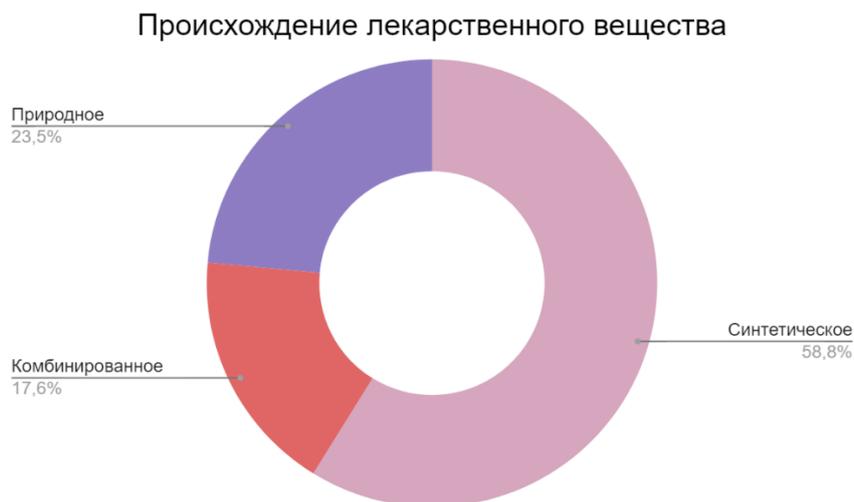


Рис. 2. Анализ природы происхождения ЛВ в стоматологических ЛС

Анализ стран производителей стоматологических ЛП представлен на рис. 3. На сегодняшний день значительная часть стоматологических препаратов производится за пределами России. К основным проблемам, которые связаны с импортом ЛП на территорию России, относятся сложность процедур регистрации, непостоянство наличия на рынке тех или иных ЛС, завышенная стоимость. Также проблемой могут стать различия в стандартах качества, которые могут вести к задержке ввода препаратов на рынок, а также к недостаточной информированности врачей о возможности применения зарубежных ЛП. Поэтому разработка отечественных ЛП является актуальной задачей [4].



Рис. 3. Анализ стран производителей стоматологических ЛС

Исходя из анализа фармакологического действия стоматологических ЛС, представленного на рис.4, можно сделать вывод, что преобладают ЛС с антисептическим и противовоспалительным действием. Данные результаты анализа можно рассмотреть как с положительной точки зрения, так и с отрицательной. ЛС с преобладанием антисептического и противовоспалительного действия могут повысить комфорт пациента, так как уменьшают отёк и болезненность; также такие ЛС способствуют восстановлению тканей, предотвращают развитие инфекций в ротовой полости, в особенности после хирургических вмешательств. Однако частое использование антисептических ЛС может негативно сказаться на нормальной микрофлоре ротовой полости и привести к дисбактериозу. Соответственно, важной задачей является расширение ассортимента стоматологических ЛС с преобладанием не только антисептического и противовоспалительного действия, а также иммуномодулирующего, регенерирующего и кровоостанавливающего. ЛС, имеющие такие фармакологические действия улучшают иммунную функцию, так как организм становится более способным бороться с патогенными микроорганизмами, возникающими в полости рта. Кровоостанавливающее и регенерирующее действия особенно важны при хирургических вмешательствах [5].

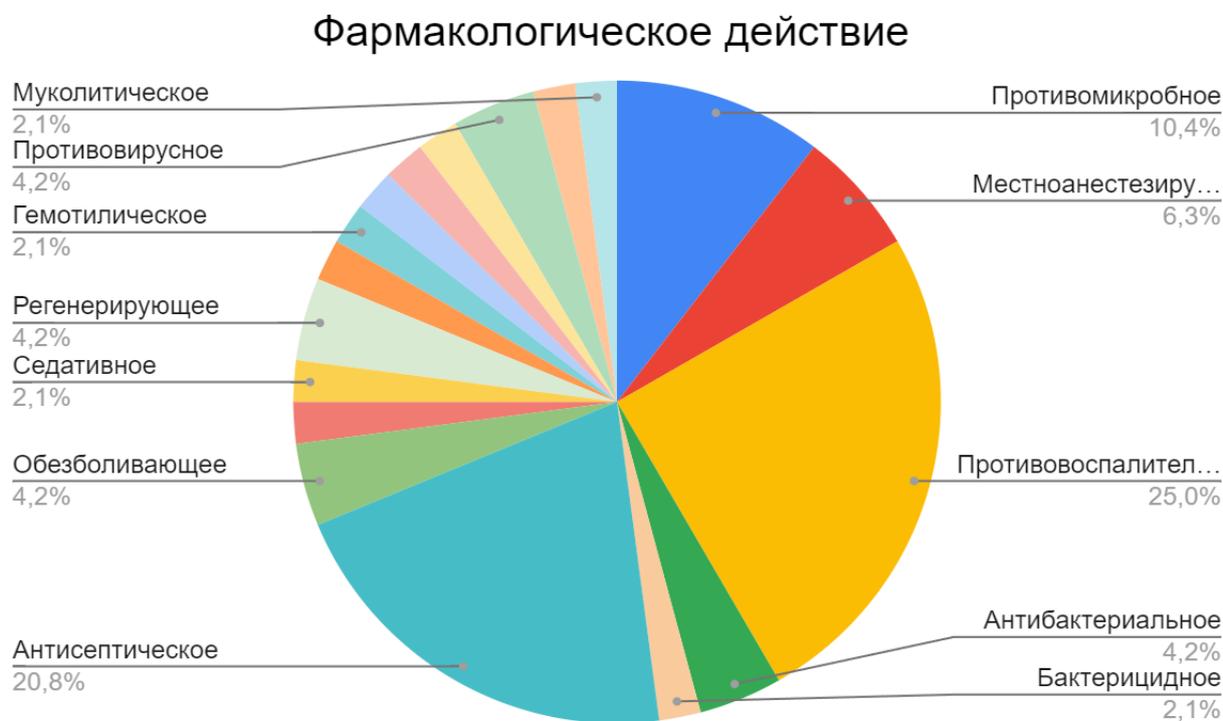


Рис. 4. Анализ фармакологического действия стоматологических ЛС

Таким образом, проведено изучение современного состояния номенклатуры стоматологических ЛС. Выявлено, что наиболее распространённой ЛФ является гель. Фармакологическое действие ЛС, включенных в Государственный реестр Российской Федерации, достаточно ограничено и представлено в основном средствами антисептического и противовоспалительного действия. Исходя из анализа рынка ЛС в стоматологии, можно сделать вывод, что гель с растительным компонентом и преобладанием иммуномодулирующего, регенерирующего и кровоостанавливающего действия является наиболее перспективной лекарственной формой в стоматологической практике. Это поможет расширению отечественного ассортимента ЛС в стоматологии.

Библиографический список

1. Регистр лекарственных средств России [сайт]. – 2024. – URL: <https://www.rlsnet.ru/products/rls-spravocnik-lekarstv-21> (дата обращения: 05.11.2024).
2. Полухина Т.С. ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Стоматологический гель. RU., 2020. Пат. 2,749,713.
3. Мизина П.Г. Таблетки для рассасывания: достижения и перспективы (обзор) / Г.Н. Мизина, А.С. Гуленков // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – №2. doi: 10.29296/25877313-2018-02-01.
4. Ковальская Г.Н. Гели как лекарственная форма в Государственной Фармакопее XIV издания, нормативно-правовых актах Минздрава России и Государственном реестре лекарственных средств / Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич, Е.С. Колмакова // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – №1. – С. 76–85.
5. Самокруева М.А. ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Стоматологический гель с фитопелоидной композицией. RU., 2019. Пат. 2,699,560.

Об авторах

Иванцова Екатерина Александровна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
ivantsova_ea02@mail.ru

Пономарева Екатерина Ивановна

канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
romfig@yandex.ru

About the authors

Ekaterina A. Ivancova

Student, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
ivantsova_ea02@mail.ru

Ekaterina I. Ponomareva

Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
romfig@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ 1,4-ДИГИДРО-3*H*-ПИРРОЛО[3,4-*b*]ХИНОЛИН-3,9(2*H*)-ДИОНОВ МЕТОДОМ FRAP

Канзафарова В.В.¹, Ботева А.А.^{1,2}

¹Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
Пермь, Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Свободные радикалы представляют опасность для организма человека, поскольку могут вызывать повреждения клеток различных систем организма, что может привести к развитию серьезных заболеваний. Антиоксиданты помогают организму нейтрализовать свободные радикалы. Профилактически антиоксиданты могут быть получены из пищи и БАДов, однако, в случае тяжелой болезни антиоксиданты должны приниматься в виде лекарственного препарата. Поиск веществ с высокой антиоксидантной активностью среди продуктов органического синтеза представляется обоснованным, поскольку зарегистрированных лекарственных препаратов из группы «Антиоксиданты» крайне ограниченное количество. В данном исследовании приведены данные по изучению антиоксидантной активности [*b*]-анелированных производных 2,3-диацил-4-хинолонов методом FRAP.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, 2,3-диацил-4-хинолоны, пирроло[3,4-*b*]хинолин-3,9(2*H*)-дионы, метод FRAP.

STUDY OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF 1,4-DIHYDRO-3*H*-PYRROLO[3,4-*b*]QUINOLINE-3,9(2*H*)-DIONES BY THE FRAP METHOD

V.V. Kanzafarova¹, A.A. Boteva^{1,2}

Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia

Perm State University, Perm, Russia

Free radicals pose a danger to the human body because they can cause damage to cells in various body systems, which can lead to the development of serious diseases. Antioxidants help the body neutralize free radicals. Preventatively, antioxidants can be obtained from food and dietary supplements, however, in case of severe illness, antioxidants must be taken in the form of a drug. The search for substances with high antioxidant activity among products of organic synthesis seems justified, since the number of registered drugs from the “Antioxidants” group is extremely limited. This investigation presents the study of the antioxidant activity of [*b*]-anelated 2,3-diacyl-4-quinolone derivatives by the FRAP method.

Key words: antioxidant activity, 2,3-diacyl-4-quinolones, pyrrolo[3,4-*b*]quinoline-3,9(2*H*)-diones, FRAP method.

Окислительный стресс, резкое усиление окислительных процессов в организме при недостаточном функционировании собственной антиоксидантной системы, является причиной или сопровождает многие серьезные заболевания, такие как атеросклероз, гипертензия, сахарный диабет и пр., поскольку в результате окислительного стресса в организме происходит накопление свободных радикалов, которые наносят повреждение различным биологическим

молекулам (особенно липидам, белкам и нуклеопротеидам), что приводит к нарушениям в работе клеток и тканей организма, запуская патологические процессы. Процессы старения, синдром хронической усталости тоже являются следствием окислительного стресса.

Применение антиоксидантов, веществ, способных замедлять или предотвращать окисление других молекул, происходящее при возникновении окислительного стресса, может способствовать снижению риска возникновения опасных заболеваний или помочь бороться с возникшими заболеваниями [1, 2]. В малом количестве антиоксиданты содержатся в растениях (ягодах, зеленом чае и т.д.), что может быть использовано в профилактических целях, однако в случае серьезных заболеваний, таких как инсульт, сахарный диабет или онкология, требуются лекарственные препараты. Количество используемых препаратов-антиоксидантов совсем невелико, в справочнике Машковского приведено всего 4 таких препарата: дибунол, эпоксипин, мексидол, убинон [3]. С этой точки зрения поиск потенциальных антиоксидантов среди продуктов органического синтеза представляется актуальной задачей.

Препараты, относящиеся к классу 4-хинолонов используются в медицинской практике достаточно давно в качестве антибактериальных препаратов. В зависимости от заместителей в 4-хинолоновом кольце эти молекулы могут проявлять антираковую, антивирусную и другие виды биологической активности [4, 5]. Имеется несколько статей о поиске антиоксидантных свойств представителей этого класса соединений [6–8].

Методов определения антиоксидантной активности на данное время разработано достаточно много, они различаются по природе используемого свободного радикала и способу фиксирования аналитического сигнала. Так, выделяют спектральные, электрохимические и хроматографические методы, кроме них существуют биологические, титриметрические методы [9–11].

Спектральные методы являются самыми широко применяемыми и распространенными. К спектральным относят методы ТАС, ТВАРР, DPPH, FRAP и т.д.

Метод FRAP (Ferric Reducing/Antioxidant Power) – это метод, основанный на восстановлении железа Fe^{3+} в железо Fe^{2+} и измерении оптической активности образующихся комплексов железа Fe^{2+} с фотометрическими реагентами, такими как трипиридилтриазин, 1,10-фенантролин, 2,2'-дипиридил и др. [12].

Метод FRAP позволяет провести прямое определение низкомолекулярных антиоксидантов. К преимуществам метода FRAP относят экспрессность и низкую стоимость единичного анализа. К недостаткам метода относится то, что определяется только восстановительная способность относительно ионов железа, что не имеет отношения к механизму протекания антиоксидантных реакций в живых системах. Кроме того, отмечают, что с помощью метода FRAP трудно определять липофильные антиоксиданты.

Целью работы является оценка антиоксидантной активности 2,3-диацил-4-хинолонов и их [b]-анелированных аналогов.

2,3-Диацил-4-хинолоны **3** получали термоллизом метиловых эфиров 3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновых кислот **1** [13, 14] (схема 1). Реакции 2,3-диацил-4-хинолонов **3** с избытком нуклеофильных реагентов (гидроксиламин, бензиламин) приводили к образованию замещенных 1,4-дигидро-3H-пирроло[3,4-b]хинолин-3,9(2H)-дионов **4** [15].

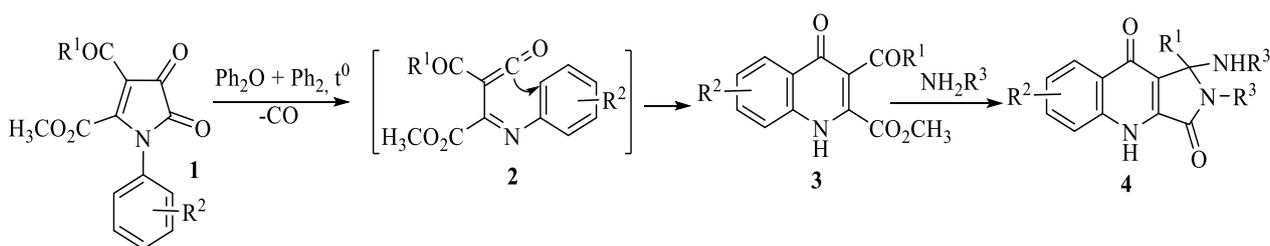


Схема 1

Антиоксидантную активность синтезированных соединений изучали методом FRAP на мультипланшетном ридере Tecan M1000 PRO в 96-луночных планшетах. В качестве фотометрического реагента использовали 1,10-орто-фенантролин, в качестве источника катионов железа Fe³⁺ - железоаммонийные квасцы. Исследуемые вещества растворяли в ДМСО и вносили в лунки планшета в концентрации 5 и 0,5 ммоль/дм³. В качестве эталонов сравнения использовали кверцетин и аскорбиновую кислоту в концентрациях 0,05 и 0,5 ммоль соответственно. Оптическую плотность измеряли при длине волны 510 нм после преинкубирования планшета в течение 40 минут.

Результаты экспериментов (таблица 1) выражали в виде процентов протекания реакции относительно контрольного раствора. Контрольный раствор представлял из себя все компоненты системы за исключением исследуемого вещества.

$$P = \frac{A_{\text{вещ}} - A_{\text{контроль}}}{A_{\text{контроль}}} * 100\%,$$

где, P – процент протекания реакции, относительно контроля, %; A_{вещ} – оптическая плотность раствора исследуемого вещества; A_{контроль} – оптическая плотность контрольного раствора.

2,3-Диацил-4-хинолоны **3** не проявили заметной активности в тесте FRAP в исследуемых концентрациях 5 и 0,5 ммоль/дм³. 1,4-Дигидро-3H-пирроло[3,4-*b*]хинолин-3,9(2H)-дионы **4** в концентрации 5 ммоль/дм³ выпадали в осадок и данные результаты нельзя считать релевантными. В концентрации 0,5 ммоль/дм³ данные вещества проявляют высокую активность по сравнению с эталоном сравнения аскорбиновой кислотой (среднее значение для концентрации 0,5 ммоль/дм³ составило 8%) и низкую активность по сравнению с кверцетином (среднее значение для концентрации 0,05 ммоль/дм³ составило 44,3±2,8 %).

Таблица 1

**Антиоксидантная активность синтезированных соединений 4
в концентрации 0,5 ммоль/дм³, %**

№	R ¹	R ²	R ³	P, %
12	t-Bu	H	(CH ₂) ₂ OH	0
13	Ph	7-Br	(CH ₂) ₂ OH	6,2±1,4
14	Ph	7-Br	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl- <i>n</i>	49,1±12,5
15	Ph	7-CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	33,1±5,3
16	Ph	7-Br	CH ₂ C ₆ H ₅	79,4±3,4
17	Ph	5-CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	86,4±16,1
18	Ph	H	CH ₂ C ₆ H ₅	49,9±13,5

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Демченкова Е.Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016, №4. С. 905–912.
2. Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Антиоксиданты: химия и применение // Научно-теоретический журнал Вестник Уральского отделения РАН. 2011, №3 (37). С. 43–57.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.

4. Azzman N., Anwar S., Syazani M. W. A., Ahemad N. Quinolone derivatives as anticancer agents: importance in medicinal chemistry // *Curr Top Med Chem.* – 2024. – Vol. 24. – №13. – P. 1134–1157.
5. Ahmed A., Daneshtalab M. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2012. Vol. 15 (1). P. 52–72.
6. Greff J., Joubert J., Malan S.F., van Dyk S. Antioxidant properties of 4-quinolones and structurally related flavones // *Bioorganic & Medical Chemistry.* 2012. №20. P. 809–818.
7. Тарун Е.И., Данькова А.В., Пырко А.Н. Антиоксидантная активность гексагидрохинолонов // *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* – 2019. – №2. – С. 77–83.
8. Триандафилова Г.А., Ботева А.А., Красных О.П. Синтез и изучение радикалсвязывающей активности метилового эфира 6-метил-3-циннамоил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты и его аналогов // *Вестник ПНИПУ. Химическая технология и биотехнология.* – 2020. – №4. – С. 95–106.
9. Тринева О.В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2017. – С. 180–197.
10. Dontha S. A review on antioxidant methods // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* – 2016. – №9. – P. 14–32.
11. Mermeistein N.H. Determining antioxidant activity // *FoodTechnology.* – 2008. – №11. P. 63–66.
12. Suyani H., Alif A., Efdi M., Aziz H. Modification of phenanthroline method to determine antioxidant content in tropical fruits methanolic extract Yefrida // *Res. J. Chem. Environ.* 2018. V. 22, №4. P. 28–35.
13. Mohri K., Kanie A., Horiguchi Y., Isobe K. A synthesis of 4-quinolone-3-carboxylic acids via pyrolysis of N-aryldioxopyrrolines // *Heterocycles.* 1999. Vol. 51, №10. P. 2377–2384.
14. Ботева А.А., Красных О.П., Фефилова И.В., Бабушкина Е.Б., Слепухин П.А. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура метил-3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2014. №3. С. 731–738.
15. Ботева А.А., Красных О.П., Солодников С.Ю., Францблау С., Ван Б. 1*H*-Пирроло[3,4-*b*]хинолин-3,9(2*H*,4*H*)-дионы, обладающие противотуберкулезной активностью и способ их получения: пат. 2457208 Рос. Федерация / № 2009125914/04; заявл. 06.07.09; опубл. 27.07.12. Бюл. №21–10.

Об авторах

Канзафарова Валерия Владимировна

студент, Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
Россия, 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29
valeriyadolgih@mail.ru

Ботева Анастасия Андреевна

канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
Россия, 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29;
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
aboteva@pstu.ru

About the authors

Valeria V. Kanzafarova

Student, Perm National Research Polytechnic University,
29, Komsomolsky Prospekt, Perm, 614990, Russia
valeriyadolgh@mail.ru

Anastasia A. Boteva

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate professor,
Perm National Research Polytechnic University,
29, Komsomolsky Prospekt, Perm, 614990, Russia;
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
aboteva@pstu.ru

**ОЦЕНКА РЕСУРСНОГО ПОТЕНЦИАЛА
НЕКОТОРЫХ ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ
ВОТКИНСКОГО РАЙОНА УДМУРТИИ**

Касьянов З.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Данная статья описывает результаты ресурсоведческого анализа зарослей некоторых лекарственных растений, произрастающих на территории Воткинского района Удмуртии.

Ключевые слова: ресурсный потенциал, лекарственные растения, Воткинский район.

**ASSESSMENT OF THE RESOURCE POTENTIAL
OF SOME WILD GROWING MEDICINAL PLANTS
IN THE VOTKINSKY DISTRICT OF UDMIRIA**

Z.V. Kasyanov

Perm State University, Perm, Russia

This article describes results of resource analysis of some medicinal plants stocks growing in the Votkinsky district of Udmirtia.

Key words: resource potential, medicinal plants, Votkinsky district.

Заготовка отечественного лекарственного растительного сырья на современном этапе является актуальной в связи с внедрением стратегий по импортозамещению в области фармацевтической промышленности в Российской Федерации [1].

Согласно данным отчетов, экологическая ситуация в Воткинском районе стабильная, загрязняющие вещества во всех природных объектах не превышают предельно допустимые концентрации, что говорит о благоприятности заготовки лекарственного растительного сырья на данной территории [2]. Последние оценочные работы в районе проведены в конце 1980-х – начале 1990-х годов [3]. Исходя из вышесказанного, свежие ресурсоведческие исследования в указанном районе актуальны.

Для ресурсоведческого (июнь-июль 2023 г.) и товароведческого изучения нами были выбраны ЛР, произрастающие в Воткинском районе: полынь горькая, пустырник пятилопастной, тысячелистник обыкновенный, зверобой продырявленный, пижма обыкновенная и душица обыкновенная, от которых также были заготовлены образцы для химического анализа. При выборе мест ресурсоведческой оценки и заготовки руководствовались доступностью зарослей, маршрут экспедиции был составлен так, чтобы охватить максимальное количество зарослей.

Для 40 популяций ЛР (табл.1) установили следующие ресурсоведческие характеристики: адрес заросли, площадь зарослей, плотность запаса сырья (урожайность) (ПЗС, кг/га), биологический запас, эксплуатационный запас сырья, возможный объем ежегодной заготовки (ВОЕЗ) общепринятыми методами. Для всех видов выбранных лекарственных растений определение запасов сырья проводили методом модельных экземпляров на конкретных зарослях [4].

Проанализированные заросли изучаемых видов в Воткинском районе Удмуртии

Шифр образцов	Территориальная привязка	Координаты
Зверобоя трава – Hyperici herba		
1.	На северном выезде из с. Большая Кивара	57.194271, 54.194877
2.	В окрестностях д.Липовка	57.209368, 54.155382
3.	В окрестностях д. Черный Ключ, суходольный луг	57.078246, 53.576711
4.	На северном выезде из д. Черная	57.071047, 53.507446
5.	Окрестности п.Костоваты	56.908996, 54.061252
6.	Окрестности д.Беркуты	56.929463, 54.072925
Пижмы обыкновенной цветки – Tanaceti vulgaris flores		
1.	Суходольные луга в окрестностях д.Кельчино	57.234836, 54.197895
2.	Северные окрестности д.Пихтовка	57.162530, 54.158069
3.	Юго-западные окрестности п.Болгуры	56.956484, 53.751060
4.	Западные окрестности п.Кварса	56.964408, 53.927271
5.	Юго-восточные окрестности п.Гавриловка	57.034155, 54.093868
6.	Южные окрестности с.Перевозное	56.873374, 53.921699
7.	Юго-западные окрестности д.Ольхово	56.893673, 53.781452
Полыни горькой трава – Artemisiae absinthii herba		
1.	Северо-восточные окрестности д.Осиновка	57.136137, 54.124513
2.	Северо-западные окрестности д.Самолет	57.264687, 54.233989
3.	Восточные окрестности п.Первомайский	57.067092, 54.140949
4.	Северо-восточные окрестности с.Камское	57.035284, 54.222230
5.	Западные окрестности с.Кукуи	56.999515, 53.789987
6.	Восточные окрестности п.Нива	56.890790, 53.981944
Тысячелистника обыкновенного трава – Achilleae millefolii herba		
1.	Северные окрестности д.Бакаи	57.256449, 54.278628
2.	Окрестности д.Ильинское	57.231716, 54.106536
3.	Северо-западные окрестности д.Кленовая	57.177667, 54.062128
4.	Южные окрестности п.Гришанки	56.982536, 53.842031
5.	Западные окрестности п. Вехне-Позимь	56.962896, 53.648139
6.	Восточные окрестности д.Кудрино	57.012890, 53.589597
7.	Западные окрестности д.Забегаво	57.035791, 54.301939
8.	Южные окрестности с.Степаново	57.011825, 54.365797
9.	Южные окрестности д.Евсино	57.000316, 54.109933
10.	Юго-западные окрестности д.Фертики	56.961747, 54.041011
Душицы обыкновенной трава – Origanii vulgaris herba		
1.	Юго-западный выезд д.Черепановка	57.114236, 54.173425
2.	Южный выезд д.Дубровино	57.291758, 54.248447
3.	Северный выезд д.Дремино	57.086900, 54.168216
4.	Южные окрестности д.Березники	56.954488, 54.067450
5.	Северные окрестности выселка Красная Горка	56.959203, 53.694355
Пустырника трава – Leonuri herba		
1.	Северо-восточный выезд с.Июльское	56.926561, 53.618576
2.	Окрестности починка Владимировский	56.993431, 53.582530
3.	Южный выезд с.Светлое	57.051016, 53.624858
4.	Южные окрестности д.Двигатель	57.002224, 53.914723
5.	Южные окрестности д.Метляки	56.988682, 54.040327
6.	Южный выезд д.Липовка	57.203425, 54.149893

Плотность запаса сырья зверобоя травы составила от $6,80 \pm 0,70$ до $39,58 \pm 5,70$ кг/га, ВОЕЗ с изученных зарослей составил около 20 кг; урожайность пижмы обыкновенной цветков – от $34,68 \pm 6,00$ до $180,07 \pm 23,20$ кг/га, ежегодная заготовка – около 40 кг; ПЗС тысячелистника обыкновенной травы составила от $10,47 \pm 2,00$ до $43,70 \pm 5,30$ кг/га, ежегодная заготовка – около 35 кг; урожайность пустырника травы – от $313,81 \pm 51,20$ до $678,90 \pm 63,60$ кг/га, ВОЕЗ

составил около 150 кг; ПЗС душицы обыкновенной травы – от 48,69±12,10 до 211,82±21,90 кг/га, ВОЕЗ – около 60 кг; урожайность полыни горькой травы – от 236,19±26,20 до 327,87±17,50 кг/га, ежегодная заготовка может быть осуществлена в объеме около 900 кг.

Полученные данные об урожайности сырья согласуются с данными других районов [5].

Безусловно, для организации промышленной заготовки необходимо организация культивирования лекарственных растений, но и данные запасы сырья могут решить местные потребности в сырье, хотя бы частично.

Для изученных видов дикорастущих лекарственных растений получены свежие экспедиционные данные и определены основные ресурсоведческие показатели доступных зарослей. Воткинский район обладает хорошим потенциалом для заготовки доброкачественного сырья исследованных видов. Результаты работы могут быть полезны провизорам, фитотерапевтам, а также возможным заготовителям качественного локального сырья, в частности в рамках концепции импортозамещения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Каликина И.Ю. Мониторинг ресурсов и накопления биологически активных веществ в сырье дикорастущих лекарственных растений Пермского края с применением информационных систем: автореф. дисс. канд. фармацевт. наук. Пермь, 2024. 24 с.
2. Удмуртия вошла в топ-5 «зеленых» регионов России. [Электронный ресурс]. URL: <https://xn--80aарамремсчfmo7a3c9ehj.xn--p1ai/news/udmurtiya-voshla-v-top-5-zelenykh-regionov-rossii/> (дата обращения 14.11.2024).
3. Лепина С.Н. Научные основы рационального использования лекарственных растений Удмуртии: автореф. дисс...канд. фармацевт. наук. Пермь, 1996. 20 с.
4. Методика определения запасов лекарственных растений. М., 1986. 52 с.
5. Курицын А.В., Белоногова В.Д., Власов А.С. Сырьевой потенциал дикорастущих лекарственных растений Пермского края // Медицинский альманах. 2011. №5. С. 292–294.

Об авторе

Касьянов Захар Вячеславович
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 6140687, г. Пермь, ул. Букирева, 15
zaharyuga@gmail.com

About the author

Zakhar V. Kasyanov
Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor
Perm State University, 15, Bukireva, Perm, 614097, Russia
zaharyuga@gmail.com

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ ОТДАЛЕННЫХ РАЙОНОВ ПЕРМСКОГО КРАЯ

Киселева Л.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описываются организационные подходы к фармацевтической помощи населению отдаленных районов Пермского края. Проанализирована нормативная правовая база этого процесса, выявлены и сформулированы существующие проблемы.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, территории, нормативные документы, виды фармацевтических организаций.

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL CARE TO THE POPULATION OF REMOTE AREAS OF THE PERM REGION

L.G. Kiseleva

Perm State University, Perm, Russia

Organizational approaches to pharmaceutical care for the population of remote areas of the Perm region are described. The regulatory legal framework of this process is analyzed, existing problems are identified and formulated.

Key words: pharmaceutical care, territories, regulatory documents, types of pharmaceutical organizations.

Актуальность темы исследования определяет тот факт, что в настоящее время на значительных территориях, к примеру Пермского края, имеется проблема с оказанием фармацевтической помощи населению. Эта проблема связана во-первых с большими расстояниями между городскими и сельскими поселениями края, а во-вторых с отсутствием аптечных организаций в удаленных территориях. По состоянию на первое января 2020 г. в Пермском крае насчитывалось 3654 населенных пункта, из них только 1,4% – городские поселения (города, поселки городского типа), а 98,6% – это сельские населенные пункты, многие из которых расположены вдали от городов и поселков городского типа [9]. Среди сельских поселений можно выделить следующие административно-территориальные единицы: села (7,0%), деревни (66,0%), небольшие поселки (18,0%) и станции (разъезды) – 8,0%. Численность населения сельских населённых пунктов колеблется от нескольких человек до нескольких десятков тысяч человек.

Необходимость оказания медицинской и фармацевтической помощи в сельской местности определяется малой плотностью населения в этих территориях, удаленностью от лечебно-профилактических учреждений и отсутствием развитой транспортной инфраструктуры. В этой связи в советское время для указанных целей были организованы фельдшерско-акушерские пункты (ФАПы) из расчета: на 700-3000 жителей, проживающих от лечебно-профилактических учреждений на расстоянии более 2 км, на 300-700 жителей при отдаленности более 4 км и меньше 300 жителей – при отдаленности более 6 км [7].

В ходе, так называемой, оптимизации здравоохранения, в 2010 годах многие ФАПы были ликвидированы. Предполагалось, что вместо ФАПов будет создана сеть кабинетов врачей общей практики, но данный эксперимент по ряду причин не был успешно и масштабно реализован, в результате чего население отдаленных районов осталось фактически без медицинской и фармацевтической помощи [8]. При этом сельские аптеки, по данным Ассоциации независимых аптек, есть только в 6 тыс. населенных пунктов из 155 тыс., которые существуют в стране.

В настоящее время идет возрождение ФАПов в сельской местности. До сентября 2024 г. в сельских населенных пунктах продажей лекарств при наличии лицензии на фармацевтическую деятельность могли заниматься амбулаторные пункты, ФАПы и центры общей врачебной (семейной) практики. С 1 сентября изменениями в 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» такое право было предоставлено и участковым больницам [1, 2]. Строительство ФАПов в российских регионах идет в рамках нацпроекта «Здравоохранение», но эта работа продвигается крайне медленно [6].

Проблему можно было бы решить за счет передвижных форм оказания медицинской и фармацевтической помощи. В этой связи в Государственную Думу представлен Законопроект №912246-7 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Данный проект подготовлен в целях совершенствования правового регулирования оборота лекарственных средств и направлен на создание условий комплексного и стабильного обеспечения граждан РФ лекарственными средствами. Законопроектом, в частности, вводится определение передвижного аптечного пункта: «35.1) передвижной аптечный пункт – структурное подразделение аптечной или медицинской организации, осуществляющее розничную торговлю лекарственными препаратами, перевозку и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения вне стационарного торгового объекта в населенных пунктах, определенных органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации, в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона».

Однако данный законопроект, впервые внесенный на рассмотрение в марте 2020 г., до сих пор не утвержден. Существует много серьезных причин, которые не позволяют принять этот документ. Во-первых, на сегодняшний день отсутствуют нормативные акты, регулирующие организацию оказания мобильной фармацевтической помощи населению. В некоторых регионах (Хакасия, Красноярский и Ставропольский край и другие) идет эксперимент по внедрению такой формы лекарственного обслуживания. Однако Росздравнадзор квалифицирует такую деятельность, как незаконную, поскольку она не только осуществляется в условиях правового вакуума, но и нарушает нормы некоторого действующего законодательства, например, в части хранения и отпуска лекарственных препаратов.

Во-вторых, отсутствуют четкие критерии и условия работы таких организаций. В законопроекте говорится, что передвижной аптечный пункт – структурное подразделение аптечной или медицинской организации, однако, на взгляд автора данной статьи, было бы целесообразнее передать функции по доставке лекарств в отдаленные районы оптовым фармацевтическим организациям с правом ведения розничной деятельности, что допускается существующими законодательными и нормативными правовыми актами в сфере лицензирования. Это обусловлено, прежде всего, технической составляющей такой работы, поскольку необходим парк машин, место их размещения, водители, технические работники, большие запасы товара. Все это не в состоянии обеспечить ни аптеки, ни медицинские организации, поскольку не имеют необходимых ресурсов.

Неясен и вопрос с ассортиментом товаров в таких аптечных пунктах. Предполагается, что на балансе передвижного аптечного пункта будет находиться определенный перечень лекарств с соблюдением всех необходимых правил хранения и транспортировки. Помимо этого, пациенты смогут оформить предварительный заказ на доставку, воспользовавшись цифровым сервисом. Автор статьи полагает, что настало время актуализировать минимальный перечень лекарственных препаратов, определенный постановлением Правительства РФ [3]. Такой перечень, составленный в соответствии с современными схемами лечения тех или иных заболеваний, может стать базовым для передвижных аптечных пунктов.

Третьей немаловажной проблемой выступает необходимость выполнения требований передачи данных в систему мониторинга движения лекарственных средств и данных контрольно-кассовых машин в соответствующие инстанции. Вероятно, эту проблему можно было бы решить установлением обязательных сроков внесения данных в указанные системы, например, в течение 24 часов после возвращения мобильного аптечного пункта в базовую организацию.

Следующая проблема – отслеживание перемещающегося объекта в целях оптимизации работы транспорта организации, службы логистики и грузоперевозок, решается с помощью российской системы ГЛОНАСС. Эту систему можно использовать даже в местностях с отсутствующей мобильной связью. Расходы на эксплуатацию устройств, поддерживающих ГЛОНАСС минимальные, так как сама система бесплатная. Например, монтаж трекера передвижений – около 5,0 тыс. руб., установка системы контроля топлива 15,0 тыс. руб., видеоконтроля – 40,0 тыс. руб. Система также определяет техническое состояние машин и даже фиксирует, с помощью установленных датчиков, расход топлива.

Существует мнение, что работа передвижных аптечных пунктов будет нерентабельна и труднореализуема. Так, профессиональное сообщество «Фарма РФ» в январе 2024 г. провело опрос среди фармацевтов по теме создания передвижных аптек, в опросе приняли участие 273 респондента: 60,0% из них поддержали инициативу, 62,0% считают, что передвижные аптеки смогут повысить доступность лекарств в отдаленных районах, однако почти треть участников опроса (30,0%) предположили, что данный проект не окупится. Лишь 7,0% опрошенных считают, что инициативу получится реализовать успешно. На взгляд автора статьи, для решения проблемы окупаемости, следует четко организовать систему кольцевого завоза товаров в сельские районы, разработав рациональные схемы движения транспорта, наладить контакты с местными органами управления, в том числе и по компенсации части затрат, которые будет нести организация, осуществляющая доставку лекарств. Это можно сделать, например, в рамках договора государственно- частного партнерства с объединением ресурсов и распределением рисков.

Еще одной проблемой выступает нехватка фармацевтических кадров. В вышеуказанном опросе 64,0% респондентов отметили, что не готовы работать в передвижных аптеках. В таких пунктах должны работать, как минимум, два человека – водитель и специалист с фармацевтическим образованием. Однако в соответствии с действующим Постановлением о лицензировании фармацевтической деятельности: «для осуществления фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения в обособленных подразделениях медицинских организаций необходимо наличие дополнительного профессионального образования в части розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения при наличии права на осуществление медицинской деятельности», а это значит, что фармацевтическую деятельность в части реализации лекарственных препаратов могут осуществлять и медицинские работники, у которых есть свидетельство о дополнительном профессиональном образовании в этой области. Поэтому, если речь идет об организации передвижных аптечных пунктов на базе медицинских учреждений, которые имеют лицензию на осуществление медицинской деятельности, проблем с кадрами быть не должно. Если же речь идет о предлагаемом автором статьи варианте- организации работы передвижных аптечных пунктов силами оптово-розничных фармацевтических предприятий, то, очевидно, необходимо готовить такие кадры целенаправленно, особенно на уровне средних специальных образовательных учреждений, проводя серьезную профориентационную работу среди школьников старших классов, проживающих в сельской местности.

Таким образом, по мнению автора статьи у проекта передвижных аптечных пунктов есть перспективы для успешной реализации. Однако данный проект должен быть активно поддержан государством, поскольку он решает, в большей степени, социальные задачи – обеспечения населения отдаленных районов квалифицированной фармацевтической помощью.

Библиографический список

1. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 8 августа 2024 г.) // СПС «Консультант-плюс».
2. Федеральный закон №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан» // СПС «Консультант-плюс».
3. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N871 (ред. от 25.07.2024) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» // СПС «Консультант-плюс».
4. Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 N547 (ред. от 01.06.2024) «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности» // СПС «Консультант-плюс».
5. Законопроект №912246-7 О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в части совершенствования лекарственного обеспечения граждан) // СПС «Консультант-плюс».
6. Национальный проект «Здравоохранение». Текст: электронный. URL: <https://xn--80aarpmpemscsfmo7a3c9ehj.xn--p1ai/projects/zdravookhranenie/> (дата обращения 07.11.2024).
7. Кравченко Н.А., Лекарев Л.Г. Фельдшерско-акушерский пункт // Большая медицинская энциклопедия: в 30 т. / гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1985. Т. 26. 560 с.: ил.
8. Масштабная реорганизация: медицина всё больше сосредотачивается вокруг областных центров, покидая деревни. Архивная копия от 9 июля 2021 г. на Wayback Machine // Известия. Статья от 31.03.2020.
9. Пермский край в цифрах. Текст: электронный. URL: <https://59.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2023.pdf> (дата обращения 07.11.2024).

Об авторах

Киселева Лариса Георгиевна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
semerada@mail.ru

About the authors

Larisa G. Kiseleva
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
semerada@mail.ru

ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ТРЕБОВАНИЙ НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ

Киселева Л.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описываются проблемы реализации в деятельности аптек требований действующих Правил надлежащей аптечной практики. Сформулированы меры по устранению недостатков данного нормативного правового документа.

Ключевые слова: надлежащая аптечная практика, проблемы реализации требований, пути решения проблем.

CHALLENGES IN IMPLEMENTING MANDATORY GOOD PHARMACY PRACTICE REQUIREMENTS

L.G. Kiseleva

Perm State University, Perm, Russia

The problems of implementing the requirements of the current Rules of Good Pharmacy Practice in the activities of pharmacies are described. Measures have been formulated to eliminate the shortcomings of this regulatory legal document.

Key words: good pharmacy practice, problems of implementing requirements, ways to solve problems.

В настоящее время действующим документом, определяющим организацию фармацевтической деятельности в аптеках, являются Правила надлежащей аптечной практики (НАП). Много вопросов возникает в практике реализации требований этого документа, которые касаются, в частности, процесса продажи лекарственных препаратов. Законодательно установлено, что ведомственные документы, утверждаемые таким федеральным органом исполнительной власти, как Минздрав РФ, не вправе регулировать деятельность в сфере продаж отдельных видов товаров. Из чего можно сделать вывод, что ни Правила надлежащей аптечной практики, ни приказы по отпуску лекарственных препаратов, ни какие-то другие нормативные правовые акты, инициируемые и утверждаемые таким федеральным органом исполнительной власти, как Минздрав России, не могут регулировать отношения в сфере защиты прав потребителей в процессе розничных продаж лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента [5, 7, 8, 9]. Однако раздел VI Правил НАП содержит пункты 44 абзац 2, 48 абзац 5, а также пункты 50-52 и раздел VII (все пункты), которые прямо касаются правил продаж, а значит не могут регулироваться ведомственными нормативными правовыми актами. Автором выявлены различия в положениях, вызывающих проблемы при розничной продаже лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента, в отношении предоставляемой потребителю информации о товарах, о продавце, об оказываемых услугах; документации на товар, предоставляемой по требованию потребителя; качества товаров аптечного ассортимента, сведений о подтверждении соответствия товара; продажи товаров ненадлежащего качества. Так, в действующих нормативных правовых актах (Закон «О защите прав потребителей», Постановление Правительства ««Об утверждении Правил продажи товаров по договору розничной купли-продажи...») отсутствует требование о наличии в торговой организации

книги отзывов и предложений [1, 2, 6]. Это связано с тем, что в настоящее время существует множество информационных ресурсов, где потребитель может оставить свои отзывы и предложения: начиная от сайта организации и заканчивая возможностью подать жалобу через портал Госуслуг в соответствующее ведомство: Минздрав, Росздравнадзор, приемную губернатора и тому подобное [4]. Тем не менее, Правила НАП требуют наличие такой книги в аптечной организации, противореча тем самым законодательным и нормативным правовым актам верхнего уровня в иерархии нормативных правовых актов.

Много вопросов на практике вызывает также трактовка п.44 абзаца второго, п.48 абзаца 5 и п.56 Правил НАП. Все эти пункты касаются подтверждения соответствия лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента, и все эти пункты предлагают разные варианты такого подтверждения. Так, в п.44 сказано, что проверка качества ограничивается, в том числе, проверкой «...реестра документов, подтверждающих качество товаров аптечного ассортимента», в п.48 речь уже идет о «...наличии реестра деклараций, подтверждающих качество лекарственных средств в соответствии с действующими нормативными документами», а п.56 определяет необходимость «...сопроводительной документации на товар, содержащей по каждому наименованию товара сведения об обязательном подтверждении соответствия согласно законодательству Российской Федерации о техническом регулировании (сертификат соответствия, его номер, срок его действия, орган, выдавший сертификат, или сведения о декларации о соответствии, в том числе ее регистрационный номер, срок ее действия, наименование лица, принявшего декларацию, и орган, ее зарегистрировавший). Эти документы должны быть заверены подписью и печатью (при наличии) поставщика или продавца с указанием адреса его места нахождения и контактного телефона». Между тем, с 29 ноября 2019 г. сертификация и декларирование лекарств отменены. Если препарат выпущен до 29 ноября 2019 г. и у него есть сертификат, он действителен до конца срока годности лекарства. Однако если учесть, что сроки годности препаратов составляют в среднем 2-3 года, редко – 5 лет, то и эти сертификаты уже утратили силу. Соответствующие изменения внесены в Федеральный закон от 28 ноября 2018 г. №449-ФЗ. Новый порядок контроля лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот, установлен постановлением Правительства РФ. С 29 ноября 2019 г. производители и импортеры лекарственных препаратов передают документы, подтверждающие качество лекарственных препаратов и их соответствие требованиям, установленным при регистрации в Росздравнадзор. Разрешает введение в оборот и, соответственно, подтверждает качество лекарственных препаратов регистрационное удостоверение, номер и дата которого и должны фиксироваться в «...реестре документов, подтверждающих качество товаров аптечного ассортимента», как это обозначено в п.44 Правил НАП, а реестр должен входить в перечень товарно- сопроводительных документов. На практике работники аптек и сами руководители аптечных организаций часто испытывают затруднения в этом вопросе, не могут четко сказать, как документально подтверждается качество поступивших в аптечную организацию товаров, тем самым нарушая требование п.56 Правил НАП об обязанности фармацевтического работника по требованию покупателя информировать последнего о соответствии аптечных товаров установленным требованиям и форме подтверждения такого соответствия. В связи с изложенным, автор статьи считает, что необходимо разработать рекомендации для совершенствования практики применения нормативной правовой базы в сфере продаж товаров аптечного ассортимента и защиты прав потребителей, такие как систематизация нормативных документов, касающихся продажи товаров аптечного ассортимента; конкретизация отдельных положений в Правилах продажи товаров; возврат отдельных пунктов из старой редакции Правил продаж в действующий нормативный правовой акт. В частности, предлагается:

– выделить в Правилах продаж товаров по договору розничной купли-продажи, раздел «Особенности продаж лекарственных препаратов и прочих товаров аптечного ассортимента», необоснованно удаленный в новой редакции документа;

– в данный раздел целесообразно перенести информацию из НАП, в частности, сведений, касающихся информации о продавце, о товаре, о предпродажной подготовке лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента, а также информацию из других ведомственных приказов, касающуюся продаж товаров аптечного ассортимента;

– внести сведения о форме подтверждения качества лекарственных средств и аптечных товаров, которая отсутствует на сегодняшний день в действующей редакции Правил продаж;

– необходимо внести вновь информацию об оказываемых услугах, поскольку многие аптеки дополнительные услуги оказывают и должны информировать об этом потребителя в обязательном порядке;

– следует конкретизировать некоторые положения в новой редакции Правил продаж, таких как получение информации «в любых формах и из любых источников»; а также право потребителя не только на обмен, но и возврат товара надлежащего качества, нужно также обновить Перечень товаров надлежащего качества, не подлежащих обмену, в частности, медицинских изделий и так далее.

Таким образом, актуальность конкретизации обязательных требований к деятельности аптечных организаций подтверждена практикой работы аптек и требует незамедлительного решения, планируемые поправки в Правила НАП должны касаться не только редакционных, но и смысловых корректировок и дополнений, учитывающих изменения в действующем законодательстве. Предлагаемые меры позволят нивелировать имеющиеся недостатки в нормативной правовой базе и упростить практическую работу фармацевтических работников, а также снизить число нарушений обязательных требований к деятельности аптек, которые влекут за собой штрафные санкции со стороны контрольно-надзорных органов.

Библиографический список

1. Федеральный закон «Об основах государственного регулирования торговой деятельности в Российской Федерации» от 28.12.2009 №381 (ред. от 25.12.2023) // СПС «Консультант-плюс».
2. Закон Российской Федерации от 07.02.1992 №2300-1 «О защите прав потребителей» (ред. от 11.06.2021) // СПС «Консультант-плюс».
3. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 11.06.2021) // СПС «Консультант-плюс».
4. Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 №547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности» // СПС «Консультант-плюс».
5. Постановление Правительства РФ от 31.12.2020 №2463 «Об утверждении Правил продажи товаров по договору розничной купли-продажи, перечня товаров длительного пользования, на которые не распространяется требование потребителя о безвозмездном предоставлении ему товара, обладающего этими же основными потребительскими свойствами, на период ремонта или замены такого товара, и перечня непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих обмену, а также о внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации» // СПС «Консультант-плюс».
6. ГОСТ Р 51303-2023 «Торговля. Термины и определения» // СПС «Консультант-плюс».
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 4 марта 2003 г. N80 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения» // СПС «Консультант-плюс».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» // СПС «Консультант-плюс».
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.11.2021 №1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями...» // СПС «Консультант-плюс».

Об авторах

Киселёва Лариса Георгиевна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
semerada@mail.ru

About the authors

Larisa G. Kiseleva
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
semerada@mail.ru

**НЕОБЫЧНЫЙ ПРИМЕР СИНТЕЗА
7,8a-ДИХЛОР-2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-3-(2,2,2-ТРИФТОРАЦЕТИЛ)-4H-
ПИРРОЛ[2.1-b][1.3]ОКСАЗИН-4,6(8aH)-ДИОНА**

Козлова Е.П., Лисовенко Н.Ю., Дмитриев М.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

При взаимодействии 1-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диона с избытком оксалилхлорида в абсолютном ацетонитриле был выделен 7,8a-дихлор-2-(4-хлорфенил)-3-(2,2,2-трифторацетил)-4H-пиррол[2.1-b][1.3]оксазин-4,6(8aH)-дион, структура которого была подтверждена методами ЯМР- и ИК-спектроскопии, а так же рентгеноструктурным анализом.

Ключевые слова: 1,3-дикетоны, 2,3,7,8a-замещенные 4H-пиррол[2.1-b][1.3]оксазин-4,6(8aH)-дионы, рентгеноструктурный анализ.

**AN UNUSUAL EXAMPLE OF THE SYNTHESIS
OF 7,8a-DICHLORO-2-(4-CHLOROPHENYL)-3-(2,2,2-TRIFLUOROACETYL)-4H-
PYRROLO[2.1-b][1.3]OXAZINE-4,6(8aH)-DIONE**

E.P. Kozlova, N.Yu. Lisovenko, M.V. Dmitriev

Perm State University, Perm, Russia

In the reaction of 1-(4-chlorophenyl)-4,4,4-trifluorobutane-1,3-dione with an excess of oxalyl chloride in absolute acetonitrile 7,8a-dichloro-2-(4-chlorophenyl)-3-(2,2,2-trifluoroacetyl)-4H-pyrrolo[2.1-b][1.3]oxazine-4,6(8aH)-dione was obtained. The structure of the product has been confirmed by NMR and IR spectroscopy and X-ray diffraction analysis.

Keywords: 1,3-diketones, 2,3,7,8a-substituted 4H-pyrrolo[2.1-b][1.3]oxazine-4,6(8aH)-diones, X-ray diffraction analysis.

В литературе описаны примеры циклизации 1,3-дикетонов в 4,5-дизамещенные фуран-2,3-дионы [1, 2], в том числе два примера синтеза этих гетероциклов, содержащих трифторацетильный заместитель в 4 положении [3, 4]. Известно, что введение атомов фтора в молекулу гетероциклических соединений зачастую, наряду с изменением биологического профиля молекулы, приводит к значительному изменению физических и химических свойств этих веществ [5–9]. Поэтому нашей задачей был синтез ряда новых замещенных фуран-2,3-дионов, имеющих в своей структуре трифторацетильный фрагмент.

В процессе исследования было выявлено, что при кипячении в среде абсолютного хлороформа в течение 180 мин эквимолярных количеств исходных соединений циклизация 1-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диона **1** в ожидаемый фуран-2,3-дион (**2**) не происходит. Из реакционной массы был выделен исходный дикетон (**1**), идентифицированный методом ТСХ с заведомо известным образцом. При смене растворителя на ацетонитрил и 4-х кратном избытке оксалилхлорида нами неожиданно был выделен 7,8a-дихлор-2-(4-хлорфенил)-3-(2,2,2-трифторацетил)-4H-пиррол[2.1-b][1.3]оксазин-4,6(8aH)-дион (**3**) (схема 1).

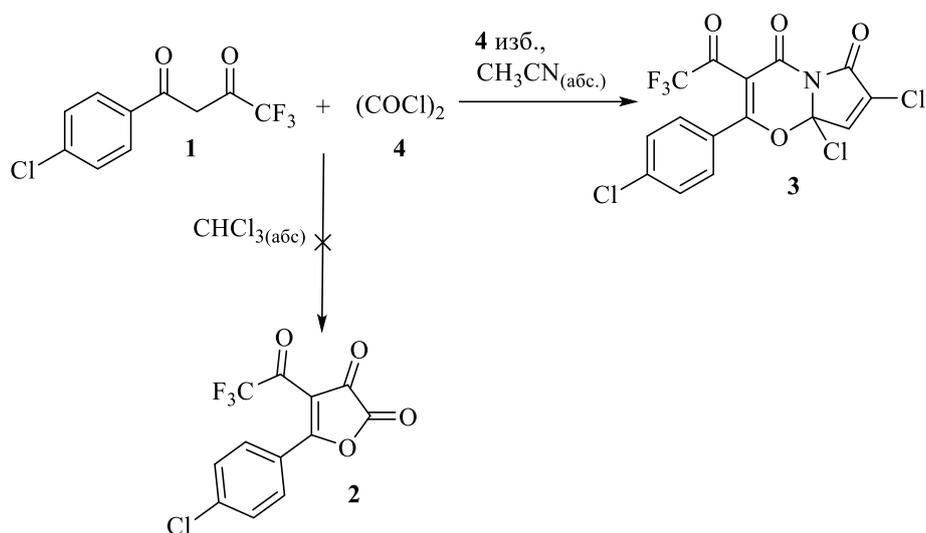


Схема 1

Полученное соединение (**3**) представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, ДМСО и ацетоне, не растворимое в воде и гексане.

Структура соединения **3** была подтверждена данными ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F - спектроскопии (табл. 1) и методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1.)

Механизм данной реакции до конца не ясен и находится на стадии обсуждения.

Таблица 1

Физико-химические характеристики соединения **3**

	$t_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	ИК, cm^{-1}	ЯМР, δ , м.д.		
			^1H	^{13}C	^{19}F
3	168-170	1780 (C=O), 1690 (C=O), 1591 (C=O)	6.71 с (1H, CH), 7.48 дд (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.85 дд (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$)	89.1, 124.6, 127.5, 127.6, 128.6, 128.7, 129.1, 130.6, 138.5, 142.0, 161.9, 163.8, 167.2, 176.1, 191.0	-75.95

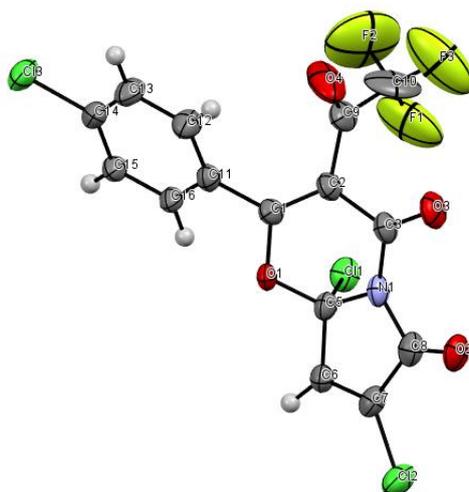


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2401286 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Ziegler E. et al. Synthesen von Heterocyclen, 103. Mitt.: Über Reaktionen mit Oxalylchlorid (Kurze Mitteilung) // Monatsh. Chem. – 1967. – Vol. 98. – №6. – P. 2249–2251. Doi: 10.1007/BF00902421.
2. Saalfrank R.W., Hörner B., Reck S. et al. Synthese und Umsetzungen von 4-Acyl/Carbamoyl-N-aryl-3-chloro-pyrrol-2,3-dionen: Kristallstruktur eines auf Wasserstoffbrückenbindungen basierenden supramolekularen Bandes // Z. Naturforsch B. – 1996. – Vol. 51. – №8. – P. 1084–1098. Doi: 10.1515/znb-1996-0806.
3. Lisovenko N.Y., Kozlova E.P., Kharitonova S.S. et al. Reaction of 5-Substituted 4-(trifluoroacetyl)furan-2,3-diones with Schiff Bases // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 54. – №5. – P. 707–712. Doi: 10.1134/S1070428018050068.
4. Lisovenko N.Yu., Merkushev A.A., Nasibullina E.R. et al. First case of synthesis of furan-2,3-dione with trifluoroacyl substituent in position 4 // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – № 5. – P. 759–761. Doi: 10.1134/S1070428014050261.
5. Hiyama T., Yamamoto H. Biologically active organofluorine compounds // Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications. – 2000. – P. 137–182. Doi: 10.1007/978-3-662-04164-2_5.
6. Ojima I. (ed.). Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology. – John Wiley & Sons, 2009.
7. Bhowruth V., Brown A.K., Besra G.S. Synthesis and biological evaluation of NAS-21 and NAS-91 analogues as potential inhibitors of the mycobacterial FAS-II dehydratase enzyme Rv0636 // Microbiology. – 2008. – Vol. 154. – №7. – P. 1866–1875. Doi: 10.1099/mic.0.2008/017434-0.
8. Fleck L.E., North E.J., Lee R.E., et al. A Screen for and Validation of Prodrug Antimicrobials // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – №3. – P. 1410–1419. Doi: 10.1128/AAC.02136-13.
9. Бывальцева Д.А., Лисовенко Н.Ю., Харитоновна С.С. и т.д. Термолиз 5-замещенных 4-(трихлорацетил)фуран-2,3-дионов в присутствии бензальдегида // Современные аспекты химии: сб. материалов IV молодежной школы-конф. – 2017. – С. 96–97.

Об авторах

Козлова Екатерина Павловна

ассистент кафедры биохимии и медицинской биотехнологии,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
katrink94@yandex.ru

Лисовенко Наталья Юрьевна

канд. хим. наук, зав. кафедрой биохимии и медицинской биотехнологии,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
lisovn@mail.ru

Дмитриев Максим Викторович

канд. хим. наук, доцент кафедры органической химии,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

About the authors

Ekaterina P. Kozlova

Assistant, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
katrink94@yandex.ru

Natalia Yu. Lisovenko

Head of the department of biochemistry and medical biotechnology,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
lisovn@mail.ru

Maxim V. Dmitriev

Associate professor of the department of organic chemistry,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

К ВОПРОСУ ОБ АКТУАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО ДЛЯ СУПРАВИТАЛЬНОЙ ОКРАСКИ МАЗКОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Косарева П.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Пермь, Россия

ГБУЗ ПК Городская детская клиническая больница имени П.И. Пичугина,
Пермь, Россия

В работе рассматривается вопрос об актуальности на сегодняшний день ручного метода визуализации и подсчета ретикулоцитов в периферической крови, методы визуализации клеток в мазке крови с применением различных химических красителей, обсуждаются отдельные преимущества и недостатки метода ручного подсчета ретикулоцитов и приводятся данные о сохраняющейся актуальности ручного метода и метиленового синего, который используется для суправитального окрашивания мазков.

Ключевые слова: метиленовый синий, суправитальное окрашивание, периферическая кровь, ретикулоциты.

ON THE QUESTION OF THE RELEVANCE OF USING METHYLENE BLUE FOR SUPRAVITAL STAINING OF PERIPHERAL BLOOD SMEARS

P.V. Kosareva

Perm State University, Perm, Russia

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Children's City Clinical Hospital named after P.I. Pichugin, Perm, Russia

The paper examines the relevance of the manual method of visualization and counting of reticulocytes in peripheral blood, methods of visualization of cells in a blood smear using various chemical dyes. It also discusses individual advantages and disadvantages of the manual reticulocyte counting method and provides data on the continued relevance of the manual method and methylene blue, which is used for supravital staining of smears.

Key words: methylene blue, supravital staining, peripheral blood, reticulocytes.

Ретикулоциты представляют собой незрелые эритроциты, которые продуцируются костным мозгом и попадают в периферическую кровь, где они созревают в эритроциты в течение 1–2 дней [1].

Увеличение или уменьшение количества ретикулоцитов может быть индикатором активности или недостаточности эритропоэза, особенно в связи с анемиями и дисфункцией костного мозга [1]. Прежде всего, ретикулоциты являются полезным клиническим индикатором анемии и реакции костного мозга на анемию [2]. Их количество снижается при апластических процессах, возрастает на фоне анемии как проявление адаптационной реакции.

Ретикулоцитоз отражает высокую регенераторную активность костного мозга в направлении эритропоэза. Он отмечается при постгеморрагической анемии, гемолизе, терапии эритропоэтином, витамином В12, фолиевой кислотой. Так, увеличение фракции незрелых ретикулоцитов более чем на 20% является чувствительным индикатором успешной трансплантации костного мозга и часто предшествует повышению количества нейтрофилов. Сохраняющийся ретикулоцитоз может наблюдаться при продолжающемся кровотечении, гемолизе. При проведении допингового контроля у спортсменов также используют показатели ретикулоцитов и гематокрита – ретикулоцитоз более 2,4% и гематокрит более 47% могут быть обусловлены приемом эритропоэтина. Ретикулоцитопения, напротив, свидетельствует об угнетении эритропоэза и наблюдается при апластических состояниях, В12-дефицитной анемии, парциальной красноклеточной аплазии, при метастазах опухолей в костный мозг, лейкозах, миелодиспластических синдромах, при параксизмальной ночной гемоглобурии, при снижении уровня эритропоэтина, что, чаще всего, обусловлено патологией почек [3].

Исследование ретикулоцитов широко применяют в клинической и профилактической медицине – для оценки активности эритропоэза при гемолизе или кровопотере, определения нарушения регенераторной способности костного мозга при дефиците железа, витаминов В12, В6, фолиевой кислоты, меди, нарушениях генетического характера, мониторинга лечения апластических состояний, в том числе, для оценки эритроидного роста при лечении эритропоэтином; оценки способности костного мозга к регенерации после цитостатической терапии и трансплантации костного мозга; контроля восстановления синтеза эритропоэтина после трансплантации почки; для осуществления допингового контроля спортсменов (использование эритропоэтина) [3].

Подсчет количества ретикулоцитов активно используется у пациентов с лейкемией, проходящих химиотерапию, у пациентов с трансплантацией костного мозга, при лечении некоторых наследственных заболеваний крови (например, серповидно-клеточной анемии), у пациентов в терминальной стадии хронической болезни почек для контроля эффективности терапии [1].

Для подсчета количества ретикулоцитов существуют автоматизированные и ручные методики. Ручные методики применяются активно в клинической практике в России по настоящее время (Широких К.Е., Егорова М.О., Почтарь М.Е. Ретикулоциты в дифференциальной диагностике анемии и мониторинге эффективности терапии. Справочник заведующего КДЛ. 2016, 11: 29-41). Для подсчета ручным методом, который позволяет также одновременно проводить исследование морфологии ретикулоцитов, используют прижизненные, то есть, суправитальные, методы окраски, подразумевающие окрашивание живых, нефиксированных клеток [1].

То есть, при использовании ручного метода и световой микроскопии образец сначала должен быть окрашен суправитально, обычно с использованием метиленового синего или бриллиантового крезилового синего – красителей, которые обладают способностью связываться с РНК. Окрашивание позволяет распознавать клетки по синему внутрицитоплазматическому преципитату, варьирующемуся от появления гранул до сети ретикулярного материала [4]. Краситель смешивается в равных частях с цельной кровью, затем смесь крови с красителем инкубируется при комнатной температуре, по истечении времени инкубации готовят мазки для световой микроскопии и подсчета клеток.

Стандартный метод визуализации (используемой для их подсчета) ретикулоцитов представляет собой суправитальное окрашивание метиленовым синим. Краситель окрашивает внутриклеточную РНК в синий цвет на фоне гомогенно розовых эритроцитов. Ретикулоциты содержат ретикуло-филаментозный материал, состоящий из остаточной рибонуклеиновой кислоты (РНК), которая имеет тенденцию реагировать с некоторыми суправитальными красителями, такими как новый метиленовый синий или бриллиантовый крезильный синий [5].

Известно, что ортохроматические эритробласты выбрасывают свои клеточные ядра и превращаются в ретикулоциты, которые затем попадают в периферический кровоток. По мере исчезновения из клеток эндоплазматического ретикулума («сеточки»), ретикулоциты трансформируются в зрелые эритроциты в течение 4 дней. Сам термин «ретикулоцит» происходит от

паутинообразной, сетчатой структуры, которая становится видна после суправитального (без фиксации) окрашивания метиленовым синим. Ретикулоциты отличаются от других эритроцитов тем, что они имеют более неровные очертания и примерно на 8% по размеру больше зрелых эритроцитов. Ретикулоциты содержат некоторое количество остаточной внутриклеточной РНК, которая и воспринимает суправитальные красители [3].

В зависимости от стадии созревания ретикулоцита в эритроцит синий цвет может быть распределен в цитоплазме равномерно (незрелые ретикулоциты) или точечно (зрелые ретикулоциты). Диаметр ретикулоцитов составляет 7,7-8,5 мкм. Используя прижизненные методы окраски (например, метиленовый синий, азур или бриллиантовый крезильный синий), в ретикулоцитах обнаруживается базофильная сетчатая субстанция (*substantia reticulofilamentosa*), которая представляет собой агрегаты митохондрий, рибосомной рибонуклеиновой кислоты, остатков эндоплазматической сети. По мере созревания ретикулоцитов количество сетчатой субстанции в них уменьшается. По степени зрелости различают пять групп ретикулоцитов в соответствии с классификацией Гейльмейера: 0 группа – венчиковобразные ретикулоциты, являющиеся, по сути, оксифильными нормобластами, в которых вокруг ядра в виде венчика располагается базофильная сетчатая субстанция. I группа – клубкообразные ретикулоциты, содержащие в цитоплазме ретикулярную сетчатую субстанцию в виде клубка, расположенного в центре клетки или эксцентрично. II группа – полносетчатые ретикулоциты, в цитоплазме которых базофильная сетчатая субстанция располагается по всей клетке. III группа – неполносетчатые ретикулоциты, имеющие отдельные нити сетчатой субстанции в цитоплазме. IV группа – пылевидные ретикулоциты, в которых базофильная сетчатая субстанция располагается в цитоплазме в виде единичных пылевидных зерен [3].

Клетки с четко визуализируемыми цитоплазматическими включениями синего цвета, которые можно увидеть без тонкой фокусировки, следует рассматривать как ретикулоциты стадии созревания IV. При визуальном осмотре мазка периферической крови, окрашенной таким образом, определяется количество ретикулоцитов среди 1000 ретикулоцитов и выражается в процентах. Этот показатель принято называть количеством ретикулоцитов в периферической крови.

В настоящее время используются также усовершенствованные модификации красителя – например, вещество TCL115, представляющее собой раствор промышленного производства, предназначенный для окрашивания ретикулоцитов в мазке крови, на основе метиленового синего [6].

При ручном подсчете ретикулоцитов, как правило, подсчитывают ретикулоциты на 1000 эритроцитов. Результат выражают в промилле или процентах. референтные значения количества ретикулоцитов у здорового человека составляют от 0,5 до 2,5%. У детей количество ретикулоцитов может наблюдаться в пределах 2,5-6,5%, их составляют преимущественно ретикулоциты III-IV групп (около 60% ретикулоцитов относится к IV группе, 30% – к III, 7 – к II и около 0,1% – к I группе) [2].

Несмотря на возможности, представляемые при автоматизированной регистрации количества клеток и очевидной объективности метода, для подсчета ретикулоцитов в диагностических гематологических лабораториях в основном применяется ручной метод [5] вследствие достаточной надежности ручного подсчета, даже при участии человеческого фактора, который оказывает незначительное влияние на конечные результаты.

Библиографический список

1. Pan L-L., Yu H-C., Lee C-H, Hung K-C., Tsai I-T., Sun C-K. Impact of Staining Methods and Human Factors on Accuracy of Manual Reticulocyte Enumeration // *Diagnostics*. 2022. N12. Vol. 9. P. 2154. URL: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092154>.
2. Moras M., Lefevre S.D., Ostuni M.A. From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: Organelle Clearance in Mammals // *Front Physiol*. 2017. N8. P. 1076. [PMC free article] [PubMed].

3. Стемпень Т.П., Лелевич С.В. Клиническая лабораторная гематология: пособие для студентов медико-диагностического факультета (специальность 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело») с приложением на компакт-диске / Т.П. Стемпень, С.В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2016. 232 с.

4. Piva E., Brugnara C., Spolaore F., Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters // Clin Lab Med. 2015. N35. Vol. 1. P. 133–63. [PubMed].

5. Dr. C.H. & Dr. Mohan. Temporal trends in reticulocyte count with Methylene blue staining: A comparative study to assess reliability of reticulocyte count as a quality control parameter // International Journal of Clinical and Diagnostic Pathology. 2020. N3. P. 371–375.

6. Customer care No.: 022-6147. HiMedia Laboratories Pvt. Ltd. A-516, Swastik Disha Business Park, via Vadhani Ind. Est., LBS Marg, Mumbai-400086, India. Customer care No.: 022-6147 1919.

Об авторах

Косарева Полина Владимировна

д.-р мед. наук,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

kosiba-med@mail.ru

About the authors

Polina V. Kosareva

Doctor of medical sciences,

Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia

kosiba-med@mail.ru

СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ С ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИХЛОРО-5-КАРБОКСИБЕНЗОИЛСУЛЬФОКИСЛОТЫ

Котегов В.П.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

В опытах на крысах с модельным аллоксановым диабетом изучена гипогликемическая активность 15 аддуктовых солей 2,4-дихлор-5-карбоксибензолсульфокислоты. Изучаемые вещества вводили животным через рот в дозе, равной 0,1ДЛ₅₀. Острую токсичность изучали на белых мышах при введении соединений внутривентриально. Наиболее эффективным было использование в качестве заместителей гуанидина, дигуанидина и триэтиламина.

Ключевые слова: соединения, острая токсичность, гипогликемическая активность, крысы, мыши.

THE RELATIONSHIP OF THE STRUCTURE WITH THE ACTION OF 2,4-DICHLORO-5-CARBOXYBENZOYL SULFONIC ACID DERIVATIVES

V.P. Kotegov

Perm State University, Perm, Russia

In experiments on rats with model alloxan diabetes, the hypoglycemic activity of 15 adduct salts of 2,4-dichloro-5-carboxybenzenesulfonic acid was studied. The studied substances were administered to animals through the mouth at a dose equal to 0.1 ML₅₀. Acute toxicity was studied in white mice when the compounds were administered intraperitoneally. The most effective was the use of guanidine, diguanidine and triethylamine as substituents.

Key words: compounds, acute toxicity, hypoglycemic activity, rats, mice.

Сахарный диабет является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний и представляет значительную проблему для национального здравоохранения в связи с развитием сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидности и высокой смертности. Из общего количества таких больных около 90% приходится на больных с диабетом 2 типа (диабетом пожилых), в терапии которого требуется применение пероральных противодиабетических средств. В связи с этим актуальным является поиск противодиабетических веществ, обладающих высокой гипогликемической активностью и низкой токсичностью.

Материалы и методы

Экспериментальная часть работы посвящена изучению острой токсичности и гипогликемической активности производных ароматических сульфонов и карбоновых кислот, синтезированных в лаборатории органического синтеза ВНИИ БАН (Старая Купавна) с установлением зависимости их действия от химической структуры, позволившим уже в процессе выполнения данных исследований целенаправленно подойти к получению соединений с заданными биологическими свойствами.

Опыты проведены на животных обоего пола: интактных белых мышах весом 18-22 гр. и крысах линии Wistar весом 180-200 гр. с модельным аллоксановым диабетом.

При изучении острой токсичности соединения в виде суспензии на 1% крахмальной слизи вводили мышам внутривенно. Наблюдение за их состоянием осуществляли в течение двух недель, после чего учитывали летальность в каждой группе и подсчитывали ДЛ₅₀ по методу Литчфилда и Уилкоксона [1].

При скрининге гипогликемической активности апробируемые соединения вводили крысам через рот в виде суспензии на 1% крахмальной слизи из расчёта 0,1ДЛ₅₀. Уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом до, а также спустя 5 часов после начала опыта [2].

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием стандартных программ.

Результаты исследования

В ряду производных 2, 4-дихлор-5-карбокисбензолсульфокислоты лишь мочевины (соед. № 3), тиомочевина (соед. № 4), амингуанидин (соед. № 7) и ди-о-толуидин (соед. № 12) не изменяют токсичность основания (соед. № 1), тогда как все остальные варианты аддукции снижают ее: дигуанидин (соед. № 16), о-толуидин (соед. № 11), 2,6-диметилпиридин (соед. № 10) и триэтиламин (соед. № 9) – в 1,4-1,8 раза; фурфуриламмин (соед. № 15), гуанидин (соед. № 2) и морфолин (соед. № 14) – в 2,1-2,3 раза, а ГАМК (соед. № 5), ЭАКК (соед. № 6), капролактамы (соед. № 13) и диэтиламин (соед. № 8) – в 3,1-4,2 раза.

Гипогликемизирующие свойства основания не изменяются при введении в состав аддукта ГАМК (соед. № 5), диэтиламина (соед. № 8), 2,6-диметилпиридина (соед. № 10), ди-о-толуидина (соед. № 12), морфолина (соед. № 14) и капролактама (соед. № 13); повышаются до уровня средней активности под влиянием мочевины (соед. № 3), тиомочевины (соед. № 4), ЭАКК (соед. № 6), амингуанидина (соед. № 7), о-толуидина (соед. № 11), фурфуриламина (соед. № 15) и резко усиливается при комплексировании с гуанидином (соед. № 2), дигуанидином (соед. № 16) и триэтиламином (соед. № 9).

Дополнительное насыщение гуанидиновой соли сульфокислоты (соед. № 2) второй гуанидиновой группой (соед. № 16) увеличивает ее токсичность в 1,5 раза, не влияя при этом на сахароснижающую активность.

Введение в состав о-толуидинового производного сульфокислоты (соед. № 11) второго о-толуидина (соед. № 12) в 1,5 раза повышает его токсичность и полностью лишает специфического действия.

Замена в аддуктовой соли (соед. № 9) триэтиламина на диэтиламин (соед. № 8) снижает ее токсичность в 2,3 раза, устраняя одновременно и гипогликемический эффект.

Заключение

Наибольший прирост гипогликемической активности в ряду производных 2,4-дихлор-5-карбокисбензолсульфокислоты обеспечивает при комплексировании с гуанидином, дигуанидином и триэтиламином.

Наибольшее снижение острой токсичности обеспечивает использование для аддукции ГАМК, ЭАКК, капролактама и диэтиламина.

Библиографический список

1. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М., 2012. – 944 с.
2. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть I. Аллоксановый диабет // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. – №3. – С. 26–29.

Об авторе

Котегов Виктор Петрович
доктор мед. наук, профессор,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
viktor.cotegov@yandex.ru

About the author

Viktor P. Kotegov
Doctor of medical sciences, Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
viktor.cotegov@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ КАДРОВОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Кузьминых Е.С., Киселева Л.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описываются проблемы современного этапа развития фармацевтической отрасли, заключающиеся в недостаточности квалифицированных кадров. Выделены основные пути решения указанных проблем.

Ключевые слова: фармацевтические кадры, номенклатура должностей фармацевтических работников, трудовые функции.

STUDYING THE PROBLEM OF STAFFING IN PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS

E.S. Kuzminykh, L.G. Kiseleva

Perm State University, Perm, Russia

The problems of the current stage of development of the pharmaceutical industry, consisting in the lack of qualified personnel, are described. The main ways to solve these problems are highlighted.

Key words: pharmaceutical personnel, nomenclature of positions for pharmaceutical workers, labor functions.

В настоящее время одним из лицензионных требований выступает требование о наличии у работодателя работников с фармацевтическим образованием. Номенклатура специальностей работников утверждена приказом МЗ РФ «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее фармацевтическое образование» [1]. В соответствии с этим приказом выделяют следующие специальности:

- Управление и экономика фармации;
- Фармацевтическая технология;
- Фармацевтическая химия и фармакогнозия;
- Фармация.

Согласно приказу «О номенклатуре специальностей специалистов со средним фармацевтическим образованием...» наименование специальности:

- Фармация [2].

Номенклатура должностей фармацевтических специалистов определена соответствующим приказом МЗ РФ «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» [3]. В новой редакции данного приказа произошли следующие изменения:

- введены должности: «Заместитель заведующего (начальника) структурного подразделения (отдела) аптечной организации», «Заведующий (начальник) структурного подразделения (отдела) организации оптовой торговли лекарственными средствами», «Заместитель заведующего (начальника) структурного подразделения (отдела) организации оптовой торговли»;
- исключены должности: «Провизор-стажер», «Старший провизор», «Старший фармацевт», «Младший фармацевт» [4].

Номенклатура должностей представлена в таблице.

Таблица

Номенклатура должностей фармацевтических работников

Группа	Наименование должности
Должности руководителей ФО	Директор (заведующий, начальник) аптечной организации
	Заместитель директора (заведующего, начальника) аптечной организации
	Заведующий складом организации оптовой торговли лекарственными средствами
	Заместитель заведующего складом организации оптовой торговли лекарственными средствами
Должности руководителей структурных подразделений	Заведующий медицинским складом мобилизационного резерва
	Заведующий (начальник) структурного подразделения (отдела) аптечной организации
	Заместитель заведующего (начальника) структурного подразделения (отдела) аптечной организации
	Заведующий (начальник) структурного подразделения (отдела) организации оптовой торговли лекарственными средствами
	Заместитель заведующего (начальника) структурного подразделения (отдела) организации оптовой торговли
Должности специалистов с высшим фармацевтическим образованием	Провизор
	Провизор-аналитик
	Провизор-технолог
Должности специалистов со средним специальным фармацевтическим образованием	Фармацевт
Должности младшего фармацевтического персонала	Фасовщик

Существующая на сегодняшний день номенклатура должностей не учитывает изменений в окружающей среде, которые связаны:

1. С изменением геополитической обстановки, ростом инфляции, нарушением цепочек поставок и производства, что вызывает высокую неопределенность на фармацевтическом рынке и требует переосмысления операционных стратегий, чтобы создать новую устойчивость и сохранять прибыльность, а значит и номенклатуры специалистов фармацевтического профиля, которые будут реализовывать эти стратегии.

2. Руководителям организаций придётся создавать более сложную экосистему, ориентируясь на возросшую операционную сложность. Отделы маркетинга должны быть готовы к быстрому реагированию на внешнюю повестку, сосредоточению на наиболее эффективных и экономных стратегиях. развития и исследований (R&D отделы) могут испытать нехватку специалистов соответствующего профиля в сфере в направлениях фармацевтического маркетинга, digital-развития, управления аптечными продажами и дистрибьюцией, а также производства. Существует также спрос на продуктовых менеджеров, это один из ключевых курсов развития для многих игроков рынка, специалистов в сфере предикативной фармацевтической аналитики и прочих. Эти специалисты должны получать высшее образование по направлению «Фармация», но при этом их обучение должно иметь более углубленный характер по вышеуказанной тематике, в том числе с акцентом на активное внедрение цифровых решений.

3. В соответствии с законом «О гармонизации» происходит сближение национальной нормативной правовой базы с документами ЕАЭС, что требует подготовки соответствующих специалистов по вопросам государственной регистрации и регистрации ЛП и МИ, а также формулировки квалификационных требований к данным специалистам [5].

4. С уходом многих западных конкурентов, у российских корпораций появляется все больше возможностей занять долю рынка и исследовать новые направления. Рост отечественного фармацевтического производства наблюдается как минимум последние 6 лет: со стороны

законодательства российские компании имеют больше льгот и преференций, компании получают больше инвестиций для развития производства и портфеля препаратов. В соответствии со стратегией импортозамещения на российский рынок выходят новые отечественные ЛП, которые должны пройти процедуру клинических испытаний. В этой сфере также необходимы специалисты с фармацевтическим образованием, должность которых могла бы называться специалист по клиническим испытаниям ЛП.

Таким образом, вызовы времени требуют подготовки фармацевтических работников с новым функционалом, которые востребованы работодателями разных организаций, как производственных, так и фармацевтических. Номенклатура же должностей должна включать новые современные должности, а также необходима разработка квалификационных требований к этим должностям специалистов. Очевидно также, что назрела необходимость более рационального использования специалистов с высшим профессиональным образованием, чем просто работников аптечных организаций, занимающихся отпуском ЛП и внутриаптечным изготовлением ЛС. Их потенциал должен быть использован в соответствии с изменениями, которые происходят во внешней среде и запросами работодателей.

Библиографический список

1. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N 700н (ред. от 09.12.2019) «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» // СПС «Консультант-плюс».
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 16.04.2008 N176н (ред. от 30.03.2010) «О Номенклатуре специальностей специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» // СПС «Консультант-плюс».
3. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 N205н (ред. от 04.12.2023) «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» // СПС «Консультант-плюс».
4. Приказ Минздрава России от 10.02.2016 N83н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам со средним медицинским и фармацевтическим образованием» // СПС «Консультант-плюс».
5. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 N206н (ред. от 19.02.2024) «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием» // СПС «Консультант-плюс».
6. Дефицит кадров в аптечной сфере растет. – Текст: электронный // Академия Медицинского Образования. URL: <https://medobr.com/news/defitsit-kadrov-v-aptechnoy-sfere-rastet/?ysclid=m09yv1hmnv530874876> (дата обращения: 22.09.2024).

Об авторах

Кузьминых Елизавета Сергеевна
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
elizavetamorina@gmail.com

Киселева Лариса Георгиевна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
semerada@mail.ru

About the authors

Elizaveta S. Kuzminykh
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
elizavetazamorina@gmail.com

Larisa G. Kiseleva
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
semerada@mail.ru

НЕЙРОСЕТЬ ДЛЯ АВТОМАТИЗАЦИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОРОДЫ ДРЕВЕСИНЫ ПО МИКРОФОТОГРАФИЯМ КОКСОВОГО ОСТАТКА

Курунова Е.А., Каменщиков О.Ю., Красновских М.П.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия;

Описывается опыт разработки нейронной сети для автоматизации обработки экспериментальных данных при определении пород древесины для экспертного анализа на основе собственной базы данных электронно-микроскопических изображений коксового остатка. Созданная база данных подана на государственную регистрацию. Модель программной нейронной сети на базе ML.Net обучена на выборке из 700 микрофотографий древесины, 300 случайных изображений различных других материалов, созданы ПК и веб-версии приложения. Тестовая выборка состояла из 100 образцов. Алгоритм разработанного приложения включает первичное отделение прочих фотографий от изображений микроструктуры древесины, определение поперечного или продольного типа разреза, его идентификацию. Разработка может быть полезна при проведении экспертной оценки.

Ключевые слова: идентификация породы древесины, микрофотографии, нейросеть.

NEURAL NETWORK FOR AUTOMATION OF WOOD SPECIES DETERMINATION BY MICROPHOTOS OF COKE RESIDUE

E.A. Kurunova, O.Yu. Kamenshchikov, M.P. Krasnovskikh

Perm State University, Perm, Russia

The article describes the experience of developing a neural network for automating the processing of experimental data when determining wood species for expert analysis based on the actual database of electron microscopic images of coke residue. The created database has been submitted for state registration. The model of the software neural network based on ML.Net was trained on a sample of 700 microphotographs of wood, 300 random images of various other materials, and PC and web versions of the application were created. The test sample consisted of 100 samples. The algorithm of the developed application includes the primary separation of other photographs from images of the wood microstructure, determination of the transverse or longitudinal type of cut, and its identification. The development can be useful when conducting an expert assessment.

Key words: wood species identification, microphotographs, neural network.

Ключевым аспектом, отвечающим за свойства и поведения материала, является его микроструктура. Она отражает распределение микроскопических структур внутри материала – распределение фаз, зерен, пор и других микрообразований.

Растительные образцы представляют большой интерес в качестве объектов анализа микрофотографий структуры. Их исследования производятся в широком спектре самых различных сфер: определение наличия огнезащитного состава образцов угля и обугленных остатков [1], выявление и раскрытие преступлений в лесном хозяйстве [2], идентификация артефактов археологических памятников [3, 4].

Несмотря на обилие проведенных исследований в данной области, существуют методологические и технические трудности процесса выполнения анализа, особенно в отношении

подготовки образцов [5] и последующей обработки полученных изображений микроструктуры [6]. О разработке классификационных моделей нейросетей для экспертного применения сообщалось ранее [7–10], автоматизированная система классификации породы древесины описывается впервые.

Ранее нашей командой уже была описана методика пробоподготовки древесины для экспертного микроскопического анализа, заключающаяся в неокислительном пиролизе [11]. На ее основе были подготовлены эталонные образцы и создана база данных, включающая около 500 целых изображений коксового остатка одиннадцати различных видов деревьев, включающих как распространенные на территории средней полосы России, так и уникальные породы.

Целью данного исследования была разработка нейронной сети, способной автоматически анализировать микроструктуру древесины по рисунку коксового остатка.

Для разработки и тестирования приложения на базе Windows Form и php-веб приложения применялась интегрированная среда разработки (IDE) Visual Studio с использованием пакета Microsoft Machine Learning ML.Net. Для разработки компьютерного приложения исходные изображения были разделены на отдельные фрагменты, которые разделены на обучающую и тестовую выборки. Модель нейросети, положенная в основу приложения, была предварительно обучена на выборке из 700 изображений древесины и 300 прочих изображений для решения задачи классификации. В процессе последующих испытаний добавлены около 500 микрофотографий древесины с целью повышения точности идентификации.

Тестовая выборка содержала 100 различных изображений. На первом этапе приложение способно идентифицировать древесину среди случайных изображений и в 92% случаев успешно отличает древесину от не древесных. Однако возможны случаи, когда программа может спутать образец древесины с другими материалами, схожими по структуре, например, с костными тканями.

Следующий этап автоматизированного анализа включает идентификацию продольного и поперечного разрезов древесины. Эти разрезы имеют различную визуализацию, что облегчает процесс классификации. В качестве примера приведем идентификацию древесины липы. Приложение тестируется сначала на продольном, а затем на поперечном разрезе древесины липы (рис. 1).

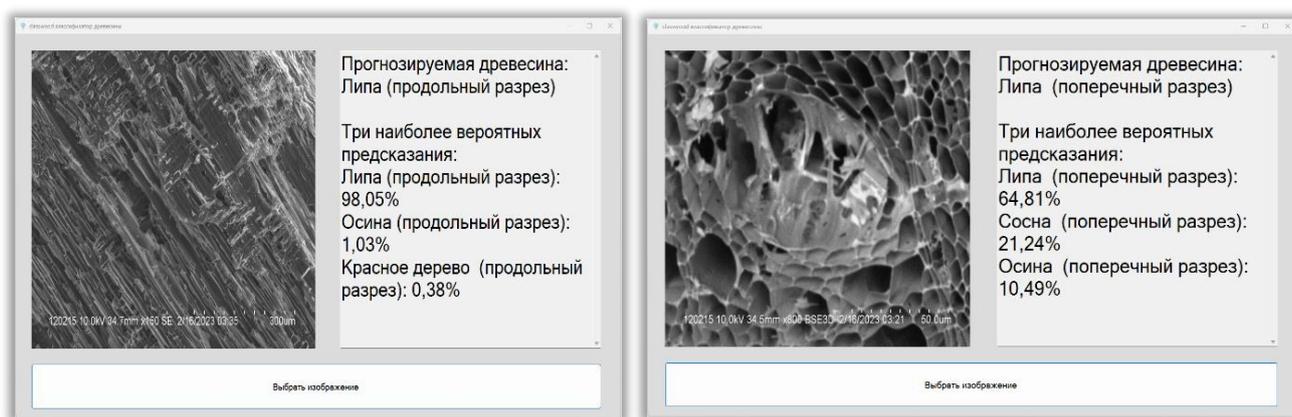


Рис. 1. Идентификация продольного и поперечного разреза липы

Как видно из результатов, липа демонстрирует высокий процент точности идентификации среди других видов древесины.

При повторном испытании на примере остатка пробкового дерева, которое не имеет различий в продольном или поперечном разрезе (рис. 2), показано, что модель успешно идентифицирует породную принадлежность.

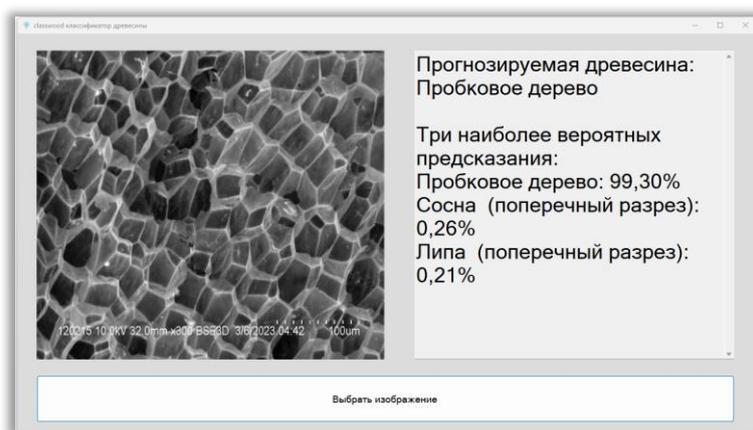


Рис. 2. Результат идентификации древесины пробкового дерева

Апробация работы нейронной сети для оценки работоспособности и точности модели проводилась на археологических образцах древесины, результаты были положены в основу публикации, отправленной в печать. В процессе апробации удалось выявить несколько технических проблем, которые были исправлены для дальнейшего улучшения процесса обучения и функционирования, был проведен дополнительный сбор данных и расширен набор эталонных изображений для обучения, были разработаны и применены новые методы предварительной обработки изображений, направленные на улучшение их качества и удаление артефактов определения.

В результате работы сформирована база данных электронно-микроскопических изображений коксового остатка древесины различных пород, подана заявка на её государственную регистрацию, разработана успешно функционирующая модель нейронной сети, разработано приложение для Windows и веб-версия приложения. Дальнейшее развитие проекта состоит в определении параметров тензора структуры материалов, по аналогии с пористыми материалами [12].

Проект реализован при поддержке Фонда содействия инновациям, грант Умник Договор №18000ГУ/2022 от 31.05.2022.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Погоцкая А.А., Политова Д.П. идентификация растительных порошков в составе таблеток микроскопическим методом анализа // Вестник фармации. 2020. №1 (87).
2. Виноградова О.П. К вопросу об использовании специальных экспертных знаний при расследовании преступлений в лесной сфере // Вестник Уральского юридического института МВД России (4), 2018. – С. 56–62.
3. Внутримогильные конструкции в погребальной обрядности средневекового населения Пермского Предуралья (опыт определения древесины методом сканирующей электронной микроскопии) / А.Р. Смертин, П.А. Иванов, О.Ю. Каменщиков и др. // Археология Евразийских степей. – 2023. – №1. – С. 142–155.
4. Деревянные ножны с металлическими обкладками из Баяновского могильника ломоватовской археологической культуры: результаты химико-технологического исследования / Ю.А. Подосенова, А.В. Данич, Н.Б. Крыласова и др. // Археология Евразийских степей. – 2022. – №5. – С. 282–297.
5. Pathan A.K., Bond J., Gaskin, Sample preparation for SEM of plant surfaces, Materials Today. Volume 12. Supplement 1. 2010. P. 32–43.

6. Narisetti N., Henke M., Seiler C. et al. Fully-automated root image analysis (faRIA). *Sci Rep* 11, 16047 (2021).
7. Россинская Е.Р. Нейросети в судебной экспертологии и экспертной практике: проблемы и перспективы // *Вестник Университета имени О.Е. Кутафина*. – 2024. – №3 (116). – С. 21–33.
8. Тхей В. Система статистического анализа и нейросетевого распознавания текстурных изображений. М., 2007.
9. Трухин А.А. и др. Исследование применения нейросетевых моделей в классификации узлов щитовидной железы по категориям EU-TIRADS для персонализации ультразвуковой диагностики щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2023. – Т. 19. – №1. – С. 4–11.
10. Добров Э.Р. Применение нейросетей в диагностике диабетической ретинопатии // *Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе*. – 2022. – № 2 (42). – С. 90–105.
11. Опыт определения пород древесины методом сканирующей электронной микроскопии (по материалам Рождественского городища в Пермском крае) / И.Г. Мокрушин, М.П. Красновских, П.А. Иванов и др. // *Труды Камской археолого-этнографической экспедиции*. – 2019. – №15. – С. 34–43.
12. Kichenko A.A., Tverier V.M. Development of software tools for automatization of the process of the fabric tensor parameters determination for porous materials // *Applied Mathematics and Control Sciences*. – 2024. – №1. – С. 29–40.

Об авторах

Курунова Екатерина Александровна
магистр, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
kurunovva@psu.ru

Каменщиков Олег Юрьевич
зав. лабораторией,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koy@chemanalysis.ru

Красновских Марина Павловна
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
krasnovskih@yandex.ru

About the authors

Ekaterina A. Kurunova
Master's student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
kurunovva@psu.ru

Oleg Yu. Kamenshchikov
Head of the Laboratory, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
koy@chemanalysis.ru

Marina P. Krasnovskikh
PhD, associate professor, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
krasnovskih@yandex.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕКСАФТОРФОСФАТА КАЛИЯ В ВОДЕ И АЦЕТОНИТРИЛЕ

Курунова Е.А., Мокрушин И.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается электрохимическое поведение растворов гексафторфосфата калия KPF_6 в воде и ацетонитриле в диапазоне концентраций $10^{-4} - 10^{-1}$ моль/кг. Показано, что в ацетонитриле гексафторфосфат-анион в областях концентраций $5 \cdot 10^{-3} - 10^{-4}$ моль/кг образует устойчивые сольватные структуры, значительно понижающие электропроводность растворов. Полученные в ходе исследования данные отражают ценную информацию об ионной ассоциации и ионной сольватации веществ-электролитов.

Ключевые слова: гексафторфосфат калия, сольватация, электролит, электропроводность.

STUDY OF ELECTROCHEMICAL PROPERTIES OF POTASSIUM HEXAFLUOROPHOSPHATE IN WATER AND ACETONITRILE

E.A. Kurunova, I.G. Mokrushin

Perm State University, Perm, Russia

The electrochemical behavior of KPF_6 solutions in water and acetonitrile in the concentration range of $10^{-4} - 10^{-1}$ mol/kg is described. It is shown that in acetonitrile, the hexafluorophosphate anion in the concentration range of $5 \cdot 10^{-3} - 10^{-4}$ mol/kg forms stable solvate structures that significantly reduce the electrical conductivity of the solutions. The data obtained in the course of the study reflect valuable information on the ionic association and ionic solvation of potential electrolytes.

Key words: potassium hexafluorophosphate, solvation, electrolyte, electrical conductivity.

Повышение эффективности технологий хранения энергии является важной задачей национальной технологической инициативы для ключевого рынка Энерджинет и сквозных технологий создания новых источников энергии. Достижение поставленной задачи возможно на основании знаний физико-химических свойств растворов электролитов, включая их поведение как в разбавленных, так и в концентрированных состояниях.

Благодаря высокой распространенности в природе и низкой стоимости калий является перспективным для использования в металл-ионных электрических аккумуляторах. Более того, окислительно-восстановительный потенциал K/K^+ ($-2,92$ В) даже ниже, чем у Na/Na^+ ($-2,71$ В), что указывает на более высокое рабочее напряжение аккумуляторов на основе ионов калия [1]. Ранее предложено использовать гексафторфосфат калия в качестве самостоятельного компонента [2] и в качестве добавки к литиевым электролитам [3].

Состав и строение сольватной оболочки, эффективный размер иона влияют на электропроводность. Структура катионных комплексов калия в растворах определяется преимущественно нековалентными взаимодействиями с растворителем, в целом более слабыми, чем ковалентные связи. Оптимальная геометрия сольватной оболочки зависит от количества и строения молекул, характера нековалентных взаимодействий и т.д. [4].

Для иона калия существуют сильные ориентационные корреляции в первой гидратной оболочке в которой молекулы воды строго ориентированы. Вторая гидратная оболочка го-

раздо более неупорядочена, но существует слабая ориентационная корреляция. Время ориентационной релаксации воды за пределами первой гидратной оболочки такое же, как и в основной жидкости [5].

Ацетонитрил является полярным растворителем небольшого размера. Взаимодействие молекулы данного растворителя с катионом происходит через атом азота за счет его неподеленной электронной пары, структура сольвата приведена на рис. 1 [6, 7].

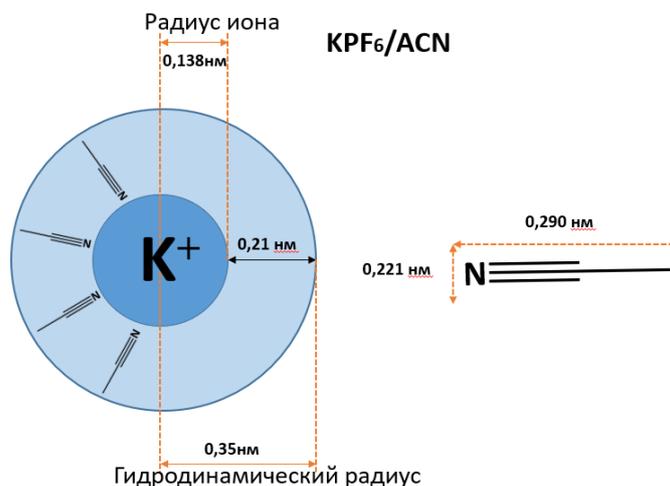


Рис. 1. Моделирование сольватных радиусов ионов K в ацетонитриле [5]

Моделирование сольватных радиусов ионов в ацетонитриле четко указывает на то, что калий имеет одну сферу сольватации. Взаимодействие между ацетонитрилом и делокализованным зарядом K^+ осуществляется через π -связь $C=N$. Это взаимодействие хрупко и может быть легко нарушено при перемешивании либо нагреве, так как с повышением температуры меняется ориентация диполя ацетонитрила [8].

Для исследования были приготовлены растворы KPF_6 в ацетонитриле и в деионизированной воде в интервале концентраций $10^{-4} - 10^{-1}$ моль/кг-растворителя. Для проведения исследования электрической проводимости использовался метод электродного импеданса. В растворы в пробирках типа Эппендорф объемом 1,5 мл погружались электроды из платинированной платины, обеспечивался надежный электрический контакт. Измерения импеданса системы в интервале частот 1-20 кГц с амплитудой переменного напряжения 20 мВ проводились при комнатной температуре.

Для определения константы кондуктометрической ячейки были измерены величины сопротивления водных растворов KCl с концентрацией 0,01 и 0,02 моль/л. Значения удельной электропроводности калибровочных растворов взяты из литературы. Константа ячейки определялась при температуре 22°C. Результаты определения константы кондуктометрической ячейки приведены в табл. 1.

Таблица 1

Определение константы кондуктометрической ячейки

Концентрация калибровочного раствора KCl , моль/л	0,01	0,02
κ , См	0,001332*	0,002606
R, Ом	1105	581,8
Константа кондуктометрической ячейки, cm^{-1}	0,679	0,660

* Литературные данные.

Значение константы кондуктометрической ячейки составляет $k = 0,669 \pm 0,0002 \text{ см}^{-1}$. Погрешность определения константы ячейки не превышает 0,2%.

Значение сопротивления определялось путем экстраполяции методом наименьших квадратов измеренного значения к частоте, стремящейся к бесконечности, что повышает точность и позволяет устранить влияние поляризационных процессов, происходящих на электродах.

Значение проводимости рассчитывалось по формуле (1):

$$\sigma = 1/R, \quad (1)$$

где R – измеренное значение сопротивления.

Удельная электропроводность рассчитывалась по формуле (2):

$$\kappa = k * \sigma, \quad (2)$$

где k – константа кондуктометрической ячейки.

Молярная проводимость λ рассчитывалась по формуле (3)

$$\lambda = 10^3 \kappa / C. \quad (3)$$

Таблица 2

Физические свойства исследуемых растворов гексафторфосфата калия по собственным и литературным данным

	Сb, моль/кг	σ См	κ См/см	λ Ом ⁻¹ см ² г-экв ⁻¹
KPF ₆ / ACN	0,100	0,00556	0,00372	28,611
	0,050*	-	0,00220*	-
	0,00626	0,000513	0,000343	42,255
	9,78·10 ⁻⁵	1,11·10 ⁻⁶	7,43·10 ⁻⁶	78,126
KPF ₆ / H ₂ O	0,100	0,00588	0,00394	39,280
	0,00626	0,000690	0,000461	73,685
	9,78·10 ⁻⁵	4,76·10 ⁻⁵	3,19·10 ⁻⁵	325,618
ACN	-	-	≤ 0,02·10 ^{-6*}	-
H ₂ O	-	2,70·10 ⁻⁵	1,81·10 ⁻⁵	-

* Литературные данные.

Экспериментально определенные физико-химические характеристики электролитов на базе гексафторфосфата калия приведены в табл. 2. В растворах слабых электролитов скорость движения ионов мало зависит от концентрации, однако с увеличением концентрации раствора уменьшается степень диссоциации, что также приводит к уменьшению удельной электропроводности.

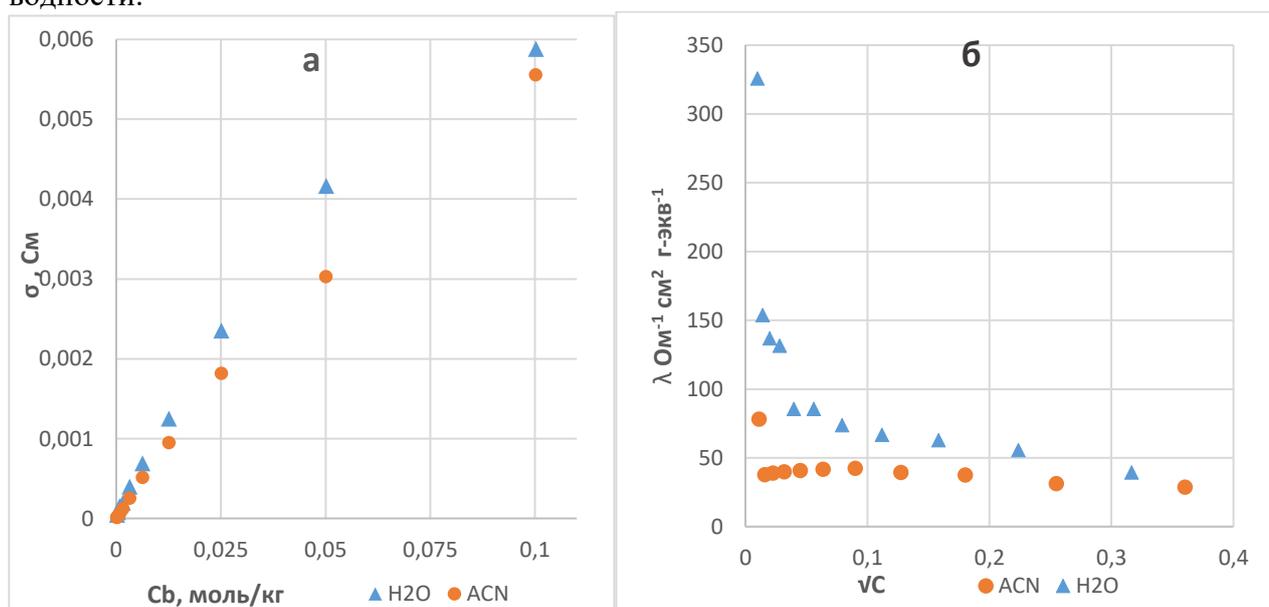


Рис. 2. зависимость проводимости от молярной концентрации (а), зависимость молярной проводимости от корня молярной концентрации (б)

На рисунке 2 наглядно видно зависимость проводимости KPF₆ от природы растворителя. По характеру полученных кривых гексафторфосфат калия можно отнести к слабым электролитам. Зависимости, показанные на рисунке 2 (б) имеют линейный вид в областях концентраций 10⁻¹ – 10⁻² моль/кг. Затем электрическая проводимость в воде возрастает нелинейно, при этом вода, благодаря высокой диэлектрической проницаемости, обеспечивает необходимую диссоциацию ионов и их подвижность. Ацетонитрил ограничивает эти процессы, а при низких концентрациях соль имеет дополнительно ограниченную степень диссоциации, по-видимому, связанную с сольватацией ацетонитрилом гексафторфосфат-аниона. Однако, при концентрации близкой к нулю степень ионизации резко возрастает, что и приводит к соответственному возрастанию молярной проводимости.

Таким образом по результатам электрохимических исследований, можно сделать вывод, что в ацетонитриле сольватационная сфера калия больше, чем в воде, а гексафторфосфат-анион в областях концентраций 5·10⁻³ – 10⁻⁴ моль/л образует с ацетонитрилом устойчивые сольватные структуры, значительно понижающие электропроводность растворов. Дополнительные исследования, фокусирующиеся на процессах сольватации гексафторфосфатов щелочных металлов в ацетонитриле и других растворителях, помогут раскрыть природу явлений и улучшить понимание основных факторов, влияющих на проводимость электролитов.

Исследование осуществлено при поддержке Российского научного фонда, грант №24-23-00511, <https://rscf.ru/project/24-23-00511/>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Hosaka T. et al. Development of KPF₆/KFSa binary-salt solutions for long-life and high-voltage K-ion batteries. ACS applied materials & interfaces 12.31 (2020): 34873-34881.
2. Hosaka T. et al. Development of KPF₆/KFSa binary-salt solutions for long-life and high-voltage K-ion batteries // ACS applied materials & interfaces. – 2020. – Т. 12. – №31. – С. 34873–34881.
3. Li J. et al. Potassium hexafluorophosphate additive enables stable lithium–sulfur batteries // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2020. – Т. 12. – №50. – С. 56017–56026.
4. Михайлов Г.П. Расчет колебательных спектров комплексов катионов щелочных металлов и магния с молекулами ацетонитрила // Журнал прикладной спектроскопии. – 2013. – Т. 80, №1. – С. 28–32.
5. Soper A.K., Weckström K. Ion solvation and water structure in potassium halide aqueous solutions // Biophysical chemistry. – 2006. – Т. 124. – №3. – С. 180–191.
6. Obst S., Bradaczek H. Molecular dynamics study of the structure and dynamics of the hydration shell of alkaline and alkaline-earth metal cations // The Journal of Physical Chemistry. – 1996. – Т. 100. – №39. – С. 15677–15687.
7. Sastry M.I.S., Singh S. Raman spectral studies on the structure of acetonitrile and its solutions with electrolytes and nonelectrolytes // Current Science. – 1986. – С. 1157–1166.
8. Amara S. et al. Comparative study of alkali-cation-based (Li⁺, Na⁺, K⁺) electrolytes in acetonitrile and alkylcarbonates // ChemPhysChem. – 2019. – Т. 20. – №4. – С. 581–594.

Об авторах

Курунова Екатерина Александровна
магистр, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
kurunovva@psu.ru

Мокрушин Иван Геннадьевич
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mig@psu.ru

About the authors

Ekaterina A. Kurunova
Master's student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
kurunovva@psu.ru

Ivan G. Mokrushin
PhD, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
mig@psu.ru

**ПОИСК БАКТЕРИЦИДНЫХ КОМПОЗИЦИЙ
НА ОСНОВЕ МОНОГИДАТОВ КАЛИЕВЫХ СОЛЕЙ
1-ЗАМЕЩЕННЫХ 4,4,4-ТРИФТОРБУТАН-1,3-ДИОНОВ
С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПОКРЫТИЙ
ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ И КЛАПАНОВ**

Лисовенко Н.Ю., Баландина С.Ю., Козлова Е.П., Кондрашов И.А.
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Из ряда биологически активных солей 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов был выбран моногидрат 1-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутанол-2-ят калия с наиболее выраженной противомикробной активностью. Методом погружения образца медицинского изделия в водные растворы различной концентрации моногидрата 1-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутанол-2-ята калия были получены антимикробные покрытия, которые показали заметную антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus*.

Ключевые слова: моногидраты калиевых солей 4-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов, антимикробная активность, антимикробное покрытие, тканый сердечно-сосудистый протез.

**SEARCH FOR BACTERICIDAL COMPOSITIONS BASED
ON MONOHYDRATES OF POTASSIUM SALTS
OF 1-SUBSTITUTED 4,4,4-TRIFLUOROBUTANE-1,3-DIONES
IN ORDER TO DEVELOP NEW ANTIMICROBIAL COATINGS
FOR CARDIOVASCULAR PROSTHESES AND VALVES**

N.Yu. Lisovenko, S.Yu. Balandina, E.P. Kozlova, I.A. Kondrashov
Perm State University, Perm, Russia

From a number of biologically active salts of 1-aryl-4,4,4-trifluorobutane-1,3-diones, 1-(4-chlorophenyl)-4,4,4-trifluorobutanol-2-yl potassium monohydrate with the most pronounced antimicrobial activity was selected. Antimicrobial coatings were obtained by immersing a sample of a medical device in aqueous solutions of various concentrations of 1-(4-chlorophenyl)-4,4,4-trifluorobutanol-2-yl potassium monohydrate, which exhibited significant antibacterial activity in relation to *Staphylococcus aureus*.

Key words: monohydrates of potassium salts of 4-aryl-4,4,4-trifluorobutane-1,3-diones, antimicrobial activity, antimicrobial coating, woven cardiovascular prosthesis.

Известно, что 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионы и их производные обладают выраженной противомикробной активностью [1–5]. Так, нами ранее было показано, что натриевые и серебряные соли 1-замещенных 4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов обладают выраженной противомикробной и анальгетической активностями [1, 5]. Вещества, обладающие высокой противомикробной активностью, могут использоваться не только в разработке новых лекарственных препаратов, но и в качестве антимикробных покрытий для ограничения роста и размножения микроорганизмов на различных изделиях, в том числе медицинских. К примеру, одна из проблем сердечно-сосудистой хирургии – инфицирование сосудистого протеза, сопровождающееся тяжелыми осложнениями и высокими показателями смертности. Создание таких изделий с антимикробным покрытием, способным защитить имплантат от инфицирования, является актуальным направлением [6].

С целью дальнейшего поиска в ряду производных 1-замещенных 4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов биологически активных соединений и разработки на их основе водорастворимых антимикробных композиций, нами были синтезированы моногидраты калиевых солей 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов **2a-h** (схема 1).

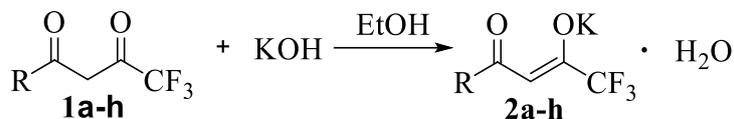


Схема 1. 1,2: R = C₆H₅ (a), 4-Me-C₆H₄ (b), 4-MeO-C₆H₄ (c), 4-F-C₆H₄ (d), 4-Cl-C₆H₄ (e), 4-Br-C₆H₄ (f), 4-NO₂-C₆H₄ (g), 2-тиенил (h)

Исследованные соединения **2a-h** показали выраженное антимикробное действие, ингибирующая активность которых находится в диапазоне концентрации 2.0–125.0 мкг/мл в отношении всех исследованных культур, бактерицидное действие – 7.8–250.0 мкг/мл, фунгицидное – 31.2–250.0 мкг/мл. Наиболее выраженной противомикробной активностью обладает соединение **2e** (моногидрат 1-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутанол-2-ят калия), которое ингибирует рост микроорганизмов при концентрациях 2.0 – 7.8 мкг/мл, гибель культур наступает от воздействия концентрации 7.8–31.2 мкг/мл и композиции на его основе могут быть проверены в качестве антимикробных покрытий.

Нами, с целью получения антимикробных композиций и выбора оптимальной концентрации, были приготовлены водные растворы соединения **2e**. В качестве препарата сравнения использовался антибиотик рифампицин концентрацией 0.12%, который используется в настоящее время в медицине для обработки сосудистых протезов.

Медицинское изделие Gelweave (производитель Япония), представляющий из себя тканый сердечно-сосудистый протез из дакрона, пропитанный животным желатином (рис. 1), нарезалось на квадраты размером 5×5 мм, полученные образцы взвешивались на аналитических весах, средняя масса составляла 0.0150 г. Готовили водные растворы соединения **2e** объемом 3мл в концентрациях 0.5%, 1%, 1.5% и 2% и наносили на медицинское изделие методом погружения [7]. Время выдержки составляло 5 и 180 сек, соответственно. Полученные образцы подсушивали в течение 1 часа на воздухе и исследовали их антимикробную активность диско-диффузионным методом в отношении культуры *Staphylococcus aureus*.

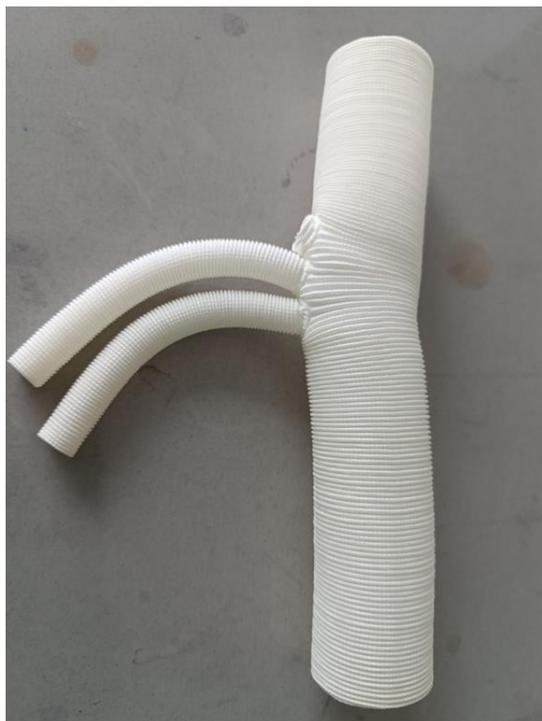


Рис. 1. Медицинское изделие Gelweave (производитель Япония)

Для исследований антимикробного покрытия медицинских изделий был использован модифицированный метод Kirby-Bauer; МУК 4.2.1890— 04, п.4.3. В качестве тест-культуры был выбран *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923). Для приготовления взвеси клеток бактерий применяли суточные культуры, выращенные на агаре МПА при 37° С. Инокулят готовили в стерильном физиологическом растворе, до густоты рабочих взвесей 0.5 ЕД по McFarland с использованием денситометра. Посевная доза бактерий в опыте составляла 10⁷ клеток/мл.

Растопленным и остуженным до 40°С питательным агаром МПА заливали чашки Петри слоем 3мм и остужали. После чего на поверхность агаризованной среды МПА наносили взвесь тест-микроорганизмов (200 мкл), равномерно распределяя по всей поверхности стеклянным шпателем. Далее на поверхность засеянных чашек Петри помещали по 3 образца изделий размером 5×5 мм из каждой испытуемой группы с различным временем выдержки в среде соответствующего раствора (рис.2) и препарат сравнения – рифампицин концентрацией 0.12 %. Чашки инкубировали в термостате при температуре 37°±1С в течение 24 часов. По величине диаметра зоны задержки роста микроорганизмов судили о противомикробном действии образцов. Размер зон подавления роста указывал на степень чувствительности (или устойчивости) микроорганизмов к испытуемому образцу и, соответственно, наличие, или отсутствие противомикробной активности.

В таблице 1 представлены результаты скрининга антимикробной активности материалов, покрытых соединением **2e** диско-диффузионным методом на культурах *Staphylococcus aureus*. По величине диаметра зоны ингибирования судили о противомикробном действии образцов.

Таблица 1

**Диапазон значений диаметров зон подавления роста
Staphylococcus aureus соединением 2e, нанесённым на медицинское изделие,
в различных концентрациях, средние данные**

№ п/п	Концентрация, %	Экспозиция, сек.	Антимикробный эффект, диаметр, мм
			<i>Staphylococcus aureus</i>
1	0.5	5	14.44 ± 0.08
		180	19.11 ± 0.34
2	1	5	16.56 ± 0.15
		180	23.11 ± 0.20
3	1.5	5	21.78 ± 0.50
		180	24.89 ± 0.37
4	2	5	29.89 ± 0.22
		180	32.22 ± 0.21
Рифампицин	0.12	180	43.00 ± 0.13

Анализ полученных данных, представленных в табл. 1, показал, что при увеличении концентрации соединения **2e** и времени экспозиции медицинского изделия в растворе происходит увеличение зоны ингибирования. Более выраженная активность принадлежит 2% водному раствору соединения **2e**, величина диаметра зоны ингибирования роста бактериальных культур, вокруг образца составила 32.22 мм, при погружении на 3мин.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что медицинские изделия, пропитанные растворами моногидрат 1-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутанол-2-ят калия **2e**, обладают заметной антибактериальной активностью и являются перспективными в качестве покрытий для сердечно-сосудистых протезов и клапанов.

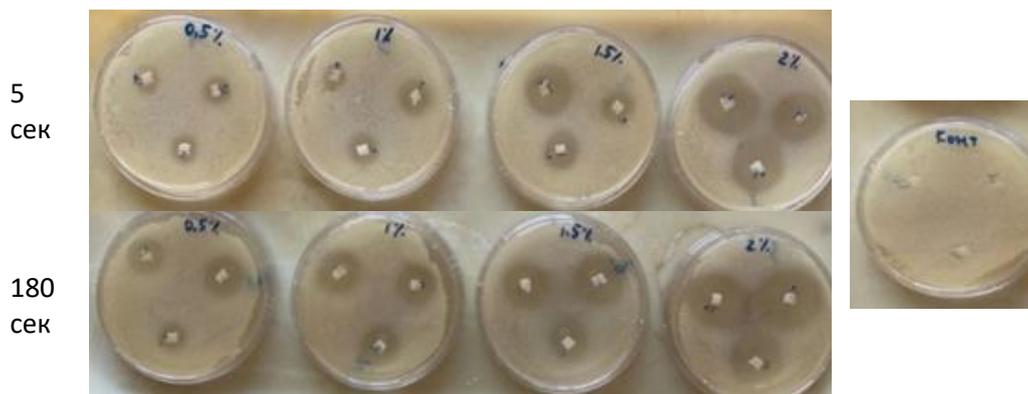


Рис. 2. Антимикробные эффекты водных растворов соединения **2e** в концентрациях 0.5%, 1%, 1.5% и 2%, нанесенных на образец медицинского изделия и контрольного образца

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского НОЦ «Рациональное недропользование» (проект «Инновационные химические, медицинские и фармацевтические технологии»).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Козлова Е.П. Оценка противомикробной активности серебряных солей 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов / Е.П. Козлова, С.Ю. Баландина, Р.Р. Махмудов, Н.Ю. Лисовенко // Эксперим. и клин. фармакол. – 2023. – Т. 86, вып. 10. – С. 38–42. doi: 10.30906/0869-2092-2023-86-9-38-42.
2. Лисовенко Н.Ю., Козлова Е.П., Баландина С.Ю., Махмудов Р.Р. ПГНИУ. Серебряные соли 1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов, проявляющие противомикробную активность. RU., 2022. Пат. 2,798,433.
3. Лисовенко Н.Ю., Баландина С.Ю., Козлова Е.П. ПГНИУ. Серебряные соли 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов, проявляющие туберкулостатическую активность. RU., 2024. Пат. РФ 2,817,114.
4. Kozlova E.P., Balandina S.Yu., Makhmudov R.R., Lisovenko N.Yu. Synthesis and Antimicrobial and Analgesic Activity of Products of the Recyclization of 5-(Het)Aryl-4-(trifluoromethyl)furan-2,3-diones under the Action of Aromatic Amines // Russ. J. Org. Chem. – 2024. Vol. 60. – Iss. 2. – P. 221–230. Doi: 10.1134/S1070428024020064.
5. Kozlova E.P., Balandina S.Yu., Makhmudov R.R., Lisovenko N.Yu. Evaluation of Antimicrobial and Analgesic Activity of Sodium Salts of 1-Aryl-4,4,4-trifluorobutane-1,3-diones // Russ. J. Gen. Chem. – 2024. Vol. 94. – Iss. 5. P. 1019–1023. Doi: 10.1134/S1070363224050013.
6. Кривкина Е.О. Сосудистые протезы с противомикробным покрытием: экспериментальные разработки и внедрение в клиническую практику / Е.О. Кривкина, В.Г. Матвеева, Л.В. Антонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10 (3). – С. 90–102.
7. Пестов А.В., Кузнецов В.А. ФГБУ науки Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, ООО «Медин-Н». Способ нанесения абсорбируемого антибактериального покрытия на хирургический шовный материал. RU., 2015. Пат. 2,567,048.

Об авторах

Лисовенко Наталья Юрьевна

канд. хим. наук, зав. кафедрой биохимии и медицинской биотехнологии,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
lisovn@mail.ru

Баландина Светлана Юрьевна

зав. научно-исследовательской лабораторией «Бактерицид»,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
bactericid@yandex.ru

Козлова Екатерина Павловна

ассистент кафедры биохимии и медицинской биотехнологии,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
katrink94@yandex.ru

Кондрашов Игорь Андреевич

магистрант кафедры физической химии,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
goga.kondrashov.00@bk.ru

About the authors

Natalya Y. Lisovenko

Head of department of biochemistry and medical biotechnology,
Perm State University, 15, Bukirev str., Perm, 614068, Russia
lisovn@mail.ru

Svetlana Yu. Balandina

Head of laboratory "Bactericide",
Perm State University, 15, Bukirev str., Perm, 614068, Russia
bactericid@yandex.ru

Ekaterina P. Kozlova

Assistant of the department of biochemistry and medical biotechnology,
Perm State University, 15, Bukirev str., Perm, 614068, Russia
katrink94@yandex.ru

Igor A. Kondrashov

Master's student of the department of physical chemistry,
Perm State University, 15, Bukirev str., Perm, 614068, Russia
goga.kondrashov.00@bk.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА
ГИДРОФИЛЬНОЙ И ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИЙ
ИЗ ЗЕЛЕННЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО (*VITIS VINIFERA L.*)**

Луткова Т.А., Махмудов Р.Р., Мащенко П.С., Чащина С.В.
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

С использованием полярных и неполярных растворителей из зеленых листьев винограда культурного (*Vitis vinifera L.*) получены водорастворимая полисахаридная и липофильная фракции соответственно. Для полученных фракций проведены фармакологические исследования *in vivo*.

Ключевые слова: листья винограда культурного зеленые, водорастворимая полисахаридная фракция, липофильная фракция, противовоспалительное действие, раневой процесс.

**STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL POTENTIAL
OF HYDROPHILIC AND LIPOPHILIC FRACTIONS
FROM GREEN LEAVES OF CULTURED GRAPES (*VITIS VINIFERA L.*)**

T.A. Lutkova, R.R. Makhmudov, P.S. Mashchenko, S.V. Chashchina
Perm State University, Perm, Russia

Water-soluble polysaccharide and lipophilic fractions were obtained from green leaves of grape (*Vitis vinifera L.*) using polar and non-polar solvents, respectively. The pharmacological studies were carried out on the obtained fractions *in vivo*.

Key words: green leaves of cultivated grapes, water-soluble polysaccharide fraction, lipophilic fraction, anti-inflammatory effect, wound process.

Интерес к лекарственным препаратам на основе растительного сырья, увеличивается благодаря как их уникальным свойствам, так и стремительно развивающимся технологиям исследований в биологии, медицине и совершенствованию методов фармацевтического производства. В некоторых клинических ситуациях фитопрепараты имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами благодаря возможности проведения длительных терапевтических курсов, как правило, меньшей токсичности и низким рискам передозировки.

Виноград культурный известен как один из основных видов винограда, который отличается большим разнообразием сортов. Многообразие и индивидуальные особенности разных сортов винограда обуславливают традиции и опыт его применения в различных областях человеческой хозяйственной деятельности, а именно виноделии, пищевой и косметической промышленности. Началом целенаправленного изучения опыта применения винограда культурного с терапевтическими целями можно считать опубликованную работу В.Н. Дмитриева, доктора медицины, основоположника ампелотерапии в России «Лечение виноградом в Ялте, на Южном берегу Крыма» (1878), в которой он подробно описал его лечебные свойства. Позднее **ампелотерапия** (или **виноградолечение**) получила распространение и признание в медицинской практике. Многообразный химический состав различных органов *Vitis vinifera* обуславливает значительный интерес к нему исследователей, что реализуется в достаточном количестве публикаций, касающихся экспериментального изучения влияния как индивидуальных соединений из винограда, так и извлечений из различных частей растения на биологическую систему.

Среди растительных полифенолов, содержащихся в различных частях растения Виноград культурный найдены вещества полифенольной структуры, способные ингибировать активность фосфолипазы А₂, а также ферментов липоксигеназ и циклооксигеназ, участвующих в синтезе эйкозаноидов. Есть сведения, что некоторые полифенольные ингибиторы циклооксигеназы-1 действуют в концентрациях менее 1 мкМ более эффективно, чем некоторые известные ингибиторы изоферментов этого типа, поскольку суточные дозы их применения составляют от десятков миллиграммов до нескольких граммов, при том, что это как правило, лекарственные препараты, обладающие выраженными нежелательными эффектами [1].

Интерес представляют также исследования биологической активности не только свойств индивидуальных веществ из растения рода Виноград, но и свойств экстрактов или других извлечений из различных органов производящего растения. Так, опубликованы результаты гистологического исследования среза ткани печени крыс с парацетамолиндуцированным поражением, которое выявило, что при использовании экстракта семян винограда культурного в дозировке 200 мг/кг формируется только очаговый некроз, а в дозировке 400 мг/кг – некроз гепатоцитов отсутствует [2, 3]. В литературе представлены результаты серии экспериментов, связанных с оценкой эффективности комбинации экстрактов листьев центеллы азиатской и винограда культурного в соотношении 1:3. Выяснено, что биохимические тесты *in vitro* демонстрируют уменьшение уровня различных медиаторов воспаления (в том числе IL-1 β , IL-6, индуцируемой NO-синтазы и циклооксигеназы 2 типа), а в экспериментах *in vivo* на воспалительной модели у лабораторных мышей, вызванной введением раствора уксусной кислоты и горчичного масла, наблюдается уменьшение отека, снижение проницаемости сосудов уха у экспериментальных животных, что свидетельствует о противовоспалительном потенциале этой комбинации [4].

В клинической практике хорошо известен препарат «Антистакс», который получен на основе экстракта листьев винограда культурного. Все это делает актуальным исследование вида *Vitis Vinifera* с точки зрения расширения сведений об его фармакологическом потенциале.

Гидрофильная полисахаридная фракция получена известным методом экстракции горячей водой в течение 1,5 ч из измельченных (размер частиц 5 мм) высушенных зеленых листьев винограда культурного. Гидрофильную фракцию отделяют от шрота методом декантации, отфильтровывают через бумажный складчатый фильтр для удаления более мелких частиц сырья. Далее водное извлечение переносят в фарфоровую чашку вместимостью 500 мл и сгущают в сушильном шкафу при температуре 45-50°C до уменьшения на 2/3 от общего объема (около 24 часов). Полученное сгущенное водное извлечение обрабатывают трехкратным, по отношению к объему растворителя, количеством 95% этилового спирта для получения осадка полисахаридной фракции. Выпавший в осадок водорастворимый полисахаридный комплекс отфильтровывают через бумажный складчатый фильтр. Полученная полисахаридная фракция, содержащая в основном полисахариды и продукты их гидролиза, представляет собой порошок светло-коричневого цвета, без запаха, медленно растворимый в воде.

Оставшийся после фильтрования шрот высушивают при комнатной температуре. Шрот помещают в плоскодонную коническую колбу вместимостью 250 мл и обрабатывают н-гексаном с экспозицией в течение 24 часов. Обработку проводят последовательно тремя порциями растворителя до получения общего объема гексанового извлечения 250–300 мл. Извлечение отфильтровывают через бумажный фильтр, переносят в выпарительную чашку, помещают в вытяжной шкаф и сгущают извлечение до исчезновения запаха растворителя. Полученная липофильная фракция из зеленых листьев винограда культурного представляет собой темно-зеленую густую массу со специфическим ароматным запахом.

При исследовании образца липофильной фракции, растворенной в этиловом спирте методом газовой хроматографии с масс-селективной детекцией выяснено, что при использовании в качестве экстрагента н-гексана из сырья винограда культурного листья зеленые преимущественно экстрагируются представители гомологического ряда высокомолекулярных жирных кислот (пальмитиновая, линоленовая), соединения терпеновой природы (скавален), дитерпеновый спирт фитол, γ -, β - ситостеролы, α -, β - амирин. При анализе липофильной фракции, растворенной в хлороформе, указанным выше методом выявлено, что значительную часть

фракции составляют представители алканов с длинной углеродной цепью, имеющие большое количество структурных изомеров, что отображается на полученной хроматограмме большим количеством плохо разрешенных пиков с близкими временами удерживания.

В рамках эксперимента по оценке фармакологического потенциала у полученных фракций из зеленых листьев винограда культурного исследована противовоспалительная активность на модели каррагенинового отека [5]. Выяснено, что полисахаридная фракция способствует значительному уменьшению прироста объема воспаленной стопы спустя 3 часа после введения флогогена, при этом испытываемая фракция превосходит по эффективности лекарственный препарат сравнения – нимесулид. Для липофильной фракции из зеленых листьев винограда культурного, полученной экстракцией н – гексаном обнаружено, что она проявляет слабое противовоспалительное действие, которое значительно менее выражено чем у препарата сравнения.

На модели асептической линейной раны кожи оценено влияние полисахаридной и липофильной фракций из зеленых листьев винограда культурного на раневой процесс [5]. Обнаружено, полисахаридная фракция достоверно увеличивает прочность послеоперационного рубца по сравнению с контролем и достоверно отличается от эталона сравнения, а липофильная фракция в заданных условиях эксперимента достоверно увеличивает прочность рубца по сравнению с контролем (без обработки), но достоверно не отличается от эталона сравнения.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения фармакологических свойств извлечений из растительного сырья – Винограда культурного (*Vitis Vinifera*) листья зеленые.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Тараховский Ю.С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрасилов, Е.Н. Музафаров; отв. ред. Е.И. Маевский. – Пущино: Synchronbook, 2013. – 310 с.
2. Navenaa S.G. Pandian, H. Sankar, S. Ramalingam, R. Saravanan Hepatoprotective Effects pf Hydroalcoholic Extract of *Vitis vinifera* L. Seeds on Paracetamol-Induced Liver Damage in Wistar Rats // Tropical Journal of Natural Product Research. – 2024. – Vol. 8. No. 2. – P. 6261–6266.
3. Rotundo L., Pysropoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use // World J. Hepatol. – 2020. – Vol. 12. No. 4. P. 125–136. Doi: 104254/wjh. v12.j4.125.
4. Seo M.-G., Jo M.-J., Hong N.I., Kim M.J., Shim K.S., Shim E., Lee J. J., Park S.-J. Anti-Inflammatory and Anti-Vascular Leakage Effects by Combination of *Centella asiatica* and *Vitis vinifera* L. Leaf Extracts // PubMed: Wiley. Online Library. – 2021. Doi: 10.1155/2021/7381620.
5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с. URL: http://bioethics.msu.ru/knowledge/standarts/MironovA.N._doklinika_1.pdf (дата обращения: 12.11.2024).

Об авторах

Луткова Татьяна Александровна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
sucsun1917@gmail.com

Махмудов Рамиз Рагибович

канд. фармацевт. наук, доцент, зав. лабораторией биологически активных веществ,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
bav@psu.ru

Мащенко Пётр Сергеевич

канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
petlya11@mail.ru

Чащина Светлана Викторовна

канд. биол. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
physiology@list.ru

About the authors

Tatyana A. Lutkova

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
sucsun1917@gmail.com

Ramiz R. Makhmudov

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,
Head. Laboratory of Biologically Active substances,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
bav@psu.ru

Peter S. Mashchenko

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
petlya11@mail.ru

Svetlana V. Chashchina

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
physiology@list.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
3-АРОИЛ-*N*-БЕНЗИЛ-2-ГИДРОКСИ-1-ОКСОПИРРОЛО[2,1-*b*][1,3]БЕНЗОТИАЗОЛ-
3а(1*H*)-КАРБОКСАМИДОВ**

Лыцова Е.А.¹, Ерошенко Д.В.², Храмова Е.Е.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия;

²Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

Описывается исследование цитотоксической активности 3-ароил-*N*-бензил-2-гидрокси-1-оксопирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3а(1*H*)-карбоксамидов *in vitro* и *in silico*. Полученные данные могут быть использованы при создании инновационных противоопухолевых лекарственных средств.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дион, пирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазол, поликарбонильные соединения, молекулярный докинг, цитотоксическая активность.

**STUDY OF CYTOTOXIC ACTIVITY OF 3-AROYL-*N*-BENZYL-2-HYDROXY-1-OX-
OPYRROLO[2,1-*b*][1,3]BENZOTHIAZOLE-3a(1*H*)-CARBOXAMIDES**

E.A. Lystsova¹, D.V. Eroshenko², E.E. Khramtsova¹

¹Perm State University, Perm, Russia;

²Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Science, Perm, Russia

In vitro and *in silico* studies of the cytotoxic activity of 3-aroyle-*N*-benzyl-2-hydroxy-1-oxopyrrolo[2,1-*b*][1,3]benzothiazole-3a(1*H*)-carboxamides are discussed. The data obtained can be used in the creation of innovative anticancer drugs.

Key words: 1*H*-pyrrole-2,3-dione, pyrrolo[2,1-*b*][1,3]benzothiazole, polycarbonyl compounds, molecular docking, cytotoxic activity.

Исследование цитотоксической активности новых гетероциклических соединений играет важную роль в создании инновационных лекарственных средств, способствующих борьбе с различными заболеваниями.

Известно, что 3а-(2,3-дигидро-1*H*-индол-1-илкарбонил)-3,3а-дигидропирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-1(2*H*)-он (рисунок 1) и некоторые его аналоги способны ингибировать центромер-ассоциированный белок E (CENP-E) и вызывать апоптоз [1]. Причем они более эффективно подавляют пролиферацию клеток опухолевого происхождения (HeLa и НСТ116), чем нераковых клеток (WI-38) [1].

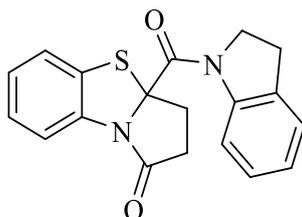
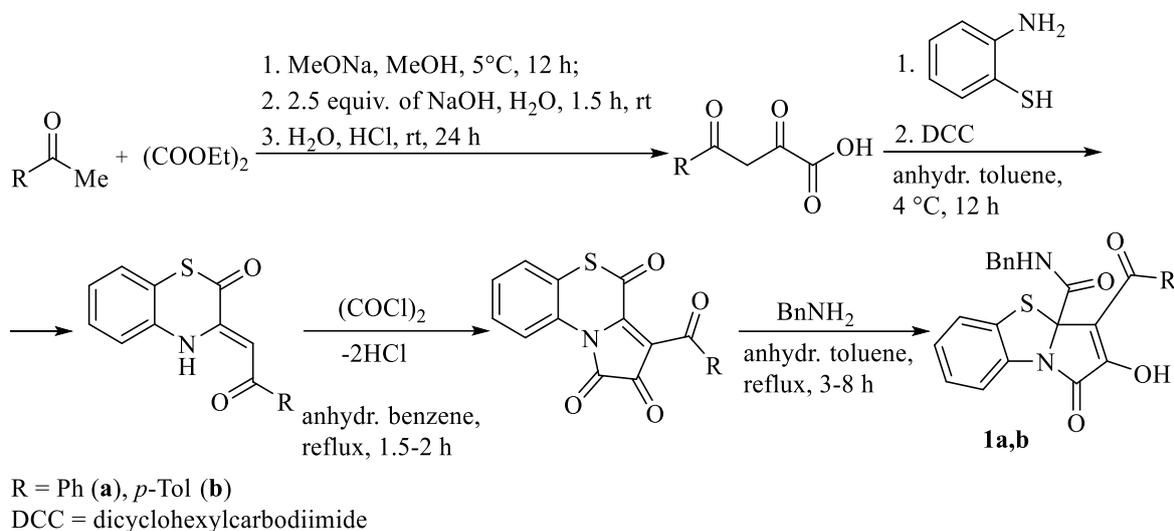


Рис. 1

Недавно нами разработан метод синтеза новых гетероциклических соединений – 3-ароил-*N*-бензил-2-гидрокси-1-оксопирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3а(1*H*)-карбоксамидов **1** (схема) [2], которые могут рассматриваться как аналоги 3а-(2,3-дигидро-1*H*-индол-1-илкарбонил)-3,3а-дигидропирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-1(2*H*)-она (рис. 1).



Схема

В связи с вышеописанным, представлялось интересным исследовать *in silico* возможности связывания соединений **1** с CENP-E методом молекулярного докинга, а также определить их цитотоксичность в отношении опухолевых клеточных линий *in vitro*.

Молекулярный докинг 8 соединений ряда **1** (для каждого соединения исследовалось два энантиомера по отдельности), описанных в нашей предыдущей работе [2], проводился в программе CSD Discovery Gold 2020 (оценочная функция ChemScore). В качестве лиганда сравнения использовали структуру известного ингибитора CENP-E – соединения, представленного на рисунке 1. Модель CENP-E (PDB ID: 1t5c) депонирована из базы Protein Data Bank (PDB). В качестве сайта связывания использовали карман, образовавшийся после удаления молекулы АДФ (нативный лиганд) в 1t5c. Визуализация межмолекулярных взаимодействий проведена в программе BIOVIA Discovery Studio Visualizer.

Согласно полученным результатам, исследованные соединения ряда **1** показали очки связывания на уровне лиганда сравнения или выше, что может свидетельствовать о большем сродстве этих соединений к исследуемой мишени. На рисунках 2–5 приведены примеры поз связывания соединения **1a** и модельного лиганда с мишенью.

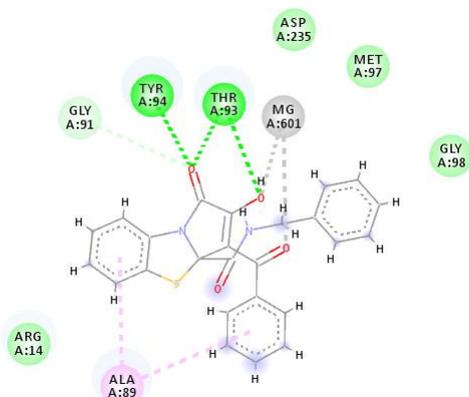


Рис. 2. Соединение **1a** в гидрофобном кармане АДФ CENP-E в присутствии Mg^{2+} . Светло-зеленый – Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, бледно-зеленый – водородные связи с участием C–H, зеленый –

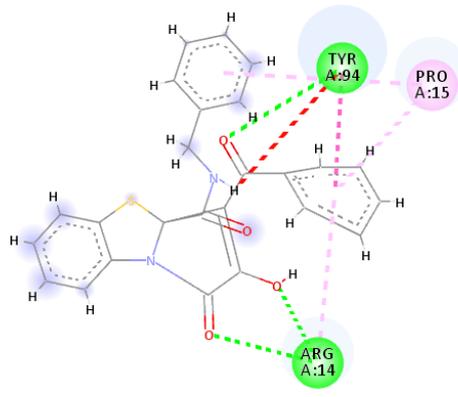


Рис. 3. Соединение **1a** в гидрофобном кармане АДФ CENP-E без Mg^{2+} . Зеленый – водородные связи, розовый – π -алкил взаимодействия, темно-розовый –

водородные связи, серый – взаимодействия метал-акцептор, розовый – π -алкил взаимодействия

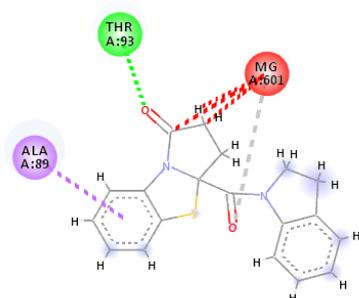


Рис. 4. Лиганд сравнения в гидрофобном кармане АДФ CENP-E в присутствии Mg^{2+} . Бледно-зеленый – водородные связи с участием C–H, зеленый – водородные связи, серый – взаимодействия метал-акцептор, фиолетовый – π - σ взаимодействия, красный – неблагоприятные пространственные столкновения

π - π -стэкинг, красный – неблагоприятные взаимодействия донор-донор

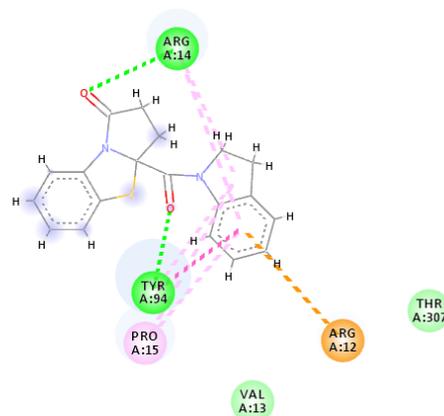


Рис. 5. Лиганд сравнения в гидрофобном кармане АДФ CENP-E без Mg^{2+} . Светло-зеленый – Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, зеленый – водородные связи, розовый – π -алкил и алкил-алкил взаимодействия, темно-розовый – π - π -стэкинг, оранжевый – π -катион взаимодействия

По результатам молекулярного докинга были отобраны 2 представителя ряда **1** (соединения **1a,b** показали наибольшие очки связывания с CENP-E), и исследованы их цитотоксические свойства *in vitro* в отношении раковых клеток HCT116 (колоректальная карцинома).

Исследования цитотоксической активности соединений **1a,b** *in vitro* (колориметрический МТТ-тест [3], в качестве препарата сравнения использовали доксорубицин (Dox)) показали, что оба соединения не проявляют цитотоксического действия в отношении клеток колоректальной карциномы (HCT116), так как рассчитанные для них концентрации IC_{50} во всех случаях превышали 100 мкМ (таблица). Такое расхождение результатов исследований *in silico* и *in vitro* может быть связано с плохой биодоступностью соединений **1a,b**, неточным выбором клеточной линии для испытаний *in vitro*, неправильно выбранной мишенью или каким-то другими факторами.

Таблица

Цитотоксичность соединений в отношении клеток HCT116 (среднее \pm SD)

Соединение	Соединение 1a	Соединение 1b	Dox
IC_{50} , мкМ	>100	>100	0,94 \pm 0,20

График зависимости гибели клеток HCT116 в зависимости от концентрации соединения **1a**, соединения **1b** и доксорубицина в среде приведен на рис. 6.

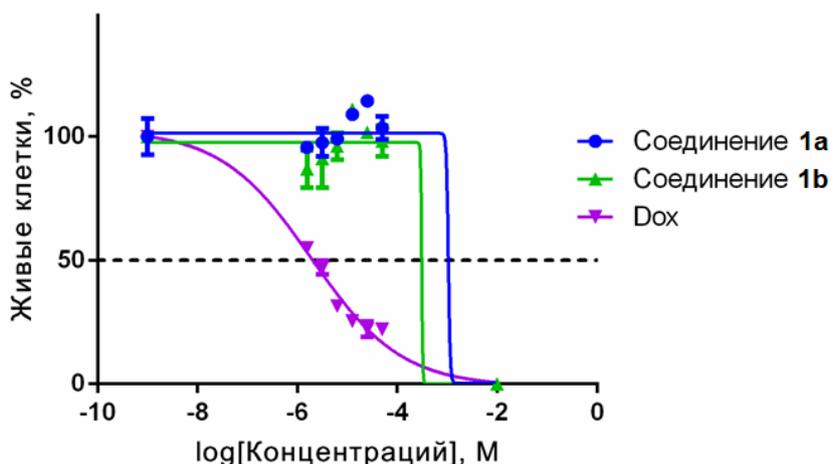


Рис.6

В заключении, проведено исследование цитотоксической активности 3-ароил-*N*-бензил-2-гидрокси-1-оксопирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3а(1*H*)-карбоксамидов **1**. По результатам молекулярного докинга исследованные соединения ряда **1** могут связываться с белком CENP-E сильнее, чем известный ингибитор этой мишени. Однако по результатам исследования цитотоксической активности соединений **1a,b** *in vitro* оба соединения не проявляют выраженного цитотоксического действия в отношении опухолевых клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 22-73-00088.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Identification of benzo[*d*]pyrrolo[2,1-*b*]thiazole derivatives as CENP-E inhibitors / M. Yamane, J. Sawada, N. Ogo, M. Ohba [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 2019. – V. 519. – №3. – P. 505–511.
2. Lystsova E.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N., Khramtsova E.E. Nucleophile-induced ring contraction in pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzothiazines: access to pyrrolo[2,1-*b*][1,3]benzothiazoles // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2023. – V. 19. – №1. – P. 646–657.
3. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // Journal of immunological methods. – 1983. – V. 65. – №1–2. – P. 55–63.

Об авторах

Лыцова Екатерина Александровна
аспирант, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
liscova_ea@mail.ru

Ерошенко Дарья Владимировна
канд. биол. наук, научный сотрудник, Институт технической химии УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 3
dasha.eroshenko@gmail.com

Храмцова Екатерина Евгеньевна
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
caterina.stepanova@psu.ru

About the authors

Ekaterina A. Lystsova

Graduate student, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
lyscova_ea@mail.ru

Daria V. Eroshenko

Candidate of biological sciences, Researcher,
Institute of Technical Chemistry, UB RAS, 3, Akademika Koroleva st., Perm, 614013, Russia
dasha.eroshenko@gmail.com

Ekaterina E. Khramtsova

Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
caterina.stepanova@psu.ru

ВЫБОРОЧНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ БАД ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Мащенко П.С.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Одним из популярных методов борьбы с эректильной дисфункцией является применение биологически активных добавок (БАД). БАД для коррекции эректильной дисфункции предлагаются на рынке в большом ассортименте от различных производителей. Однако, среди предложений на рынке существует риск столкнуться с подделками или фальсификациями, которые не обеспечивают необходимую эффективность и безопасность для потребителей. Частым примером фальсификации БАД для коррекции эректильной дисфункции является введение в их состав ингибиторов ФДЭ-5, что недопустимо с точки зрения российского законодательства.

Ключевые слова: биологически активные добавки, эректильная дисфункция, ингибиторы ФДЭ-5.

SELECTIVE ANALYSIS OF SOME DIETARY SUPPLEMENTS FOR THE CORRECTION OF ERECTILE DYSFUNCTION

P.S. Mashchenko

Perm State University, Perm, Russia

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

One of the most popular methods of combating erectile dysfunction is the use of biologically active additives (dietary supplements). Dietary supplements for the correction of erectile dysfunction are offered on the market in a wide range from various manufacturers. However, among the offers on the market, there is a risk of encountering fakes or falsifications that do not provide the necessary efficiency and safety for consumers. A common example of the falsification of dietary supplements for the correction of erectile dysfunction is the introduction of PDE-5 inhibitors into their composition, which is unacceptable from the point of view of Russian legislation.

Key words: dietary supplements, erectile dysfunction, PDE-5 inhibitors.

Биологически активные добавки (БАД) к пище – биологически активные вещества и их композиции, предназначенные для непосредственного приёма с пищей или введения в состав пищевых продуктов [1]. Юридически, БАДы рассматриваются как продукты питания, а не лекарственные препараты. Они зарегистрированы как отдельная категория, аналогичная лекарственным средствам. Те же природные активные ингредиенты могут быть использованы и в БАДах, и в лекарствах.

Не существует общепринятых стандартов для производства БАДов. Оценка их качества сводится к проверке безопасности как пищевых продуктов. Клинические испытания для БАД не требуются. В России отсутствует система и нормативная база для регулирования оборота БАД.

Лекарственные средства и биологически активные добавки имеют ряд отличий:

1. ЛС созданы для лечения, профилактики и диагностики заболеваний, прошли строгие клинические испытания и регистрацию. БАД предназначены для обеспечения организма необходимыми витаминами и минералами, но не обязаны иметь лечебное действие и не проходят строгие проверки.

2. Безопасность: ЛС проходят обязательные испытания на безопасность и эффективность перед выходом на рынок в соответствии с действующими законами. БАД продаются без рецепта, чаще всего выводятся на рынок без клинических испытаний.

3. Регулирование: ЛС подвергаются строгому контролю медицинских организаций, БАД не регулируются так же строго.

В общем, лекарственные средства обладают более высоким уровнем доказанной эффективности и безопасности, чем БАД, которые призваны обеспечивать лишь общее улучшение здоровья и питания, но не заменяют лечение заболеваний.

Встречается информация о введении в состав БАД синтетических веществ, в том числе ЛС (фальсификация БАД), с целью получения ожидаемого терапевтического эффекта [2].

В рамках исследования был проведен анализ рынка БАД для лечения эректильной дисфункции.

В аптеках города Перми было выявлено 10 БАД указанной группы:

1. Сивитен, капс. 10 шт. (средняя цена – 198 руб.);
2. HOLMS, капс. 10 шт. (средняя цена – 380 руб.);
3. Комплекс экстрактов Пажитника и перуанской Маки, капс. 10 шт. (средняя цена – 399 руб.);
4. Siviten Drive, капс. 10 шт. (средняя цена – 208 руб.);
5. Витаминно-минеральный комплекс для мужчин Vitumnus/Витумнус, капс 30 шт. (средняя цена – 344 руб.);
6. Man's formula, капс. 30 шт. (средняя цена – 810 руб.);
7. Solgar Мультивитаминный минеральный комплекс для мужчин, табл. 60 шт (средняя цена – 2655 руб.);
8. Вука Вука, табл. 60 шт. (средняя цена – 1465 руб.);
9. Loveron / Лаверон для мужчин, табл. 1 шт. (средняя цена – 386 руб.);
10. Саймы, капс. 1 шт. (средняя цена – 568 руб.).

Во всех представленные БАД в составе заявлена только природные компоненты.

Для дальнейшего химического анализа из десяти видов БАД были выбраны лишь две: Лаверон и Саймы. При выборе учитывались такие критерии, как доступная цена и небольшое количество таблеток (капсул) в упаковке (1 шт.).

Исследование проводили методом ГХ-МС.

Для пробоподготовки и анализа использовались следующие условия:

- растворитель – спирт этиловый 70%;
- прибор – газовый хроматограф Agilent 7890A с масс-спектрометром Agilent 5975C;
- колонка неполярная HP-5ms;
- ионизация осуществлялась методом электронного удара;
- скорость потока газа-носителя (гелий) 1,2 мл/мин.;
- ввод пробы без деления потока;
- температура испарителя 280 °С;
- температура колонки программируемая: 0 мин. 170 °С, затем со скоростью 30 °С/мин. поднималась до 300 °С и выдерживалась до общего времени анализа 35 мин. (ожидаемое время удерживания тадалафила – 17 мин., время удерживания силденафила – 21 мин.);
- регистрацию масс-спектров проводили по полному ионному току;
- настройка масс-спектрометрического детектора осуществляли по стандартной программе настройки Autotune.

Параллельно проводился анализ холостой пробы растворителя.

Содержимое капсул помещали в чистую пенициллинку, заливали спиртом этиловым 70%, встряхивали в течение 15 минут. Затем смесь центрифугировали, надосадочную жидкость отбирали и помещали в хроматографическую вials.

На хроматограмме экстракта БАД Loveron идентифицированы следующие пики:

- 2,776 мин – кофеин;
- 2,986 мин – гексадекановая кислота;
- 3,546 мин – октадекановая кислота.

Синтетических веществ – ингибиторов ФДЭ-5 не обнаружено.

На хроматограмме экстракта БАД Саймы идентифицированы следующие пики (рис. 1.):

- 2,964 мин – гексадекановая кислота;
- 3,490 мин – 9,12-октадекадиеновая кислота;
- 3,535 мин – октадекановая кислота;
- 5,002 мин – бета-моноолеин;
- 15,947 мин – тадалафил;
- 17,092 мин – тадалафил (изомер);
- 24,015 мин – варденафил.

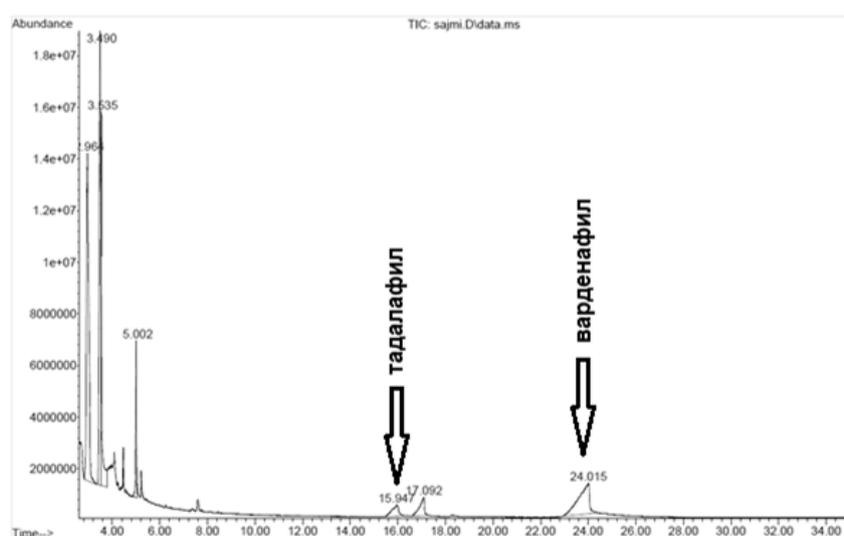


Рис. 1. Хроматограмма экстракта БАД Саймы

Таким образом в составе БАД Саймы обнаружены синтетические вещества – ингибиторы ФДЭ-5: тадалафил и варденафил.

Наличие ингибиторов ФДЭ-5 в составе БАД недопустимо, т.к. эти вещества имеют ряд противопоказаний, побочных эффектов, а также необходимо учитывать их возможное лекарственное взаимодействие [3].

Видится необходимость в мониторинге рынка БАД, в т.ч. для лечения эректильной дисфункции.

Библиографический список

1. Биологически активные добавки. Википедия. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Биологически_активные_добавки (дата обращения: 21.11.2024). – Текст: электронный.
2. Перова И.Б., Эллер К.И., Тумольская Е.В. Результаты скрининга недекларированного добавления синтетических ингибиторов фосфодиэстеразы-5 в БАД к пище растительного происхождения // Анализ риска здоровью. – 2019. – №3. – С. 50–59.
3. Пчелинцев М.В. Индивидуальное дозирование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа как путь повышения эффективности и безопасности медикаментозного лечения эректильной дисфункции // Consilium medicum. – 2014. – Т. 16. – №7. – С. 11–16.

Об авторах

Мащенко Петр Сергеевич
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15;
Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614081, г. Пермь, ул. Полевая, 2
petlya11@mail.ru

About the authors

Peter S. Mashchenko
Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614097, Russia;
Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya st., Perm, 614081, Russia
petlya11@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ПРОМЫШЛЕННЫХ ОБРАЗЦОВ ЭФИРНОГО МАСЛА МЕЛИССЫ

Мащенко П.С., Король А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Современные потребители активно используют товары, содержащие эфирные масла, такие как пищевые ароматизаторы, мыло, лосьоны, шампуни, средства для укладки волос, одеколоны, стиральные порошки и лекарственные средства. Возможно, многие люди считают эфирные масла более безопасной альтернативой инвазивным фармакологическим формам лечения из-за концепции, что они более «естественны». Так как эфирные масла набирают популярность, для снижения стоимости производства имеет место их фальсификация, что может негативно сказываться как на качестве продукции, так и на количестве побочных эффектов.

Ключевые слова: эфирные масла, мелисса, фальсификация.

INVESTIGATION OF THE QUALITY OF INDUSTRIAL SAMPLES OF MELISSA ESSENTIAL OIL

P.S. Mashchenko, A.N. Korol

Perm State University, Perm, Russia

Modern consumers actively use products containing essential oils, such as food flavors, soaps, lotions, shampoos, hair styling products, colognes, washing powders and medicines. Perhaps many people consider essential oils to be a safer alternative to invasive pharmacological forms of treatment due to the concept that they are more "natural". Since essential oils are gaining popularity, their falsification takes place to reduce the cost of production, which can negatively affect both the quality of products and the number of side effects.

Key words: essential oils, melissa, falsification.

Согласно Государственной фармакопее, эфирные масла (ЭМ) – продукты растительного происхождения, являющиеся многокомпонентными смесями летучих душистых веществ и относящиеся к различным классам органических соединений [1].

Основные технологии получения эфирных масел: водная дистилляция, паровая дистилляция, холодное прессование, мацерация и анфлераж, экстракция селективными растворителями.

Уже очень давно эфирные масла применяют в медицине, косметологии и в производстве и изготовлении пищи. Конечно, полезные свойства эфирных масел востребованы и в наши дни [2].

В составе лекарственных препаратов чаще встречаются эфирные масла, в которых основной компонент представлен монотерпенами. Чаще остальных в лекарственных препаратах используются ЭМ шалфея, мяты, эвкалипта, в которых содержатся такие монотерпены как ментол, цинеол.

Эфирное масло, получают из травы мелиссы лекарственной *Melissae officinalis*, принадлежащего семейству яснотковые – *Lamiaceae*. Эфирное масло мелиссы – это жидкая, текучая фитоэссенция бледно-желтого, иногда слегка зеленоватого цвета с приятным нежным лимонным ароматом. В запахе присутствуют легкие травяные ноты, придающие ему оригинальный оттенок.

Согласно литературным источникам в масле Melissa содержатся α -пинен не более 0,8%, β -пинен не более 0,15%, мирцен не более 3,5%, лимонен от 93,0% до 96,0%, линалоол не более 0,7%.

Было выявлено, что масло Melissa обладает подтвержденной антимикробной активностью в отношении *Salmonella spp.* [3]. Также была обнаружена противогрибковая активность масла в отношении *Aspergillus carbonarius* и *Aspergillus flavus*. Кроме того, масло Melissa снижает жизнеспособность опухолевых клеток на 50% [4].

Согласно некоторым экспериментам, масло Melissa может использоваться для стабилизации эмоционального состояния, повышения трудоспособности и борьбы со стрессом и бессонницей [5].

К определению качества эфирных масел можно подходить с разных сторон. С точки зрения профессиональной фармации эфирные масла должны удовлетворять требованиям в ОФС «Эфирные масла».

Шесть образцов эфирного масла Melissa, купленные в аптеках г. Перми в 2024 г. были проанализированы методом ГХ-МС с целью выявления признаков фальсификации – посторонних синтетических веществ. Идентификация компонентов осуществлялась по масс-спектрам с использованием библиотеки NIST 11 и литературных источников.

Были проанализированы образцы брендов: «Эльфарма», «Некрасовский», «Крымские масла», «Сибирь Намедойл» и «Добропаров» (два образца: оранжевый и зеленый).

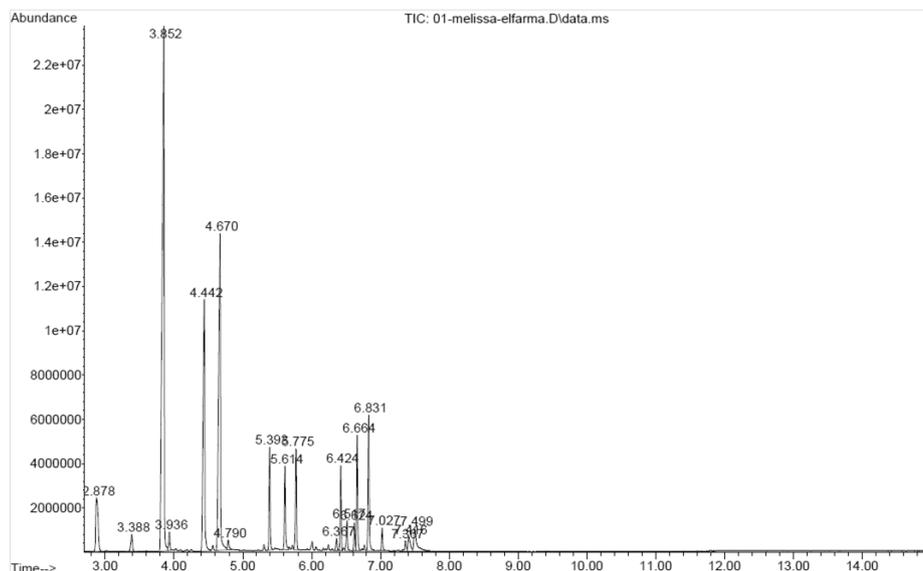


Рис. 1. Типичная хроматограмма раствора эфирных масел брендов «Эльфарма», «Некрасовский», «Крымские масла»

В эфирном масле брендов «Эльфарма», «Некрасовский», «Крымские масла» обнаружены только природные вещества, такие как лимонен, линалол, цитронелаль, изопулегол, цитронелол, гераниол и др. (рис. 1).

В эфирном масле бренда «Сибирь Намедойл» помимо природных компонентов, свойственных эфирному маслу Melissa, обнаружена примесь синтетического вещества диэтилфталат, который используется, помимо прочего, как фиксатор отдушки (рис. 2). Тем не менее на упаковке эфирного масла указанного бренда отмечено, что образец является 100% эфирным маслом.

В образцах продукции бренда «Добропаров» не обнаружены компоненты эфирных масел (рис. 3). Тем не менее на упаковке продукции указанного бренда отмечено, что образец является 100% эфирным маслом.

Таким образом, проведен анализ 6 образцов различных брендов эфирного масла Melissa методом ГХ-МС. В одном образце обнаружена синтетическая добавка (диэтилфталат),

которая используется как фиксаторы отдушки. В двух образцах не обнаружены компоненты эфирного масла мелиссы. Лишь 3 из 6 образцов эфирных масел (брендов «Эльфарма», «Некрасовский», «Крымские масла») не обнаруживают признаков фальсификации.

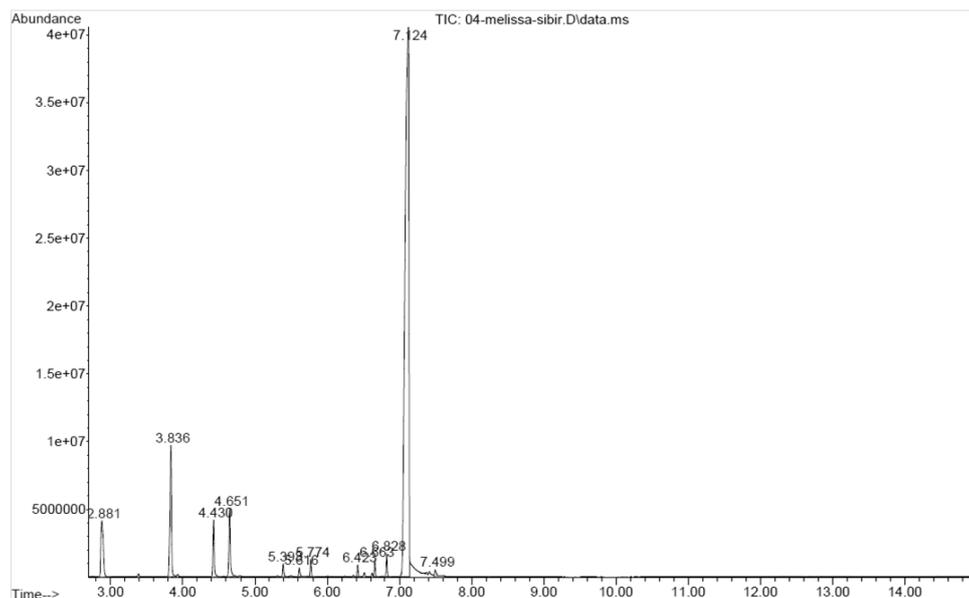


Рис. 2. Хроматограмма раствора эфирного масла бренда «Сибирь Намедойл»

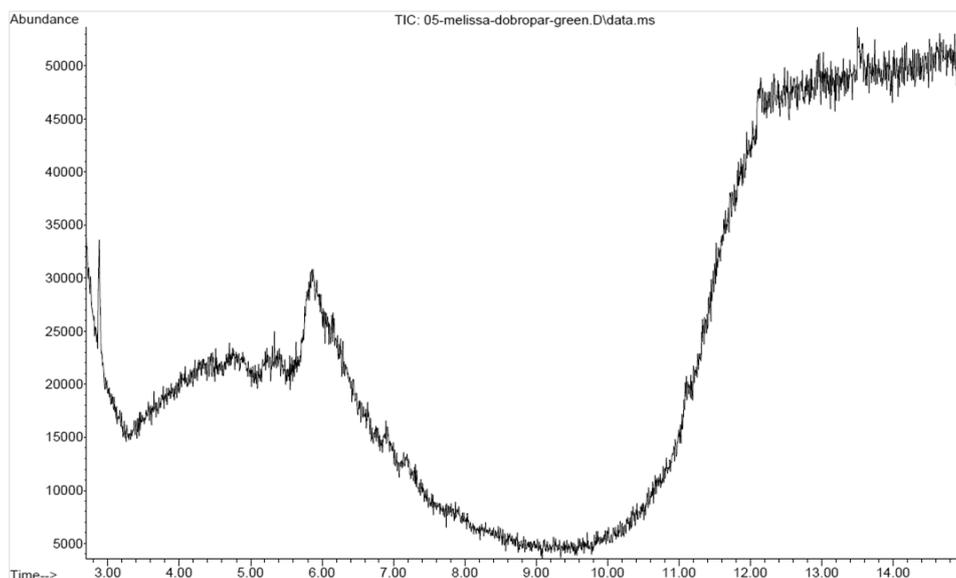


Рис. 3. Типичная хроматограмма растворов образцов бренда «Добропаров»

Библиографический список

1. ОФС.1.5.2.0001 «Эфирные масла». Государственная фармакопея. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopeia.ru/ofs-1-5-2-0001-15-efirnye-masla/?ysclid=m3yc70aj63951944518> (дата обращения: 21.11.2024). – Текст: электронный.
2. Полезные свойства эфирных масел. [Электронный ресурс]. URL: <https://noi.md/ru/raznoe/poleznye-svoystva-jefirnyh-masel> (дата обращения: 21.11.2024). – Текст: электронный.
3. Паштецкий В.С., Невкрытая Н.В. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве (обзор) // Таврический вестник аграрной науки. – 2018. – Т. 1, №13. – С. 16–38.

4. Пухов А.А. Эфирные масла с антимикробными и противовирусными свойствами для медицинской практики // Поликлиника. – 2002. – №1. – С. 76–79.

5. Hejna M. Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Mint Oils. Encyclopedia. [Электронный ресурс]. URL: <https://encyclopedia.pub/entry/15038> (дата обращения: 21.11.2024). – Текст: электронный.

Об авторах

Мащенко Петр Сергеевич

канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
petlya11@mail.ru

Король Андрей Николаевич

канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
flogpgu@yandex.ru

About the authors

Peter S. Mashchenko

Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
petlya11@mail.ru

Andrey N. Korol

Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
flogpgu@yandex.ru

АНАЛИЗ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ СВОЕЙ РАБОТОЙ В КОНТЕКСТЕ ИЗМЕНИВШЕГОСЯ СТАТУСА АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Мезенцева Е.С.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

В фармацевтической прессе отмечается, что изменившийся в последние десятилетия статус аптечных организаций, привел, в том числе, к снижению престижности профессии работника аптечной организации, при этом нагрузка на сотрудника и требования к реализации трудовых действий возрастает, что может приводить к снижению удовлетворенности работой (трудом). В статье анализируется уровень удовлетворенности работой разновозрастных групп фармацевтических работников Пермского края и Республик Удмуртия и Башкирия.

Ключевые слова: удовлетворенность трудом, престиж, социальная роль, ролевые ожидания, фармацевтический работник, ценности.

ANALYSIS OF PHARMACISTS' JOB SATISFACTION IN THE CONTEXT OF THE CHANGED STATUS OF PHARMACIES

E.S. Mezentseva

Perm State University, Perm, Russia

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The pharmaceutical press notes that the status of pharmacies that has changed in recent decades has led, among other things, to a decrease in the prestige of the profession of a pharmacist, while the burden on the employee and the requirements for the implementation of labor actions increases, which can lead to a decrease in job satisfaction. The article analyzes the level of job satisfaction of different age groups of pharmacists in the Perm Region and the Republics of Udmurtia and Bashkiria.

Keywords: job satisfaction, prestige, social role, role expectations, pharmacist, values.

Понятие социальной роли представляет собой совокупность ожиданий человека в отношении не только поведения других людей, но своего собственного при взаимодействии в какой-либо ситуации. Таким образом, социальная роль имеет два аспекта: ролевое ожидание и ролевое исполнение.

В работе фармацевтического работника аптечной организации реализуется несколько социальных ролей, связанные со спецификой деятельности. Так Котовской О.В. описаны три социальные роли фармацевтического работника, реализуемые им во время работы: «Первая роль подразумевает полное разъяснение информации для пациента, исходя из особенностей его организма и личности, а вторая предполагает достижение цели как увеличение продаж. В связи с этим возникает внутренний конфликт личности фармацевта – между правовым и моральным сознанием». И третья роль, на которую обращает внимание автор – «друг пациента», заключающаяся в стремлении дать совет пациенту, поговорить и пр. [1].

Когнитивный диссонанс, вызванный несовпадением ожиданий от выполняемой работы и реальностью, может приводить к стрессу, снижению удовлетворенности от выполняемой работы, от профессии, от жизни в целом.

Изменившийся в последние десятилетия статус аптечных организаций, в том числе, привел к снижению престижности профессии фармацевтического работника. На сегодняшний день аптечные организации, и как следствие их работники, находятся в состоянии двусмысленности. С одной стороны, согласно Общероссийскому классификатору экономических видов деятельности (ОКВЭД) розничная торговля лекарственными препаратами включена в «Раздел G. Торговля оптовая и розничная; ремонт автотранспортных средств и мотоциклов», код 47.73 – торговля розничная лекарственными средствами в специализированных магазинах (аптеках) [2]. При этом отдельного кода для фармацевтической деятельности классификатором не предусмотрено. Таким образом, на уровне кода ОКВЭД аптечные организации отнесены к торговле.

С другой стороны, молодое поколение, выбирая будущую специальность и приходя в медицинский и фармацевтический вуз, ориентируются на иные ценности. Осуществляя поиск образовательной организации, абитуриент, например, на портале навигатор.наука.рф в разделе «Здравоохранение и медицинские науки», где говорится что «эти науки помогают повышать качество жизни, сохранять здоровье людей, а также находить новые способы диагностики, профилактики и лечения заболеваний», находит направление подготовки «Фармация» [3]. Таким образом, можно предположить, что, выбирая данное направление, ценностью для абитуриента является здоровье и помощь окружающим.

Различные профессии могут по-разному способствовать реализации тех или иных ценностных ориентаций личности. Как замечает Грачева О.Г. (2012) «современная молодежь большое значение придает условиям жизни, благосостоянию и комфорту и в будущем многие надеются, что выбранная профессия позволит создать эти благоприятные условия. Высока роль в этом выборе и ряда моральных, социальных и эстетических мотивов» [4].

Ориентированный на определенные ценности, абитуриент выбирает направление подготовки «Фармация» и после нескольких лет подготовки в системе здравоохранения, он неожиданно для себя (уже на уровне практики в аптечных организациях) попадает в сферу торговли, где требования к специалисту от охраны здоровья граждан резко переключаются на повышение экономической эффективности организации. При этом отмечается рост психологической нагрузки на фармацевтического специалиста и увеличение требований работодателя к уровню компетенций и личности работника [5].

Анализ публикаций фармацевтической прессы говорит о росте нагрузки на фармацевтического работника аптечных организаций в связи с развивающимся кадровым кризисом [6, 7]. Отмечается, что молодежь неохотно идет работать в аптечные организации, что авторы связывают, в том числе с падением престижа профессии, поскольку аптечная деятельность стала относиться не к здравоохранению, а к торговле [8].

Таким образом, молодые сотрудники попадают в ситуацию, когда движимые социальными и моральными мотивами, они выбирали профессию в системе здравоохранения, а попадая в аптечные организации, сталкиваются с реальностью торговой сферы, что, безусловно, не может не приводить к когнитивному диссонансу и его последствиям, в том числе к снижению уровня удовлетворенности работой.

Фармацевтические специалисты старшего поколения также могут находиться в ситуации некоторой фрустрации. В советский период место аптечных организаций в системе здравоохранения было четко определено, что, безусловно, осталось в памяти, как самих фармацевтических работников, так и населения. Изменившийся статус аптечных организаций и требования к фармацевтическому персоналу (более деятельное участие в формировании выручки предприятия, продажа определенных групп товара и пр.) вынуждают фармацевтических работников пересматривать свои ценности, изменять свое отношение к выполняемой работе и своему функционалу, что также может стать причиной снижения удовлетворенности от выполняемой работы.

Важный аспект деятельности сотрудника аптечной организации связан с коммуникациями с посетителями организации. С одной стороны, удерживая в голове тезис о принадлеж-

ности аптечной организации к системе здравоохранения, посетители могут ожидать определенного поведения от фармацевтического работника. Не совпадение ролевого ожидания и ролевого исполнения от роли фармацевтического работника может привести к негативной реакции посетителя и провоцированию конфликта, что также может стать причиной стресса и снижения удовлетворенности.

С другой стороны, обращение к сотруднику аптечной организации как к работнику сферы торговли вызывает у фармацевтических работников негативную реакцию и также может являться причиной снижения удовлетворенности от работы и профессии. Проведенный на сайте «Российских аптек» опрос показал, что 90% фармацевтических специалистов слышат к себе обращение, приравнивающее их к работникам торговли. При этом 51% опрошенных стараются не реагировать на подобное обращение, чтобы «*лишний раз не нервничать*» [9].

Таким образом, для фармацевтических работников вопрос отнесения их деятельности к торговой является достаточно существенным и, возможно, болезненным. Подобный разрыв в отношении к деятельности и профессии может существенно влиять на удовлетворенность работой сотрудников аптечной организации, самооценку и, как следствие, качество жизни фармацевтического работника.

В связи с выше описанным является актуальным рассмотреть уровень удовлетворенности работой у разновозрастных групп фармацевтических работников. В русскоязычной литературе встречаются разные понятия: удовлетворенность трудом и удовлетворенность работой, для данной статьи будем считать термины тождественными.

Цель данного исследования: изучить уровень удовлетворенности фармацевтических работников своей работой.

Материалы и методы. Исследование проведено методом анкетирования с помощью адаптированной и дополненной анкеты Ивановой Т.Ю. «Диагностика удовлетворенности трудом», включающей 5 шкал: удовлетворенность процессом и содержанием труда, удовлетворенность коллективом, удовлетворенность организацией труда, удовлетворенность руководством, удовлетворенность заработной платой [10], с последующей математико-статистической обработкой (сравнительный анализ для независимых групп с использованием коэффициента Манна-Уитни).

Анкетирование проводилось в смешанном формате: в виде заполнения бумажной формы фармацевтическими работниками и дистанционно с помощью Google Forms, разосланной адресно.

Объектом исследования явились 100 фармацевтических работников аптечных организаций (50% респондентов из аптечных организаций Пермского края, 50% – из Республик Удмуртия и Башкирия) в возрасте от 20 до 65 лет.

Результаты и их обсуждение. Анализ уровня удовлетворенности работой у фармацевтических работников проводился двумя способами:

- 1 – по методике Ивановой Т.Ю. (суммарный индекс удовлетворенности трудом),
- 2 – субъективная оценка фармацевтических работников с помощью шкалы Лайкерта, где 1 – совершенно не удовлетворен, 5 – полностью удовлетворен.

Суммарный индекс удовлетворенности трудом у фармацевтических работников по методике Ивановой Т.Ю. составил 67,05, что говорит о высоком уровне удовлетворенности (согласно методике, высокий уровень составляет от 53 баллов). При этом по регионам замечены несущественные отличия, так у фармацевтических работников Республик Удмуртии и Башкирии индекс удовлетворенности составил 64,04 балла. У работников аптечных организаций Пермского края среднее значение удовлетворенности трудом составило 68,06 балла (табл. 1). Отдельные показатели удовлетворенности у сотрудников разных регионов имеют схожие значения, стоит отметить незначительные расхождения в показателях удовлетворенности руководством ($\Delta=1,1$), удовлетворенности процессом и содержанием труда ($\Delta=0,8$), удовлетворенности организацией труда ($\Delta=0,58$) и удовлетворенности заработной платой (выше у сотрудников Республик Удмуртия и Башкирия – $\Delta=0,42$).

Таблица 1

**Сравнительный анализ удовлетворенности трудом (работой)
у сотрудников аптечных организаций**

Составляющие удовлетворенности работой по методике Ивановой Т.Ю.	Респ.Удмуртия и Башкирия	Пермский край	Разница
удовлетворенность процессом и содержанием труда	18,12	18,92	0,8
удовлетворенность коллективом	12,08	12,04	0,04
удовлетворенность организацией труда	12,90	13,48	0,58
удовлетворенность руководством	9,66	10,76	1,1
удовлетворенность заработной платой	13,28	12,86	0,42
Суммарный индекс	64,04	68,06	

Субъективная оценка удовлетворенности работой (среднее значения по двум группам) составила 3,6 балла. По регионам также отмечена незначительная разница 3,59 у фармацевтических работников Пермского края и 3,64 у фармацевтических работников Республик Башкирии и Удмуртии.

Сравнительный анализ показателей удовлетворенности работой с использованием коэффициента Манна-Уитни по изучаемым регионам (табл. 2) не дал значимых результатов, что может говорить об отсутствии влияния географического фактора на изучаемые показатели.

Таблица 2

**Сравнительный анализ удовлетворенности работой
у фармацевтических работников Пермского края
и республик Удмуртия и Башкирия**

Т-тест независимых выборок	Манна-Уитни, U	p
Удовлетворенность трудом (оценка респондентов)	1180	0,604
Удовлетворенность трудом (по методике Ивановой Т.Ю.)	1217	0,820
удовлетворенность процессом и содержанием труда	1174	0,599
удовлетворенность коллективом	1045	0,151
удовлетворенность организацией труда	1169	0,573
удовлетворенность руководством	956	0,041
удовлетворенность заработной платой	1146	0,474

Выборка респондентов была нами разделена на две группы по возрасту: 1 – от 20 до 40 лет (45 человек) и 2 – старше 40 лет (55 человек). Суммарный индекс удовлетворенности трудом у молодых фармацевтических работников по методике Ивановой Т.Ю. составил 65,95, во второй группе – 67,67. Субъективная оценка также имеет незначительное расхождение 3,5 в первой группе и 3,66 – во второй (табл. 3). Обращает внимание сниженная удовлетворенность работой по обоим методикам у молодых фармацевтических работников Республик Удмуртия и Башкирия (63,68 и 3,47 соответственно), однако имеющаяся выборка недостаточна, чтобы сделать вывод, и требуется дальнейшее изучение вопроса.

Таблица 3

**Анализ удовлетворенности трудом (УТ) у фармацевтических работников
в разных возрастных группах (по регионам)**

	Пермский край			Респ.Удмуртия и Башкирия			Суммарно	
	кол-во	УТ (по Ивановой Т.Ю.)	УТ (само-оценка)	кол-во	УТ (по Ивановой Т.Ю.)	УТ (само-оценка)	УТ (по Ивановой Т.Ю.)	УТ (само-оценка)
Группа 1 (20-40 лет)	26	68,23	3,53	19	63,68	3,47	65,95	3,5
Группа 2 (старше 41)	24	67,87	3,58	31	67,48	3,74	67,67	3,66

Сравнительный анализ показателей удовлетворенности работой с использованием коэффициента Манна-Уитни в возрастных группах (табл. 4) не выявил статистически значимых результатов.

Таблица 4

**Сравнительный анализ удовлетворенности работой
у фармацевтических работников в разных возрастных группах**

Т-тест независимых выборок	Манна-Уитни, U	p
Удовлетворенность трудом (оценка респондентов)	1123	0,395
Удовлетворенность трудом (по методике Ивановой Т.Ю.)	1160	0,591
удовлетворенность процессом и содержанием труда	1120	0,414
удовлетворенность коллективом	1054	0,195
удовлетворенность организацией труда	1125	0,433
удовлетворенность руководством	1068	0,237
удовлетворенность заработной платой	1215	0,878

Таким образом, проведенный анализ удовлетворенности трудом (работой) у фармацевтических работников Пермского края и Республик Башкирия и Удмуртия выявил высокий уровень удовлетворенности. Отмечен более низкий уровень удовлетворенности трудом (работой) у молодых сотрудников аптечных организаций Республик Удмуртия и Башкирия, однако данный тезис требует дальнейшего изучения.

Библиографический список

1. Котовская О.В. Конфликт социальных ролей в фармации: автореф. дис. ... канд. социол. наук: 14.00.52. – М., 2005. – 22 с.
2. Приказ Росстандарта от 31.01.2014 №14-ст «Общероссийский классификатор видов экономической деятельности» ОК 029-2014 – СПС «Консультант Плюс».
3. Навигатор науки РФ: [сайт] – 2024. – URL: <https://навигатор.наука.рф/direction/?knowledgeArea=23694&ysclid=1w1z8t1mxy738015474> (дата обращения: 29.11.2024). – Текст: электронный.
4. Грачева О.Г. Ценности и мотивы личности как факторы выбора профессии выпускниками школ // Известия Саратовского университета. Сер. Акмеология образования. Психология развития. – 2012. – Вып. 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsennosti-i-motivuylichnosti-kak-factory-vybora-professii-vypusknikami-shkol?ysclid=m42je1hced750104516> (дата обращения: 29.11.2024).
5. Раздорская И.М., Занина И.А., Плохих И.В. Стратегия развития бизнес-потенциала аптечных сетей с учетом сбалансированных показателей // Фармация. – 2018. – 67 (2). – С. 46–51. – DOI: 10.29296/25419218-2018-02-09.
6. Погонцева Е. Почему снижается престиж фармацевтической профессии // Аптекарь. 28.03.2023. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Pochemu-snijaetsya-prestij-farmaceuticheskoj-professii.html?ysclid=m42i4z04fe637969232> (дата обращения: 29.11.2024).
7. Кононова С.В. Социальный статус и престиж фармацевтического работника в современном обществе / Кононова С.В., Дадус Н.Н., Шаленкова Е.В., Петрова С.В., Богомолова Л.С. // Медицинский альманах. – 2011. – №1 (14). – С. 215–218.
8. Манукиян Е. Каждая третья аптека в стране столкнулась с дефицитом провизоров и фармацевтов // Российская газета. – 20.09.2023. – URL: <https://rg.ru/2023/09/20/kazhdaia-tretia-apteka-v-strane-stolknulas-s-deficitom-provizorov-i-farmaceutov.html?ysclid=m42iev7dhc741548122> (дата обращения: 29.11.2024).
9. Андреева Н. Не продавец! // Российские аптеки. – 2024. – №9. – URL: <https://rosapteki.ru/stati/anatomiya-uspeha/ne-prodavets/> (дата обращения: 29.11.2024).

10. Иванова Т.Ю., Осин Е.Н., Рассказова Е.И. Структура и диагностика удовлетворенности трудом: разработка и апробация методики // Организационная психология. – 2012. – Т. 2. – №3. – С. 2–15.

Об авторах

Мезенцева Екатерина Сергеевна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15;
доцент, Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2
Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru

About the authors

Ekaterina S. Mezentseva
Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614097, Russia;
Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya st., Perm, 614990, Russia
Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПИРРОЛО[3,2-*d*]ИЗОКСАЗОЛОВ МЕТОДОМ DPPH

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

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов с нитронами реакция протекает с образованием пирроло[3,2-*d*]изоксазолов. Продукты реакции, пирроло[3,2-*d*]изоксазолы, были исследованы на наличие антиоксидантных свойств методом DPPH. Выявлено, что диметил (3*R**,3*aR**,6*aS**)-3,6-бис(4-бромфенил)-4,5-диоксо-2-фенилтетрагидро-3*aH*-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3*a*,6*a*(4*H*)-дикарбоксилат проявляет выраженную антиоксидантную активность в отношении свободного радикала DPPH.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дионы, диполярное циклоприсоединение, 1,3-диполи, нитроны, антиоксидантная активность.

RESEARCH OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PYRROLO[3,2-*d*]DIOXAZOLES BY THE DPPH METHOD

A.A. Moroz, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets

Perm State University, Perm, Russia

The reactions of 1*H*-pyrrole-2,3-diones with nitrones proceeds with the formation of pyrrolo[3,2-*d*]isoxazoles. The reaction products, pyrrolo[3,2-*d*]isoxazoles, were tested for antioxidant properties by the DPPH method. It was revealed that dimethyl (3*R**,3*aR**,6*aS**)-3,6-bis(4-bromophenyl)-4,5-dioxo-2-phenyltetrahydro-3*aH*-pyrrolo[3,2-*d*]isoxazole-3*a*,6*a*(4*H*)-dicarboxylate exhibits pronounced antioxidant activity against the free radical DPPH.

Key words: 1*H*-pyrrole-2,3-diones, dipolar cycloaddition, 1,3-dipoles, nitrones, antioxidant activity.

Изоксазол и его производные обладают значительными фармакологическими свойствами. Многие соединения, содержащие в структуре фрагмент изоксазола, обладают широким спектром биологической активности, например, противотуберкулезной, анальгезирующей, жаропонижающей, противовоспалительной, анти-ВИЧ, противогрибковой, антибактериальной, антиоксидантной и противораковой активностью [1–6]. Производные изоксазолидина также проявляют биологическую активность и применяются как анти-ВИЧ-агенты [7]. Производные изоксазолидина продемонстрировали высокую цитотоксичность против роста рака матки человека HeLa S3 и роста опухолевых клеток глиомы [8]. Известны спиро[оксинол-изоксазолидины] обладающие антиоксидантной активностью [9]. Некоторые изоксазолы обладающие антиоксидантными свойствами представлены на рис. 1.

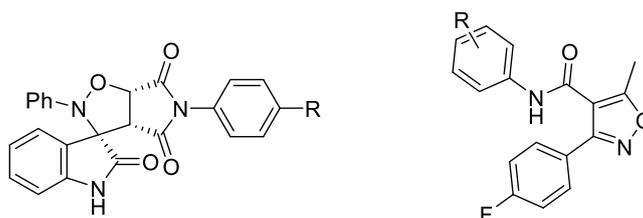


Рис. 1

Ранее нами было установлено, что взаимодействие 1*H*-пиррол-2,3-дионов с нитронами протекает по пути регио- и диастереоселективного [3+2]-циклоприсоединения нитронов **2** к эндоциклической кратной связи C⁴=C⁵ пирролдионов **1** с образованием пирроло[3,2-*d*]изоксазолов **3** (схема 1) [10–12].

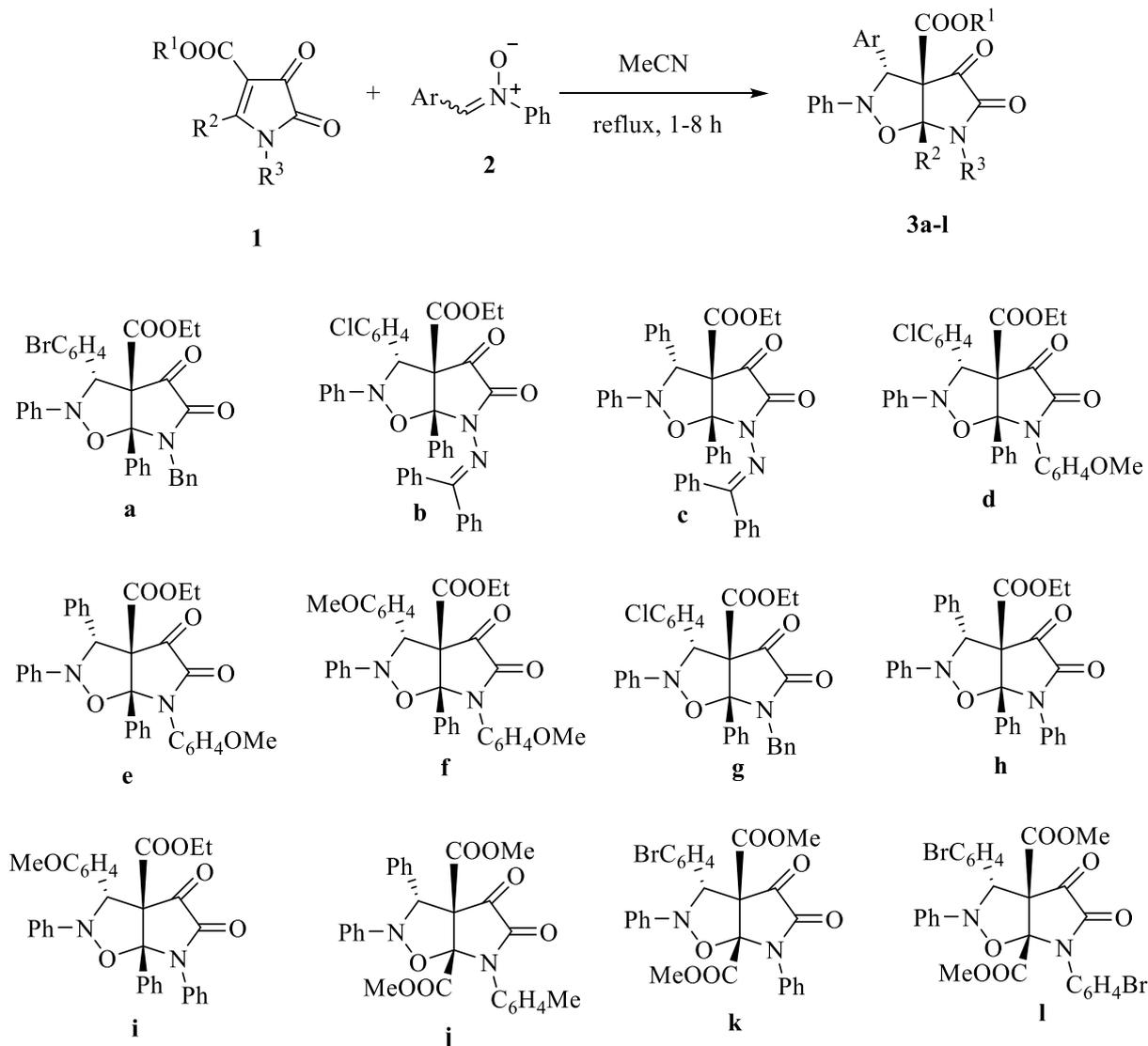


Схема 1

На примере одного соединения из ряда были исследованы антиоксидантные свойства [13]. В результате исследования выявлено, что диметил (3*R**,3*aR**,6*aS**)-3,6-бис(4-бромфенил)-4,5-диоксо-2-фенилтетрагидро-3*aH*-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3*a*,6*a*(4*H*)-дикарбоксилат **3l** проявляет выраженную антиоксидантную активность в отношении свободного радикала DPPH.

С целью расширения ряда антиоксидантных соединений нами изучена антиоксидантная активность дополнительно нескольких соединений с различными заместителями в пиррольном и изоксазольном циклах.

Антиоксидантная активность изучалась спектрофотометрическим методом по способности растворов исследуемых веществ улавливать ярко окрашенные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) [14,15].

Результаты исследований приведены в Таблице.

Установлено, что соединение **3i** не проявляет антиоксидантную активность, соединения **3e,3g** проявляют слабую антиоксидантную активность, соединение **3l** проявляет выраженную антиоксидантную активность в отношении свободного радикала DPPH, сопоставимую с активностью эталона (аскорбиновой кислоты).

Результаты исследования антиоксидантной активности соединений 3e, 3g, 3i, 3l методом DPPH

Соединение	Убыль радикала, %	
3e	10.2	±1.3
3g	3.0	±0.5
3i	-0.1	±1.9
3l	95.9	±0.4
Агидол-1	61	±9
Аскорбиновая кислота	95	±3

Работа выполнена при поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Synthesis of novel indole-isoxazole hybrids and evaluation of their cytotoxic activities on hepatocellular carcinoma cell lines / M. Hawash, D.C. Kahraman, S.G. Ergun et al. // BMC chemistry. – 2021. – V. 15. – P. 1–14. Doi: 10.1186/s13065-021-00793-8.
2. Ryng S. The isoxazole heterocyclic system: synthesis of a new model structure in immunosuppressing agents / S. Ryng, T. Głowiak // Journal of chemical crystallography. – 1998. – V. 28. – №5. – P. 373–378. Doi: 10.1023/A:1022464225693.
3. Sammelson R.E. Linear tetraheterocycles composed of both bidentate diisoxazole and bidentate isoxazole--furyl/thienyl/pyridyl motifs / R.E. Sammelson, R.B. Miller, M.J. Kurth // The Journal of organic chemistry. – 2000. – V. 65. – №7. – P. 2225–2228. Doi: 10.1021/jo991551e.
4. Antifungal agents / A.F. Casy, P.F. D'Arcy, E.M. Scott et al. // Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques. – 1978. – P. 93–147. Doi: 10.1007/978-3-0348-7102-0_3.
5. Kerridge D. Antifungal drugs // Drugs Today. – 1988. – V. 24. – P. 705–715.
6. Koltin Y. Targets for antifungal drug discovery // Annual Reports in Medicinal Chemistry. – Academic Press, 1990. – V. 25. – P. 141–148. Doi: 10.1016/S0065-7743(08)61591-2.
7. Synthesis and topical antiinflammatory activity of some steroidal [16. alpha., 17. alpha.-d]-isoxazolidines / M.J. Green, R.L. Tiberi, R. Friary et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 1982. – V. 25. – №12. – P. 1492–1495. Doi: 10.1021/jm00354a020.
8. Inhibition of HIV-1 Replication by Isoxazolidine and Isoxazole Sulfonamides / B. Loh, L. Vozzolo, B.J. Mok et al. // Chemical Biology & Drug Design. – 2010. – V. 75. – №5. – P. 461–474. Doi: 10.1111/j.1747-0285.2010.00956.x.
9. Synthesis and evaluation of novel spiro[oxindole-isoxazolidine] derivatives as potent antioxidants / Kaur M., Singh B., Singh B., Arjuna A. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2017. – V. 54. – №2. – P. 1348–1354. Doi: 10.1002/jhet.2712.
10. El-Nabi H.A.A. J. Chem. Res. (S). – 1996. – V. 10. – P. 466–467.
11. Zhulanov V.E., Dmitriev M.V., Moroz A.A., Babentsev D.N., Maslivets A.N. Regio- and diastereoselective 1, 3-dipolar cycloaddition of nitrones to 1-(methylideneamino)-1H-pyrrole-2, 3-dione // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. – V. 52. – P. 1531–1532. Doi: 10.1134/S1070428016100298.
12. Moroz A.A., Zhulanov V.E., Dmitriev M.V., Babentsev D.N., Maslivets A.N. Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to 1H-Pyrrole-2,3-diones. Synthesis of pyrrolo[3,2-d]isoxazoles // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2018. – V. 54. – P. 780–784. Doi: 10.1134/S1070428018050184.

13. Дмитриев М.В., Масливец А.Н., Баландина С.Ю., Мороз А.А. ФГАОУ высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет». Применение диметил (3*R**,3*aR**,6*aS**)-3,6-бис(4-бромфенил)-4,5-диоксо-2-фенилтетрагидро-3*aH*-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3*a*,6*a*(4*H*)-дикарбоксилата в качестве средства, обладающего антиоксидантной активностью. RU., 2023. Пат. 2,810,076.
14. Moore J., Yu L. Methods for antioxidant capacity estimation of wheat and wheat-based food products // *Wheat antioxidants*. – 2007. – P. 118–172. Doi: 10.1002/9780470228333.CH9.
15. *Wheat Antioxidants* (ed. Liangli Yu). Wiley. 2008. Doi: 10.1002/9780470228333.

Об авторах

Мороз Анна Андреевна

инженер, Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
anna.moroz@mail.ru

Дмитриев Максим Викторович

канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

Масливец Андрей Николаевич

доктор хим. наук, профессор,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koh2@psu.ru

About the authors

Anna A. Moroz

Engineer, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
anna.moroz@mail.ru

Maksim V. Dmitriev

Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

Andrey N. Maslivets

Doctor of chemical sciences, Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
koh2@psu.ru

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИАРИЛ-8,8-ДИМЕТИЛ-3,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-2*H*-ПИРИДО[4,3,2-*de*]ЦИННОЛИН-3-ОНОВ

Намятова К.В.¹, Зыкова С.С.¹, Шуров С.Н.²

¹Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Исследована антиоксидантная активность 2,5-диарил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов с использованием в качестве биосенсора *Escherichia coli* штамм «Эколюм».

Ключевые слова: пиридоциннолин-3-оны, антиоксидантная активность, биосенсор, *Escherichia coli*, окислительный стресс.

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 2,5-DIARYL-8,8-DIMETHYL-3,7,8,9-TETRAHYDRO-2*H*-PYRIDO[4,3,2-*de*]CINNOLIN-3-ONES

K.V. Namyatova¹, S.S. Zyкова¹, S.N. Shurov²

¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

²Perm State University, Perm, Russia

The antioxidant activity of 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]cinnoline-3-ones using a biosensor of *Escherichiacoli* the strain " Ecolume" was studied.

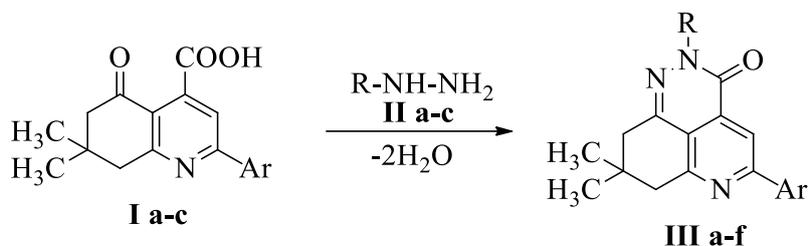
Key words: pyridocinnolin-3-ones, antioxidant activity, biosensor, oxidative stress.

Состояние окислительного стресса – это повышенный уровень активных форм кислорода (АФК), который формируется в результате интенсивного метаболизма кислорода или нарушения работы антиоксидантной системы организма [1]. Избыточная выработка митохондриями АФК диагностируется при различных заболеваниях [2]. Таким образом, поиск соединений, обладающих антиоксидантной активностью является актуальным.

В качестве объектов исследования были взяты 2,5-диарил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны. Полученные ранее пиридоциннолины проявили антиоксидантную активность [3, 4], поэтому продолжение работы в данном направлении можно считать перспективным.

Для изучения антиоксидантной активности объектов была использован метод с применением биосенсора, что обеспечивает его биологическую значимость. Идея метода заключается в измерении реакции биосенсора на повреждающие агенты, а именно АФК, в присутствии потенциального антиоксиданта, что позволяет оценить антиоксидантную активность на уровне биологической системы [5].

Цель настоящей работы – исследование антиоксидантной активности 2-незамещенных, 2-фенетил- и 2,5-диарил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов (**Ша-f**). Объекты исследования были получены по известной методике [6] (схема 1).



I: Ar = C₆H₅ (a), 4-CH₃C₆H₄ (b), 2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (c)

II: R = H (a), C₆H₅CH₂CH₂ (b), C₆H₅ (c)

III: R=H, Ar = C₆H₅ (a), 2,4-(CH₃)₂ C₆H₃ (b); R = C₆H₅CH₂CH₂ Ar = C₆H₅ (c), 4-CH₃C₆H₄ (d);
R = C₆H₅, Ar = C₆H₅ (e), 4-CH₃C₆H₄ (f)

Схема 1

Оценка антиоксидантной активности полученных 2,5-диарил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов (**IIIa-f**) проводилась на модели окислительного стресса с использованием биосенсора *E. coli* штамм «Эколюм» [7]. Индукция окислительного стресса создавалась путем добавления 3% раствора пероксида водорода. В лунку 96-луночного планшета помещались 100 мкл питательной среды Бульон LB по Lennox (ООО «ДИА-М», г. Краснодар), 50 мкл культуры клеток биосенсора *E. Coli* штамм «Эколюм», 25 мкл раствора исследуемого вещества (1×10^{-3} мМ соединений, растворенных в 1 мл ДМСО), либо ДМСО (контрольный раствор), а также 25 мкл 3% раствора пероксида водорода. Определение флуоресценции осуществляли после экспозиции в течение 40 минут при температуре 37 °С при длине волны возбуждения 490 нм и длине волны флуоресценции 585 нм. Измерение флуоресценции проводили с применением микропланшетного ридера Synergy H1 (Biotek, США). Для количественного анализа антиоксидантной активности рассчитывалось ингибирование флуоресцентной активности (ИФА) по следующей формуле:

$$\text{ИФА} = [(X1-X2)/X1] \times 100\%,$$

где X1 – флуоресценция лунки контрольного раствора, содержащего ДМСО, X2 – флуоресценция лунки с исследуемым соединением.

При окислительном стрессе под действием сублетальной концентрации раствора пероксида водорода угнетается процесс синтеза флуоресцентного белка с целью адаптации.

Следовательно, низкая флуоресцентная активность говорит о повреждении клеток. Значение ИФА обратно пропорционально флуоресценции и интенсивности антиоксидантного действия. В качестве эталона сравнения использовался тролокс – водорастворимая форма витамина Е.

Полученные значения ИФА пиридоцинолинов (**IIIa-f**) представлены в виде среднего значения ИФА и стандартного отклонения в таблице. Для определения уровня значимости (p) был рассчитан t-критерий Стьюдента. Результаты (таблица) считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Таблица

Антиоксидантная активность 2-незамещенных 5-арил-, 5-арил-2-фенетил- и 2,5-диарил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов (IIIa-f)

соединение	ИФА, %
IIIa	-11.30 ± 5.10
IIIb	-3.54 ± 1.80
IIIc	26.47 ± 1.10*
IIIд	22.82 ± 0.50*
IIIe	3.15 ± 1.97
IIIf	3.77 ± 2.86
тролокс	-1.93 ± 0.07*

* Соответствует $p < 0.05$.

Наиболее выраженная антиоксидантная активность характерна для пиридоциннолина **IIIa**, не имеющего заместителя у N² и имеющего фенильный заместитель у C⁵. Слабая антиоксидантная активность была обнаружена у соединения **IIIb**, содержащего 2,4-диметилфенильный заместитель в положении 5 гетероцикла. Остальные исследуемые соединения являются прооксидантами, т.е. способствуют развитию окислительного стресса. Пиридоциннолины **IIIc** и **IIId** продемонстрировали особенно выраженную прооксидантную активность, что предположительно обусловлено наличием 2-фенилэтильного заместителя у атома азота N².

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Nejc Piko, Sebastjan Bevc, Radovan Hojs, Robert Ekart. The role of oxidative stress in kidney injury. *Antioxidants*. 2023;12:1772. URL: <https://doi.org/10.3390/antiox12091772>.
2. Jie Xu, Zhihui Feng. Role of oxidative stress in mitochondrial function: relevance for liver function. *Antioxidants*. 2023;12:1784. URL: <https://doi.org/10.3390/antiox12091784>.
3. Руденко Д.А., Шаврина Т.В., Шуруп С.Н., Зыкова С.С. Синтез антиоксидантная активность трициклических соединений, содержащих 5,6,7,8-тетрагидрохинолиновый фрагмент. *Химико-фармацевтический журнал*. 2014;48(2):100-103.
4. Зыкова С.С., Шуруп С.Н., Родин И.А., Коцаев А.Г., Данчук М.С., Чернобровкина А.П., Безматерных К.В., Смирнова Г.В., Октябрьский О.Н., Коханов М.А. Гепатопротекторная и антиоксидантная активность 8,8-диметил-5-*n*-толил-3,4,7,8-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-она. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(8):777-780.
5. Emelyantsev S., Prazdnova E., Chistyakov V., Alperovich I. Biological Effects of C60 Fullerene Revealed with Bacterial Biosensor-Toxic or Rather Antioxidant? *Biosensors (Basel)*. 2019;9(2):81. DOI: 10.3390/bios9020081.
6. Руденко Д.А., Шуруп С.Н., Вахрин М.И., Карманов В.И., Шуруп Ю.А. Взаимодействие 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с гидразином. Синтез 5-замещенных 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов // *Химия гетероциклических соединений*. 2012. №10. С. 1634–1638.
7. Шустов М.В. Исследование антиоксидантной активности производных 1-(2-фенил)-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1*H*-имидазола методом ингибирования флуоресцентной активности при окислительном стрессе биосенсора «Эколюм» // *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии*. 2022. С. 142–145.

Об авторах

Намятова Кристина Витальевна
аспирант, Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614081, г. Пермь, ул. Полевая, 2
kristen.me@yandex.ru

Зыкова Светлана Сергеевна
доктор биол. наук, доцент, Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614081, г. Пермь, ул. Полевая, 2
zykova.sv@rambler.ru

Шуруп Сергей Николаевич
доктор хим. наук, профессор,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
seshurov@yandex.ru

About the authors

Kristina V. Namyatova

Graduate student, Perm State Pharmaceutical Academy,
2, Polevaya st., Perm, 614081, Russia
kristen.me@yandex.ru

Svetlana S. Zykova

Doctor of biological sciences, Associate professor,
Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya st., Perm, 614081, Russia
zykova.sv@rambler.ru

Sergey N. Shurov

Doctor of chemical sciences, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
seshurov@yandex.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКЦИИ ИОНОВ ЦЕРИЯ (III)
В РАССЛАИВАЮЩИХСЯ СИСТЕМАХ АНТИПИРИН (ДИАНТИПИРИЛМЕТАН) –
БЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА – ВОДА**

Некрасова С.А., Аликина Е.Н., Дегтев М.И.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Изучена экстракция ионов церия в системах антипирин (диантипирилметан) – бензойная кислота – вода в присутствии сильных протолитов (HNO_3 , NaOH) и высаливателей. Изучено влияние концентраций антипирина (диантипирилметана) и бензойной кислоты на извлечение ионов церия. Определены условия максимальной экстракции церия.

Ключевые слова: расслаивающаяся система, экстракция, церий, антипирин, бензойная кислота.

**INVESTIGATION OF CERIUM (III) ION EXTRACTION IN DELAMINATING SYSTEMS
ANTIPYRINE (DIANTIPYRYLMETHANE) – BENZOIC ACID – WATER**

S.A. Nekrasova, D.E. Gilyazov, E.N. Alikina, M.I. Degtev

Perm State University, Perm, Russia

The cerium ions extraction in systems antipyrine (dianthipyrylmethane) – benzoic acid – water in the presence of strong protoliths (HNO_3 , NaOH) and salting agents was studied. The effects of the antipyrine (dianthipyrylmethane) and benzoic acid concentrations on the cerium ions extraction were studied. Conditions of cerium maximum extraction were found.

Key words: delaminating system, extraction, cerium, antipyrine, benzoic acid.

Экстракционный метод выделения, разделения и концентрирования является одним из наиболее распространенных и широко используется в практике аналитической химии и химической технологии. Метод универсален, поскольку пригоден для выделения как органических, так и неорганических веществ. Экстракционный процесс быстр, отличается простой техникой исполнения, легко поддается автоматизации.

В настоящее время возрастает значение экстракционных методов, исключаящих использование пожароопасных, токсичных, высоколетучих органических растворителей. Возможность осуществления такого подхода связана с применением расслаивающихся систем с единственным жидким компонентом – водой, а также с использованием для экстракции расслаивающихся систем с протолитическим взаимодействием.

Применение таких систем имеет множество преимуществ. Во-первых, они являются более безопасными по сравнению с обычными жидкофазными экстракционными системами, т.к. не содержат вредных органических растворителей. Во-вторых, позволяют проводить групповое концентрирование микроколичеств элементов без применения дорогостоящего оборудования.

В работе представлены результаты по экстракции ионов церия (III) в расслаивающихся системах антипирин (АП) – бензойная кислота (БК) – вода и диантипирилметан (ДАМ) – бензойная кислота – вода из нитратных растворов.

Экстракцию ионов церия проводили в градуированных пробирках с пробками, помещая в них соответствующие навески твердых органических компонентов. Создавали необходимую кислотность введением соответствующих количеств растворов HNO_3 или NaOH , вводили необходимое количество раствора нитрата церия, довели объем системы до 10 мл. Пробирки помещали на водяную баню, нагревали в течение 15 – 20 мин, периодически встряхивая. Определение ионов церия проводили комплексонометрически в обеих фазах. Нижняя органическая фаза имела светло-желтый цвет и содержала экстрагируемый комплекс.

В системе АП – БК – вода происходит расслаивание и выделение органической фазы (ОФ), объем которой зависит от соотношения концентраций АП и БК. Максимальный объем ОФ 1,0 мл достигается при концентрациях АП и БК 0,3 моль/л. Введение HNO_3 повышает объем ОФ до 1,1 – 1,2 мл. Такая же ситуация возникает при введении в систему неорганических высаливателей, например, NaNO_3 , KNO_3 в концентрации 2 моль/л. ОФ хорошо растворяется в этиловом, изопропиловом спиртах, хлороформе; в воде растворение возможно при нагревании и большом количестве растворителя.

Исследование экстракции 0,01 моль/л ионов Ce^{3+} в расслаивающейся системе АП – БК – вода в присутствии HNO_3 показало, что извлечение церия составляет не более 35 % (рис. 1).

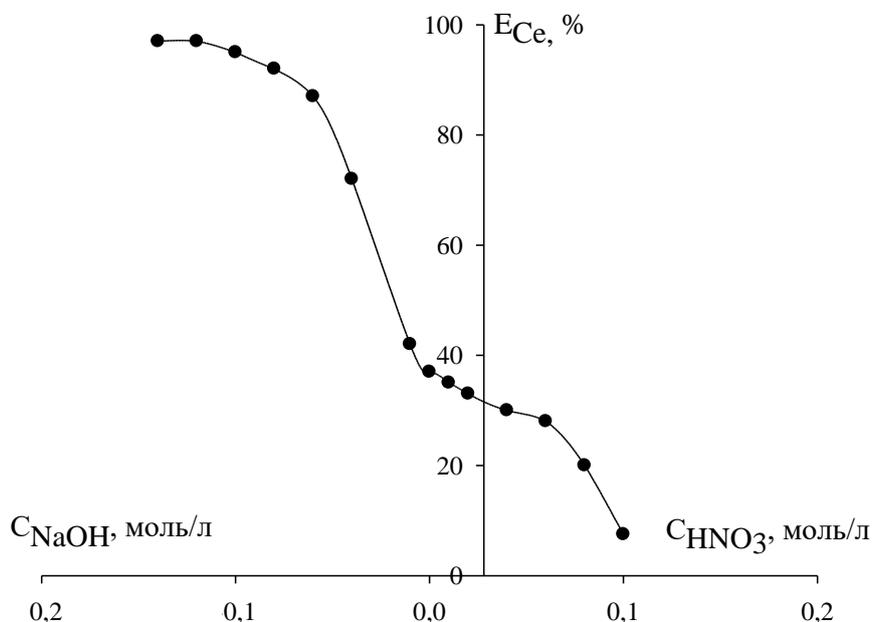


Рис. 1. Зависимость степени извлечения ионов Ce (III) в расслаивающихся системах АП – БК – HNO_3 (NaOH) – вода от концентрации HNO_3 или NaOH ;
 $C_{\text{Ce}} = 0,01$ моль/л; $C_{\text{АП}} = C_{\text{БК}} = 0,30$ моль/л; $V_{\text{общ}} = 10$ мл

При введении в расслаивающуюся систему в присутствии 0,01 моль/л HNO_3 неорганических высаливателей (NaNO_3 , KNO_3 , NH_4NO_3 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$) с концентрацией 0,5 – 2,0 моль/л степень извлечения Ce (III) увеличивается с 35 до 75 % (максимально в случае 2,0 моль/л $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$), что доказывает необходимость применения высаливателей для повышения экстрагируемости церия.

Замена азотной кислоты на гидроксид натрия приводит к повышению степени извлечения церия до 97 % при концентрации NaOH , равной 0,12–0,14 моль/л, даже в отсутствие неорганических высаливателей (рис. 1).

В расслаивающейся системе ДАМ – БК – вода для образования ОФ объемом примерно 1,0 мл достаточно концентраций ДАМ и БК 0,1 моль/л. Нижняя органическая фаза имеет светло-желтый цвет, растворяется в этиловом спирте, хлороформе; в воде не растворяется даже при нагревании.

Исследование экстракции 0,01 моль/л ионов Ce^{3+} в расслаивающейся системе ДАМ – БК – вода в присутствии HNO_3 показало, что кривая экстракции проходит через максимум при $C(\text{HNO}_3) = 0,1$ моль/л (степень извлечения составляет 89%). При дальнейшем увеличении концентрации HNO_3 до 0,12 моль/л происходит уменьшение экстрагируемости церия (рис. 2).

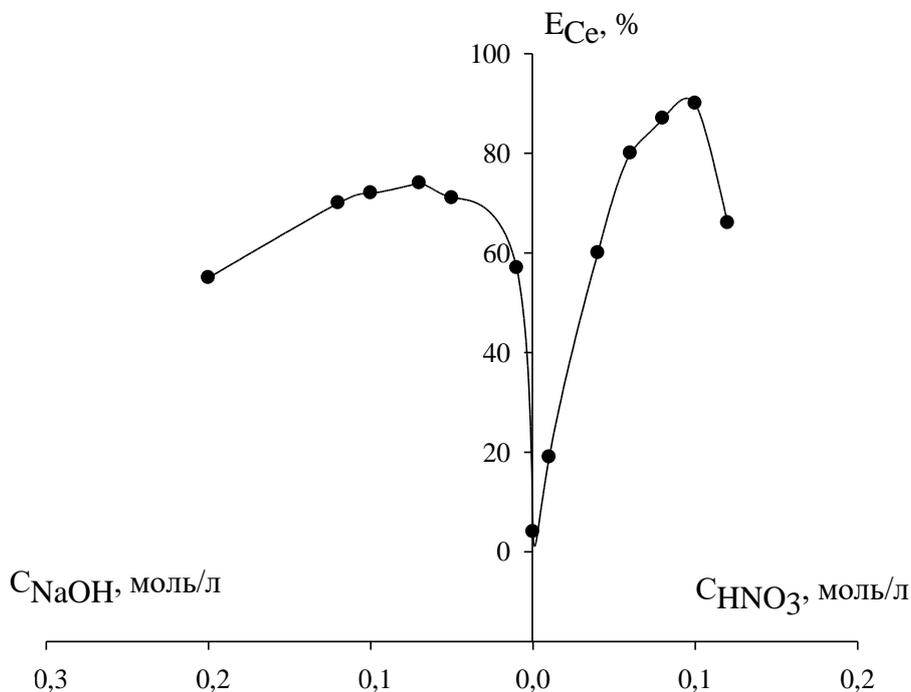


Рис. 2. Зависимость степени извлечения ионов Ce (III) в расслаивающихся системах ДАМ – БК – HNO_3 (NaOH) – вода от концентрации HNO_3 или NaOH; $C_{\text{Ce}} = 0,01$ моль/л; $C_{\text{ДАМ}} = C_{\text{БК}} = 0,10$ моль/л; $V_{\text{общ}} = 10$ мл

Введение щелочи вместо азотной кислоты не приводит к повышению эффективности экстракции церия. Кривая экстракции церия в присутствии щелочи также проходит через максимум при $C(\text{NaOH}) = 0,08$ моль/л (степень извлечения составляет 75%). Органическая фаза, полученная в присутствии щелочи, отличается бóльшей вязкостью и худшей растворимостью в этиловом спирте и хлороформе.

Введение в расслаивающуюся систему с ДАМ неорганических высаливателей не приводит к увеличению экстрагируемости церия.

При сравнении двух расслаивающихся систем с антипирином и диантипирилметаном следует отметить следующие сходства и отличия. Во-первых, экстракция церия наблюдается как в присутствии сильной кислоты, так и в присутствии щелочи. Это объясняется буферным действием системы, состоящей из слабых органических кислоты и основания. Во-вторых, экстракция антипирином происходит эффективнее в присутствии щелочи, а диантипирилметаном – в присутствии азотной кислоты. В-третьих, для эффективной экстракции антипирином требуется его большая концентрация по сравнению с диантипирилметаном, это объясняется высокой растворимостью антипирина в воде. В-четвертых, ОФ в системе с АП является водорастворимой, а в системе с ДАМ для разбавления вязкой ОФ требуется небольшие количества органического растворителя. С этой точки зрения расслаивающаяся система с АП является более безопасной. Однако, она не обеспечивает такой высокой емкости ОФ, которая возможна в системе с ДАМ. Таким образом, выбор органических компонентов расслаивающейся системы определяется их растворимостью в воде, температурой плавления, протолитическими свойствами, выбор неорганических компонентов определяется их протолитическими и комплексообразующими свойствами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Об авторах

Некрасова Софья Антоновна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
sofanekrasova11@mail.ru

Аликина Екатерина Николаевна

канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный научный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
alikina-en@yandex.ru

Дегтев Михаил Иванович

доктор хим. наук, профессор,
Пермский государственный научный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
anchem@psu.ru

About of authors

Sofia A. Nekrasova

Student, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
sofanekrasova11@mail.ru

Ekaterina N. Alikina

Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
alikina-en@yandex.ru

Mihail I. Degtev

Doctor of chemical sciences, Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
anchem@psu.ru

3-ЦИКЛОГЕКСИЛ-4А,10В-ДИГИДРО-2Н,5Н-СПИРО[ХРОМЕНО[3,4-С]ПИРИДИН-1,1'-ЦИКЛОГЕКСАН]-2,4,5(3Н)-ТРИОН

Никифорова Е.А.¹, Дмитриев М.В.¹, Зверев Д.П.¹, Махмудов Р.Р.^{1, 2}

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

² Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

Взаимодействием метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка с *N*-циклогексил-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоксамидом синтезирован 3-циклогексил-4а,10в-дигидро-2*H*,5*H*-спиро[хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан]-2,4,5(3*H*)-трион, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом. Синтезированное соединение проявляет анальгетическую активность, превышающую активность эталонного препарата анальгина.

Ключевые слова: алициклические реактивы Реформатского, спирааны, кумарин, хроменопиридины.

3-CYCLOHEXYL-4a,10b-DIHYDRO-2H,5H-SPIRO[CHROMENO[3,4-c]PYRIDINE-1,1'-CYCLOHEXANE]-2,4,5(3H)-TRIONE

E.A. Nikiforova¹, M.V. Dmitriev¹, D.P. Zverev¹, R.R. Makhmudov^{1, 2}

¹ Perm State University, Perm, Russia

² Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
Perm, Russia

The reaction of methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate with zinc and *N*-cyclohexyl-2-oxo-2*H*-chromene-3-carboxamide was used to synthesize 3-cyclohexyl-4a,10b-dihydro-2*H*,5*H*-spiro[chromeno[3,4-*c*]pyridine-1,1'-cyclohexane]-2,4,5(3*H*)-trione, which structure was confirmed by XRD analysis. The synthesized compound exhibits analgesic activity exceeding that of the reference drug analgin.

Key words: alicyclic Reformatsky reagents, spiranes, coumarin, chromenopyridines.

Фрагмент 2-оксохромена (кумарина) встречается во множестве натуральных и синтетических соединений, обладающих биологической активностью и другими полезными свойствами [1–10]. Ранее было установлено, что взаимодействие алициклических реактивов Реформатского **2a-c** с *N*-циклогексил- и 6-бром-*N*-циклогексил-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоксамидами (**1a, b**) протекает с присоединением цинкорганического реагента по двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента. Однако, наличие объемного заместителя при атоме азота, приводит к тому, что циклизация интермедиатов в среде бензол : ГМФТА происходит только для реактива Реформатского **2a**, содержащего циклобутановый фрагмент. Это объясняется малыми размерами циклобутанового фрагмента и уменьшением стерических препятствий циклизации. При повышении температуры реакции (использование в качестве растворителя смеси толуол : ГМФТА 30:1) циклизация интермедиатов протекает также для реактива Реформатского **2b** с циклопентановым фрагментом. Для реактива Реформатского **2c**, полученного из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка циклизации промежуточных продуктов не было обнаружено даже при проведении реакции при кипячении в среде ксилол : ГМФТА в течение 4 часов [11] (схема 9):

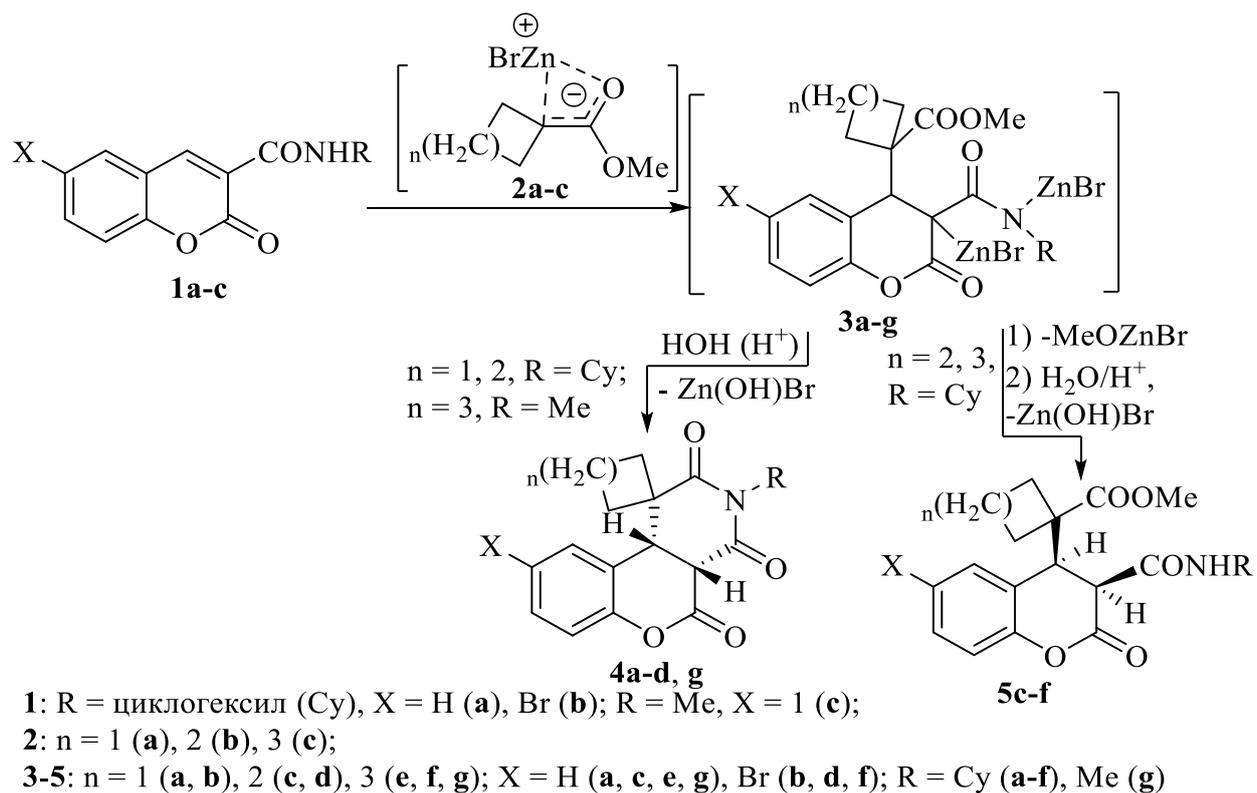


Схема 9. Взаимодействие амидов 2-оксо-2H-хромен-3-карбоновых кислот с алициклическими реактивами Реформатского

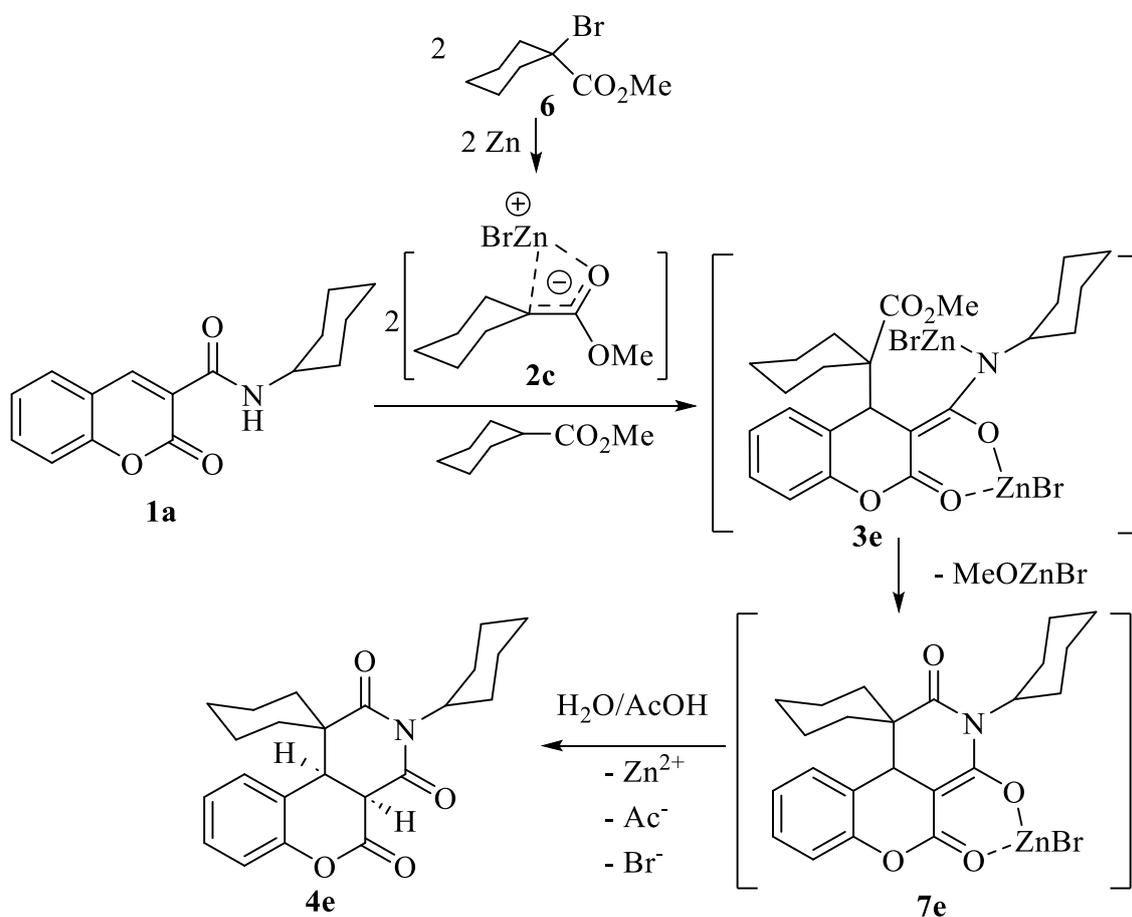


Схема 10. Взаимодействие циклогексиламида 2-оксо-2H-хромен-3-карбоновой кислоты метил 1-бромциклогексанкарбоксилатом и цинком в среде ксилол-ГМФТА

В случае же метиламида 2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоновой кислоты **1с** циклизация аддукта происходит уже при проведении реакции с цинкорганическим реагентом **2с** уже при проведении реакции в смеси бензол : ГМФТА (схема 9) [12]. Как видно из приведенных выше данных, возможность циклизации продуктов присоединения реагентов Реформатского **2** к амидам 2-оксохромен-3-карбоновых кислот **1** определяется объемом заместителя при атоме азота, стерической загруженностью реактива Реформатского и условиями проведения реакции.

В продолжение этих исследований нами было изучено взаимодействие циклогексиламида 2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоновой кислоты **1а** с метил 1-бромциклогексанкарбоксилатом **6** и цинком при кипячении в смеси растворителей ксилол-ГМФТА (15:1) и дальнейшем увеличении времени проведения синтеза (8 ч). В результате данной реакции нами был выделен 3-циклогексил-4а,10b-дигидро-2*H*,5*H*-спиро[хромено[3,4-*c*]пиридин-1,1'-циклогексан]-2,4,5(3*H*)-трион **4е**, образующийся в ходе внутримолекулярной циклизации продукта присоединения реактива Реформатского **2с** к исходному амиду **1а** (схема 10).

Структура синтезированного соединения **4е** однозначно установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3). Согласно данным РСА, соединение **4е** кристаллизуется в виде семигидрата.

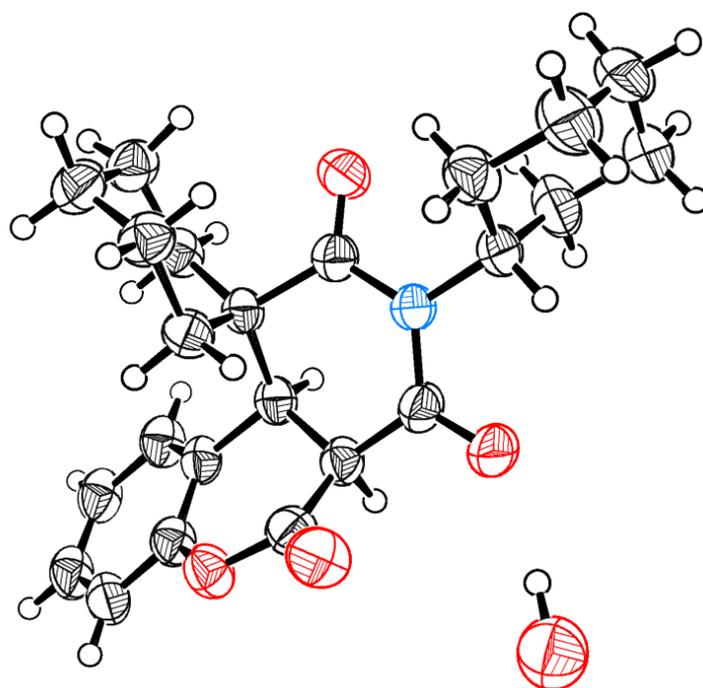


Рис. 3. Структура 3-циклогексил-4а,10b-дигидро-2*H*,5*H*-спиро[хромено[3,4-*c*]пиридин-1,1'-циклогексан]-2,4,5(3*H*)-триона **4е** (семигидрат) согласно данным РСА

Полученное соединение **4е** было подвергнуто биологическому скринингу на антиноцицептивную активность (табл.). Как видно из полученных данных, исследованное соединение проявляет выраженное антиноцицептивное действие и превосходит по активности эталон сравнения – метамизол натрия.

Таблица

Антиноцицептивная активность соединения **4е**

№ п/п	Соединение	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2,0 час
1	4е	50мг/кг, в/б	19,7±0,70
2	Контроль 2% крахм. слизь	50мг/кг, в/б	12,67±1,1,05
3	Метамизол натрия	93 мг/кг (ЕД ₅₀)	16,33±3,02

Экспериментальная часть

Температура плавления измерена на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo. ИК-спектр записан в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer. Спектр ЯМР ^1H записан в растворе CDCl_3 на спектрометре Mercury Plus-300 (рабочая частота 300 МГц), внутренний стандарт – ТМС.

Для РСА использован обломок бесцветного кристалла размером $0.55 \times 0.09 \times 0.05$ мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $C2/c$, a 32.076(9) Å, b 5.9903(12) Å, c 20.793(7) Å, β 104.36(3)°, V 3870.44 Å³, $2(\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$, Z 4. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°). Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2402445 (DOI: 10.5517/ccdc.csd.cc2lmy7f). Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

3-Циклогексил-4а,10b-дигидро-2H,5H-спиро[хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан]-2,4,5(3H)-трион (4e). Смесь 27 ммоль (3,5 г) измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества сулемы, 30 мл безводного *o*-ксилола, 2 мл ГМФТА, 10 ммоль (2,71 г) циклогексиламида 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты **1a** и 25 ммоль (5,53 г) метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты **6** кипятили 8 ч, охлаждали, сливали с избытка цинка, гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли, и продукт **4e** перекристаллизовывали из смеси этанола и этилацетата

Выход 1.66 г (44%), $T_{\text{пл}}$ 223–225°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1772 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лакт.}}$), 1723, 1677 ($\text{C}=\text{O}_{\text{имид}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.86–2.25 м [20H, 2 (CH_2)₅], 3.52 д (1H, C^{10b}H , J 5.1 Гц), 3.93 д (1H, C^{4a}H , J 5.1 Гц), 4.38–4.49 м (1H, CHN), 7.09–7.16 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.37 т (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.4 Гц).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Hang S., Wu W., Wang Y., Sheng R., Fang Y., Guo R. Daphnetin, a Coumarin in Genus *Stellera Chamaejasme* Linn: Chemistry, Bioactivity and Therapeutic Potential // *Chem Biodivers.* 2022. Vol. 19, iss. 9. P. e202200261.
2. Nasab N.H., Azimian F., Kruger H.G., Kim S.J. Coumarin-Chalcones Generated from 3-Acetylcoumarin as a Promising Agent: Synthesis and Pharmacological Properties // *ChemistrySelect.* 2022. Vol. 7, iss. 11.
3. Anywar G., Muhumuza E. Bioactivity and toxicity of coumarins from African medicinal plants // *Front Pharmacol.* 2023. Vol. 14, iss. P. 1231006.
4. Chen C., Tang Z.-B., Liu Z. Recent advances in the synthesis and applications of furocoumarin derivatives // *Chinese Chemical Letters.* 2023. Vol. 34, iss. 9.
5. Patra S., Patra P., Rout D., Adikari S., Mahanty D.S. A short review on the synthesis of oxazolo/thiazolo/imidazolocoumarins and their biological activities // *Synthetic Communications.* 2023. Vol. 53, iss. 10. P. 673–695.
6. Clotworthy M.R., Dawson J.J.M., Johnstone M.D., Fleming C.L. Coumarin-Derived Caging Groups in the Spotlight: Tailoring Physicochemical and Photophysical Properties // *Chempluschem.* 2024. Vol. 89, iss. 10. P. e202400377.
7. Jibroo R.N., Mustafa Y.F. Linearly ring-fused coumarins: A review of their cancer-fighting attributes // *Results in Chemistry.* 2024. Vol. 8.

8. Mazin Zeki N., Fakri Mustafa Y. Annulated Heterocyclic[g]Coumarin Composites: Synthetic Approaches and Bioactive Profiling // Chem Biodivers. 2024. Vol. 21, iss. 3. P. e202301855.
9. Rohman N., Ardiansah B., Wukirsari T., Judeh Z. Recent Trends in the Synthesis and Bioactivity of Coumarin, Coumarin-Chalcone, and Coumarin-Triazole Molecular Hybrids // Molecules. 2024. Vol. 29, iss. 5.
10. Saadati F., Modarresi Chahardehi A., Jamshidi N., Jamshidi N., Ghasemi D. Coumarin: A natural solution for alleviating inflammatory disorders // Current Research in Pharmacology and Drug Discovery. 2024. Vol. 7. P. 100202.
11. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В. Взаимодействие метил 1-бромциклоалканкарбоксилатов с цинком и *N*-циклогексиламидами 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот // Журнал органической химии. 2015. Т. 51, №4. С. 535–538.
12. Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В. Строение 3-метил-2,3,4,4а,5,10b-гексагидро-1*H*-спиро[хромено[3,4-*c*]пиридин-1,1'-циклогексан]-2,4,5-триона // Журнал структурной химии. 2016. Т. 57, №6. С. 1327–1329.

Об авторах

Никифорова Елена Александровна

канд. хим. наук, в.н.с НИ ЛОС,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
nikiforova@psu.ru

Дмитриев Максим Викторович

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

Зверев Дмитрий Павлович

аспирант, м.н.с. НИ ЛОС,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mitia.zwerev@yandex.ru

Махмудов Рамиз Рагибович

канд. фармацевт. наук, доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15;
с.н.с., Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения,
Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82
bav@psu.ru

About the authors

Elena A. Nikiforova

Candidate of chemical sciences, Leading researcher of the Laboratory of Organic Synthesis,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
nikiforova@psu.ru

Maksim V. Dmitriev

Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

Dmitriy P. Zverev

Postgraduate student, Junior researcher of the Laboratory of Organic Synthesis,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
mitia.zverev@yandex.ru

Ramiz R. Makhmudov

Candidate of pharmacological sciences, Associate professor, Head of the Research Laboratory,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia;
Senior researcher, Federal Scientific Center for Medical
and Preventive Health Risk Management Technologies,
82, Monastyrskaya st., Perm, 614045, Russia
bav@psu.ru

РЕАКЦИЯ ИМИНОПРОИЗВОДНОГО 1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНА С ИЗОХИНОЛИНОМ И АКТИВИРОВАННЫМ АЦЕТИЛЕНОМ

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

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описано взаимодействие иминопроизводного 1*H*-пиррол-2,3-диона с 1,4-диполем, полученным из диметил ацетилендикарбоксилата и изохинолина. Из нескольких продуктов реакции выделен спироциклический [4+2]-циклоаддукт по карбонильной группе иминопроизводного 1,5-дифенил-1*H*-пиррол-2,3-диона. Структура полученного соединения подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дионы, 1,4-диполярное циклоприсоединение, гетероциклизация, изохинолин, спирогетероциклы.

REACTION OF IMINO DERIVATIVE OF 1*H*-PYRROLE-2,3-DIONE WITH ISOQUINOLINE AND ACTIVATED ACETYLENE

A.M. Obukhova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets

Perm State University, Perm, Russia

The reaction of the imino derivative of 1*H*-pyrrole-2,3-dione with 1,4-dipole generated from dimethyl acetylenedicarboxylate and isoquinoline is described. The spirocyclic [4+2]-cycloadduct by carbonyl group of the imino derivative of 1,5-diphenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione was obtained. The structure of the product was confirmed by single crystal X-ray diffraction analysis.

Key words: 1*H*-pyrrole-2,3-diones, 1,4-dipolar cycloaddition, heterocyclization, isoquinoline, spiroheterocycles.

Спирогетероциклы – важный класс соединений, часто встречающийся среди природных соединений и лекарственных средств [1]. Спирогетероциклические соединения могут быть получены в результате реакции диполярного циклоприсоединения. В литературе описано взаимодействие 1,4-диполей, полученных из диметил ацетилендикарбоксилата (ДМАД) и азотсодержащих гетероциклов, с кетонной карбонильной группой 1*H*-пиррол-2,3-дионов и изатинов (схема 1) [2–4].

Аналогичные реакции 1,4-диполярного циклоприсоединения с участием связи $C^3=N$ иминопроизводных 1*H*-пиррол-2,3-дионов и изатинов не известны. Нами была поставлена цель изучить взаимодействие иминопроизводных пиррол-2,3-дионов с 1,4-диполями, образующимися *in situ* из ДМАД и изохинолина. Предположительно, диполи могут взаимодействовать с одним из трех реакционных центров, что может приводить к различным типам продуктов (схема 2).

Нами было установлено, что реакция соединения **1** протекает медленно и приводит к образованию смеси продуктов, из которой нам удалось выделить в индивидуальном виде с низким выходом продукт атаки диполя по карбонильной группе соединения **1** (схема 3). Структура полученного продукта **2** подтверждена с помощью РСА (рисунок, CCDC 2403202) [5].

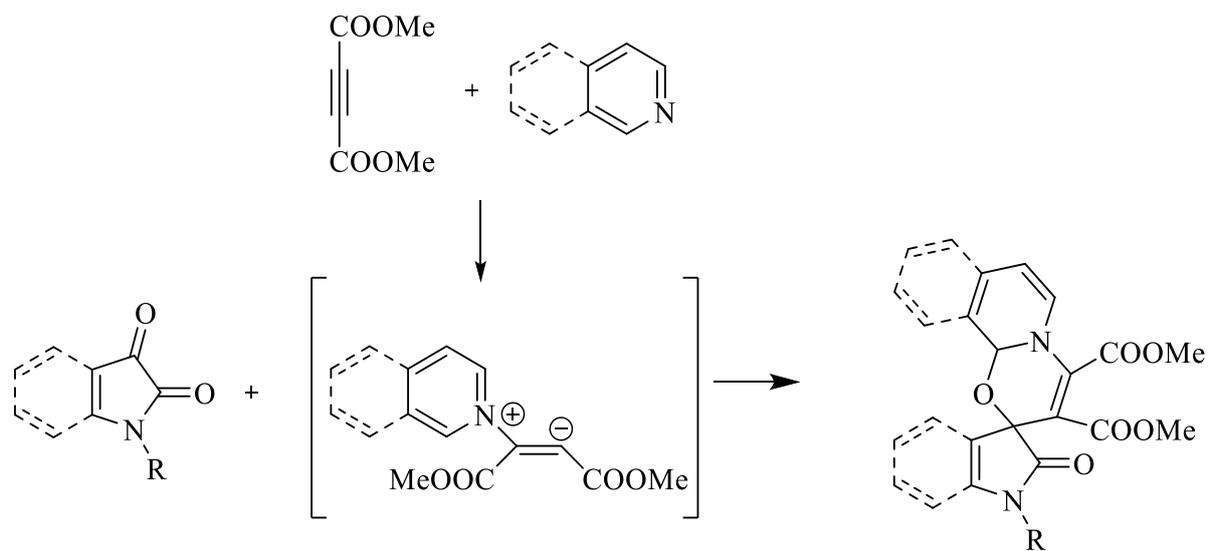


Схема 1

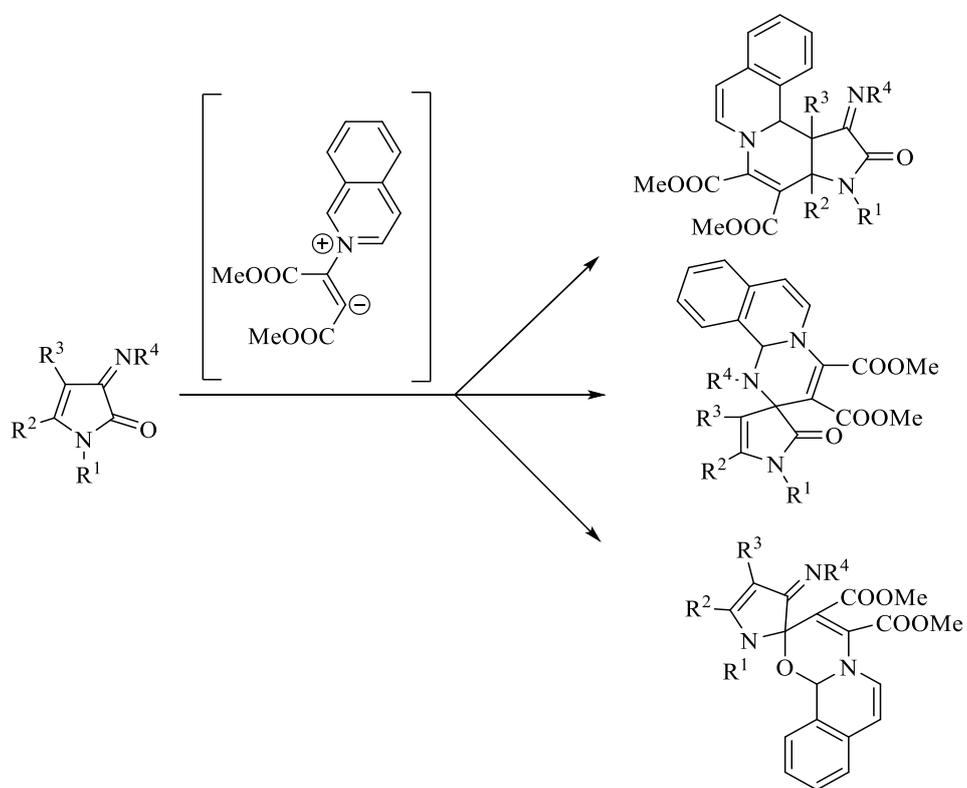


Схема 2

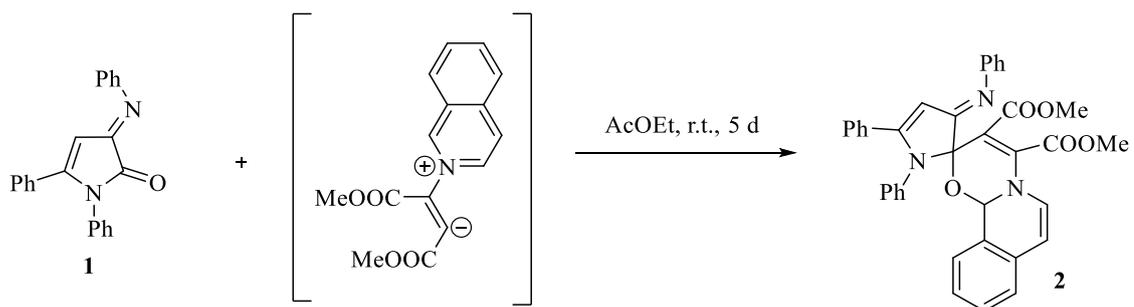


Схема. 3

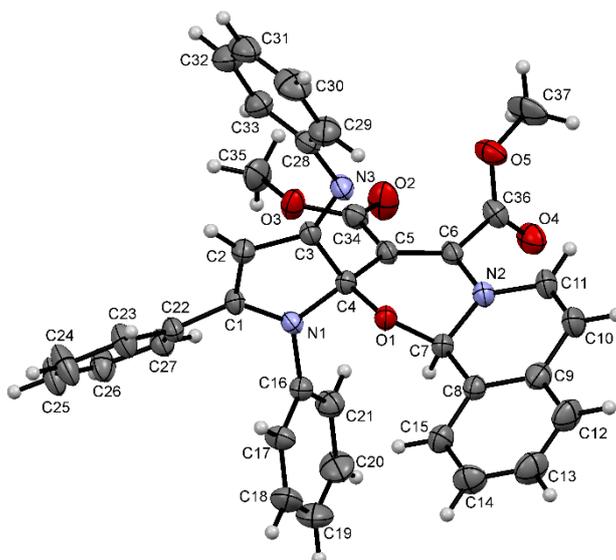


Рис. Структура соединения 2

Таким образом, данная реакция требует дальнейшего изучения и потенциально может быть использована для получения спироциклических гетероциклов.

Работа выполнена при поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Liu Y. et al. Recent advances in the synthesis of spiroheterocycles via N-Heterocyclic carbene organocatalysis // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22. – №11. – P. 1882.
2. Yavari I. et al. Reaction of N-heterocycles with acetylenedicarboxylates in the presence of N-alkylisatins or ninhydrin. Efficient synthesis of spiro compounds // *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. – 2007. – V. 138. – P. 677–681.
3. Mal K. et al. Ultrasound-Assisted Expedient Catalyst-Free Green Approach towards Diastereoselective Synthesis of Spiro[indoline-3,2'-pyrido[2,1-b][1,3]oxazine]-3',4'-dicarboxylate Scaffolds // *ChemistrySelect*. – 2021. – V. 6. – №6. – P. 1263–1270.
4. Galeev A.R. et al. Cycloaddition of Huisgen 1, 4-dipoles: synthesis and rapid epimerization of functionalized spiropyrido[2,1-b][1,3]oxazine-pyrroles and related products // *RSC Advances*. – 2022. – V. 12. – №1. – P. 578–587.
5. Obukhova A.M., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. CCDC 2403202 // *CSD Communication*. – 2024. – DOI: 10.5517/ccdc.csd.cc2lnqnn.

Об авторах

Обухова Анна Михайловна

студент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

o_am@psu.ru

Дмитриев Максим Викторович
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

Масливец Андрей Николаевич
доктор хим. наук, профессор,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koh2@psu.ru

About the authors

Anna M. Obukhova
Undergraduate student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
o_am@psu.ru

Maksim V. Dmitriev
Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

Andrey N. Maslivets
Doctor of chemical sciences, Professor associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
koh2@psu.ru

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА 2-БЕНЗИЛ-8,8-ДИМЕТИЛ-5-(2,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-3,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-2*H*-ПИРИДО[4,3,2-*de*]ЦИННОЛИН-3-ОНА

Овчинников Д.С.¹, Дмитриев М.В.¹, Намятова К.В.², Шуров С.Н.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Пермь, Россия

²Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Взаимодействием 2-(2,4-диметоксифенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты с бензилгидразином получен 2-бензил-5-(2,4-диметилфенил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он. Его строение подтверждено методом РСА.

Ключевые слова: 2-(2,4-диметилфенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновая кислота, бензилгидразин, 2-бензил-5-(2,4-диметилфенил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он, РСА.

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF 2-BENZYL-8,8-DIMETHYL-5-(2,4-DIMETHOXY-PHENYL)-3,7,8,9-TETRAHYDRO-2*H*-PYRIDO[4,3,2-*de*]CINNOLIN-3-ONE

D.S. Ovchinnikov¹, M.V. Dmitriev¹, K.V. Namiativa², S.N. Shurov¹

¹Perm State University, Perm, Russia

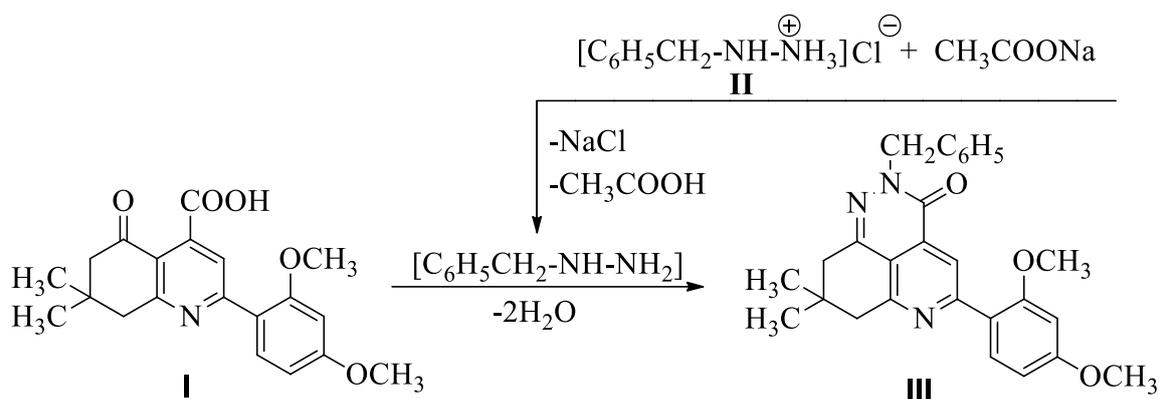
¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

2-Benzyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]cinnilin-3-one was synthesized by the reaction of 2-(2,4-dimethoxyphenyl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acid with benzylhydrazine.

Key words: of 2-(2,4-dimethoxyphenyl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acid, benzylhydrazine, 2-Benzyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]cinnilin-3-one, X-ray.

Ранее было показано, что 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислоты, полученные из ароилпировиноградных кислот и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енона [1], реагируют с гидразином [2], пентафторфенилгидразином [3], давая 2-незамещенные и 5-арил-2-пентафторфенил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны, соответственно. 8,8-Диметил-5-*n*-толил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он проявил гепатопротекторную активность [4]. По этой причине синтез новых пиридоциннолинов и исследование тонких особенностей их строения представляется актуальной задачей.

Мы установили, что 7,7-диметил-2-(2,4-диметоксифенил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновая кислота I реагируют с бензилгидразином II, предварительно выделенным из его гидрохлорида, с образованием 2-бензил-8,8-диметил-5-(2,4-диметоксифенил)-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-она (схема).

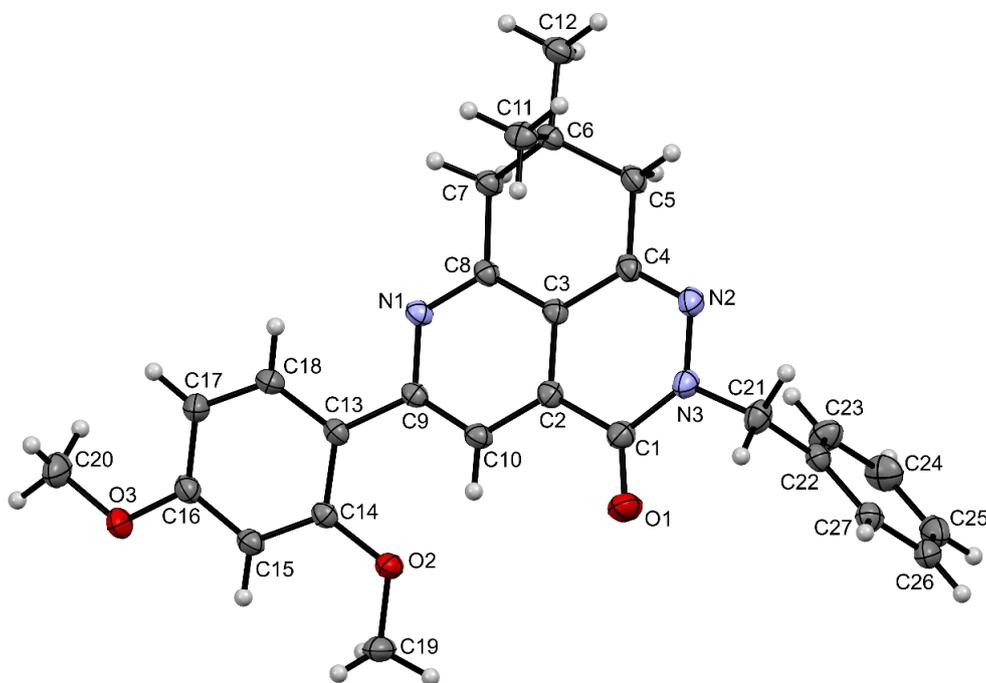


Схема

Соединение **III** представляет собой высокоплавкое бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, горячем ацетонитриле и плохо растворимое в обычных органических растворителях.

Наиболее характерной полосой в его ИК спектре является полоса валентных колебаний связи $C^3=O$ при 1651 см^{-1} . В спектре 1H ЯМР присутствуют следующие сигналы (δ , м.д.): 1.07 [с, 6H, $(CH_3)_2C^8$], 2.79 (с, 2H, C^7H_2), 3.05 (с, 2H, C^9H_2), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 3.85 (с, 3H, CH_3O), 5.32 (с, 2H, $CH_2C_6H_5$), 6.70 (гр.сигн., 2H, $H^{3,5} C_6H_3$), 7.07-7.26 (гр.сигн., 5H, C_6H_5), 7.93 (д, 1H, C_6H_3), 8.38 (с, 1H, C^4H).

С целью определения тонкой особенности строения пиридоцинолина **III** было проведено рентгеноструктурное исследование его монокристалла. Общий вид молекулы 2-бензил-8,8-диметил-5-(2,4-диметоксифенил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]цин-нолин-3-она и нумерация атомов приведены на рисунке.



*Рис. Общий вид молекулы соединения **III** данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности и нумерация атомов*

Соединение **III** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе $P-1$ триклинной сингонии. Пиридоцинолиновый фрагмент за исключением атома C^6 приблизительно плоский (RMSD 0.03 \AA). Циклогексановое кольцо находится в конформации софа с вы-

ходом атома С⁶ из плоскости остальных атомов на 0.656(2) Å. Диэдральные углы между плоскостями фенильных колец 2,4-диметоксифенильного и бензильного заместителей и плоской частью пиридоциннолинового фрагмента равно, 20.1° и 82.7°, соответственно.

Экспериментальная часть

ИК спектр записан на спектрофотометре SpectrumTwo в вазелиновом масле. Спектр ¹H ЯМР зарегистрирован на спектрометре Bruker AVANCE IIIHD (400 МГц по протонам). Внутренний стандарт – сигнал остаточных протонов в ДМСО-*d*₆ (2.50 м.д. для ¹H ЯМР. Температура плавления определен на приборе SMP-40. Элементный анализ соединения III выполнен на CHNS анализаторе ElementarVario MICRO Cube.

2-Бензил-8,8-диметил-5-(2,4-диметоксифенил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он. Смесь 0.80 г (0.005 моль) гидрохлорида бензилгидразина и 0.60 г (0.007 моль) безводного ацетата натрия в 10 мл этанола кипятят в течение 10 минут. Фильтруют горячим, осадок на фильтре промывают 10 мл горячего этанола. К полученному спиртовому раствору бензилгидразина добавляют 1.0 г (2.8 ммоль) 7,7-диметил-5-оксо-2-(2,4-диметоксифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты и смесь кипятят в течение 1,5 часов. Реакционную массу охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 0.91 г (74%), т.пл. = 205-207°C. Найдено, %: С = 73.64, Н = 6.28, N = 9.69. С₂₇Н₁₇Н₃О₃. Вычислено, %: С = 73.45, Н = 6.16, N = 9.52.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристаллическом дифрактометре XaliburRuby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 395(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [5]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [6] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [7] с графическим интерфейсом OLEX2 [8]. При уточнении атомов водорода использована модель *наездника*. Сингония кристалла (С₂₇Н₁₇Н₃О₃, M 441.51) триклинная, пространственная группа $P-1$, a 10.8395(18) Å, b 11.0065(15) Å, c 11.2261(17) Å, α 112.366(13)°, β 110.496(15)°, γ 96.435(12)°, V 1112.7(3) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.318 г/см³, μ 0.087 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.053 [для 3577 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1492 (для всех 5123 независимых отражений, R_{int} 0.0323), S 1.043. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDCXXXXXX и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Руденко Д.А., Шуров С.Н., Кодесс М.И., Ежикова М.А., Васянин А.Н. Синтез 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот // ЖОрХ. 2012. Т. 48. Вып. 6. С. 803–807.
2. Руденко Д.А., Шуров С.Н., Вахрин М.И., Карманов В.И., Щуров Ю.А. Взаимодействие 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с гидразином. Синтез 5-замещенных 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов // ХГС. 2012. №10. С. 1634–1638.
3. Руденко Д.А., Карманов В.И., Павлов П.Т., Вахрин М.И., Шуров С.Н., Баженова Л.Н. Взаимодействие 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с пентафторфенилгидразином. Синтез 5-замещенных 8,8-диметил-2-пентафторфенил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов // Фторные заметки. 2012. 2(81).

4. Зыкова С.С., Шуров С.Н., Данчук М.С. Исследование цитопротекторной активности 8,8-диметил-5-*n*-толил-8,9-дигидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3(7*H*)-она // Journal of scientific articles «Healts& Education millenium». 2016. 18. 128. [Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. С. 128.]
5. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
6. Sheldrick G.M. ActaCryst. 2008, A64, 112-122. Doi 10.1107/S0108767307043930.
7. Sheldrick G.M. ActaCryst. 2015, C71, 3. Doi 1107/S2053229614024218.
8. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Hovard J.A.K., Puschmann H. J.Appl. Cryst. 2009. 42.339. Doi 10.1107/S0021889808042726.

Об авторах

Овчинников Дмитрий Сергеевич

магистр, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
divinus5677@gmail.com

Дмитриев Максим Викторович

канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

Намятова Кристина Витальевна

аспирант, Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614081, г. Пермь, ул. Полевая, 2
kristen.me@yandex.ru

Шуров Сергей Николаевич

доктор хим. наук, профессор,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
seshurov@yandex.ru

About the authors

Dmitry S. Ovchinnikov

Master's student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
divinus5677@gmail.com

Maksim V. Dmitriev

Candidate of chemical sciences, Associate professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

Kristina V. Namiatova

Postgraduate student, Perm State Pharmaceutical Academy,
2, Poleyaya st., Perm, 614081, Russia
kristen.me@yandex.ru

Sergey N. Shurov

Doctor of chemical sciences, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
seshurov@yandex.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2,4-ДИАРИЛПИРРОЛОВ

Ожегов Н.А., Вшивков Д.К.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

В статье рассмотрены современные методы синтеза 2,4-диарилпирролов. Обсуждаются их преимущества и ограничения, а также перспективы применения в органической химии.

Ключевые слова: гетероциклические системы, 2,4-диарилпирролы, методы синтеза.

MODERN METHODS OF SYNTHESIS OF 2,4-DIARYLPYRROLES

N.A. Ozhegov, D.K. Vshivkov

Perm State University, Perm, Russia

The article reviews modern methods for the synthesis of 2,4-diarylpyrroles. Their advantages and limitations, as well as prospects for application in organic chemistry, are discussed.

Key words: heterocyclic systems, 2,4-diarylpyrroles, synthesis methods.

2,4-Диарилпирролы представляют собой важный класс органических соединений, которые находят широкое применение как строительные блоки в органическом синтезе. Их уникальные структурные особенности и химические свойства делают их ключевыми компонентами для разработки сложных молекул, включая флуоресцентные соединения, биоактивные вещества и функциональные материалы [1].

Клоетцель с коллегами предложили метод синтеза 2,4-диарилпирролов через восстановительную циклизацию 1,3-диарил-4-нитробутанона (схема 1). Реакция проводится при комнатной температуре и высоком давлении водорода в присутствии катализатора Ренея никеля, обеспечивая выход пирролина до 79%. Дегидрирование пирролина серой или селеном при 250 °С позволяет получить 2,4-диарилпиррол с выходом до 69%. Метод отличается мягкими условиями и высокой селективностью, но требует свежего катализатора и работы с токсичными реагентами на финальной стадии. Это делает его удобным для лабораторного синтеза относительно простых производных 2,4-диарилпирролов [2].

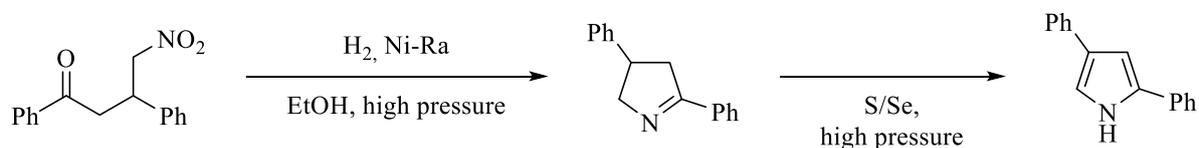


Схема 1

Трофимов и соавторы предложили метод синтеза 2,4-дифенилпиррола, основанный на реакции О-винилоксимов в присутствии бутилата калия в тетрагидрофуране при температуре 60–65 °С. В результате конденсации О-винилоксимов с последующей циклизацией образуется 2,4-дифенилпиррол с выходом 21% (схема 2). Побочными продуктами реакции являются олигомеры и ацетофенон, что ограничивает общий выход целевого соединения. Реакция проходит через образование промежуточных соединений, которые под действием сильного основания

подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием дигидропиррола. Последующее дегидрирование приводит к стабильному 2,4-дифенилпирролу [3]. Метод отличается простотой выполнения и доступностью исходных веществ, однако эффективность ограничена низким выходом целевого продукта и образованием значительного количества побочных продуктов. Кроме того, данным методом возможно построение только 2,4-диарилпирролов с идентичными ароматическими заместителями.

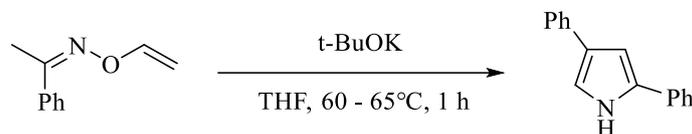


Схема 2

Фан и Чжан предложили метод синтеза 2,4-диарилпирролов с использованием йодида самария (II) для восстановления фенаксилазидов [4]. Реакция проводится при комнатной температуре в тетрагидрофуране под азотной атмосферой (схема 3). В процессе восстановления азидной группы через механизмы одноэлектронного переноса образуются промежуточные енолятные структуры, которые затем циклизуются с выделением азота, образуя 2,4-диарилпирролы. Метод универсален и эффективен для фенаксилазидов с различными заместителями в арильных заместитель, включая электронодонорные и электронакцепторные группы, демонстрируя выходы до 76%. Реакция характеризуется мягкими условиями и быстрой скоростью. Данный подход открывает новые возможности для получения функционализированных 2,4-диарилпирролов из доступных исходных соединений, что делает его перспективным для органического синтеза и разработки новых материалов.

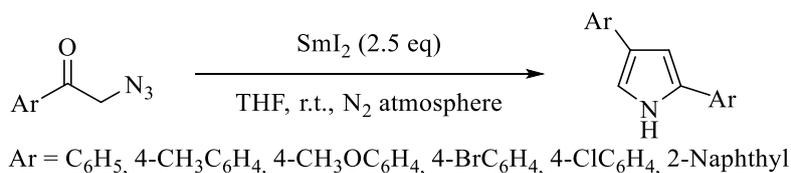
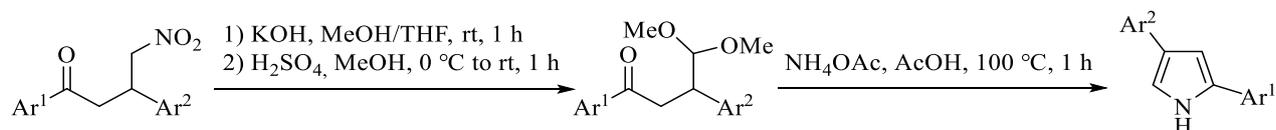


Схема 3

Холл и соавторы предложили метод синтеза 2,4-диарилпирролов, который включает два основных этапа: гидролиз 1,3-диарил-4-нитробутан-1-она с последующим взаимодействием образующегося кетоальдегида с аммиаком [5]. Начальная стадия гидролиза протекает с использованием серной кислоты и метанола, что приводит к образованию промежуточных кетальгидратов (Схема 4). Затем эти соединения без очистки подвергаются аммонийной конденсации в уксусной кислоте при температуре 100 °С, что обеспечивает получение 2,4-диарилпирролов с выходами до 72%. Методика продемонстрировала свою универсальность при использовании широкого спектра арильных заместителей, включая электронодонорные и электронакцепторные группы. Полученные пирролы могут быть дополнительно функционализированы через нитрозирование с использованием натрия нитрита, что позволяет синтезировать их α -нитрозо аналоги.



Ar¹ = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-Et₂NCH₂C₆H₄, 4-MeCONHC₆H₄, 4-O(CH₂CH₂)₂NHC₆H₄
 Ar² = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄

Схема 4

Чжан и соавторы разработали метод синтеза 2,4-диарилпирролов через активацию углеводов как источников формальдегида для реакции Штеттера [6]. Катализируемая *N*-гетероциклическими карбенами ретробензоиновая реакция позволяет генерировать анионные ацильные интермедиаты, которые вступают в реакцию с енонами. Полученные β -формилкетоны затем превращаются в 2,4-диарилпирролы в одностадийном процессе (схема 5). Метод имеет несколько преимуществ: высокая скорость реакции, возможность работы с различными типами сахаров (моно-, ди- и полисахариды), стабильность катализатора в условиях реакции и чистота получаемых продуктов, что облегчает их выделение и использование в дальнейшем синтезе.

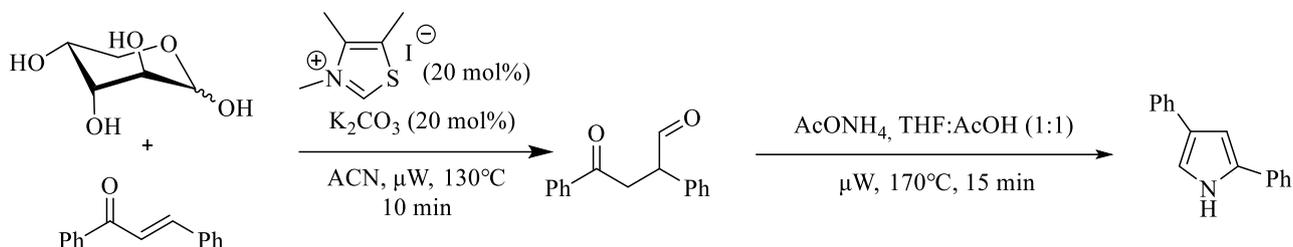


Схема 5

Адиб и коллеги предложили метод синтеза 2,4-диарилпирролов через взаимодействие 4-нитро-1,3-диарилбутан-1-онов с ацетатом аммония в присутствии морфолина и серы [7]. Реакция проводится при температуре 80 °С в течение 30 минут без растворителя (схема 6). Оптимизированное соотношение реагентов (1:3:3:6 для кетона, серы, морфолина и ацетата аммония соответственно) обеспечивает выходы 2,4-диарилпирролов до 98%. Механизм реакции предполагает начальную таутомеризацию нитрокетона с последующим нуклеофильным атакой серосодержащего интермедиата, образующегося *in situ*. Полученный промежуточный продукт проходит последовательную циклизацию и дегидратацию, что приводит к образованию 2,4-диарилпиррола. Простота выполнения, высокая селективность и исключение использования растворителей делают данный подход перспективным для лабораторного и промышленного применения.

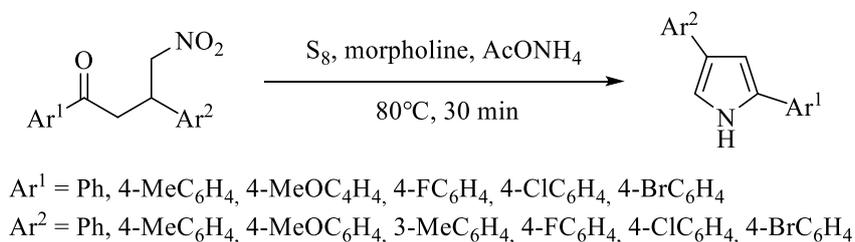


Схема 6

Синтез 2,4-диарилпирролов из азиринов включает получение азиринов из винилазидов при термическом разложении в толуоле или хлороформе при 70–120 °С [8]. Затем азирины вступают в реакцию с арильными кетонами в присутствии оснований, таких как NaH или DBU, в растворителях, например THF или DMSO, в инертной атмосфере (схема 7). В ходе реакции происходит раскрытие цикла азирина и внутримолекулярная циклизация с образованием пиррольного цикла. Метод характеризуется высокой селективностью, широкими возможностями модификации и мягкими условиями проведения, но требует строгого соблюдения безводных условий и инертной среды.

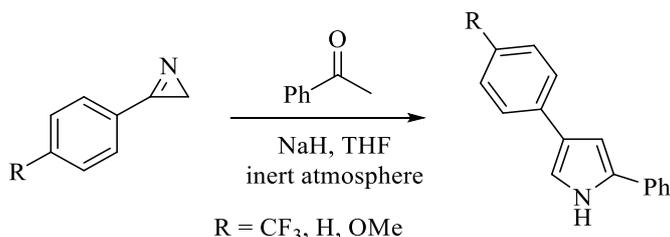


Схема 7

2,4-Диарилпирролы играют важную роль в органической химии благодаря своей универсальности и уникальным свойствам. Эти соединения служат основой для создания функциональных материалов, флуоресцентных зондов и биологически активных молекул, что делает их востребованными в различных фундаментальных и прикладных исследованиях. Постоянный интерес к 2,4-диарилпирролам связан не только с их практической значимостью, но и с необходимостью разработки новых подходов к их синтезу, обеспечивающих высокую эффективность, селективность и экологическую безопасность. Их изучение и использование остаются важной задачей современной химии, способствуя прогрессу в создании инновационных технологий и материалов.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№0750-2020-0022).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Farfán-Paredes M., Santillan R. 2,4-Diarylpyrroles: synthesis, characterization and crystallographic insights // *Acta Crystallogr C Struct Chem*. 2024. Vol. 80, №9. P. 472–477.
2. Kloetzel M.C., Pinkus J.L., Washburn R.M. Heterocyclic Compounds. IV. The Structures of 2-Phenylpyrroline and 2,4-Diphenylpyrroline // *J Am Chem Soc*. 1957. Vol. 79, № 5. P. 4222–4225.
3. Trofimov B.A. et al. Unexpected transformations of O-vinylacetophenone oxime in the system ButOK-THF // *Russian Chemical Bulletin*. 1997. Vol. 46, №3. P. 594–596.
4. Fan X., Zhang Y. SmI 2-mediated synthesis of 2,4-diarylpyrroles from phenacyl azides // *Tetrahedron Lett*. 2002. Vol. 43, №10. P. 1863–1865.
5. Hall M.J. et al. A Modular Synthesis of Unsymmetrical Tetraarylazadipyrromethenes // *J Org Chem*. 2005. Vol. 70, №14. P. 5571–5578.
6. Zhang J. et al. Catalytic Activation of Carbohydrates as Formaldehyde Equivalents for Stetter Reaction with Enones // *J Am Chem Soc*. 2013. Vol. 135, №22. P. 8113–8116.
7. Adib M. et al. Reaction between 4-Nitro-1,3-diarylbutan-1-ones and Ammonium Acetate in the Presence of Morpholine and Sulfur: An Efficient Synthesis of 2,4-Diarylpyrroles // *Synlett*. 2016. Vol. 27, №11. P. 1738–1742.
8. Zhao W., Carreira E.M. Conformationally Restricted Aza-BODIPY: Highly Fluorescent, Stable Near-Infrared Absorbing Dyes // *Chemistry – A European Journal*. 2006. Vol. 12, №27. P. 7254–7263.

Об авторах

Ожегов Никита Александрович

студент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
nik.ozhegov.23@gmail.com

Вишневков Данил Константинович

м.н.с.,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
daniil.vshivkov@psu.ru

About the authors

Nikita A. Ozhegov

Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
nik.ozhegov.23@gmail.com

Danil K. Vshivkov

Junior research assistant, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
danil.vshivkov@psu.ru

ТРИС(ПЕНТАФТОРЭТИЛ)ТРИФТОРФОСФОРНАЯ КИСЛОТА И ПРОДУКТЫ НА ЕЁ ОСНОВЕ

Пинегина О.А.¹, Мокрушин И.Г.²

¹ АО «РНЦ «Прикладная химия (ГИПХ)», Санкт-Петербург, Россия;

² Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

В статье рассмотрены свойства, синтез и применение трис(пентафторэтил)трифторфосфорной кислоты $H^+[(CF_3CF_2)_3PF_3]^-$ (HFAP-3) и её производных, включая соединения с FAP-анионом. Описаны физико-химические особенности, обусловленные наличием перфторэтильных групп, такие как высокая гидрофобность, термическая и гидролитическая стабильность, а также ионная проводимость. Представлены пути синтеза HFAP-3 и её производных (соли щелочных металлов, комплексы меди и серебра, ионные жидкости). Обсуждаются перспективы применения этих соединений в качестве катализаторов, электролитов, модифицирующих добавок.

Ключевые слова: трис(перфторэтил)трифторфосфорная кислота, суперкислоты, фторфосфорсодержащие соединения, соли металлов, FAP-анион.

TRIS(PENTAFLUOROETHYL)TRIFLUOROPHOSPHORIC ACID AND PRODUCTS BASED ON IT

O.A. Pinegina¹, I.G. Mokrushin²

¹JSC “RRC “Applied Chemistry (GIAP)”, St. Petersburg, Russia;

²Perm State University, Perm, Russia

The article discusses the properties, methods of synthesis and application of tris(pentafluoroethyl)trifluorophosphoric acid $H^+[(CF_3CF_2)_3PF_3]^-$ (HFAP-3) and its derivatives, including compounds with FAP anion. The physicochemical features due to the presence of perfluoroalkyl groups, such as high hydrophobicity, thermal and hydrolytic stability, as well as ionic conductivity, are described. The ways of synthesis of HFA-3 and its derivatives (alkali metal salts, copper and silver complexes, ionic liquids) are presented. The prospects of using these compounds as catalysts, electrolytes, modifying additives.

Key words: tris(perfluoroethyl)trifluorophosphoric acid, superacids, fluorophosphorus-containing compounds, hard metals, FAP anion.

Первые упоминания о фторалкилфосфатах датируются 1968 годом [1], наибольшую популярность из них получили трис(перфторэтил)дифторфосфаты и их производные, которым на данный момент уделяется особое внимание. Особый интерес эти соединения получили за счёт их свойств – высокой гидрофобности [2], достаточной физико-химической стабильности [3], ионной проводимости [4]. Данные уникальные свойства обусловлены наличием гидрофобных перфторэтильных групп, через которые происходит стерическое экранирование фосфора, а также делокализация отрицательного заряда обусловленная сильной электроноакцепторной природой этих групп, что приводит к высокой устойчивости к гидролизу, помимо того связи P–F в молекуле подобных соединений, более стабилизированы, что способствует повышенной

термической стабильности в сравнение с аналогичными молекулами не содержащими перфторэтильные фрагменты, например гексафторфосфат-анионом, который в значительной степени подвержен гидролизу [5].

Введение фторалкильных фрагментов повышает стабильность и гидрофобность гексафторфосфорной кислоты, в связи с этим был проведён синтез трис(перфторэтил)трифторфосфорной кислоты и исследованы её дальнейшие превращения. Удобным исходным реагентом, открывающим доступ к широкому ряду перфторэтильных соединений, является, трис(пентафторэтил)трифторфосфорная кислота $H^+[(CF_3CF_2)_3PF_3]^-$ (HFAP-3). Она является аналогом гексафторфосфорной кислоты HPF_6 , которую в основном получают взаимодействием безводного фтороводорода с фосфорной кислотой или пентоксидом фосфора [6, 7]. Гексафторфосфорная кислота стабильна только в растворе, в изолированном виде разлагается с выделением фтороводорода и пентафторида фосфора [8]. Эта суперкислота имеет широкий спектр применения её применяют в качестве катализатора [9, 10], в реакциях полимеризации [11], для очистки поверхности металлов [12], также она широко используется в качестве исходного реагента при синтезе ионных жидкостей и солей с гексафторфосфат анионом [13, 14, 15].

Исходный трис(пентафторэтил)дифторфосфоран получали электрохимическим фторированием триэтилфосфина по методике Н.В. Игнатьева [16]. Сам фосфоран является высокореакционноспособным соединением, на основе которого возможно получение широкого ряда фторсодержащих продуктов [17, 18]. Три(перфторалкил)трифторфосфорную кислоту можно легко получить при взаимодействии перфторалкилфосфорана с фтороводородом в различных растворителях (в воде, в спиртах, диалкиловых эфирах или других растворителях, способных сольватировать протон) [19,20]. Реакция $(C_2F_5)_3PF_2$ с водным HF протекает в течение нескольких минут и количественно приводит к образованию HFAP в виде пентагидрата суперкислоты [20]. Водный раствор три(перфторалкил)трифторфосфорной кислоты при 0°C стабилен в течение нескольких месяцев, при комнатной температуре гидролизуеться со скоростью около 1% моль в месяц, при повышенных температурах скорость гидролиза повышается, продуктами гидролиза являются бис(перфторэтил)фосфиновая кислота, пентафторэтан и фтороводород [21].

HFAP является удобным исходным материалом для приготовления различных солей, комплексов металлов и ионных жидкостей с FAP-анионом [22] в соответствии со схемой 1.

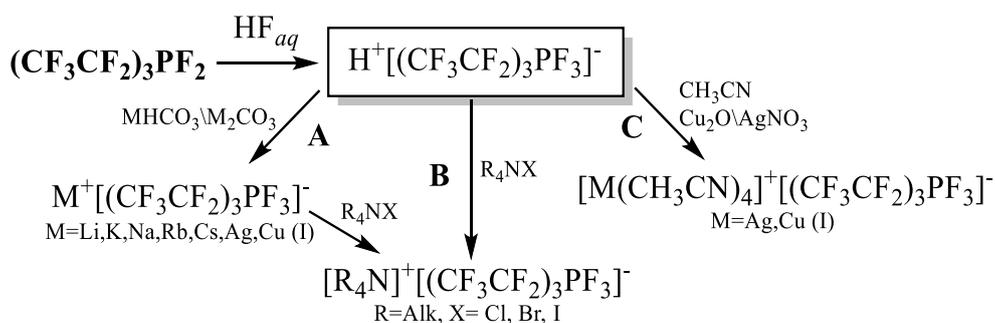


Схема 11. Способ получения и дальнейшие превращения трис(пентафторэтил)трифторфосфорной кислоты

Соли одновалентных металлов первой группы (путь А, схема 1) получали путём нейтрализации кислоты, карбонатами или гидрокарбонатами соответствующих металлов, выходы были близки к количественным [23, 24]. Получены соли проявляют электропроводящие свойства, имеют повышенную термическую стабильность и большую устойчивость к гидролизу, в сравнении с аналогами на базе гексафторфосфат аниона. Они могут применяться, в качестве катализаторов, в том числе фазового переноса, особый интерес вызывает использование этих соединений в роли проводящих солей в электролитах, а также модифицирующих добавок к нему [25, 26].

Медные и серебряные комплексы с ацетонитрильными лигандами получали взаимодействием супер-кислоты с нитратом серебра/оксидом меди (I) (путь С на схеме 1) [27], данные

соединения имеют перспективы применения в исследовательских лабораториях и промышленных процессах в качестве катализаторов (циклоприсоединения [28] и Ульмана [29], окисление первичных спиртов [30]), также в литературе сообщается о применении комплексов серебра с ГАР-анионов в процессах сорбции-десорбции [31].

Ещё один класс соединений, который может быть получен из трис(пентафторэтил)трифторфосфорной кислоты путём метатезиса (Путь В на схеме 1) анионов – ионные жидкости – структуры катионов представлены на рисунке 1. В предыдущих работах сообщалось о синтезе и свойствах ионных жидкостей на базе аммония [19, 22], пиридиния [19, 32], сульфония [33] фосфония [34], пиперидиния [19, 32], пирролидиния [19, 32], имидазолия [19, 32, 33]. Эти соединения имеют перспективы применения в качестве среды для органического синтеза [35, 36], смазочных материалов [37, 38], абсорбентов углекислого газа [39], проводящего вещества в гель-полимерных электролитах [40], противомикробных средств [41], в качестве теплоносителей [42, 43].

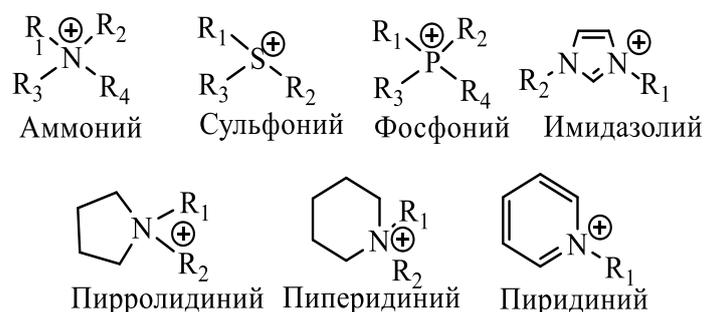


Рис. 1. Основные катионные используемые при синтез ионных жидкостей с трис(пентафторэтил)трифторфосфат анионом

Благодаря склонности к комплексообразованию и широкому выбору органических и неорганических катионов, которые взаимодействуют с трис(пентафторэтил)трифторфосфорной суперкислотой возможно получать соединения с характеристиками, необходимыми для конкретных практических приложений, что и является целью наших дальнейших исследований.

Исследование осуществлено при поддержке Российского научного фонда, грант №24-23-00511, <https://rscf.ru/project/24-23-00511/>.

Библиографический список

1. Chan S.S., Willis C.J. Trifluoromethyl-substituted fluorophosphates and fluoroarsenates // Canadian Journal of Chemistry. – 1968. – Т. 46. – №8. – С. 1237–1248.
2. Ignat'ev N.V. et al. Recent progress in perfluoroalkyl-phosphorus chemistry // Journal of Fluorine Chemistry. – 2015. – Т. 171. – С. 36–45.
3. Föhrenbacher S.A. et al. Tris (pentafluoroethyl) difluorophosphorane: A Versatile Fluoride Acceptor for Transition Metal Chemistry // Chemistry – A European Journal. – 2021 – Т. 27. – №10 – С. 3504–3516.
4. Özmen-Monkul B., Lerner M.M. The first graphite intercalation compounds containing tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate // Carbon. – 2010. – Т. 48. – №11. – С. 3205–3210.
5. Aravindan V. et al. Lithium-ion conducting electrolyte salts for lithium batteries // Chemistry – A European Journal. – 2011. – Т. 17. – №51. – С. 14326–14346.
6. Archer V.S. Determination of hexafluorophosphate and tetrafluoroborate anions with tetraarylarsonium salts. – The University of Oklahoma, 1964.
7. W. Novis Smith, Joel McCloskey. Preparation of hexafluorophosphoric acid / Патент United States №6540969B1. 2000.

8. Lindahl C.B., Mahmood T. Fluorine Compounds, Inorganic, Phosphorus // Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. – 2000.
9. Ray S. et al. A new MCM-41 supported HPF 6 catalyst for the library synthesis of highly substituted 1, 4-dihydropyridines and oxidation to pyridines: report of one-dimensional packing towards LMSOMs and studies on their photophysical properties // Green chemistry. – 2013. – Т. 15. – №7. – С. 1910–1924.
10. Guillén M. et al. Acid-Catalyzed Oxy-aminomethylation of Styrenes // ACS catalysis. – 2024. – Т. 14. – №2. – С. 751–756.
11. Bellamy A.J., Contini A.E., Golding P. Oxygen Combustion Calorimetry of Samples Containing Phosphorus and Fluorine: Formation of Fluorinated Phosphoric Acids as Non-ideal Combustion Species // Combustion science and technology. – 2008. – Т. 180. – №12. – С. 2103–2126.
12. Martin H.F. Hexafluorophosphoric Acid as an Electropolishing Agent: дис. – Polytechnic Institute of Brooklyn, 1949.
13. Archer V.S. Determination of hexafluorophosphate and tetrafluoroborate anions with tetraarylarsonium salts. – The University of Oklahoma, 1964.
14. Moodley N. Separation and recovery of a complexing agent in the production of lithium hexfluorophosphate: дис. – 2019.
15. Wu C.T. et al. Liquid– liquid equilibria of room-temperature ionic liquids and butan-1-ol // Journal of Chemical & Engineering Data. – 2003. – Т. 48. – №3. – С. 486–491.
16. Ignat'ev, N., & Sartori, P. (2000). Electrochemical fluorination of trialkylphosphines. Journal of Fluorine Chemistry, 103(1), 57–61.
17. Föhrenbacher S.A. et al. Tris (pentafluoroethyl) difluorophosphorane: A Versatile Fluoride Acceptor for Transition Metal Chemistry // Chemistry – A European Journal. – 2021. – Т. 27. – №10. – С. 3504–3516.
18. Solyntjes S. et al. Difluorotriorganylphosphoranes for the Synthesis of Fluorophosphonium and Bismuthonium Salts // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2016. – Т. 2016. – №25. – С. 3999–4010.
19. Ignat'ev N.V. et al. New ionic liquids with tris (perfluoroalkyl) trifluorophosphate (FAP) anions // Journal of Fluorine Chemistry. – 2005. – Т. 126. – №8. – С. 1150–1159.
20. Ignatyev N., Schmidt M., Kühner A., Hilarius V., Heider U., Kucheryna A., Sartori P., Willner H. Strong acids, process for the preparation thereof, and uses thereof / Патент United States №7094328B2. 2003.
21. Welz-Biermann U., Ignatyev N., Weiden M., Heider U., Kucheryna A., Willner H. Process for the preparation of bis(perfluoroalkyl)phosphinic acids and salts thereof / Патент United States №7202379B2. 2007.
22. Mokrushin I.G. et al. Preparation and characterization of perfluoroethylsubstituted alkylammonium oligofluorophosphates // Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология». – 2024. – Т. 67. – №5. – С. 54–61.
23. Пинегина О.А. Совершенствование технологии получения трис(пентафторэтил)-трифторфосфатов щелочных металлов / О.А. Пинегина, И.Г. Мокрушин // Вестник Технологического университета. – 2024. – Т. 27. – №10. – С. 58–62.
24. Mokrushin I.G. et al. Potassium Trifluorotris (pentafluoroethyl) phosphate // Molbank. – 2023. – Т. 2023. – №3. – С. M1687.
25. Carboni M., Spezia R., Brutti S. Perfluoroalkyl-Fluorophosphate Anions for High Voltage Electrolytes in Lithium Cells: DFT Study // The Journal of Physical Chemistry C. – 2014. – Т. 118. – №42. – С. 24221–24230.
26. Xia L. et al. Electrolytes for electrochemical energy storage // Materials Chemistry Frontiers. – 2017. – Т. 1. – №4. – С. 584–618.
27. Пинегина О. А. и др. Синтез фторосфатных комплексов с переходными металлами I группы // Современные аспекты химии. – 2022. – С. 67.
28. Feng B. et al. Umpolung of Imines Enables Catalytic Asymmetric Regio-reversed [3+2] Cycloadditions of Iminoesters with Nitroolefins // Angewandte Chemie. – 2018. – Т. 130. – №20. – С. 5990–5994.

29. Soria-Castro S.M. et al. Mechanistic insight into the Cu-catalyzed C–S cross-coupling of thioacetate with aryl halides: A joint experimental–computational study // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Т. 82. – №21. – С. 11464–11473.
30. Hoover J.M., Steves J.E., Stahl S.S. Copper (I)/TEMPO-catalyzed aerobic oxidation of primary alcohols to aldehydes with ambient air // *Nature protocols*. – 2012. – Т. 7. – №6. – С. 1161–1166.
31. Pliquett D. et al. Liquid silver tris (perfluoroethyl) trifluorophosphate salts as new media for propene/propane separation // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2016. – Т. 18. – №40. – С. 28242–28253.
32. Součková M., Klomfar J., Pátek J. Surface tension and 0.1 MPa densities of imidazolium-, pyridinium-, pyrrolidinium-, and piperidinium-based tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate ionic liquids // *Fluid phase equilibria*. – 2012. – Т. 333. – С. 38–46.
33. Hayyan M. et al. Investigating the electrochemical windows of ionic liquids // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2013. – Т. 19. – №1. – С. 106–112.
34. Пермяков П.А. и др. Получение трис (перфторэтил) трифторфосфатных солей некоторых р-элементов с органическими лигандами // *Современные аспекты химии*. – С. 165.
35. Yao C., Pitner W.R., Anderson J.L. Ionic liquids containing the tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate anion: a new class of highly selective and ultra hydrophobic solvents for the extraction of polycyclic aromatic hydrocarbons using single drop microextraction // *Analytical Chemistry*. – 2009. – Т. 81. – №12. – С. 5054–5063.
36. Yadav L.S.R. et al. An investigation of hydrogen generation and antibacterial activity of TiO₂ nanoparticles synthesized by the ionic liquid aided ionothermal method // *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*. – 2018. – Т. 3. – №2. – С. 181–187.
37. González R. et al. Lubrication of DLC coatings with two tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate anion-based ionic liquids // *Tribology Transactions*. – 2013. – Т. 56. – №5. – С. 887–895.
38. Blanco D. et al. Lubrication of CrN coating with ethyl-dimethyl-2-methoxyethylammonium tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate ionic liquid as additive to PAO 6 // *Tribology letters*. – 2011. – Т. 41. – С. 295–302.
39. Zhang X. et al. Absorption of CO₂ in the Ionic Liquid 1-n-Hexyl-3-methylimidazolium Tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate ([hmim][FEP]): A Molecular View by Computer Simulations // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2009. – Т. 113. – №21. – С. 7591–7598.
40. Pandey G.P., Hashmi S.A. Performance of solid-state supercapacitors with ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate based gel polymer electrolyte and modified MWCNT electrodes // *Electrochimica Acta*. – 2013. – Т. 105. – С. 333–341.
41. Weyhing-Zerrer N. et al. Evidence of a reverse side-chain effect of tris(pentafluoroethyl)-trifluorophosphate [FAP]-based ionic liquids against pathogenic bacteria // *Ecotoxicology and environmental safety*. – 2018. – Т. 148. – С. 467–472.
42. Tionson J.K. A. et al. Syntheses and Properties of Methoxy and Nitrile Functionalized Imidazolium Tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate Ionic Liquids // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2018. – Т. 63. – №5. – С. 1135–1145.
43. Nardelli F. et al. Ionic Liquids as Working Fluids for Heat Storage Applications: Decomposition Behavior of N-Butyl-N-methylpyrrolidinium tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate // *Materials*. – 2023. – Т. 16. – №5. – С. 1762.

Об авторах

Пинегина Ольга Александровна

Младший научный сотрудник, АО «РНЦ «Прикладная химия (ГИПХ)»,
Россия, 193232, г. Санкт-Петербург, ул. Крыленко, 26А
pinegina.olga1@yandex.ru

Мокрушин Иван Геннадьевич
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mig@psu.ru

About the authors

Olga A. Pinegina
Junior Researcher, JSC “RRC “Applied Chemistry (GIAP)”,
26A, Krylenko st., St. Petersburg, 193232, Russia
pinegina.olga1@yandex.ru

Ivan G. Mokrushin
Ph.D. in Chemistry, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
mig@psu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕДПРИЯТИЙ ПРОИЗВОДСТВА КАЛИЙНЫХ УДОБРЕНИЙ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

Подкина Е.А., Торопов Л.И.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Объектом данного исследования являются солевые отходы производства ПАО «Уралкалий» города Соликамск и образцы почвы, находящиеся на разном расстоянии от солеотвалов. Определялось содержание тяжелых металлов в них атомно-эмиссионным методом. В результате исследования была установлена удаленность от солеотвалов участков, подверженных максимальному техногенному воздействию, а также выявлены приоритетные загрязнители, оказывающие негативное влияние на экологическую обстановку в городе.

Ключевые слова: Солеотвалы, почва, спектральный анализ, тяжелые металлы.

STUDY OF THE ENVIRONMENTAL IMPACT OF POTASSIUM FERTILIZER PRODUCTION ENTERPRISES

E.A. Podkina, L.I. Toropov

Perm State University, Perm, Russia

The object of this study is salt waste from the production of PJSC Uralkali in the city of Solikamsk and soil samples located at different distances from salt dumps. The content of heavy metals in them was determined by the atomic emission method. As a result of the study, the distance from the salt dumps of areas subject to maximum technogenic impact was established, and priority pollutants that have a negative impact on the environmental situation in the city were identified.

Key words: Salt dumps, soil, spectral analysis, heavy metals.

Почва является одним из ключевых компонентов экосистемы, обеспечивая жизненно важные функции для поддержания биологического равновесия. Однако, в современном мире, процессы индустриализации, городского строительства и сельского хозяйства приводят к серьезным антропогенным воздействиям на состояние почвенного покрова. Одной из наиболее серьезных проблем, связанных с загрязнением почвы, является наличие в ней тяжелых металлов (ТМ). Особую опасность представляет аккумуляция в почвах таких элементов, как мышьяк, кадмий, ртуть, свинец, цинк, кобальт, никель, медь, сурьма, хром, ванадий, марганец. Присутствие тяжелых металлов в почвах создает значительные проблемы из-за их участия в пищевых цепочках и разрушительного воздействия на экосистему. Хотя органические загрязнители могут быть биоразлагаемыми, их скорость разложения снижается в условиях наличия тяжелых металлов, что приводит к удвоению уровня загрязнения. Это увеличивает как количество органических загрязнителей, так и содержание тяжелых металлов.

Тяжелые металлы представляют опасность для людей, животных, растений и экосистем различными способами [1], включая:

- прямое попадание в организм;
- поглощение растениями;
- воздействие через пищевые цепи;

- потребление загрязненной воды;
- изменение рН почвы, ее пористости, цвета и естественного химического состава, что негативно сказывается на качестве почвы.

Солеотвалы ПАО «Уралкалий» в городе Соликамск образуются в результате процесса добычи калийных солей. Сначала из подземных калийных карьеров добывают калийную руду, затем ее обрабатывают и из нее выделяют калийные соли. После этого остатки руды, содержащие соли, отправляют на специальные участки, где происходит их отсев и высыпка. Эти отсева, содержащие различные соли, образуют солеотвалы. Такие отвалы часто имеют красноватый или розоватый оттенок из-за наличия солей в них. Будучи подвержены воздействию атмосферных осадков и подземных вод, солеотвалы могут изменять свою структуру и состав со временем.

Соляные породы месторождения представлены калийной солью, сильвинитами и карналлитовыми породами. Руды месторождения содержат элементы – примеси. В породах соляной толщи из наиболее изученных элементов (B, P, Br, I, Ba, Li, Se, Ga, Ge, Sr, Zr, Nb, In, Te, Cs, Ta, Tl, Tr) только для пяти элементов отмечено превышение их содержания над кларком земной коры: для бора, брома, йода, германия и рубидия - это превышение существенно [2]. В нерастворимый остаток руд входят в основном Fe, Ni, Mn, V, Ti. Медь и цинк сосредоточены в основном в растворимой части руд (до 67–75 %). Ва содержится и в растворимой (карналлит), и в нерастворимой (сильвинит) компоненте [3].

В Соликамском районе расположены три солеотвала, принадлежащие ПАО «Уралкалий». Наши исследования проводились на Соликамском калийном рудоуправлении СКРУ–1. СКРУ–1 находится на территории предприятия на расстоянии 0,5 км от населенного пункта – г. Соликамска и на расстоянии 3 км от ближайшего водного объекта – р. Камы. Способ хранения отходов – насыпной. Основной компонент отходов – галит (NaCl 90,55–94,54 %, KCl 3,2–7,34%, MgCl₂ 0,07–0,08 %, CaSO₄ 1,34–1,48 %), поэтому техногенные поверхностные образования у солеотвалов подвержены засолению [2].

Экспериментальная часть



Рис. Места отбора проб почвы

Отбор проб произведен методом конверта, наиболее распространенном для отбора смешанных почвенных образцов. Взято 5 образцов почвы массой около 200 г из 3 точек с каждой пробоотборной площадки с помощью трубчатого пробоотборника. Четыре точки расположены в вершинах квадрата со стороной 2 м, а пятая – в центре этого квадрата. Пробоотбор выполнен на различном расстоянии от солеотвалов в сторону преимущественных потоков ветра, с учетом розы ветров в г. Соликамск (рис.):

- 1) 500 м (ул. Мира, 2Г);
- 2) 1000 м (ул. Мира, 14);
- 3) 1500 м (ул. Мира, 19А).

Подготовка проб к анализу проводилась стандартным методом квартования [4]. Регистрацию спектров проводили на автоматизированном атомно-эмиссионном спектрометре ДФС-458С (НПО «СЕТАЛ», г. Казань).

С целью выбора оптимальных условий спектрографирования (при $I = 7$ А, время экспозиции 30 с, диафрагма круглая) пробы разбавлялись графитовым порошком, а также исследовалось влияние некоторых носителей (NaCl, NH₄Cl, NaF и NH₄F) на интенсивность линий определяемых элементов.

Установлено, что аналитические линии всех элементов под действием спектроскопического буфера значительно увеличивают свою интенсивность уже при двукратном разбавлении, а линии некоторых элементов (Nb и Re) появляются в спектрах только при 4- (Nb) или даже 16-кратном (Re) разбавлении. Всего в анализируемом объекте обнаружено 17 элементов: Fe, Al, Mg, Mn, Ca, Cr, Ti, V, Pb, Cu, B, Si, Mo, Pd, Re, Nb, Ba. Выбрано лучшее соотношение для большинства найденных элементов почва:графит = 1:3, а также подходящий носитель (NH₄Cl, 1%). Полученные оптимальные параметры использованы для анализа отобранных проб почвы. Результаты анализа приведены в таблице.

Таблица

Содержание тяжелых металлов в почвах по мере удаленности от солеотвалов

Элемент	ПДК почвы, мг/кг [5, 6]	Содержание, мг/кг		
		Расстояние от солеотвалов		
		500 м	1000 м	1500 м
Fe	40000	8255	4729	2738
Al	300	435	308	196
Mg	600	480	412	557
Mn	1500	32	26	15
Ca	7000	400	339	325
Cr	6,0	18	17	12
Ti	5000	160	143	80
V	150	11	8,0	7,9
As	2,0	7,5	2,5	0,7
Cu	3,0	15	10	8,5
B	30	44	31	21
Ba	700	8,1	7,5	4,0
Sr	600	9,5	7,5	3,9
Zn	23	11	7,5	3,6

Из данных таблицы следует, что

– во-первых, содержание элементов в почве уменьшается по мере увеличения расстояния мест пробоотбора от солеотвалов, что свидетельствует об их значительном влиянии на сбалансированный состав близлежащих земель;

– во-вторых, наблюдается превышение предельно-допустимых концентраций в почве алюминия, хрома, мышьяка, меди и бора: эти элементы оказывают существенное воздействие на экологическое равновесие и могут представлять потенциальные угрозы для живых систем;

– в-третьих, в почвах присутствуют элементы, не найденные в солеотвалах (As, Sr, Zn), что, вероятно, связано с наличием в городе других источников загрязнения почвы.

Таким образом, проведенные исследования показывают высокую загрязненность токсичными элементами окружающей среды г. Соликамск, связанную с различными факторами.

Библиографический список

1. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами / Блог. Проблемы экологии. URL: <https://vyvoz.org/blog/zagryaznenie-okruzhayushchey-sredy-tyazhelyimi-metallami> (дата обращения: 12.02.2024).
2. Ерёмченко О.З., Четина О.А., Кусакина М.Г., Шестаков И.Е. Техногенные поверхностные образования зоны солеотвалов и адаптация к ним растений. Пермь, 2013. 17 с.
3. Кудряшов А.И. Верхнекамское месторождение солей. Пермь: ГИ УрО РАН, 2001. 429 с.
4. Торопов Л.И., Панарин Е.А. Исследование полиметаллического загрязнения почвы города Перми / Экологическая безопасность в условиях антропогенной трансформации природной среды: сб. Пермь, 2022. С. 565–569.
5. Копылов И.С. Особенности геохимических полей и литогеохимические аномальные зоны Западного Урала и Приуралья // Вестник Пермского университета. Сер. Геология. 2011. Вып. 1. С. 26–37.
6. Гигиенические нормативы 2.1.7.2041–06. ПДК химических веществ в почве и допустимые уровни их содержания по показателям вредности.

Об авторах

Подкина Екатерина Александровна
магистр, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
podkina2016@gmail.com

Торопов Леонид Иванович
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
toropov@psu.ru

About the authors

Ekaterina A. Podkina
Master, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
podkina2016@gmail.com

Leonid I. Toropov
Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
toropov@psu.ru

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ И РОССИЙСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА В ФАРМАЦЕВТИКЕ: ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ И ОТЛИЧИЯ

Пономарева Е.И.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Фармацевтическое образование является ключевым звеном в подготовке специалистов, от которых зависит эффективность системы здравоохранения. Данная статья посвящена сравнению международных стандартов фармацевтического образования и российской образовательной системы в этой области, выявлению точек соприкосновения и основных различий. По результатам анализа можно сделать вывод, что российская образовательная система в фармацевтике нуждается в адаптации к международным стандартам, особенно в части компетентного подхода, интердисциплинарного образования и возможности прохождения практики за границей.

Ключевые слова: фармацевтическое образование, фармацевция, международный стандарт.

INTERNATIONAL STANDARDS AND THE RUSSIAN EDUCATIONAL SYSTEM IN PHARMACEUTICALS: POINTS OF CONTACT AND DIFFERENCES

E.I. Ponomareva

Perm State University, Perm, Russia

Pharmaceutical education is a key link in the training of specialists on whom the effectiveness of the healthcare system depends. This article is devoted to the comparison of international standards of pharmaceutical education and the Russian educational system in this area, identifying points of contact and key differences. Based on the analysis, it can be concluded that the Russian educational system in pharmaceuticals needs to be adapted to international standards, especially in terms of the competency-based approach, interdisciplinary education and the possibility of internship abroad.

Key words: pharmaceutical education, pharmacy, international standard.

Фармацевтическая отрасль испытывает возрастающие требования к качеству подготовки специалистов в связи с ростом объемов производства, расширением ассортимента лекарственных средств и усложнением задач, связанных с безопасностью и эффективностью фармакотерапии [1]. Международные стандарты фармацевтического образования, в частности разработанные Международной федерацией фармацевтов (FIP), стремятся унифицировать и повысить качество подготовки провизоров, способствуя их адаптации к глобальным вызовам здравоохранения [2]. В России фармацевтическое образование имеет свои особенности, формирующиеся в условиях местной нормативно-правовой базы, традиций и специфики системы здравоохранения [3].

Данная статья посвящена сравнению международных стандартов фармацевтического образования и российской образовательной системы в этой области, выявлению точек соприкосновения и основных различий.

Международные стандарты фармацевтического образования

Международные стандарты фармацевтического образования, разработанные FIP, включают следующие ключевые элементы [2]:

1. Компетентностный подход: обучение фармацевтов в ведущих странах строится на компетентностном подходе, согласно которому студенты развивают профессиональные навыки, критически важные для их будущей работы. Это подразумевает владение не только теоретическими знаниями, но и практическими умениями, такими как клиническое консультирование, мониторинг фармакотерапии, управление лекарственными средствами.

2. Интердисциплинарность: современные программы обучения включают блоки, затрагивающие клиническую медицину, биоинформатику, фармакогеномику, основы статистики и анализ данных. Это расширяет кругозор студентов и подготавливает их к взаимодействию с профессионалами других медицинских специальностей.

3. Непрерывное образование: международные стандарты делают акцент на концепции «непрерывного профессионального развития», призывая фармацевтов регулярно повышать квалификацию в ответ на обновление научных знаний и технологий.

4. Академическая мобильность и практика: международные учебные заведения часто сотрудничают с ведущими фармацевтическими компаниями и медицинскими учреждениями, предоставляя студентам возможность проходить стажировки за границей, участвовать в исследовательских проектах и приобретать практический опыт.

Особенности российской системы фармацевтического образования

Российская система фармацевтического образования также ориентирована на компетентностный подход, но имеет свои отличительные черты:

1. Государственные образовательные стандарты: образовательные программы строго регулируются государственными стандартами, утвержденными Министерством науки и высшего образования России. Это обеспечивает единую систему подготовки специалистов, однако снижает гибкость программ и затрудняет адаптацию к быстро меняющимся требованиям рынка [4].

2. Фокус на фармацевтических науках и технологиях: российская программа обучения провизоров уделяет большое внимание фундаментальным дисциплинам, таким как химия, фармакология и фармакогнозия. Это формирует сильную научную базу, хотя практическим аспектам уделяется меньше времени по сравнению с международными программами [5].

3. Ограниченная практика и интернационализация: в отличие от западных систем, российские студенты зачастую имеют ограниченные возможности для международных стажировок и практики. Кроме того, междисциплинарные курсы и зарубежные стажировки встречаются редко, что снижает уровень их адаптации к глобальному рынку труда [6].

4. Непрерывное образование: хотя в России существует система повышения квалификации, многие курсы повышения квалификации для фармацевтов являются формальными [7].

Сравнительный анализ

Российская система обучения в значительной степени фокусируется на научных дисциплинах и менее интегрирует практическое обучение в фармакотерапии и клиническом консультировании. В то же время, международные программы уделяют большее внимание развитию навыков коммуникации с пациентами, междисциплинарному подходу и регулярному обновлению знаний. Основные различия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные различия международного и российского образования в фармации

Параметр	Международные стандарты	Российская система
Компетентностный подход	основной элемент	частично реализован
Интердисциплинарность	высокая	ограниченная
Практика и стажировки	широкие возможности	ограниченные возможности
Непрерывное образование	акцентировано	часто формально
Академическая мобильность	высокая	низкая

В ходе анализа можно сделать вывод, что российская образовательная система в фармацевтике нуждается в адаптации к международным стандартам, особенно в части компетентностного подхода, интердисциплинарного образования и возможности прохождения практики за границей. Это позволит повысить качество подготовки провизоров, адаптировать их навыки к потребностям современного рынка и укрепить позиции российских специалистов на международной арене.

Библиографический список

1. Воронцова Н.А. Развитие фармацевтической промышленности РФ как инструмент обеспечения лекарственной безопасности страны / Н.А. Воронцова – Текст: непосредственный // Национальная безопасность России: стратегии экономического и правового регулирования: материалы Всерос. науч.-практ. конф. Иркутск, 2024. – С. 160–164.
2. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Global Roadmap 2030: Sustainable advancement for pharmacy worldwide. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022. – 33 с. – URL: https://developmentgoals.fip.org/wp-content/uploads/2022/09/FIP_roadmap_web_20.9.pdf (дата обращения: 21.11.2024). – Текст: электронный.
3. Приказ Минобрнауки России от 27.03.2018 N 219 (ред. от 08.02.2021) Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 33.05.01 фармация: [сайт]. – 2024. – URL: <https://fgos.ru/fgos/fgos-33-05-01-farmaciya-219/> (дата обращения: 21.11.2024). – Текст: электронный.
4. ФГОС: [сайт]. – 2024. – URL: <https://fgos.ru/> (дата обращения: 21.11.2024). – Текст : электронный.
5. Лосенкова С.О. Практическая подготовка студентов фармацевтического профиля в современных условиях / С.О. Лосенкова, А.В. Крикова, А.Н. Кисилёва [и др.]. – Текст: непосредственный // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – №2. – С. 150–155.
6. Буевич А.П. Совершенствование механизма интернационализации в сфере образования для повышения эффективности современной системы подготовки кадров в России / А.П. Буевич – Текст: электронный // Вестник Алтайской академии экономики и права. – 2024. – №7–2. – С. 255–259. – URL: <https://vael.ru/ru/article/view?id=3589> (дата обращения: 21.11.2024).
7. Олейникова Т.А. Качество фармацевтического образования с позиции потребителей / Т.А. Олейникова, А.В. Евстратов, Н.Б. Дрёмова [и др.]. – DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.25. – Текст: непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21. – №3. – С. 190–197.

Об авторах

Пономарева Екатерина Ивановна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
romfig@yandex.ru

About the authors

Ekaterina I. Ponomareva
Candidate of pharmaceutical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
romfig@yandex.ru

СИНТЕЗ ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ (МИКРООБЗОР)Рубанов А.В.¹, Шкляева Е.В.¹, Бакиев А.Н.^{1,2}¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия²Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

В настоящей работе описаны различные синтетические подходы к синтезу имидазо[1,2-*a*]пиридина и его производных, которые являются важным биологически активными азотсодержащими гетероциклами.

Ключевые слова: имидазо[1,2-*a*]пиридин, 2-аминопиридин, конденсация, циклизация, аминирование, биологически активные материалы, люминесцентные материалы.

SYNTHESIS OF IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINE AND ITS DERIVATIVES (MICROREVIEW)A. V. Rubanov¹, E. V. Shklyayeva¹, A. N. Bakiev^{1,2},¹Perm State University, Perm, Russia²Institute of technical chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

Various synthetic approaches to the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine and its derivatives, which are important biologically active nitrogen-containing heterocycles, are described in the presented paper.

Key words: imidazo[1,2-*a*]pyridine, 2-aminopyridine, condensation, cyclization, amination, biologically active materials, luminescent materials.

В последние годы к синтезу такой группы соединений как замещенные имидазо[1,2-*a*]пиридины проявляется большой интерес, что связано, в первую очередь с областью медицинской химии, который возник благодаря широкому спектру их биологической и фармакологической активности, например, противовирусной, антибактериальной, противораковой, антипротозойной, противовоспалительной, противоэпилептической, антипаразитарической, противотуберкулезной и др. В настоящее время на рынке лекарственных препаратов доступны такие имидазо[1,2-*a*]пиридины как: алпидем (анксиолитик), золимидин (противоязвенное средство), миропрофен (анальгетик), оптически активный GSK812397 (кандидат для лечения ВИЧ-инфекции) и другие [1]. Имидазо[1,2-*a*]пиридины привлекли внимание как ингибиторы киназы, амилоидного формирования [2]. Кроме того, установлено, что некоторые производные имидазо[1,2-*a*]пиридина могут вести себя как органические люминесцентные/фосфоресцентные материалы, которые также обладают уникальными магнитными свойствами или чувствительностью к раздражителям [3].

Конденсация с кислотами и их производными

Ключевым субстратом в синтезе имидазо[1,2-*a*]пиридина является 2-аминопиридин, который чаще всего конденсируют с хлоруксусной. Образовавшаяся 2-(2-имино-1,2-дигидропиридин-1-ил)уксусная кислота под действием POCl₃ в среде толуола давала 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин [4].

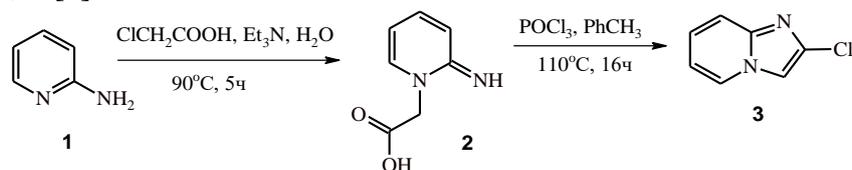


Схема 1. Синтез 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин

В работе [5] для получения целевых продуктов использовалась хлороциклизация 2-аминопиридинов с карбоновой кислотой в условиях отсутствия металлов.

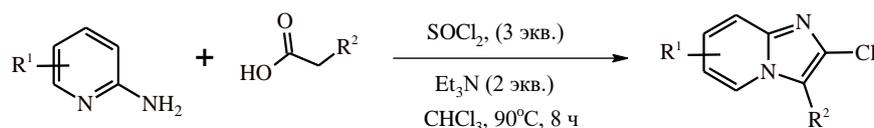


Схема 2. Синтез хлоримидазо[1,2-а]пиридинов с помощью хлорциклизации аминов

Liu [6] сообщает об эффективном синтезе 2-галогенимидазо[1,2-а]пиридинов через последовательную декарбоксилирующую реакцию галогенирования и окислительного диаминирования 2-аминопиридинов с алкиновыми кислотами, промотированную медью

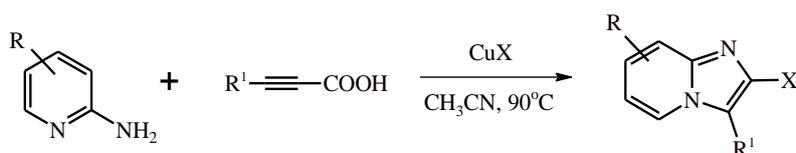


Схема 3. Взаимодействие 2-аминопиридинов с алкиновыми кислотами

2-Хлоримидазо[1,2-а]пиридины можно легко получить из 2-аминопиридинов и дешевого малеинового ангидрида [7], включая амидирование/циклизацию, обычную этерификацию и последующую хлорирующую ароматизацию получаемого лактама

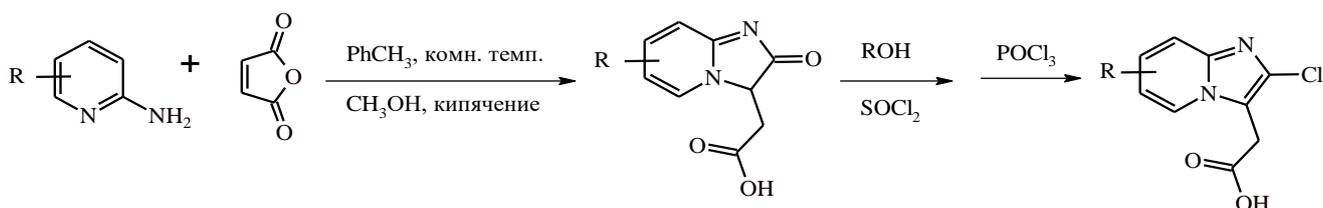


Схема 4. Синтез 2-Хлоримидазо[1,2-а]пиридинов реакцией малеинового ангидрида

Синтез с использованием алкинов

Метод представляет собой катализируемую медью окислительную циклизацию 2-аминопиридинов с галогенированными алкинами, предварительно полученными окислительным галогенированием концевых алкинов [8].

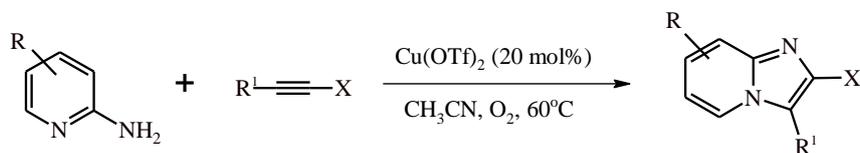


Схема 5. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов окислительной циклизацией

Другой синтетический подход заключается в циклизации 2-аминопиридинов с концевыми алкинами в присутствии эквимолярного количества молекулярного йода, катализируемая солью меди, с образованием 2-йодимидазо [1,2-а] пиридинов [9].

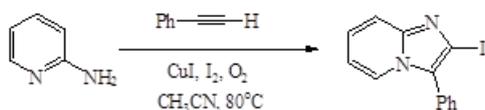


Схема 6. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов циклизацией с алкинами

В работе [10] сообщается о катализируемой дихлор-2-пиридинкарбоксилата золота

[PcAuCl₂] реакции N-оксида 2-аминопиридина 31 и алкинов в дихлорметане для синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов

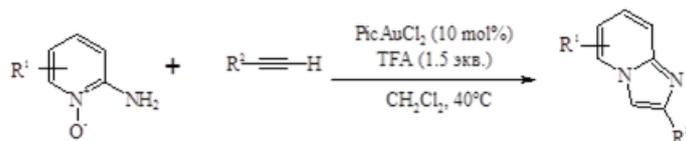


Схема 7. Синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов из пиридин N-оксидов

Конденсация с карбонильными соединениями

О циклизации 2-аминопиридинов с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями (халконами) с получением 3-ароилимидазо[1,2-*a*]пиридинов 22 впервые было сообщено Найга в 2014 году [11]. Основным ограничением этого протокола была необходимость использовать халконы в качестве партнеров по связыванию. Алифатические ненасыщенные кетоны не дают какого-либо продукта, а бензилиденацетон дает только 26% выход соответствующего гетероцикла.

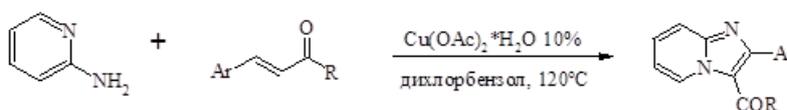


Схема 8. Циклизация 2-аминопиридинов с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями

Другие подобные сообщения появились в последующие годы, например, в работе Kaswan [12] и коллег сообщается методе, представляющий собой многокомпонентный процесс, где образование ненасыщенного карбонила происходило *in-situ*.

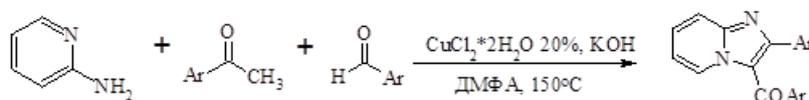


Схема 9. Трехкомпонентный синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов

Заменой халконов на циннамальдегиды 23 с получением 2-арилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбальдегидов описывается Bharate и соавторами [13]

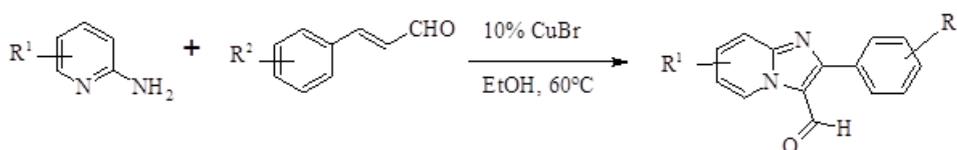


Схема 10. Синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов из замещенных циннамальдегидов

Nguyen [14] и его коллеги выдвинули интересное продвижение, которое осуществило связывание 2-аминопиридинов и 2-аминопиримидинов с циклогексенонами. Ранее не реагировал в этом типе трансформации Примечательно, что использование одного I₂ или Fe в этом случае приводило только к образованию аддукта по Михаэлю без циклизации

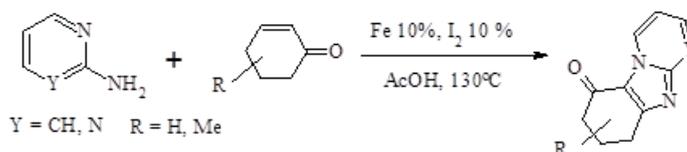


Схема 11. Циклизация аминопиридинов с циклогексенонами

С-Н аминирование

Пиридо[1,2-*a*]бензимидазол был синтезирован Zhu и др. [15] в результате прямого внутримолекулярного C–H аминирования, совместно катализируемого солями меди и железа в среде ДМФА в атмосфере диоксида кислорода.

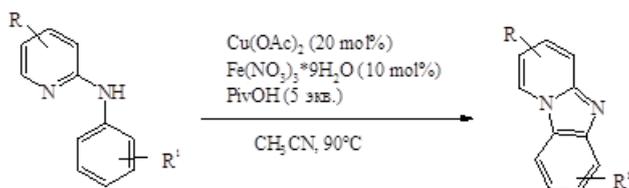


Схема 12. Синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов с помощью внутримолекулярного аминирования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Moraski G.C., Markley L.D., Cramer J., Hipskind P.A., Boshoff H., Bailey M.A., Alling T., Ollinger J., Parish T., Miller M. J., Advancement of imidazo[1,2-*a*]pyridines with improved pharmacokinetics and nM activity vs. mycobacterium tuberculosis // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 7. – P. 2214–2220. [doi: 10.1021/ml400088y]
2. Cecile E., Gueiffier A., Recent Progress in the Pharmacology of Imidazo [1,2-*a*]pyridines // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 7. – P. 888–899. [doi: 10.2174/138955707781662645]
3. Yong G.-P., Zhao Y.-M. & Feng Y. Stimuli-responsive switching of magnetic properties and solid-state colors for 2,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridin-2'-one radical derivatives // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2014. – Vol. 2. – Iss. 12. – P. 2228. [doi:10.1039/c3tc32130d]
4. Antuf'eva A.D., Akhmatzyanova D.R., Dmitriev M.V., Shklyaeva E.V., Abashev G.G. Synthesis and Structure of 2-(1H-Indol-1-yl)-6-ferrocenyl-4-(2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidine // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2018. – Vol. 88. – Iss. 6. – P. 1103–1107. [doi:10.1134/s1070363218060099]
5. Xiao X., Xie Y., Bai S., Deng Y., Jiang H., Zeng W. Transition-Metal-Free Tandem Chlorocyclization of Amines with Carboxylic Acids: Access to Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridines // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – Iss. 16. – P. 3998–4001. [doi:10.1021/acs.orglett.5b01868]
6. Liu Y., Wang W., Han J., Sun J. A Cu(ii)-promoted tandem decarboxylative halogenation and oxidative diamination reaction of 2-aminopyridines with alkynoic acids for the synthesis of 2-haloimidazo[1,2-*a*]pyridines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – Vol. 15. – Iss. 44. – P. 9311–9318. [doi:10.1039/c7ob02014g]
7. Wang Y., Zhang B., Zheng Y., Ma Q., Sui Q., Lei X. Practical and scalable preparation of Minodronic acid and Zolpidem from 2-chloroimidazole[1,2-*a*]pyridines // *Tetrahedron*. – 2019. – Vol. 75. – Iss. 8. – P. 1064-1071. [doi:10.1016/j.tet.2019.01.015]
8. Gao Y., Yin M., Wu W., Huang H., Jiang, H. Copper-Catalyzed Intermolecular Oxidative Cyclization of Halo-alkynes: Synthesis of 2-Halo-substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines, Imidazo[1,2-*a*]pyrazines and Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013. – Vol. 355. – Iss. 11–12. – P. 2263–2273. [doi:10.1002/adsc.201300157]
9. Dheer D., Reddy K. R., Rath S. K., Sangwan P. L., Das P., Shankar R. Cu(i)-catalyzed double C–H amination: synthesis of 2-iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridines // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6. – Iss. 44. – P. 38033–38036. [doi:10.1039/c6ra02953a]
10. Talbot E.P.A., Richardson M., McKenna J.M., Toste F.D. Gold-Catalyzed Redox Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines using PyridineN-Oxide and Alkynes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014. – Vol. 356. – Iss. 4. – P. 687–691. [doi:10.1002/adsc.201300996]
11. Monir K., Kumar Bagdi A., Mishra S., Majee A., Hajra A. Copper(II)-catalyzed aerobic

oxidative coupling between chalcone and 2-aminopyridine via C-H amination. An expedient synthesis of 3-arylimidazo[1,2-a]pyridines // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014. – Vol. 356. – Iss. 5. – P. 1105–1112. [doi:org/10.1002/adsc.201300900]

12. Pericherla P., Saini K., Kumar H. K., A. One-pot, three component tandem reaction of 2-aminopyridines, acetophenones and aldehydes: synthesis of 3-arylimidazo[1,2-a]pyridines // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – Iss. 5. – P. 3670–3677. [doi:10.1039/c4ra13056a]

13. Bharate J.B., Abbat S., Bharatam P.V., Vishwakarma R.A., Bharate S.B. CuBr catalyzed aerobic oxidative coupling of 2-aminopyridines with cinnamaldehydes: direct access to 3-formyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – Vol. 13. – Iss. 28. – P. 7790–7794. [doi:10.1039/c5ob00776c]

14. Nguyen T.B., Corbin M., Retailleau P., Ermolenko L., Al-Mourabit A. Elements as Direct Feedstocks for Organic Synthesis: Fe/I₂/O₂ for Diamination of 2-Cyclohexenones with 2-Aminopyrimidine and 2-Aminopyridines // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – Iss. 20. – P. 4956–4959. [doi:10.1021/acs.orglett.5b02340]

15. Wang H., Wang Y., Peng C., Zhang J., Zhu Q. A Direct Intramolecular C–H Amination Reaction Cocatalyzed by Copper(II) and Iron(III) as Part of an Efficient Route for the Synthesis of Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles from *N*-Aryl-2-aminopyridines // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – Vol. 132. – Iss. 38. – P. 13217–13219. [doi:10.1021/ja1067993]

Об авторах

Бакиев Артур Наилевич

канд. хим. наук, старший научный сотрудник,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
научный сотрудник, Институт технической химии УрО РАН,
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3
artur.bakiev_91@mail.ru

Рубанов Алексей Валерьевич

магистрант,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
alex.rubanov29@gmail.ru

Шкляева Елена Викторовна

канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
shkelvik2@gmail.ru

About the authors

Arthur N. Bakiev

Candidate of chemical sciences,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia,
Institute of technical chemistry Ural Branch, Russian Academy of Sciences,
3, Korolev st., Perm, 614990, Russia
artur.bakiev_91@mail.ru

Alexey V. Rubanov

Master's degree student,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
alex.rubanov29@gmail.ru

Elena V. Shklyueva
Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
shkelvik2@gmail.ru

L-ПРОЛИН КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОР ДЛЯ СИНТЕЗА ШИРОКОГО СПЕКТРА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Рябов Е.С., Цыкова Е.В., Гейн В.С.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описываются реакции синтеза широкого ряда гетероциклических соединений, катализируемых L-пролином, что демонстрирует огромную значимость в использовании его в качестве катализатора для органокаталитических превращений.

Ключевые слова: L-пролин, органокатализатор, гетероциклы, катализ.

L-PROLINE AS AN EFFECTIVE ORGANOCATALYST FOR THE SYNTHESIS OF A WIDE RANGE OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

E.S. Ryabov, E.V. Tsykova, V.S. Gein
Perm State University, Perm, Russia

The reactions of synthesis of a wide range of heterocyclic compounds catalyzed by L-proline are described, which demonstrates the enormous importance of its use as a catalyst for organocatalytic transformations.

Key words: L-proline, organocatalyst, heterocycles, catalysis.

Термин «органокатализ» можно отнести лишь к ограниченному количеству органических молекул, которые используются в качестве катализаторов для ускорения химических реакций [1]. Макмиллан был первым ученым, кто начал использовать термин «органокатализ» в 2000 г. [2]. Благодаря органокатализируемым реакциям возможно разрабатывать стратегии и методологии химического синтеза, позволяющие снижать и минимизировать влияния химических процессов на окружающую среду, именно поэтому органокатализ является ключом к зеленой химии [3].

Применение L-пролина в качестве органокатализатора для асимметрического синтеза является областью современных химических исследований, поскольку его использование позволяет эффективно и селективно строить новые молекулы, при этом с высокой избирательностью [4]. L-пролин является ценным инструментом для создания различных гетероциклов, ациклических и карбоциклических структур, которые в большинстве случаев обладают прекрасной биологической активностью [4]. Несмотря на активное развитие металлокатализа и широкий диапазон применимости металлокатализируемых реакций для построения молекул, синтез биологически важных гетероциклов с использованием производных L-пролина обладает рядом преимуществ, среди которых безопасность и экологичность, что является одним из важнейших направлений современного органического синтеза.

Поворотными моментами в раннем развитии L-пролина в качестве органокатализатора были исследования группами ученых, начиная с 1971, в которых описывается его каталитическая активность в реакциях прямого асимметричного присоединения Михаэля и асимметричных альдольных реакций [5–9]. С этих открытий уже стало очевидно, что использование L-пролина или его производных в каталитических реакциях является неотъемлемо важным объектом химических исследований. Одним из главных достоинств данной аминокислоты является ее дешевизна и доступность обеих энантиомерных форм. К тому же, хочется отметить,

что структурные особенности пролина позволяют ему выступать в качестве бифункционального катализатора, а также в качестве кислоты или основания Бренстеда.

Потенциал L-пролина продолжал раскрываться и описываться в течение последних нескольких лет. За это время данный органокатализатор продемонстрировал прекрасные результаты в различных химических превращениях, среди которых асимметричная реакция Михаэля, асимметричная альдольная реакция, реакции Манниха, производство эпоксида, реакция Кнёвенагеля, трансаминирование, асимметричное гидроксимирирование и многокомпонентные реакции. Недавно Барбас, Лист и другие исследователи обнаружили, что L-пролин является мощным катализатором в асимметричной внутримолекулярной прямой альдольной реакции [10].

В сравнении с L-пролином, линейные аминокислоты, вторичные и первичные амины являются либо неэффективными, либо вообще не катализирующими примерами органокатализаторов для межмолекулярной энантиоселективной альдольной реакции между альдегидами и немодифицированными кетонами [11–14].

В качестве органокатализатора, L-пролин оказался мощным инструментом, обладающим огромным потенциалом, для создания множества лекарственных активных соединений. К примеру, большинство производных ксантена используются в качестве остеогенных агентов, нацеленных на костный морфогенетический белок (BMP-2) [15], и обладают противоопухолевой [16], а также противомикробной [17] активностями. Группа Ли описала трехкомпонентную реакцию конденсации, катализируемую трифлатом L-пролина [18] (схема 1).

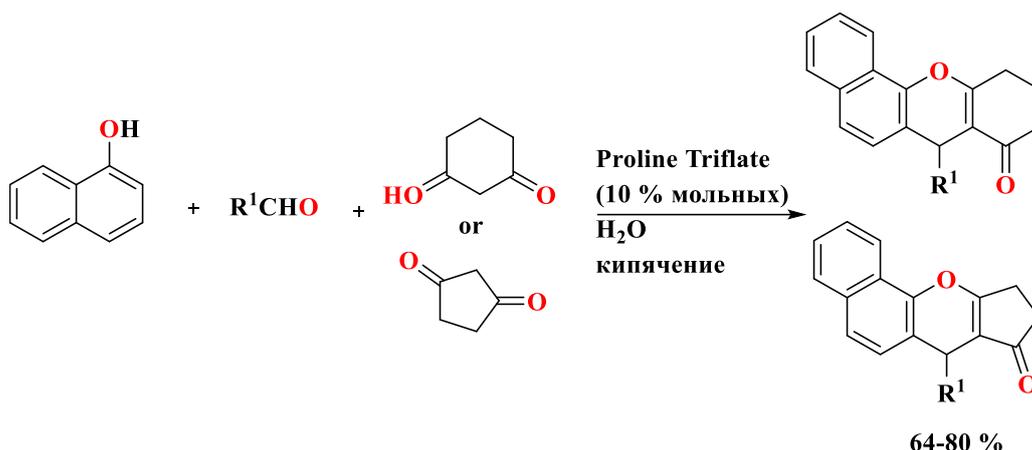


Схема 1

В последние годы ведется активное исследование применения L-пролина в синтезе пирано [2,3-с]пиразолов, являющихся перспективными терапевтическими средствами в области медицинской химии. Такие гетероциклы, как пирано [2,3-с]пиразолы, демонстрируют свою биологическую активность в качестве противоракового [19], противовоспалительного [20] материалов и ингибитора Chk1 [21]. Мирбох и его коллеги [22] описали методологию синтеза 6-амино-4-алкил/арил-3-метил-2,4-дигидропирано [2,3-с]пиразол-5 карбонитрильных соединений (схема 2), осуществленную в ходе взаимодействия между этилацетоацетатом, гидразингидратом, малонитрилом и различными альдегидами с использованием L-пролина в качестве катализатора. Синтез осуществлялся в довольно мягких условиях, в течение короткого промежутка времени и продукты были выделены с достаточно хорошими выходами.

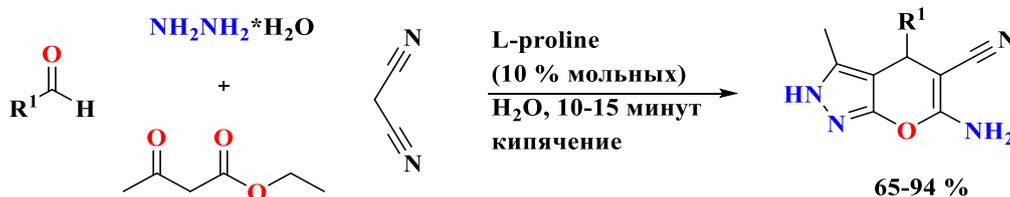


Схема 2

Если говорить об орто-хионах, полученные из хинолина, то данные соединения являются весьма значимыми молекулами, которые выступают в качестве кофакторов в различных биохимических процессах. Хочется отметить, что представленные соединения обладают антиоксидантными свойствами, защищают нервные клетки от повреждений [23], а также часть из них демонстрируют значительные химиотерапевтические свойства [24]. Менендес и его коллеги [28] представили взаимодействие 2-гидрокси-нафталин-1,4-диона, 3-аминокротонитрила, фенилгидразина и различных альдегидов (схема 3). Катализатором для реакции являлся L-пролин [25].

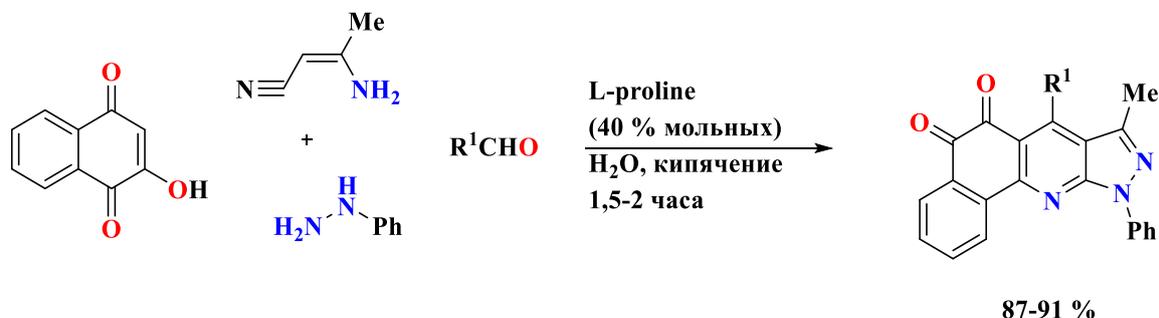


Схема 3

Азотсодержащий класс органических соединений в виде изохинолинов обладает широким спектром биологических активностей [26], среди которых противораковая, противовоспалительная, антимикробная, фунгицидная и т.д., поэтому очень важно разрабатывать методологии синтеза данного класса соединений. Так группой ученых под руководством Карими и Пашазаде [27] была разработана методология синтеза замещенных *цис*-изохинолоновых кислот, катализируемая L-пролином.

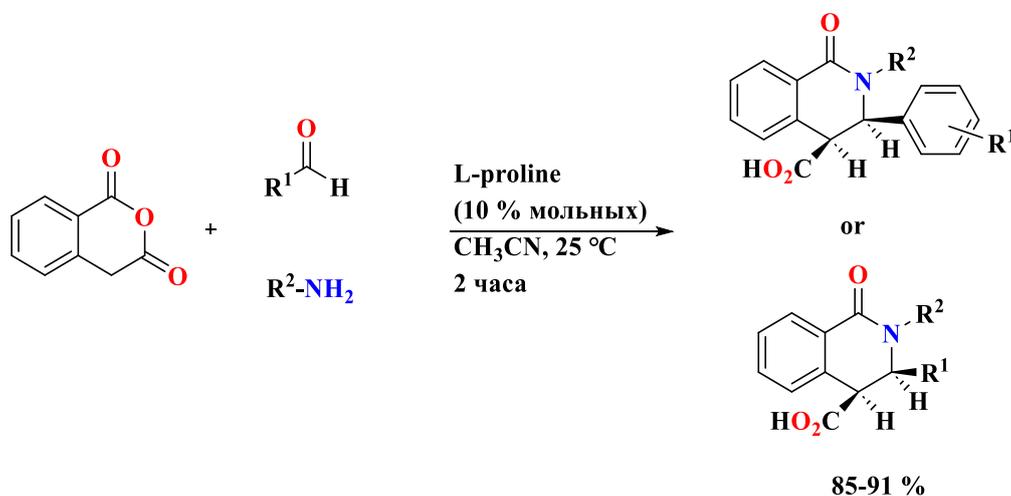


Схема 4

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Библиографический список

1. Dalko P.I. Asymmetric organocatalysis: a new stream in organic synthesis // *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*. 2007. С. 1–17.
2. Ahrendt K.A., Borths C.J., MacMillan D.W. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction // *Journal of the American Chemical Society*. 2000. №17. С. 4243–4244.

3. Clark J.H. Catalysis for green chemistry // *Pure and Applied Chemistry*. 2001. №1. C. 103–111.
4. Karmakar R., Mukhopadhyay C. L-Proline catalyzed synthesis of biologically promising heterocycles under sustainable conditions // *Tetrahedron Chem*. 2024. C. 100087.
5. Eder U., Sauer G., Wiechert R. New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures // *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1971. №7. C. 496–497.
6. Hajos Z.G., Parrish D.R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry // *The Journal of organic chemistry*. 1974. №12. C. 1615–1621.
7. Micheli R.A., Hojos Z.G., Cohen N., Parrish D.R., Portland L.A., Sciamanna W., Scott M.A., Wehrli P.A. Total syntheses of optically active 19-nor steroids.(+)-Estr-4-ene-3, 17-dione and (+)-13. beta.-ethylgon-4-ene-3, 17-dione // *The Journal of Organic Chemistry*. 1975. №6. C. 675–681.
8. Hajos Z. (+)-(7aS)-7a-METHYL-2, 3, 7, 7a-TETRAHYDRO-1 H-INDENE-1, 5-(6H-DIONE // *Organic Syntheses*. 1985. C. 26.
9. List B. Proline-catalyzed asymmetric reactions // *Tetrahedron*. 2002. №28. C. 5573–5590.
10. List B., Pojarliev P., Castello C. Proline-catalyzed asymmetric aldol reactions between ketones and α -unsubstituted aldehydes // *Organic Letters*. 2001. №4. C. 573–575.
11. Sakthivel K., Notz W., Bui T., Barbas C.F. Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: a bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon– carbon bond-forming reactions // *Journal of the American Chemical Society*. 2001. №22. C. 5260–5267.
12. Córdova A., Notz W., Barbas C.F. Proline-catalyzed one-step asymmetric synthesis of 5-hydroxy-(2 E)-hexenal from acetaldehyde // *The Journal of Organic Chemistry*. 2002. №1. C. 301–303.
13. Torii H., Nakadai M., Ishihara K., Saito S., Yamamoto H. Asymmetric direct aldol reaction assisted by water and a proline-derived tetrazole catalyst // *Angewandte Chemie International Edition*. 2004. №15. C. 1983–1986.
14. Cobb A.J., Shaw D.M., Longbottom D.A., Gold J.B., Ley S.V. Organocatalysis with proline derivatives: improved catalysts for the asymmetric Mannich, nitro-Michael and aldol reactions // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2005. №1. C. 84–96.
15. Burford N.T., Livingston K.E., Canals M., Ryan M.R., Budenholzer L.M., Han Y., Shang Y., Herbst J.J., O’Connell J., Banks M. Discovery, synthesis, and molecular pharmacology of selective positive allosteric modulators of the δ -opioid receptor // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. №10. C. 4220–4229.
16. Khurana J.M., Magoo D., Aggarwal K., Aggarwal N., Kumar R., Srivastava C. Synthesis of novel 12-aryl-8, 9, 10, 12-tetrahydrobenzo [a] xanthene-11-thiones and evaluation of their biocidal effects // *European journal of medicinal chemistry*. 2012. C. 470–477.
17. Kumar A., Rout L., Achary L.S.K., Dhaka R.S., Dash P. Greener route for synthesis of aryl and alkyl-14H-dibenzo [aj] xanthenes using graphene oxide-copper ferrite nanocomposite as a recyclable heterogeneous catalyst // *Scientific Reports*. 2017. №1. C. 42975.
18. Li J., Lu L., Su W. A new strategy for the synthesis of benzoxanthenes catalyzed by proline triflate in water // *Tetrahedron letters*. 2010. №18. C. 2434–2437.
19. Sharma A., Chowdhury R., Dash S., Pallavi B., Shukla P. Fast microwave assisted synthesis of pyranopyrazole derivatives as new anticancer agents // *Current Microwave Chemistry*. 2016. №1. C. 78–84.
20. Chougala B.M., Samundeeswari S., Holiyachi M., Shastri L.A., Dodamani S., Jalalpure S., Dixit S.R., Joshi S.D., Sunagar V.A. Synthesis, characterization and molecular docking studies of substituted 4-coumarinylpyrano [2, 3-c] pyrazole derivatives as potent antibacterial and anti-inflammatory agents // *European journal of medicinal chemistry*. 2017. C. 101–116.
21. Wang J.-L., Liu D., Zhang Z.-J., Shan S., Han X., Srinivasula S.M., Croce C.M., Alnemri E.S., Huang Z. Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000. №13. C. 7124–7129.
22. Mecadon H., Rohman M.R., Kharbangar I., Laloo B.M., Kharkongor I., Rajbangshi M., Myrboh B. L-Proline as an efficient catalyst for the multi-component synthesis of 6-amino-4-

alkyl/aryl-3-methyl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitriles in water // Tetrahedron Letters. 2011. №25. С. 3228–3231.

23. Stites T.E., Mitchell A.E., Rucker R.B. Physiological importance of quinoenzymes and the O-quinone family of cofactors // The Journal of nutrition. 2000. №4. С. 719–727.

24. Walton B.T., Ho C.-H., Ma C., O'Neill E., Kao G. Benzoquinolinediones: activity as insect teratogens // Science. 1983. №4622. С. 422–423.

25. Rajesh S.M., Bala B.D., Perumal S., Menéndez J.C. L-Proline-catalysed sequential four-component “on water” protocol for the synthesis of structurally complex heterocyclic ortho-quinones // Green chemistry. 2011. №11. С. 3248–3254.

26. Markmee S., Ruchirawat S., Prachyawarakorn V., Ingkaninan K., Khorana N. Isoquinoline derivatives as potential acetylcholinesterase inhibitors // Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2006. №8. С. 2170–2172.

27. Karimi A.R., Momeni H.R., Pashazadeh R. L-Proline-catalyzed diastereoselective synthesis of cis-isoquinolonic acids and evaluation of their neuroprotective effects // Tetrahedron Letters. 2012. №27. С. 3440–3443.

Об авторах

Рябов Егор Сергеевич

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
ryabov@psu.ru

Цыкова Елена Владимировна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
tsykova.elena@mail.ru

Гейн Владимир Сергеевич

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
vovagein@gmail.com

About the authors

Egor S. Ryabov

Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
ryabov@psu.ru

Elena V. Tsykova

Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
tsykova.elena@mail.ru

Vladimir S. Gein

Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
vovagein@gmail.com

ПРОИЗВОДНЫЕ 2*H*-ПИРАН-2-ОНОВ В КАЧЕСТВЕ КАРКАСА ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Рябов Е.С., Цыкова Е.В., Гейн В.С.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описываются примеры биологически активных соединений, имеющих в своей структуре 2*H*-пиран-2-оновый каркас, что указывает на важность и необходимость синтеза, а также огромные перспективы развития данного класса органических соединений.

Ключевые слова: 2*H*-пиран-2-он, активность, халкон, амин.

2*H*-PYRAN-2-ONE DERIVATIVES AS A FRAMEWORK FOR CONSTRUCTING BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

E.S. Ryabov, E.V. Tsykova, V.S. Gein

Perm State University, Perm, Russia

Examples of biologically active compounds with a 2*H*-pyran-2-one framework in their structure are described, which indicates the importance and necessity of synthesis, as well as the enormous prospects for the development of this class of organic compounds.

Key words: 2*H*-pyran-2-one, activity, calchone, amine.

2*H*-пиран-2-оны известны как ненасыщенные шестичленные циклические эфиры, широко распространенные в природе и встречающиеся как в изолированной, так и в конденсированной форме в виде производных кумаринов, изокумаринов, дибензопиранов и т. д. Данный класс соединений, его производные, а также его анелированные аналоги встречаются в структурах в качестве одного или нескольких компонентов среди многочисленных природных молекул, выделяемых из растений, животных, морских организмов, бактерий, грибов и насекомых. Многие производные 2*H*-пиран-2-онов используются в качестве предшественников в синтезе фармакологически активных соединений, а именно противогрибковых, кардиотоников, противосудорожных, противомикробных, феромонов, природных пигментов, противоопухолевых и регуляторов роста растений [1]. Обнаружено, что 2*H*-пиран-2-оны, полученные из грибов различных родов, проявляют широкий спектр цитотоксических, нейротоксических и фитотоксических свойств [2]. Различные производные 2*H*-пиран-2-онов, среди которых лактон триуксусной кислоты (I) и лактон тетрауксусной кислоты (II), 3-амино-2*H*-пиран-2-оны (III), бензопиран-2,5-дионы (IV) и пирано[2,3-*c*]азепин (V) (Рис. 2) используются для создания различных природных молекул и их аналогов биологического значения, таких как соланопиры, феромоны, кумарины и ингибиторы ферментов химотрипсина и эластазы и т.д. [1].

Широкий спектр биологических активностей таких как регуляция роста растений [3] [4], противоопухолевая [5] [6], антимикробная и противогрибковая активности [7] [8] [9], а также, как правило, хорошая биодоступность, низкая молекулярная масса, структурная простота и низкая стоимость производства определенно демонстрируют высокую значимость производных 2*H*-пиран-2-онов. Различные примеры производных 2*H*-пиран-2-онов, а также их применение продемонстрированы ниже (

Рис. 3) [10].

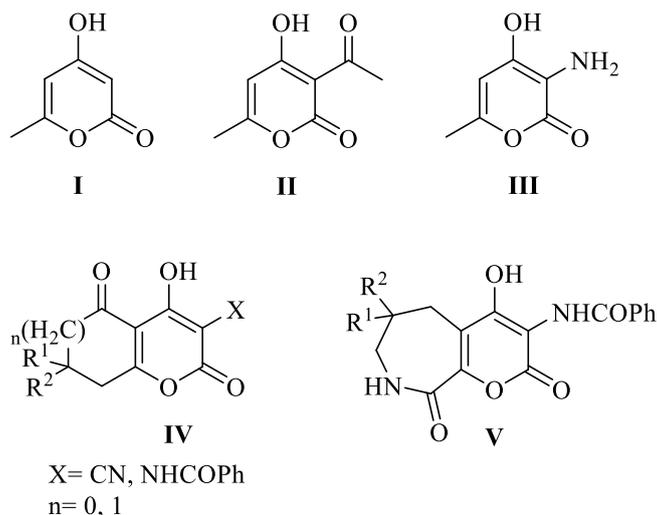


Рис. 2. Различные функционализированные и конденсированные пиран-2-оны

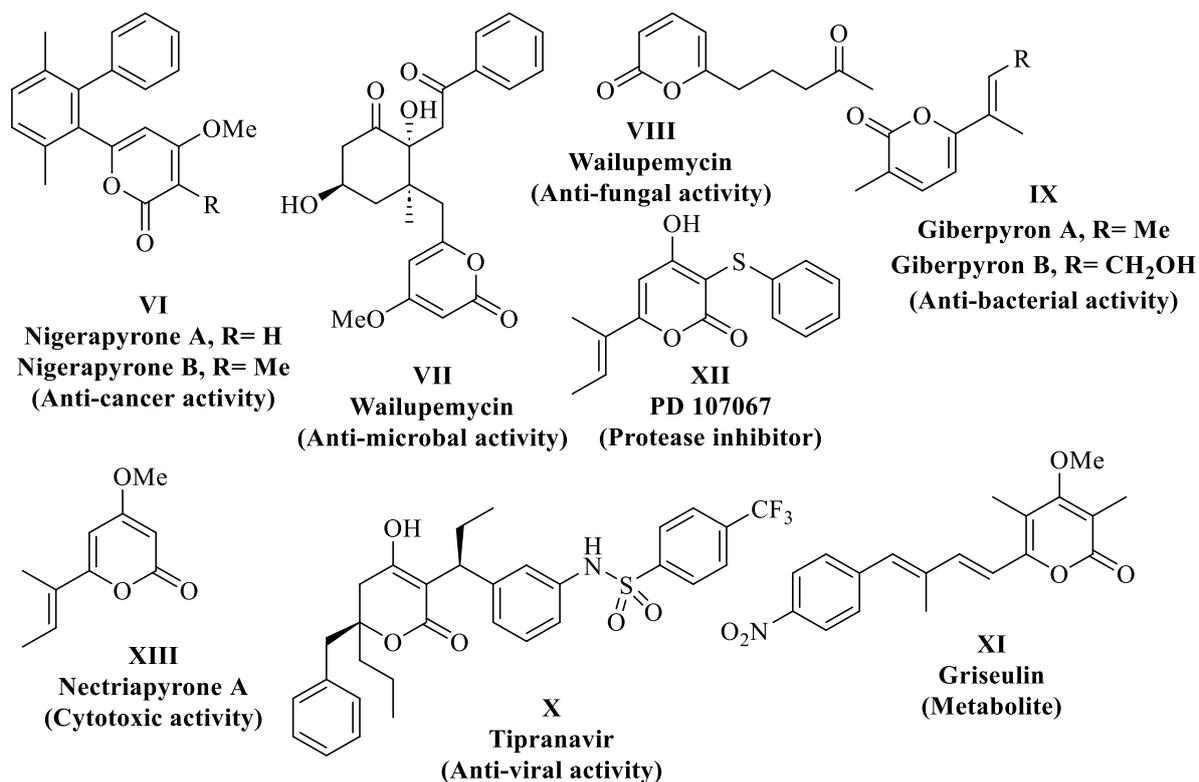


Рис. 3. Различные примеры производных 2H-пиран-2-онов

Если говорить о реакционной способности, то синтетический потенциал производных 2H-пиран-2-онов и по сей день является объектом современных исследований, что подчёркивает важность данного класса. Производные 2H-пиран-2-онов выступают в качестве высоко реакционноспособных акцепторов Михаэля, что позволяет использовать их в качестве исходных соединений для синтеза более сложных структур и других гетероциклических соединений в ходе взаимодействия с C, N, O, S- нуклеофилами. Функционализированные 2H-пиран-2-оны содер-

жат в своей структуре три электрофильных центра, отличающихся друг от друга своей реакционной способностью, что расширяет границы применимости данного класса соединений для синтеза новых структур с возможностью надстройки и регуляции необходимых свойств [1].

К примеру, 2*H*-пиран-2-оны и его производные используются в синтезе халконов, являющихся важными молекулами-лигандами, используемыми для синтеза комплексов с желаемыми свойствами [11]. Также хочется отметить, что наличие α,β -ненасыщенного кетонного фрагмента в халконах является общей и необходимой частью структуры, обнаруженной во многих соединениях, обладающих биологической активностью [12]. Было обнаружено, что различные производные халконов природного или синтетического происхождения обладают биологической активностью, в том числе и противомикробной [13]. К примеру, синтезированный группой ученых 3-ацетил-6-метил-2*H*-пиран-2,4-(3*H*)-дион (DNA) и его производные продемонстрировали многообещающую терапевтическую эффективность для лечения заболеваний благодаря возможностям структурных модификаций полученного 3-ацетил-6-метил-2*H*-пиран-2,4-(3*H*)-диона [11].

Также в одном из исследований некоторых азодиспергированных красителей, полученных в ходе реакции азосочетания с использованием в качестве нуклеофильного партнера TAL (лактон триуксусной кислоты) и DHTAL (лактон дигидротриуксусной кислоты) [14] было установлено, что синтезированные красители существуют в равновесии в виде смеси двух таутомерных азо- и гидразоформ, среди которых азоформа является основной. Кроме того, были проведены исследования по измерению антибактериальной активности, согласно которым синтезированные красители при низкой концентрации проявили такую же активность против *E. coli* и *S. aureus*, что и контрольный антибиотик, а штаммы *P. aeruginosa* были более чувствительны к синтезированным красителям в сравнении с контрольным антибиотиком.

Также при исследовании реакционной способности производного 2*H*-пиран-2,4-диона по отношению к первичным аминам (пропиламину и *n*-толуидину) и вторичным аминам (морфолину и пиперидину) было обнаружено образование соответствующих β -енамино-2*H*-пиран-2,4-дионов, в случае первичных аминов, и образование соответствующих четвертичных аммониевых солей морфолина и пиперидина [15]. При исследовании биологической активности против *S. aureus* было установлено, что зоны ингибирования для полученных соединений лежат в диапазоне 18-22 мм, что является более высокими показателями в сравнении со стрептомицином (16 мм) и неомицином (13 мм). Также полученные соединения продемонстрировали практически в два раза большую противогрибковую активность против *C. albicans* по сравнению с некоторыми традиционными лекарствами, такими как неомицин и стрептомицин.

Значительной проблемой в здравоохранении является наличие биопленок, которые представляют собой сложные микробные сообщества, усиливающие патогенез опасных для жизни инфекций. В одной из работ была представлена разработка, а также синтез нового класса антибиопленочных агентов путем объединения 2-амино-1,3,4-тиадиазолов с несколькими фармакологически активными гетероциклами, включая хинолины, (*E*)-4-(проп-1-ен-1-ил)фенолы, 1-фенилэтан-1-олы, 2*H*-пиран-2-оны и тиазолидины [16]. Соединения показали многообещающую антибиопленочную и противовирусную активность против *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Библиографический список

1. Pratap R., Ram V.J. 2*H*-Pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles // Tetrahedron. 2017. №18. С. 2529–2590.
2. McGlacken G.P., Fairlamb I.J.S. 2-Pyrone natural products and mimetics: isolation, characterisation and biological activity // Natural Product Reports. 2005. №3. С. 369–385.

3. Kobayashi S., Tsuchiya K., Kurokawa T., Nakagawa T., Shimada N., Iitaka Y. Pironetin, a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp. NK10958 II. Structural elucidation // *The Journal of antibiotics*. 1994. №6. C. 703–707.
4. Tsuchiya K., Kobayashi S., Nishikiori T., Nakagawa T., Tatsuta K. Epopromycins, novel cell wall synthesis inhibitors of plant protoplast produced by *Streptomyces* sp. NK04000 // *The Journal of antibiotics*. 1997. №3. C. 261–263.
5. Suzuki K., Kuwahara A., Yoshida H., Fujita S., Nishikiori T., Nakagawa T. NF00659A1, A2, A3, B1 and B2, Novel Antitumor Antibiotics Produced by *Aspergillus* sp. NF 00659 I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Activities // *The Journal of antibiotics*. 1997. №4. C. 314–317.
6. Kondoh M., Usui T., Kobayashi S., Tsuchiya K., Nishikawa K., Nishikiori T., Mayumi T., Osada H. Cell cycle arrest and antitumor activity of pironetin and its derivatives // *Cancer letters*. 1998. №1. C. 29–32.
7. Barrero A.F., Oltra J.E., Herrador M.M., Cabrera E., Sanchez J.F., Quílez J.F., Rojas F.J., Reyes J.F. Gibepyrone: α -pyrone from *Gibberella fujikuroi* // *Tetrahedron*. 1993. №1. C. 141–150.
8. Parker S.R., Cutler H.G., Jacyno J.M., Hill R.A. Biological activity of 6-pentyl-2 H-pyran-2-one and its analogs // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1997. №7. C. 2774–2776.
9. Marrison L.R., Dickinson J.M., Fairlamb I.J.S. Suzuki cross-coupling approaches to the synthesis of bioactive 3-substituted and 5-substituted-4-methoxy-6-methyl-2-pyrone // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. №16. C. 2667–2671.
10. Ahmad T., Rasheed T., Hussain M., Rizwan K. Emergence of 2-Pyrone and Its Derivatives, from Synthesis to Biological Perspective: An Overview and Current Status // *Topics in Current Chemistry*. 2021. №6. C. 38.
11. Ko H., Tsao L., Yu K., Liu C., Wang J., Lin C. Synthesis of chalcone and their derivatives as antimicrobial agents // *Bioorg Med Chem*. 2005. C. 433.
12. Prasad Y.R., Rao A.L., Rambabu R. Synthesis and antimicrobial activity of some chalcone derivatives // *Journal of Chemistry*. 2008. №3. C. 461–466.
13. Won S.-J., Liu C.-T., Tsao L.-T., Weng J.-R., Ko H.-H., Wang J.-P., Lin C.-N. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents // *European journal of medicinal chemistry*. 2005. №1. C. 103–112.
14. Mohamed-Smati S.B., Faraj F.L., Becheker I., Berredjem H., Le Bideau F., Hamdi M., Dumas F., Rachedi Y. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new azo dyes derived from 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one and its dihydro derivative // *Dyes and Pigments*. 2021. C. 109073.
15. Boraie A.T., Soliman S.M., Haukka M., Barakat A., Sarhan A.A. β -Enaminones and organic salts from 3-benzoyl-4-hydroxy-6-phenyl-2H-pyran-2-one: Synthesis, X-ray crystal structural studies and antimicrobial activity // *Journal of Molecular Structure*. 2025. C. 139549.
16. Saravanan K., Venugopal S., Murugesan R., Ramasamy M. Anti-Biofilm and Anti-Virulence Potential of 2-Amino-1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives // *ChemistrySelect*. 2024. №14. C. e202400379.

Об авторах

Рябов Егор Сергеевич

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
ryabov@psu.ru

Цыкова Елена Владимировна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
tsykova.elena@mail.ru

Гейн Владимир Сергеевич
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
vovagein@gmail.com

About the authors

Egor S. Ryabov
Student, Perm State University,
15, Bukirevast., Perm, 614068, Russia
ryabov@psu.ru

Elena V. Tsykova
Student, Perm State University,
15, Bukirevast., Perm, 614068, Russia
tsykova.elena@mail.ru

Vladimir S. Gein
Student, Perm State University,
15, Bukirevast., Perm, 614068, Russia
vovagein@gmail.com

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 3,5-ДИАРИЛ(ГЕТАРИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ 2,6-ДИЦИАНОАНИЛИНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИЙ ЦИКЛИЗАЦИИ (МИКРООБЗОР)

Солдатова С.Д.¹, Шкляева Е.В.¹, Бакиев А.Н.^{1,2}

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

²Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

В настоящей работе описаны различные подходы к синтезу диарилзамещённых 2-аминобензол-1,3-дикарбонитрилов, чаще называемые в химической литературе как 2,6-дицианоанилины.

Ключевые слова: халконы, малондинитрил, анилин, циклизация.

METHODS OF SYNTHESIS OF 3,5-DIARYL(HETARYL)SUBSTITUTED 2,6-DICYANOANILINES VIA CYCLIZATION REACTIONS (MICROREVIEW)

S.D. Soldatova¹, E.V. Shklyayev¹, A.N. Bakiev^{1,2}

¹Perm State University, Perm Russia

²Institute of Technical Chemistry, Ural Branch of RAS, Perm., Russia

The presented work describes various synthetic routes towards preparation of 3,5-diarylsubstituted 2-aminobenzene-1,3-dicarbonitliles, more commonly named in chemical literature as 2,6-dicyanoanilines.

Key words: chalcones, malononitrile, aniline, cyclization.

Целенаправленный синтез высоко функционализированного бензольного каркаса является важной и одновременно сложной задачей для химиков синтетиков [1]. Среди полифункциональных ароматических соединений замещенные 2,6-дицианоанилины привлекает значительное внимание, что связано с широкой областью применения в химии и текстильной промышленности [2]. Соединения, включающие в свою структуру 2,6-дицианоанилиновый фрагмент, часто обладают важными биологически активными свойствами [3], кроме того они находят применение в области создания оптического оборудования [4], красителей [5], полимеров [6], светодиодов [7], поскольку 2,6-дицианоанилиновый фрагмент включает в систему сильные электроноакцепторные циано-группы. Известно, что дицианоанилины служат каркасом для конструирования гетероциклов, таких как индолы [8], хиναзолины [9], флуореноны [10], индазолы и [11], имины [9]. В связи с этим разработка новых синтетических подходов к получению замещенных 2,6-дицианоанилинов вызывает неослабевающий интерес. Известно, что соединения такой структуры можно получать замещением атомов хлора в 2,6-дихлоранилине действием CuCN (Схема 1) [12]. J. Griffiths *et al.* предложили постепенное превращение 2,6-дихлорианилина в целевой 2,6-дицианоанилин через стадию образования диазосоединения [13] (схема 1).

Запатентовано [14] превращение 2,6-диметиланилина в целевой 2,6-дицианоанилин, используя реактор, позволяющий продувать в течение короткого промежутка времени (1.5-10 сек.) смесь аммиака, кислорода и 2,6-диметиланилина при 470⁰С над катализатором, представляющим собой смесь оксидов ванадия, сурьмы, калия, бария и алюминия (схема 1). Исследовано превращение 2-нитроизофталевой кислоты в 2,6-дицианоанилин (схема 1) [15].

Тем не менее, большая часть методов получения замещенных 2,6-дицианоанилинов основана на использовании процессов циклизации как конечной стадии.

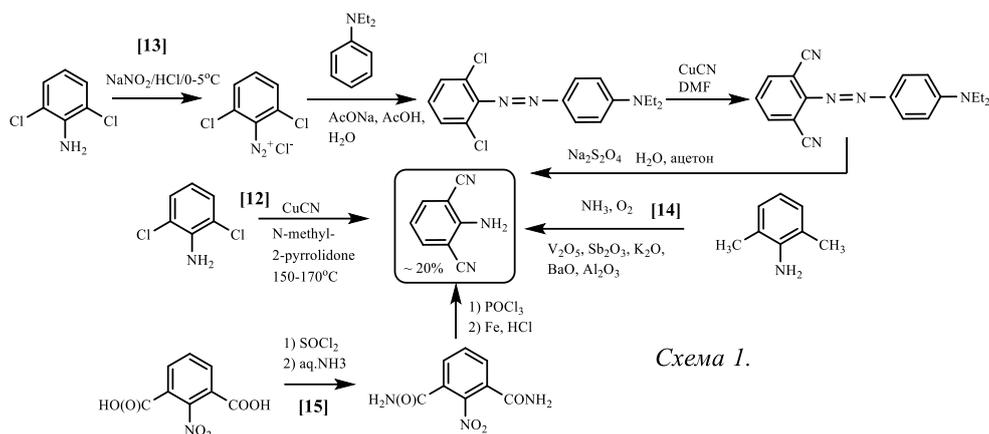


Схема 1.

Халконы в синтезе замещенных 2,6-дицианоанилинов. Популярным исходным соединением для получения замещенных 2,6-дицианоанилинов через процесс циклизации служат симметричные и несимметричные халконы. Классическим условием выполнения этой циклизации обычно служит кипячение в этаноле с использованием основных катализаторов, чаще всего - пиперидина или морфолина. Выходы целевых продуктов этих реакций обычно не очень высоки, поэтому исследователями, занимающимися такими превращениями, тестируются различные условия проведения реакций, чаще всего это использование микроволнового излучения, а также замена растворителя или его отсутствие. Так, K.L. Ameta *et al.* [16] выполнили сравнительное исследование синтеза 3,5-диарилзамещенных 2,6-дицианоанилинов конденсацией халконов с избытком малондинитрила в традиционных условиях и при использовании микроволнового излучения. Авторами показано, что выходы продуктов реакции при использовании микроволнового излучения резко увеличиваются (схема 2).

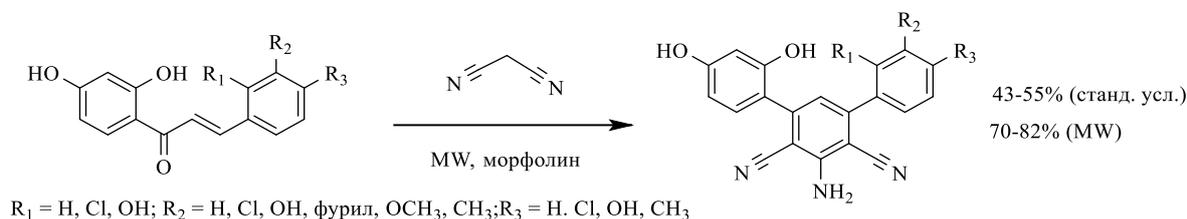


Схема 2

В работе [17] выполнено сравнительное исследование такого превращения, когда оно выполняется в стандартных условиях и когда реагенты предварительно наносятся на силикагель, а затем полученная реакционная масса подвергается действию микроволнового излучения (схема 3).

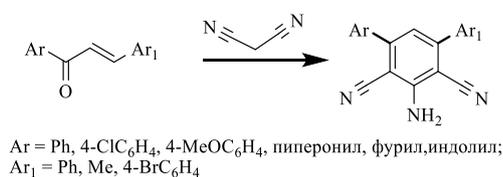


Схема 3

Условия, выход:

- 1) пиперидин/морфолин, EtOH, 8-10 ч, 44-52%;
- 2) пиперидин/морфолин, нейтральная Al_2O_3 , MW, 6-8 мин, 59-65%;
- 3) пиперидин/морфолин (1 экв.), основной Al_2O_3 , MW, 3-5 мин, 76-85%;
- 4) пиперидин/морфолин (кат.), основной Al_2O_3 , MW, 2.6-4.6 мин, 77-86%

В качестве катализаторов циклизации халконов с малондинитрилом используются также ионные жидкости, например, гуанидиновые - GIL 1-7 (рис. 1) [18]. Реакции проводили при 60°C в течение 4-10 ч; выходы составляли 32-89%. Наивысшие выходы целевых соединений были получены при использовании GIL-1 и классического халкона - 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она (89%).

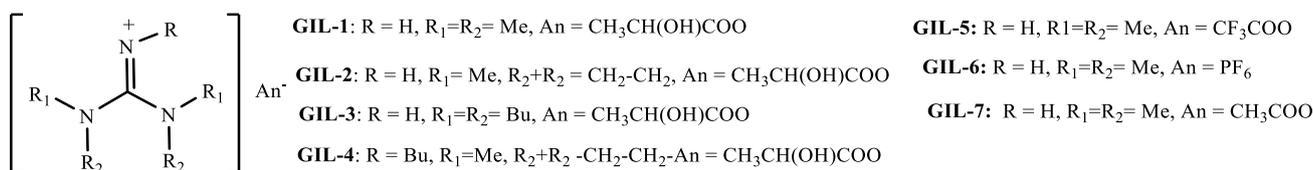


Рис. 1

Найдено, что взаимодействие халконов с бензиденмалонитрилом (схема 4) [19]. при комнатной температуре приводит к получению практически эквимолекулярных смесей дицианогексанолов и дицианоанилинов (~25–35%). Использование микроволнового излучения существенно увеличивает выход и уменьшает время реакции (7–12 мин.).

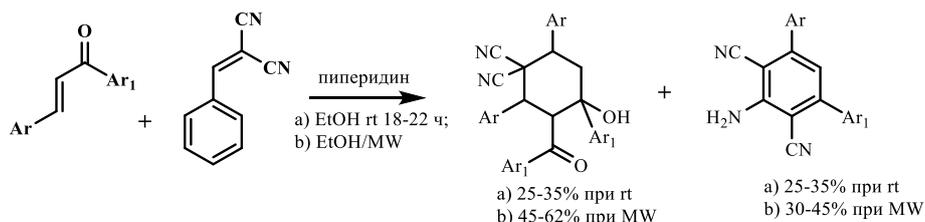


Схема 4

β-Ненасыщенные имины в синтезе замещенных 2,6-дицианоанилинов. W. Chen и X.Y. Lu [20] синтезировали полизамещенные 2,6-дицианоанилины взаимодействием N-тозил-1-аза-1,3-диенов (1 экв.) и малондинитрила (2,2 экв.) в тетрагидрофуране в мягких условиях (схема 5). Исследовано влияние различных основных катализаторов (поташ, карбонат цезия, триэтиламин, DBU, DABCO), растворителей (CH₂Cl₂, CHCl₃, толуол, этанол, ТГФ, ацетонитрил), отсутствия растворителя и длительности процесса (24 ч, 10 мин.). Самый высокий выход целевого продукта (89%) получен для системы - DBU, ТГФ, 10 мин. Наиболее низкий выход зафиксирован при проведении реакции в отсутствие растворителя.

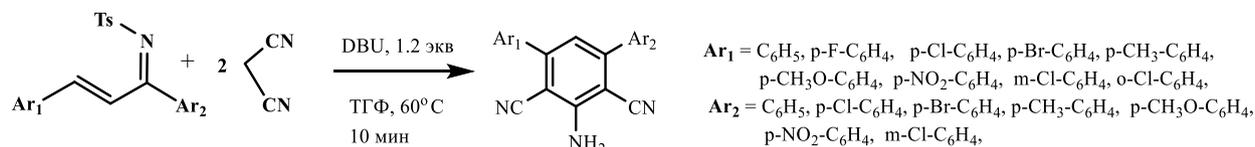


Схема 5

Использование трехкомпонентного синтеза с использованием аддуктов карбонильных соединений и малондинитрила. Исследовано [21] получение 3,5-диарил(гетерил)-2,6-дицианоанилинов с использованием аддуктов малонитрила с соответствующими ароматическими альдегидами и метиларил(гетерил)кетонами; выполнено сравнение двух подходов (схема 6). В первом случае во взаимодействие введены аддукт кетона, альдегид и с малондинитрилом (путь 1); во втором случае в реакцию введены как аддукт альдегида, так и аддукт кетона без участия малонитрила (путь 2). Авторы считают, что второй тип проведения реакции более удобен, так как он исключает часть побочных реакций, например, реакцию Канниццаро.

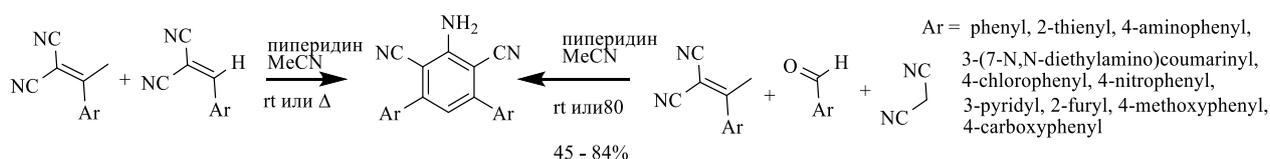


Схема 6

В ходе исследования были оптимизированы условия получения 3,5-диарил/гетарил-2,6-

дицианоанилинов с использованием пути 2. Наибольший выход целевого продукта достигнут при использовании одного эквивалента пиперидина, ацетонитрила и комнатной температуры. Модельный синтез, в котором участвовали производные метил(тиофен-2-ил)кетона и тиофен-2-карбальдегида был завершён в течение 10 мин.

Пиперидин и морфолин – это наиболее часто применяемые катализаторы этих процессов. Однако встречаются и другие основания, например, хитозан. В работе [22] при взаимодействии аддуктов бензальдегида и ацетофенона с малонитрилом с высоким выходом получен соответствующий 3,5-дифенил-2,6-дицианоанилин, катализатором служил хитозан.

Использование многокомпонентного синтеза с участием альдегидов, кетонов и малонитрила. С использованием этого метода получены флуоресцентные сенсоры на основе 3-амино-5-(2-оксо-2H-хромен-4-ил)бифенил-2,4-дикарбонитрилов (схема 7); в реакции участвовали замещенные 4-формилкумарины, ацетофеноны и малонитрил [23].

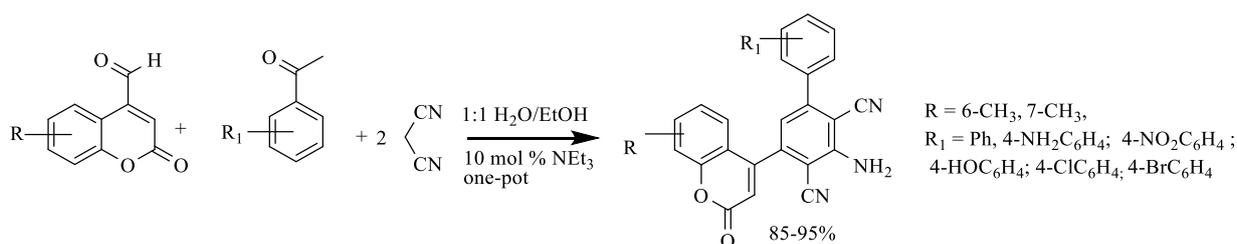


Схема 7

В работе [24] разработан метод синтеза, соответствующий принципам «зеленой» химии. Авторы считают, что соответствующие халконы образуются *in situ* и, взаимодействуя с двумя эквивалентами малонитрила в присутствии K_2CO_3 или $KHCO_3$, образуют симметричные и несимметричные 3,5-диарил-2,6-дицианоанилины с выходом ~70% (схема 8).

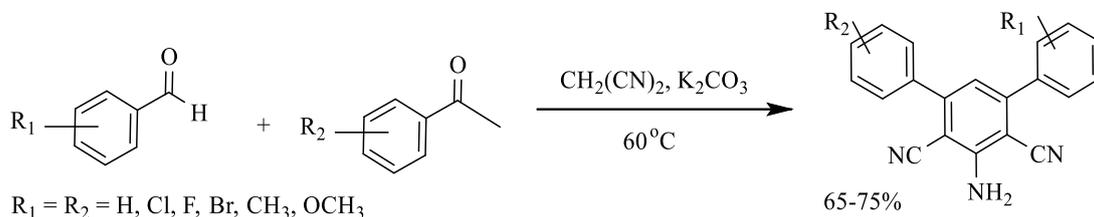


Схема 8

В работе [25] описано использование многокомпонентной домино-реакции арилкетон-ов, альдегидов и малонитрила, катализируемое органическим основанием – этилендиамином. Авторами найдено, что основным продуктом реакции (~40%) является полизамещённый 1-аминоциклогекса-1,3-диен, а соответствующие 3,5-диарил-2,6-дицианоанилины образуются в этих условиях как минорные продукты (~20%), что показано на примере взаимодействия ацетофенона и бензальдегида (схема 9). Добавление в реакционную массу уксусной кислоты полностью подавляет образование 3,5-дизамещенных 2,6-дицианоанилинов.

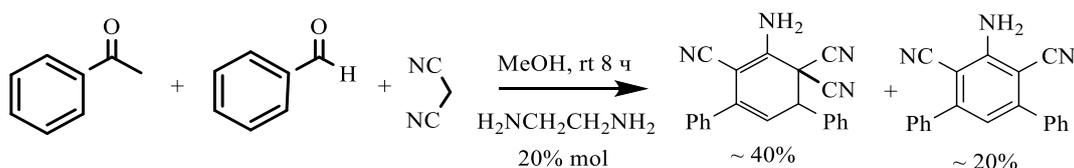


Схема 9

Использование замещенных нитростиролов. Новый простой метод получения 3-арил-2,6-дициано-5-метиланилинов описан в работе М. Adib *et al.*[26, 27]. Целевые соединения получены с высокими выходами взаимодействием 2-нитростиролов с избытком малонитрила в присутствии Na_2CO_3 в этаноле, при комнатной температуре (схема 10). В работе предлагается возможный механизм реакции.

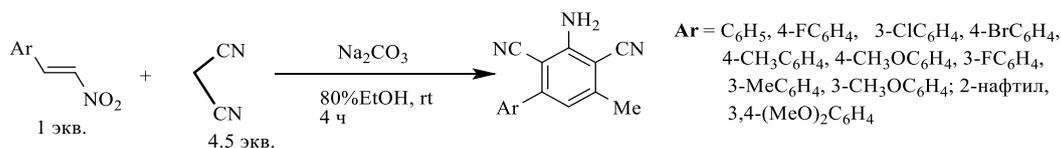


Схема 10

Авторами работы [28] нитростирены использованы в трехкомпонентном синтезе с участием ароматических альдегидов и малонитрила; в качестве катализаторов исследованы как неорганические (поташ, гидрокарбонат натрия, ацетат натрия), так и органические основания (4-N,N-диметиоаминопиридин (DMAP), триэтиламин, пиперидин). Реакция выполнялась при кипячении в выбранном растворителе. Наилучшие результаты получены при использовании этанола и DMAP, наиболее оптимальное время кипячения - один час (схема 11).

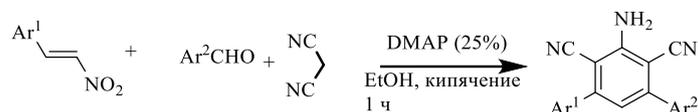


Схема 11

В работе [27] эта реакция исследована более подробно; в качестве катализатора был выбран пирролидин. В обоих случаях использован одnoreакторный (one-pot) синтез.

Использование псевдо-многокомпонентного синтеза с участием арилиденмалонитрилов и малонитрила. Описан метод синтеза некоторых замещенных 2,6-дицианоанилинов, заключающийся во взаимодействии арилиденмалонитрилов с избытком малонитрила в присутствии NaOH в этаноле при комнатной температуре (схема 11) [29]. Метод очень прост в исполнении, при этом, как указывают авторы, целевые соединения являются единственными продуктами этой реакции и образуются в кристаллической форме.

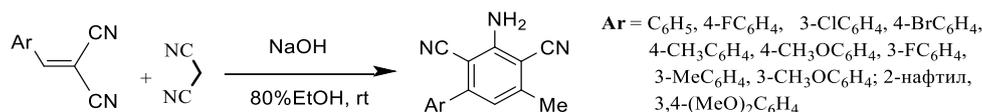


Схема 11

Конденсации дицианометилденных производных метилкетонов с бензиламинами. Разработан эффективный и простой с точки зрения выполнения метод синтеза полизамещенных производных 2,6-дицианоанилина взаимодействием фенилэтилиденмалонитрилов с бензиламинами, катализируемой йодом; условия реакции - комнатная температура, смесь ацетонитрил-вода (5:1), отсутствие дополнительного основания (схема 12) [30].

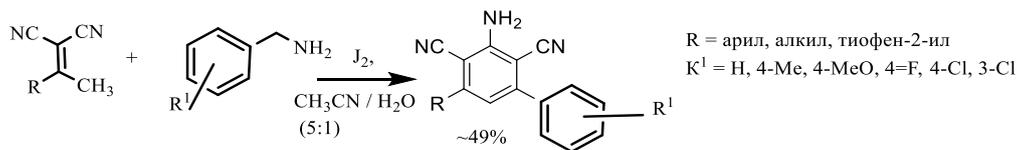


Схема 12

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Xi C., Chen C., Lin J., Hong X. Pd-Catalyzed One-Pot Multicomponent Coupling Reaction for the Highly Regioselective Synthesis of Polysubstituted Benzenes // *Organic Letters*. 2005. Vol. 7, no 2. P. 347–349.
2. Muller T.J.J., Bunz U.H.F. *Functional Organic Materials, Synthesis, Strategies, and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim. Germany. 2007. 592 p.
3. Singh F.V., Parihar A., Chaurasia S., Singh A.B., Singh. S.P., Tamrakar A.K., Srivastava A.K., Goel A. 5,6-Diarylanthranilo-1,3-dinitriles as a new class of antihyperglycemic agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009. Vol. 19. P. 2158–2161.
4. Cardozo T.M., Nascimento M.A.C. New class of molecules predicted to exhibit non-linear optical properties // *Journal of Materials Science*. 2005. Vol. 40. P. 3549–3551.
5. Yi. C., Blum C., Liu S.-X., Ran. Y.-F., Frei G., Neels A., Stoeckli-Evans H., Calzaferrri G., Leutwyler S., Decurtins S. A Layered Red-Emitting Chromophoric Organic Salt // *Crystal Growth & Design*. 2008. Vol. 8. P. 3004–3009.
6. Chernikhov A.Y., Yakovlev M.N., Rogov N.S., Petrova A.P., Martirosov E.B., Gul V.E. Heat resistant moulding compsns – comprises filler and cyano or acetylenic contg // *Cpd. De.*, 1980. Pat. DE2907195 A1.
7. Ochi T., Yamaguchi Y., Kobayashi S., Wakamiya T., Matsubara Y., Yoshida Z., Rod-shaped Oligophenyleneethynylenes Modified by Donor and Acceptor Groups in a Block Manner: Synthesis and Light-emitting Characteristics // *Chemistry Letters*. 2007. Vol. 36. P. 794–795.
8. Maitraie D., Reddy G.V., Rao V. V. V. N. S. R., Ravikanth S., Narsaiah B., Rao P.S., Ravikumar K., Sridhar B. Regioselective cyclization of unsymmetrical dicyanoanilines to novel 2,3-bifunctionalised indole regioisomers and their use in the synthesis of 4,5-dihydro[1,3]oxazino[5,4-b]indole-6-carbonitriles // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61. P. 3999–4008.
9. Maitraie D., Yakaiah B., Regioselective addition of Grignard reagents to 2,6-dicyanoanilines and cyclization to new quinazoline derivatives under thermal/microwave irradiation conditions // *Journal of Fluorine Chemistry*, 2006. Vol. 127. P. 351–359.
10. Yu Z., Velasco D. A short route to multiply substituted fluorenones // *Tetrahedron Letters*. 1999. Vol. 40, no 16. P. 3229–3232.
11. Yakaiah T., Lingaiah B.P.V., Narsaiah B., Shireesha B., Ashok Kumar B., Gururaj S., Parthasarathy T., Sridhar B. Synthesis and structure–activity relationships of novel pyrimido[1,2-b]indazoles as potential anticancer agents against A-549 cell lines // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007. Vol. 17. P. 3445–3453.
12. Jiang J., Lai Y.H. Evidence for homo-conjugation between two revolving 14π -electron systems in 10b-methyl-10c-[2-(10b,10c-dimethyl-10b,10c-dihdropyrenyl)]-10b,10c-dihdropyrene // *Journal of the American Chemical Society*. 2003. Vol. 125, no 47. P. 14296–14297.
13. Griffiths J., Lockwood M., Roozpeikar B. Orientation effects in the benzene chromophore bearing one donor and two acceptor groups. Electronic absorption spectra of the dicyanoanilines // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1977. Vol. 12. P. 1608–1610.
14. Grund C., Glas G., Guenther P., Reichelt H., Becker R., Lange A., Friedrich K. Preparation of substituted dicyanobenzenes // *De.*, 1994., Pat. 4404589 A1.
15. Oshima J., Yoshihara T., Tobita S. Water-induced fluorescence quenching of mono- and dicyanoanilines // *Chemical Physics Letters*. 2006. Vol. 423. P. 306–307.
16. Ameta K.L., Rathore N.S., Kumar B. Synthesis of some novel chalcones and their facile one-pot conversion to 2-aminobenzene-1, 3-dicarbonitriles using malononitrile // *Analele Universitatii Bucuresti Chimie*. 2011, Vol. 20, no 1. P. 15–24.
17. Kidwai M., Saxena S., Rastogi S. A facile synthesis of 2-aminobenzene-1,3-dicarbonitrile // *Indian Journal of Chemistry*. 2004. Vol. 43B. P. 2423–2426.
18. Xin X., Wang Y., Xu W., Lin Y., Duan H., Dong D. A facile and efficient one-pot synthesis of polysubstituted benzenes in guanidinium ionic liquids // *Green Chemistry*. 2010. Vol. 12. P. 893–898.

19. Laskar D.D., Prajapati D., Sandhu J.S. A rapid one-pot synthesis of 2,4,6-triaryl-3-aryl-4-hydroxy-1,1-cyclohexanedicarbonitriles and 2-aminoisophthalonitriles under microwave activation // *Indian Journal of Chemistry*. 2003. Vol. 42B. P. 135–139.
20. Chen W., Lu X.Y. Efficient method for the synthesis of polysubstituted 2,6-dicyanoanilines by one-pot three-component tandem reaction of malononitrile with α,β -unsaturated imines // *Chemistry Papers*. 2015. Vol. 69, no 7. P. 1016–1020.
21. Yalçın E., Kutlu C.Y., Korkmaz V., Şahin E., Seferoğlu Z. 2,6-Dicyanoaniline based donor-acceptor compounds: the facile synthesis of fluorescent 3,5-diaryl/hetaryl-2,6-dicyanoanilines // *ARKIVOC*. 2015. Vol. v. P. 202–218.
22. Al-Matar H.M., Khalil K.D., Meier H., Kolshorn H., Elnagdi M.H. Chitosan as heterogeneous catalyst in Michael additions: the reaction of cinnamonnitriles with active methylene moieties and phenols // *Arkivoc*. 2008. Vol. 16. P. 288–301.
23. Kulkarni R.C., Samundeeswari S., Shaikh F., Naik N.S., Madar J. M., Shastri L.A., Sunagar V.A. Synthesis of naked-eye detectable fluorescent 2H-chromen-2-one 2,6-dicyanoanilines: effect of substituents and pH on its luminous behavior // *Journal of Fluorescence*. 2017. Vol. 27, no 5. P. 1613–1619.
24. Shaterian H.R., Honarmand M., Oveisi A.R. Multicomponent synthesis of 3,5-diaryl-2,6-dicyanoanilines under thermal solvent-free conditions // *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*. 2010. Vol. 141. P. 557–560.
25. Wang J. Li Q., Qi C., Liu Y., Ge Z., Li R. Primary 1,2-diamine catalysis III: an unexpected domino reaction for the synthesis of multisubstituted cyclohexa-1,3-dienamines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2010. Vol. 8, no 19. P. 4240–4242.
26. Adib M., Mohammadi B., Ansari S., Bijanzadeh H., Zhu L.-G. A novel synthesis of 3-aryl-2,6-dicyano-5-methylanilines via reaction between nitrostyrenes and malononitrile // *Synthesis*. 2010. Vol. 9. P. 1526–1530.
27. Plass F., Bönisch S., Held F., Ullrich T., Fischer F.E., Guryev A., Görling A., Kahnt A., Tsogoeva S.B. Controlling and fine-tuning charge-transfer emission in 2,6-dicyanoaniline multichromophores prepared through domino reactions: entry to a potentially new class of OLEDs // *The Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. 86, no 9. P. 6111–6125.
28. Bhattacharjee S., Khan A. T. One-pot three component synthesis of 3, 5-disubstituted 2, 6-dicyanoaniline derivatives using 4-dimethylaminopyridine (DMAP) as a catalyst // *Tetrahedron Letters*. 2016. Vol. 57, no 27–28. P.2994–2997.
29. Mohammadi B., Kazemi H., Shafiey M. Simple pseudo-multicomponent synthesis of 2,6-dicyanoaniline derivatives via reaction between arylidenemalononitriles and malononitrile *Monatshefte für Chemie // Chemical Monthly*. 2014. Vol. 145. P. 1649–1654.
30. Sarkar P., Mukhopadhyay C. Base-Free I₂ – Catalyzed Robust Synthesis of Multi-Functionalized Aniline Scaffolds through Mild and Operationally Simple One-Pot Domino Protocol // *ChemistrySelect*. 2022. Vol. 7. P. e202201379.

Об авторах

Солдатова София Денисовна

магистрант, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
sofiasoldatova0@gmail.com

Шкляева Елена Викторовна

канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
shkelvik@gmail.com

Бакиев Артур Наилевич
канд. хим. наук, старший преподаватель,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Институт технической химии УрО РАН,
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3
artur.bakiev_91@mail.ru

About the authors

Sofia D. Soldatova
Master's Degree Student,
Perm State University, 15, Bukirev st., Perm, 614068, Russia
sofiasoldatova0@gmail.com

Elena V. Shklyaeв
Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukirev st., Perm, 614068, Russia
shkelvik@gmail.com

Artur N. Bakiev
Candidate of chemical sciences, Assistant Professor,
Perm State University, 15, Bukirev st., Perm, 614068, Russia,
Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences,
3, Korolev st., Perm, 614990, Russia
artur.bakiev_91@mail.ru

ЦИКЛИЗАЦИЯ НАЗАРОВА

Соснин А.А.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Настоящий обзор освещает недавние достижения в области асимметрических реакций Назарова и связанных с ними процессов, включая разработку новых катализаторов и методик для стереоселективного синтеза сложных хиральных соединений.

Ключевые слова: циклизация Назарова, кислота Льюиса, циклизация.

NAZAROV'S CYCLIZATION

A.A. Sosnin

Perm State National Research University, Perm, Russia

This review highlights recent advances in asymmetric Nazarov reactions and related processes, including the development of new catalysts and methodologies for the stereoselective synthesis of complex chiral compounds.

Keywords: Nazarov cyclization, Lewis acid, cyclization.

В 2020 году Ширинян и Ядыков опубликовали обзор, посвященный последним достижениям в области прерванной реакции Назарова, однако в нем отсутствовали ссылки на асимметрические работы после 2017 года [1]. В 2021 году Шен и Гао рассмотрели специальную область циклизации алкинов по Назарову с использованием металлокарбенов. В том же году Ши, Лю и Чжан опубликовали обзор под названием «Достижения в области органокаталитических асимметрических реакций винилиндолов: широкий доступ к энантиобогащенным производным индола», в котором описано три работы о циклизации по Назарову после 2017 года [2].

В 2022 году Гао и соавторы исследовали различные типы хиральных сульфоксидных вспомогательных веществ, такие как производное циклогексена **1**, в аналогичных условиях реакции [3]. В присутствии 1,1 эквивалента кислоты Льюиса и растворителя ДХЭ этот субстрат при 0 °С давал исключительно хиральный бициклический транс-продукт **2** с выходом 75% (схема 1). В некоторых редких случаях реакция Назарова может быть вызвана ультрафиолетовым облучением [5].

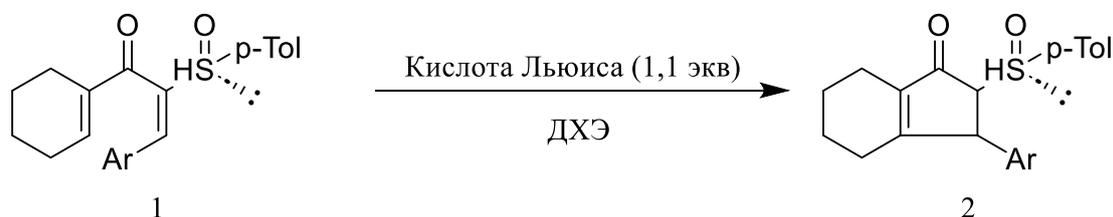


Схема 1

В 2019 году Ямада и соавторы исследовали новый тип переноса хиральности в декарбоксилирующей реакции Назарова хиральных циклических енолкарбонатов **3**, катализируемой всего 10 мол.% $B(C_6F_5)_3$ (схема 2) [6]. Процесс протекал при температуре $-40\text{ }^\circ\text{C}$ в *трет*-бутилбензоле, приводя к получению хиральных циклопентенонов **4** от хороших до отличных выходов (65–99%) и высокой энантиомерной чистотой (82–99%).

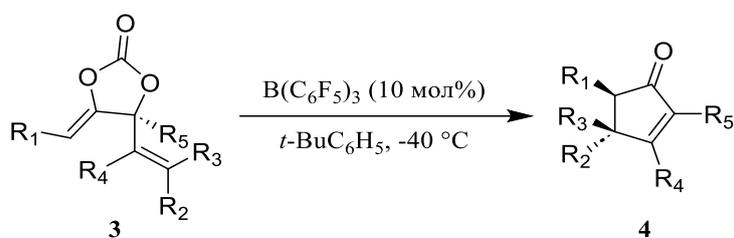


Схема 2

В 2020 году эти же авторы разработали термическую версию той же методики (схема 3) [7].

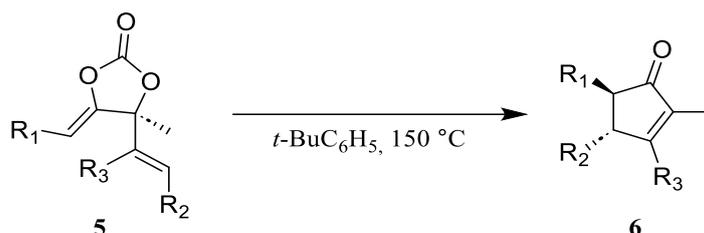


Схема 3

В 2022 году Каррейра и Амберг сообщили о первом полном синтезе (+)-аберрарона, ключевым этапом которого была катализируемая золотом каскадная циклизация хирального функционализированного алкина **7** [9]. При воздействии на этот субстрат 5 моль.% катализатора Эхаваррена **9** в ДХЭ при $0\text{ }^\circ\text{C}$, с последующим добавлением $(n\text{-Bu})_3\text{SnOMe}$ и нагреванием до $65\text{ }^\circ\text{C}$, получали пентациклический продукт **8** в виде единственного диастереомера с выходом 71% (схема 4).

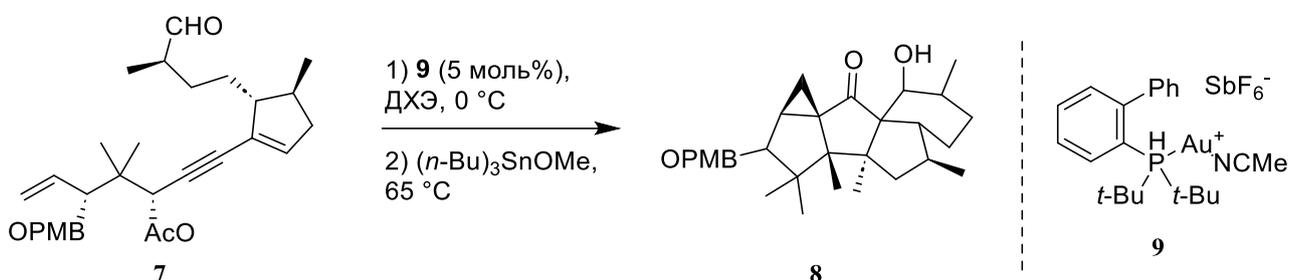


Схема 4

В 2023 году Тиус и соавторы описали асимметричную реакцию Назарова дикетозэфиров **10**, катализируемую родием **12** с получением 2-гидроксициклопентенонов **11** (Схема 6) [10].

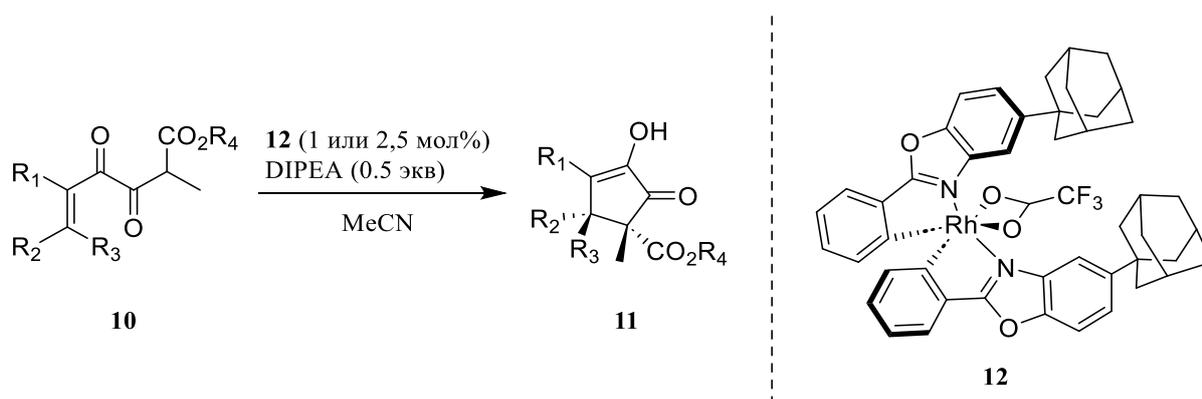


Схема 6

В 2020 году Шомейкер и Фернандес описали стереоконтролируемые домино-реакции аллена-азиридинования, раскрытия кольца и реакции Назарова рацемических ен-алленов, катализируемые родием в присутствии PhIO [11]. Авторы разработали энантиоселективный вариант, проводя реакцию при 50 °С в дихлорметане с добавлением 5 мол.% родиевого катализатора (схема 7). В результате реакции с рацемическим ен-алленом **13** был получен энантиобогащённый α,β -иминоциклопентен в виде почти единственного диастереомера (>90%) с умеренным выходом (47%) (схема 7).

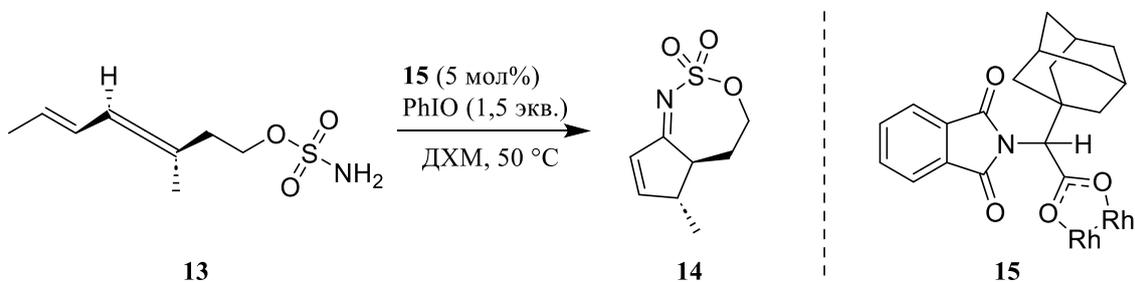


Схема 7

В 2022 году Санз и соавторы раскрыли энантиоселективную реакцию домино-гидроарилирования и циклизации по Назарову алкенинонов **16**, катализируемую золотом **18** [12]. Эта последовательность реакций позволила синтезировать ряд хиральных циклопентенонов **17** с выходами 50–84% (схема 8).

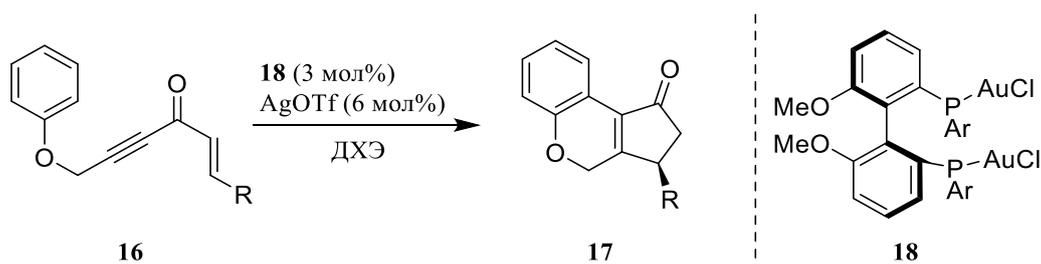


Схема 8

В 2023 году Л.В. Цзянь и соавторы описали первую энантиоселективную домино-реакцию окса-Назарова/Михаэля конъюгированных 1,2-дикетонных **19**, с получением фуран-3-онов **20**, основанную на асимметрическом бинарном кислотном катализе с использованием FeBr_3 и хиральной фосфорной кислоты **21** (схема 9) [13].

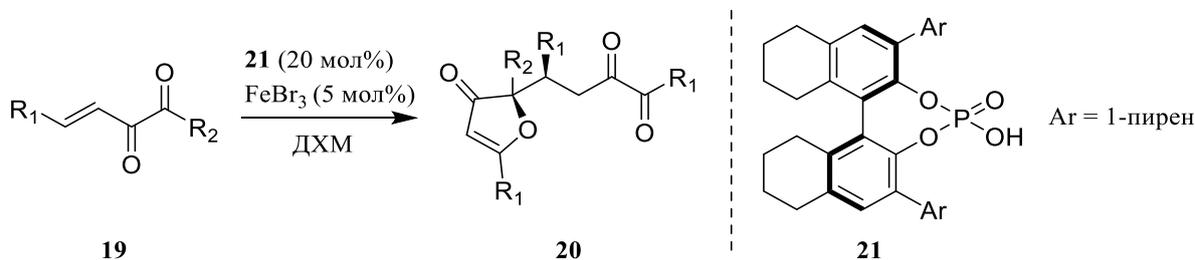


Схема 9

Таким образом, в последние годы наблюдается значительный прогресс в области асимметричных реакций Назарова и связанных с ними процессов. Исследования различных групп показали эффективность новых катализаторов, таких как хиральные сульфоксидные вспомогательные вещества, комплексы родия и золота, а также бинарные кислотные системы. Разви-

тие асимметричных каскадных и домино-реакций, таких как циклизация по Назарову, гидроарилрование и реакции Михаэля, открывает новые перспективы в стереоселективном синтезе и расширяет возможности органической химии в создании функциональных материалов и лекарственных средств.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Yadykov A.V., Shirinian V.Z. Recent advances in the interrupted Nazarov reaction // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – Vol. 362. – N.4. – P. 702–723. [10.1002/adsc.201901001]
2. Tu M.S., Chen K.W., Wu P., Zhang Y.C., Liu X.Q., Shi F. Advances in organocatalytic asymmetric reactions of vinylindoles: Powerful access to enantioenriched indole derivatives // *Org. Chem. Front.* – 2021. – Vol. 8. – N.11. – P. 2643–2672. [10.1039/D0QO01643H]
3. Grenet E., Robidas R., van der Lee A., Legault C.Y., Roig S.X.J. Mechanistic insights into lewis acid-controlled torquoselective Nazarov cyclization of activated dienones bearing a chiral sulfoxide // *Eur. J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 2022. – N.36. – P. e202200828. [10.1002/ejoc.202200828]
4. Salom-Roig X.J., Grenet E., van der Lee A. Doubly switchable diastereodivergent strategy mediated by a chiral sulfoxide to access disubstituted tetrahydrocyclopentapyranone and hexahydrocyclopentapyranol scaffolds via Nazarov cyclization // *Synthesis.* – 2023. – Vol. 55. – N.4. – P. 580–597. [10.1055/a-1983-2140]
5. Que Y., Shao H., He H., Gao S. Total synthesis of farnesin through an excited-state Nazarov reaction // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – Vol. 59. – N.19. – P. 7444–7449. [10.1002/anie.202001350]
6. Komatsuki K., Kozuma A., Saito K., Yamada T. Decarboxylative Nazarov cyclization-based chirality transfer for asymmetric synthesis of 2-cyclopentenones // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – N.17. – P. 6628–6632. [10.1021/acs.orglett.9b02107]
7. Kozuma A., Komatsuki K., Saito K., Yamada T. Thermal decarboxylative Nazarov cyclization of cyclic enol carbonates involving chirality transfer // *Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 49. – N.1. – P. 60–63. [10.1246/cl.190763]
8. Gao J., Rao P., Xu K., Wang S., Wu Y., He C., Ding H. Total synthesis of (–)-rhodomollanol A // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – Vol. 142. – N.10. – P. 4592–4597. [10.1021/jacs.0c00308]
9. Amberg W.M., Carreira E.M. Enantioselective total synthesis of (+)aberrarone // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – Vol. 144. – N.34. – P. 15475–15479. [10.1021/jacs.2c07150]
10. Dickinson C.F., Yap G.P.A., Tius M.A. Anion-accelerated asymmetric Nazarov cyclization: Access to vicinal all-carbon quaternary stereocenters // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21. – N.24. – P. 5014–5020. [10.1039/d3ob00735a]
11. Corbin J.R., Ketelboeter D.R., Fernández I., Schomaker J.M. Biomimetic 2-imino-Nazarov cyclizations via eneallene aziridination // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – Vol. 142. – N.12. – P. 5568–5573. [10.1021/jacs.0c02441]
12. Solas M., Pantiga S.S., Sanz R. Asymmetric gold(I)-catalyzed tandem hydroarylation–Nazarov cyclization: Enantioselective access to cyclopentenones // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2022. – Vol. 61. – N.35. – P. e202207406. [10.1002/anie.202207406]
13. Tian Y., Tang M., Lian C., Song R., Yang D., Lv J. Asymmetric binary acid catalysis: a diastereo- and enantioselective oxa-Nazarov cyclization–Michael addition of conjugated 1,2-diketones // *Org. Chem. Front.* – 2023. – Vol. 10. – N.12. – P. 3039–3044. [10.1039/D3QO00558E]

Об авторе

Соснин Арсений Александрович
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
imayfamiliya172@gmail.com

About the author

Arseniy A. Sosnin
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
imayfamiliya172@gmail.com

НИТРОВАНИЕ 2,3-ДИФЕНИЛТИОФЕНА, ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИНТЕЗИРОВАННЫХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

Старикова Н.Д.^{1,2}, Шкляева Е.В.¹, Бакиев А.Н.^{1,2}

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

²Институт технической химии УрО РАН, г. Пермь, Россия

Исследована реакция нитрования 2,3-дифенилтиофена нитратом меди в уксусном ангидриде, выделены продукты моно- и динитрования – 2-нитро-4,5-дифенилтиофен и 2-нитро-4-(4-нитрофенил)-5-фенилтиофен. Выполнено исследование оптических и электрохимических свойств синтезированных соединений. Оба полученных нитросоединения обладают узкой шириной запрещенной зоны и большими значениями сдвигов Стокса (1.75 и 1.67 эВ, 123 нм и 112 нм, соответственно).

Ключевые слова: тиофен, нитрование, ширина запрещенной зоны, электрохимическое окисление, сдвиг Стокса, УФ поглощение, флуоресценция.

NITRATION OF 2,3-DIPHENYLTHIOPHENE, INVESTIGATION OF OPTICAL AND ELECTROCHEMICAL PROPERTIES OF SYNTHESIZED NITRO COMPOUNDS

N.D. Starikova^{1,2}, E.V. Shklyayeva¹, A.N. Bakiev^{1,2}

¹Perm State University, Perm, Russia

²Institute of Technical Chemistry, Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

The nitration of 2,3-diphenylthiophene with copper nitrate in acetic anhydride was investigated. The products of mono- and dinitration – 2-nitro-4,5-diphenylthiophene and 2-nitro-4-(4-nitrophenyl)-5-phenylthiophene, were isolated. The optical and electrochemical properties of the synthesized compounds have been studied. The narrow band gap and the large Stokes shift values (1.75 and 1.67 eV, 123 nm and 112 nm, respectively) were found to be inherent to both resulting nitro compounds.

Key words: thiophene, nitration, band gap, electrochemical oxidation, Stokes shift, UV absorption, fluorescence.

В последнее время большой интерес исследователей вызывают соединения, обладающие протяженной π -сопряженной системой. Этот факт обусловлен широким применением таких объектов в органических электронных устройствах, в частности, в органических светодиодах (OLED), органических фотоэлектрических элементах (OPV), полевых транзисторах (OFETs), а также в сенсорах биохимического и экологического использования [1-4]. Соединения, содержащие тиофеновые фрагменты, а также политиофены, олиготиофены и их функциональные производные, наиболее часто применяют в качестве компонентов материалов для органической электроники [5,6].

π -Сопряженные системы, используемые в органической электронике, очень часто содержат одновременно электронодонорные и электроноакцепторные заместители, соединенные между собой π -сопряженным мостиком (линкером), что выгодно для эффективного перераспределения заряда в молекуле. Изменение природы таких заместителей, способа их чере-

дования, характера линкера дает возможность изменять энергию граничных орбиталей целевого соединения, и, как результат, настраивать физико-химические характеристики, такие как коэффициент молярного поглощения, энергии НОМО/LUMO уровней, ширина запрещенной зоны [7]. В качестве электроноакцепторных фрагментов используются заместители с отрицательными индуктивным и мезомерным эффектами – нитро-, нитрозо-, цианогруппы, карбонильные и сульфогруппы. Введение уже таких заместителей в структуру молекулы может резко изменить распределение электронной плотности в этом соединении, что скажется на характере оптических и электрохимических свойств.

Кроме этого, множество сероорганических соединений, в том числе содержащих тиофеновый цикл, обладают биологической активностью, и некоторые из них применяются в качестве фунгицидов и бактерицидных средств [8–10]. Известно, что наличие биологической активности зависит не только от присутствия серы, но часто и от присутствия дополнительных активирующих групп. Например, фунгицидная активность фенилтиоцианата существенно усиливается при наличии в ароматическом кольце электроноакцепторных заместителей. Так, 2,4-динитрофенилтиоцианат запатентовано как эффективное противогрибковое средство [8]. Другой пример – 3-изотиазолоны обладают высокой эффективностью в отношении бактерий *Escherichia coli* и золотистого стафилококка [9].

Задача данного исследования состояла в получении 2-нитро-4,5-дифенилтиофена из 2,3-дифенилтиофена, исследование спектральных и электрохимических характеристик полученных нитросоединений, а также оценка возможности их использования в качестве электроноакцепторных блоков для создания новых π -сопряженных систем (хромофоров).

Существует множество реагентов, применяемых для прямого нитрования тиофена, среди них – ацетил- или бензоилнитраты в уксусной кислоте/уксусном ангидриде; тетрафторборат нитрония, нитрат меди (II) или нитрат алюминия уксусной кислоте/уксусном ангидриде; смесь концентрированной азотной кислоты с серной, трифторуксусной, а также с кислотами Льюиса ($AlCl_3$, BF_3); тетраоксид диазота.

В представленной работе описан способ прямого нитрования 2,3-дифенилтиофена с использованием тригидрата нитрата меди (II) в уксусном ангидриде. В результате исследования продуктов реакции с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент – хлористый метилен-гексан, 1:2 по объему) выделено два продукта нитрования – 2-нитро-4,5-дифенилтиофен **2** (светло-желтые кристаллы с температурой плавления 116-118°C) и, 2-нитро-4-(4-нитрофенил)-5-фенилтиофен **3** (желтые кристаллы).

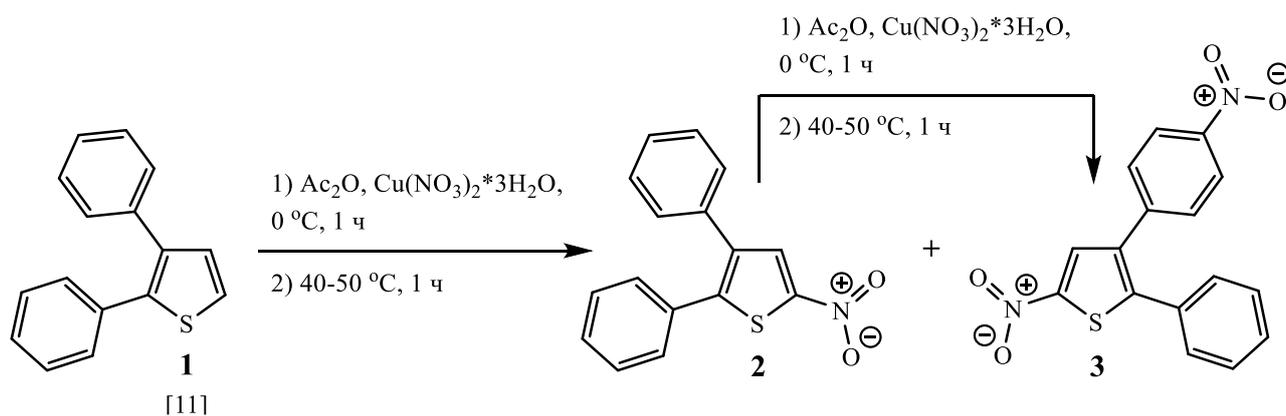


Схема 1. Нитрование 2,3-дифенилтиофена

Структуры синтезированных соединений подтверждены современными аналитическими методами, в том числе масс-спектрометрией, ЯМР-спектроскопией и рентгеноструктурным анализом (рис. 1).

Изучены оптические свойства синтезированных нитросоединений **2**, **3** в сравнении с исходным 2,3-дифенилтиофеном **1**. Данные исследований представлены в таблице 1.

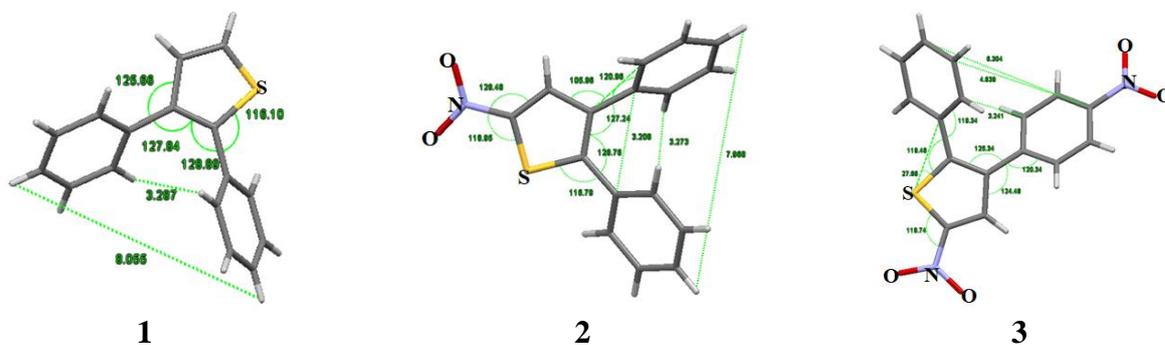


Рис. 1. Структуры исходных и синтезированных соединений

Таблица 1

Оптические характеристики 2,3-дифенилтиофена 1 и продуктов его нитрования 2, 3

Соединение	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}, \text{нм}$	$\lambda_{\text{onset}}^{\text{abs}}, \text{нм}$	$\lambda_{\max}^{\text{em}}, \text{нм}$	$^*\Delta\lambda, \text{нм}$	$^{**}\epsilon, \text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$	$^{**}E_{\text{g}}^{\text{opt}}, \text{эВ}$
1	276	339	-	-	-	3.66
2	378, 268, 242	440	501	123	9250	2.82
3	355, 295, 245	423	467	112	12180	2.93

$$^*\Delta\lambda = (\lambda_{\max}^{\text{em}} - \lambda_{\max}^{\text{abs}}) \text{ нм.}$$

$$^{**}E_{\text{g}}^{\text{opt}} = 1240 / \lambda_{\text{onset}}^{\text{abs}} [12].$$

В УФ-спектрах растворов 2 и 3 наблюдается по три полосы поглощения различной интенсивности. Из таблицы 1 видно, что появление нитрогруппы в α -положении тиофенового цикла приводит к батохромному смещению длинноволнового максимума поглощения ($\lambda_{\max}^{\text{abs}}$) от 276 нм до 378 нм (в случае нитротиофена 2) и до 355 нм (в случае нитротииофена 3). Аналогичное смещение претерпевает и начало поглощения ($\lambda_{\text{onset}}^{\text{abs}}$) и, как результат, уменьшается значение оптической ширины запрещенной зоны ($E_{\text{g}}^{\text{opt}}$) с 3.66 эВ (для исходного 2,3-дифенилтиофена 1) до 2.82 эВ (соединение 2) и до 2.93 эВ (соединение 3) (рис. 2а).

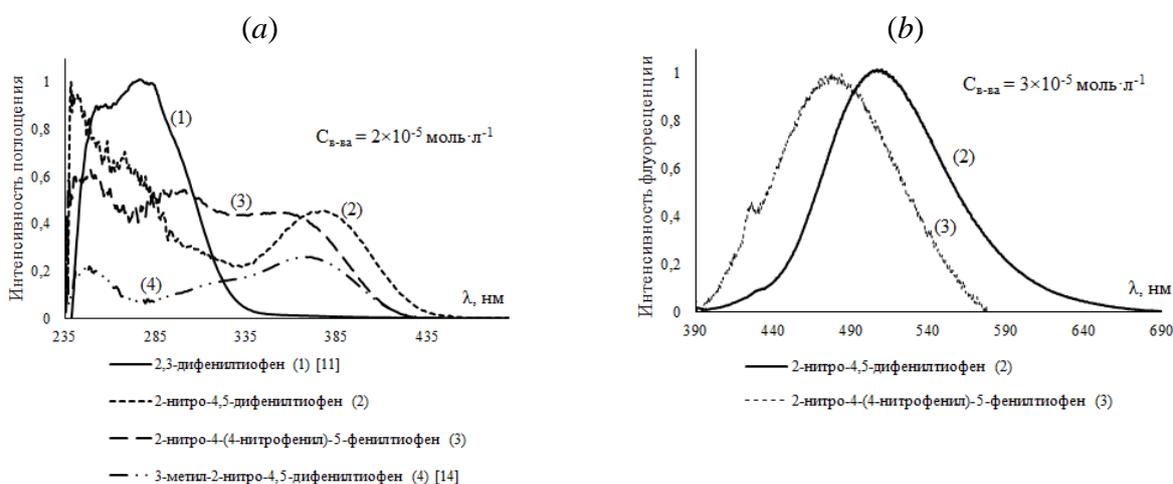


Рис. 2. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) растворов соединений 1-4 в CHCl_3

Спектры фотолюминесценции нитротииофенов **2** и **3** характеризуются интенсивными длинноволновыми пиками излучения (501 и 467 нм). Для этих соединений найдено высокое значение сдвига Стокса – 123 и 112 нм соответственно (рис. 3 и 4).

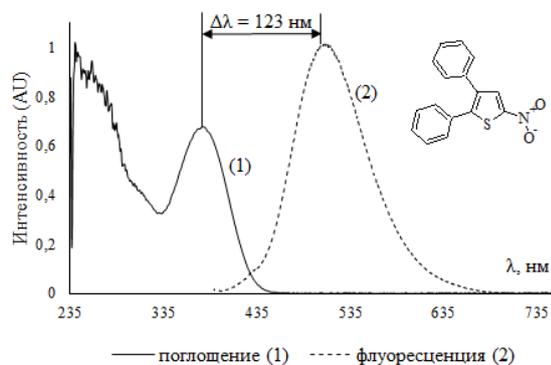


Рис. 3. Наложение спектров поглощения и флуоресценции 2-нитро-4,5-дифенилтиофена **2**

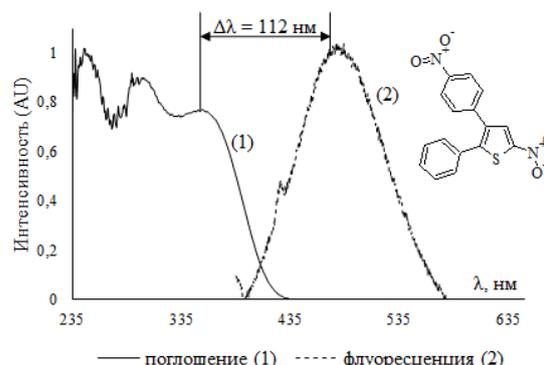


Рис. 4. Наложение спектров поглощения и флуоресценции 2-нитро-4-(4-нитрофенил)-5-фенилтиофена **3**

В результате исследования электрохимических свойств синтезированных нитротииофенов **2**, **3** и исходного 2,3-дифенилтиофена **1** с использованием циклической вольтамперометрии вычислены экспериментальные значения энергий граничных орбиталей НОМО и LUMO, также определена электрохимическая ширина запрещенной зоны (E_g^{el}), полученные данные занесены в таблицу 2.

Таблица 2

Электрохимические характеристики исходного 2,3-дифенилтиофена **1** и продуктов его нитрования **2**, **3**

	E_{ox}, B	E_{red}, B	E_{onset}^{ox}, B	E_{onset}^{red}, B	$E_{НОМО}, эВ$	$E_{LUMO}, эВ$	$E_g^{el}, эВ$
1	1.25, 1.78	0.19, 0.58	0.97	-0.05	-5.39	-4.18	1.21
2	1.25 (цикл 1) 0.001, 0.63, 0.81, 1.41 (цикл 2)	-	1.09	0.47	-5.51	-3.76	1.75
3	1.19 (цикл 1) 0.35, 0.65, 0.89, 1.23, 1.50 (цикл 2)	0.07 (цикл 1)	0.75	-0.69	-5.23	-3.56	1.67

$$*E_{НОМО} = -[E_{ox}^{onset} vs Ag/AgCl - E_{ox}^{onset} Fc vs Ag/AgCl + 4.8^{****}] эВ.$$

$$**E_{LUMO} = -[E_{red}^{onset} vs Ag/AgCl - E_{red}^{onset} Fc vs Ag/AgCl + 4.8] эВ.$$

$$***E_g^{el} = (E_{НОМО} - E_{LUMO}) эВ.$$

****4.8 эВ - энергетический уровень перехода Fc/Fc⁺ по отношению к вакууму [13].

На рисунке 5 показан вид вторых циклов цикловольтамперограмм соединений **1**, **2** и **3**. На первом цикле присутствовало лишь по одному пику окисления для соединений **2** и **3**, а уже на втором цикле характер цикловольтамперометрической кривой меняется в анодной области – появляются 4 (в ЦВА кривой нитротииофена **2**) и 5 (в ЦВА кривой нитротииофена **3**) необратимых пика окисления.

На рисунке 6 изображено 10 циклов цикловольтамперограмм исходного 2,3-дифенилтиофена **1**. По окончании электрохимических измерений рабочий раствор стал желтым и флуоресцирующим ярко-зеленым цветом. При повторении измерений на ИТО электроде фиксируется образование слабоокрашенной плёнки.

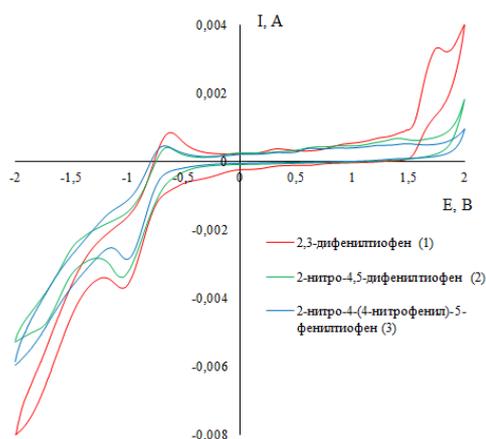


Рис. 5. Сравнение вторых циклов ЦВА кривых исходного тиафена **1** с полученными соединениями **2**, **3**; интервал изменения потенциала (-2В - +2В)

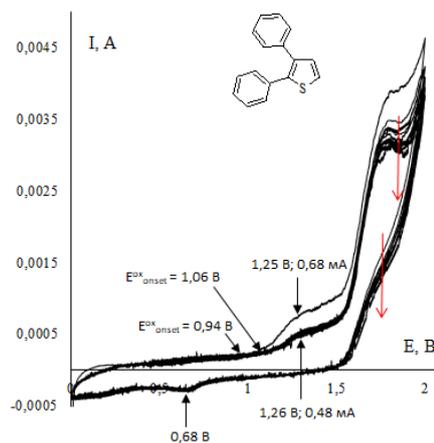


Рис. 6. ЦВА образования пленки 2,3-дифенилтиофена **1** (10 циклов); интервал изменения потенциала (-2В - +2В)

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker AvanceNeo III HD (400 МГц) в CDCl_3 (внутренний стандарт – ГМДС, 0.055 м.д.). ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Spectrum Two FTIR (Perkin Elmer) для образцов в вазелиновом масле и хлороформе. Температуру плавления определяли с помощью прибора Mettler Toledo MP 70 Melting Point System.

Данные РСА получены при 295(2)К на монокристалльном дифрактометре X-calibur 3 (Oxford Diffraction) с использованием $\text{MoK}\alpha$ (0.71073 Å) излучения с графитовым монохроматором. Структуры определены прямым методом с использованием программного пакета SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) и уточнены методом МНК с использованием пакета программ SHELXL-97 (Sheldrick, 1997).

УФ-спектры получены на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Shimadzu Corp., Япония) в хлороформе ($C = 1 \times 10^{-5} - 5 \times 10^{-5}$ моль л^{-1}), размер кюветы $10 \times 10 \times 40$ мм. Спектры флуоресценции соединений записаны на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-5301 (Shimadzu Corp., Япония) для их растворов в хлороформе ($C = 3 \times 10^{-5}$ моль л^{-1}). Длина волны источника возбуждения 220 нм, размер кюветы $10 \times 10 \times 40$ мм, растворитель – CHCl_3 . Электрохимические исследования выполнены на потенциостате «Interface 1000TM potentiostat/galvanostat/ZRA» в стандартной трёхэлектродной ячейке с использованием стеклоуглеродного рабочего электрода, вспомогательного платинового электрода (ЭРЛ-02), хлорсеребряного электрода сравнения (ЭВЛ-1М4); температура измерений комнатная, среда – CH_3CN ; фоновый электролит – Et_4NClO_4 ($C_{\text{фон}} = 0.1$ моль л^{-1} , $C_{\text{в-ва}} = 1 \times 10^{-3}$ моль л^{-1}); скорость изменения потенциала ($V_{\text{scan}} = 50$ мВ с^{-1}).

Ход реакций, а также индивидуальность полученных веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil (ImidLTD, Россия, Краснодар) в разных системах растворителей. Разделение смесей, очистка целевых продуктов выполнены на колонках, заполненных силикагелем (Lancaster, Silicagel 60, 0.060-0.2 мм).

2-Нитро-4,5-дифенилтиофен 2 и 2-нитро-4-(4-нитрофенил)-5-фенилтиофен 3 [14].

К раствору 3.0 г (0.013 моль) 2,3-дифенилтиофена в 20 мл уксусного ангидрида при перемешивании и охлаждении добавляли маленькими порциями 4.6 г (0.019 моль) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь перемешивали 1 ч и выдерживали 1 ч при 40-50°C. Смесь выливали в 80 мл воды и 25 г льда, перемешивали до исчезновения уксусного ангидрида и фильтровали. Осадок сушили и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлористый метилен-гексан, 1:2 по объему).

2-Нитро-4,5-дифенилтиофен 2. Выход 0.84 г (24%), светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 116-118°C. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 378, 268, 242. Спектр флуоресценции, λ_{max} , нм:

501. Сдвиг Стокса, $\Delta\lambda$, нм: 123. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J, Гц): 7.17 м (2H, Ph), 7.24 м (8H, Ph), 7.89 с (1H, Th). ИК-спектр (в.м., ν , cm^{-1}): 1599 (C-NO₂).

2-Нитро-4-(4-нитрофенил)-5-фенилтиофен 3. Выход 1.92 г (46%), желтое кристаллическое вещество. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 355, 295, 245. Спектр флуоресценции, λ_{max} , нм: 467. Сдвиг Стокса, $\Delta\lambda$, нм: 112. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J, Гц): 7.21 м (2H, Ph), 7.29 м (3H, Ph), 7.32 – 7.35 д.д (2H, C₆H₄, J₁ = 8.75, J₂ = 1.73), 7.92 с (1H, Th), 8.09 – 8.11 д.д (2H, C₆H₄, J₁ = 8.81, J₂ = 1.65). ИК-спектр (в.м., ν , cm^{-1}): 1598 (C-NO₂).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Li G., Zhu R., Yang Y. Polymer solar cells // Nature photonics. – 2012. – Vol. 6. – №3. – P. 153–161. [doi: 10.1038/nphoton.2012.11]
2. Zhang Z.G., Li Y. Side-chain engineering of high-efficiency conjugated polymer photovoltaic materials // Science China Chemistry. – 2015. – Vol. 58. – P. 192–209. [doi: 10.1007/s11426-014-5260-2]
3. Wang C., Dong H., Hu W., Liu Y., Zhu D. Semiconducting π -conjugated systems in field-effect transistors: a material odyssey of organic electronics // Chemical reviews. – 2012. – Vol. 112. – №4. – P. 2208–2267. [doi: 10.1021/cr100380z]
4. McQuade D.T., Pullen A.E., Swager T.M. Conjugated polymer-based chemical sensors // Chemical reviews. – 2000. – Vol. 100. – №7. – P. 2537–2574. [doi: 10.1021/cr9801014]
5. Nielsen C.B., McCulloch I. Recent advances in transistor performance of polythiophenes // Progress in polymer science. – 2013. – Vol. 38. – №12. – P. 2053–2069. [doi: 10.1016/j.progpolymsci.2013.05.003]
6. Zhang L., Colella N.S., Cherniawski B.P., Mannsfeld S.C., Briseno A.L. Oligothiophene semiconductors: synthesis, characterization, and applications for organic devices // ACS applied materials & interfaces. – 2014. – Vol. 6. – №8. – P. 5327–5343. [doi: 10.1021/am4060468]
7. Mullekom H.A.M., Vekemans J.A.J.M., Havinga E.E., Meijer E.W. Developments in the chemistry and band gap engineering of donor–acceptor substituted conjugated polymers // Materials Science and Engineering: R: Reports. – 2001. – Vol. 32. – №1. – P. 1–40. [doi: 10.1016/S0927-796X(00)00029-2]
8. Flenner A.L., Kaberg R.A. US Pat. No. 2433106, 1947.
9. Lewis S.N.A., Miller G.A., Law A.B. US Pat. No. 3761488. 1973.
10. Morley J.O., Kapur A.J.O., Charlton M.H. Structure–activity relationships in 3-isothiazolones // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2005. – Vol. 3. – №20. – P. 3713–3719. [doi: 10.1039/B509529H]
11. Шкляева Е.В., Шкляев Ю.В. Способ получения 2,3-дифенилтиофенов. – 1988. Патент SU 1395636, МПК C07D333/08 – 15.05.1988; дата подачи заявки 10.07.1986.
12. Meng H., Zheng J., Lovinger A.J., Wang B.C., Van Patten P.G., Bao Z. Oligofluorene–thiophene derivatives as high-performance semiconductors for organic thin film transistors // Chemistry of materials. – 2003. – Vol. 15. – №9. – P. 1778–1787. [doi: 10.1021/cm020866z]
13. Tamilavan V., Song M., Kang J.W., Hyun M.H. Facile synthesis of 1-(2,6-diisopropylphenyl)-2,5-di (2-thienyl)pyrrole-based narrow band gap small molecules for solar cell applications // Synthetic Metals. – 2013. – Vol. 176. – P. 96–103. [doi: 10.1016/j.synthmet.2013.06.00]
14. Шкляев Ю.В. 4-Метил-2,3-дифенилтиофен, 2-фенил-3-(4'-*n*-фтор-фенил)тиофен, 2-нитро-3-метил-4,5-дифенилтиофен и 5-бром-2-фенил-3-(4'-*n*-фторфенил)тиофен / Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений // Кислород- и серусодержащие гетероциклы, В.Г. Карцев (ред.). Т. 2. М.: IBS PRESS, 2003. С. 346–347.

Об авторах

Старикова Наталья Денисовна

магистрант, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
natalis.domini02@mail.ru

Шкляева Елена Викторовна

канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
sheklvik@gmail.com

Бакиев Артур Наилевич

канд. хим. наук, старший научный сотрудник,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Институт технической химии УрО РАН,
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева 3
artur.bakiev_91@mail.ru

About authors

Natalya D. Starikova

Master's degree student, Perm State University,
15, Bukirev st., Perm, 614068, Russia
natalis.domini02@mail.ru

Elena V. Shklyueva

Candidate of chemical sciences, Assistant Professor,
Perm State University, 15, Bukirev st., Perm, 614068, Russia
sheklvik@gmail.com

Artur N. Bakiev

Candidate of chemical sciences, senior researcher,
Perm State University, 15, Bukirev st., Perm, 614068, Russia
Institute of Technical Chemistry, UB RAS,
3, Academic Korolev st., Perm, 614013, Russia
artur.bakiev_91@mail.ru

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА ГЕЛЯ С ЭКСТРАКТОМ ШИШЕК ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ

Сульдин А.С.¹, Пучнина С.В.²

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

²ООО «Сипроф», Москва, Россия

Технологическая схема производства мягкой лекарственной формы в виде геля является одним из важных разделов фармацевтической разработки и промышленного регламента, описывающим поэтапное получение качественной лекарственной формы, с соответствующей биодоступностью, стабильностью, утвержденными физико-химическими и реологическими характеристиками.

Ключевые слова: технологическая схема, промышленный регламент, гель, карбопол.

DEVELOPMENT OF A TECHNOLOGICAL SCHEME FOR THE PRODUCTION OF GEL WITH AN EXTRACT OF PINE CONES

A.S. Suldin¹, S.V. Puchnina²

¹Perm State University, Perm, Russia

²Ciprof LLC, Moscow, Russia

The technological scheme for the production of a soft dosage form in the form of a gel is one of the important sections of pharmaceutical development and industrial regulations, describing the step-by-step production of a high-quality dosage form with appropriate bioavailability, stability, approved physico-chemical and rheological characteristics.

Keywords: technological scheme, industrial regulations, gel, carbopol.

Гели – мягкая лекарственная форма в виде коллоидной дисперсии, полученная путём гелеобразования с использованием специальных вспомогательных веществ. В современной фармацевтической отрасли гели являются более перспективной лекарственной формой по сравнению с традиционными мазями, так как имеют рН близкий к рН кожи, не закупоривают поры кожи, быстро и равномерно распределяются, в гели можно ввести гидрофильные лекарственные вещества, можно изготовить суспензионные гели.

Разработка рациональной технологии, составление технологической схемы производства, определение критериев оценки качества, методик и параметров стандартизации являются обязательными этапами создания лекарственных препаратов.

На основании проведенных исследований по разработке технологии, выбору оптимального состава и концентрации вспомогательных веществ предложен экспериментальный состав геля с лиофилизированным экстрактом шишек ели обыкновенной. Состав геля, обладающего оптимальными физико-химическими, биологическими и реологическими характеристиками, представлен в таблице 1.

Лабораторная технология изготовления экспериментальных образцов заключалась в получении гелевой основы по методике, рекомендованной для данного гелеобразователя, добавлении консерванта и глицерина, введения в готовую основу водного раствора сухого лиофилизированного экстракта шишек ели обыкновенной, добавлении геля «Тизоль» и тщательном перемешивании на лабораторном гомогенизаторе. Для нейтрализации карбопола и загустения раствора с образованием геля добавляли раствор натрия гидроксида 30 % (в пересчете на 0,5 г сухого натрия гидроксида) до рН 6,0–6,5.

**Состав геля для наружного применения
с лиофилизированным экстрактом шишек ели обыкновенной**

Состав геля	Количество, г
Сухой лиофилизированный экстракт шишек ели	5,0
Карбопол 974	1,0
Глицерин (глицерол)	5,0
Гель «Тизоль®»	10,0
Бензалкония хлорид (в виде 50 % раствора)	0,5
Натрия гидроксид (в виде 30 % раствора)	0,5
Вода очищенная	до 100,0

Для предложенного состава разработана технологическая схема производства геля, включающая традиционные стадии получения мягких лекарственных форм. Технологический процесс состоит из стадии санитарной обработки помещений и оборудования, подготовки ингредиентов и упаковочной тары, приготовления гелевой основы, введения вспомогательных веществ в основу, гомогенизации, фасовки и упаковки готовой продукции.

На рисунке 1 представлена разработанная технологическая схема производства геля.



Рис. 1. Технологическая схема производства геля с экстрактом шишек ели



Рис. 1. Технологическая схема производства геля с экстрактом шишек ели (продолжение)

Приготовление основы. В емкость реактора-смесителя с гомогенизатором отмеривают рассчитанное количество воды очищенной, нагревают до 50-60 °С. Загружают рассчитанное количество карбопола, настаивают при температуре 20-25 °С в течение 1,5-2 часов для набухания, при периодическом перемешивании механической мешалкой со скоростью 130–150 об/мин до полного растворения карбопола, затем добавляли раствор натрия гидроксида 30 % до загустения раствора и образования прозрачного геля (рН среды 6,0–6,5). Полученный гель оставляют до полного завершения структурообразования в течение 2-3 ч.

В полученную основу геля при постоянном перемешивании вносят предварительно отмеренное количество бензалкония хлорида в виде 50% раствора (консервант) и отвешенный лиофилизированный экстракт шишек ели обыкновенной. К полученной основе порциями при постоянном перемешивании добавляют гель Тизоль® и глицерин, перемешивают с включенным гомогенизатором в течение 20-25 минут до однородного, гомогенного состояния.

Гель с помощью насоса передают на линию упаковки, где его расфасовывают в полимерные или алюминиевые тубы.

На основании комплекса проведенных исследований разработана рациональная технологическая схема производства геля с экстрактом шишек ели обыкновенной.

Библиографический список

1. Воробьева В.М., Алхимова Е.В. Технология и нормы качества экспериментального стоматологического геля «Эстофит Дента» // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №10–6. – С. 1307–1311.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации: XV издание. – М., 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15>.
3. Корянова К.Н. Разработка состава и технологические исследования наружных лекарственных форм с димебоном: специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств»: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Корянова Ксения Николаевна. – Волгоград, 2013. – 121 с.
4. Общая фармакопейная статья ОФС.1.4.1.0008 «Мягкие лекарственные формы».
5. ОСТ 64-02-003-2002. Стандарт отрасли. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения.
6. Подорожная М.Г. Разработка состава и технологии геля ранозаживляющего действия / М.Г. Подорожная, Е.В. Гладух // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2018. – №7–1 (20). – С. 54–58.
7. Разработка состава и технологии мягкой лекарственной формы производного нитрофурана / А.В. Беляцкая, И.М. Кашликова, И.И. Краснюк мл. [и др.] // *Вестник Воронежского государственного университета*. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2020. – №1. – С. 50–58.
8. Сульдин А.С. Разработка проекта опытно-промышленного регламента для получения готовой лекарственной формы пирона / А.С. Сульдин, С.В. Пучнина // *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии: Науч.-практ. журнал. Науч.-практ. конф. с международным участием, посвященная 50-летию кафедры токсикологической химии*. Пермь, 14–15 декабря 2022 года. – Пермь: ПГФА, 2022. – С. 135–137.
9. Экстракт стробилов ели обыкновенной как перспективное средство для минимизации рисков развития воспаления / Д.К. Гуляев, Д.Ю. Апушкин, А.И. Андреев [и др.] // *Анализ риска здоровью*. – 2023. – №3. – С. 163–171.

Об авторах

Сульдин Александр Сергеевич
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
suldinas@mail.ru

Пучнина Светлана Владимировна
канд. фармацевт. наук, генеральный директор ООО «Сипроф»,
Россия, 109387, г. Москва, ул. Краснодонская, д. 2 - 3 - 126
puchninasv@yandex.ru

About the authors

Alexander S. Suldin
Candidate of pharmaceutical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
suldinas@mail.ru

Svetlana V. Puchnina
Candidate of pharmaceutical sciences, General Director of Ciprof LLC,
House 2 - 3 - 12, Krasnodonskaya st., Moscow, 609387, Russia
puchninasv@yandex.ru

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРОПИРРОЛОБЕНЗОТИАЗИНОВ

Суханова П.В., Белозёрова Д.Н., Машевская И.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается способ получения производных спиропирролобензотиазинов на основе взаимодействия 3-R-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *o*-аминотиофенолом, обладающих противотуберкулезной и противомикробной активностью.

Ключевые слова: бензотиазины, N,S-бинуклеофилы, биологическая активность.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF SPIROPYRROLOBENZOTHAZINES

P.V. Sukhanova, D.N. Belozeroва, I.V. Mashevskaya

Perm State University, Perm, Russia

A method for the preparation of derivatives of spiropyrrolobenzothiazines based on the reaction of 3-R-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones with *o*-aminothiophenol with antituberculosis and antimicrobial activity is described.

Key words: benzothiazines, N,S-binucleophiles, biological activity.

N,S-содержащие гетероциклы, аннелированные бензольным кольцом, являются фармакофорными фрагментами большого количества синтетических лекарственных препаратов. Бензотиазины обладают широким спектром активности, что обуславливает интерес к изучению биологической активности их производных [1–3].

Реакцией 3-R-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (пирролобензоксазинтрионов) 1a-h с *o*-аминотиофенолом в соотношении 1:1,5 при комнатной температуре в среде абсолютного ацетонитрила в течение 2-10 минут получены спиросоединения 2a-h, содержащие бензотиазиновый фрагмент (схема 1) [4]. При проведении реакции с эквимолярным соотношением реагентов полная конверсия не достигается ввиду образования димера *o*-аминотиофенола. Использование полутора кратного избытка бинуклеофила является оптимальным и приводит к достижению наиболее высокого выхода продукта реакции.

Мы предполагаем, что образование соединений 2a-h происходит в результате первоначального присоединения группы SH *o*-аминотиофенола к атому C^{3a} пирролобензоксазинтрионов 1a-h с последующим замыканием тиазольного цикла вследствие внутримолекулярной атаки группой NH₂ фрагмента лактонной карбонильной группы бензоксазинового цикла и его раскрытия по связи C⁴-O⁵ с замыканием бензотиазинового цикла.

Проанализирована противотуберкулезная (*Mycobacterium Tuberculosis*) и противомикробная (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*) активность соединений 2a-h.

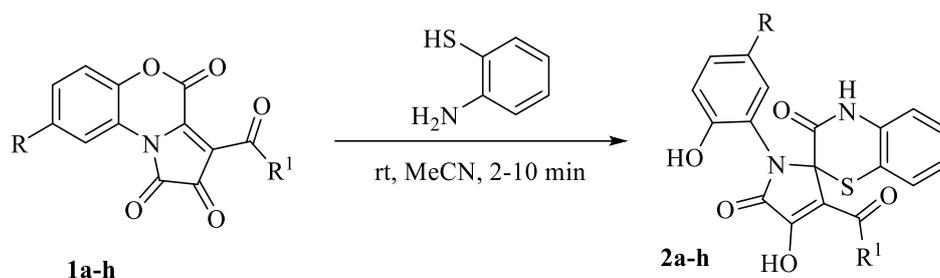


Схема 1

Спиропирролобензотиазины проявили противотуберкулезное действие в течение всего инкубационного периода (41 день) (табл. 1).

Таблица 1

Туберкулостатическая активность химических соединений

2	R	R ¹	<i>M. tuberculosis</i> , H ₃₇ Rv МИК, мкг/мл
2a	H	Ph	500,0
2b	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	500,0
2c	Cl	Ph	250,0
2d	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Br	500,0
2e	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ NO ₂	250,0
2f	H	OCH ₃	125,0
2g	CH ₃	Ph	500,0
2h	H	2-furyl	62,5
	Изониазид (производитель Sigma-Aldrich, США, чистота субстанции 99%)		1,0

Анализ полученных данных показал, что наиболее выраженным туберкулостатическим действием обладают соединения 2f и 2h, ингибируя рост культуры *M. tuberculosis* в концентрациях 125,0 мкг/мл и 62,5 мкг/мл соответственно.

Наиболее активные соединения показали свое действие на уровне препаратов сравнения: флуконазола и диоксидина (табл. 2).

Таблица 2

Противомикробная активность спиропирролобензотиазинов

2	R	R ¹	Противомикробная активность, мкг/мл			
			<i>S. aureus</i>		<i>C. albicans</i>	
			*МИК	**МБК	МИК	МБК
2a	H	Ph	500,0	—	—	—
2b	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	250,0	—	1000,0	—
2c	Cl	Ph	250,0	—	1000,0	—
2d	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Br	1000,0	—	1000,0	—
2e	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ NO ₂	125,0	1000,0	125,0	1000,0
2f	H	OCH ₃	250,0	1000,0	125,0	1000,0
2g	CH ₃	Ph	—	—	—	—
2h	H	2-furyl	250,0	—	1000,0	—
		диоксидин	62,5	1000	—	—
		флуконазол	—	—	6,25	12,5

Соединения 2e и 2f подавляют рост культур *S. aureus* и *C. albicans* в концентрациях 125–250 мкг/мл, гибель наступает от воздействия концентрации в 1000,0 мкг/мл.

Реакция 3-R-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с *o*-аминотиофенолом была изучена на 8 примерах. Производные спиропирролобензотиазинов демонстрируют выраженную противотуберкулезную и противомикробную активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FSNF-2023-0004).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Badshah S.L., Naeem A., *Molecules* 2016, 21, 1054. 10.3390/molecules21081054.
2. Matralis A.N., Katselou M.G., Nikitakis A., Kourounakis A.P., *Eur. J. Med.Chem.* 2011, 54, 5583–5591. 10.1021/jm200763k.
3. Boyd-Kimball D., Gonczy K., Lewis B., Mason T., Siliko N., Wolfe J., *ACS Chem. Neurosci.* 2018, 10, 79–88. 10.1021/acchemneuro.8b00258.
4. Belozeroва D.N., Sukhanova P.V., Dmitriev M.V., Mashevskaya I.V., *ChemistrySelect* 2024, 9, e202304753. 10.1002/slct.202304753.

Об авторах

Суханова Полина Васильевна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
polina_suhanova01@mail.ru

Белозёрова Джамия Наильевна

ассистент кафедры,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
lukmanova.96@mail.ru

Машевская Ирина Владимировна

доктор хим. наук, профессор,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mashevskayairina@mail.ru

About the authors

Polina V. Sukhanova

Student, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
polina_suhanova01@mail.ru

Dzhamilia N. Belozeroва

Assistant of the department, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
lukmanova.96@mail.ru

Irina V. Mashevskaya

Doctor of chemical sciences, Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
mashevskaya-irina@mail.ru

СИНТЕЗ ТРИТЕРПЕНОВЫХ 1-ОКСОПРОИЗВОДНЫХ

Толмачева И.А.^{1,2}, Гришко В.В.²¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия²Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

Описывается синтез лупановых и 18 β H-олеананового 1-оксопроизводных на основе доступных пентациклических тритерпеноидов аллобетулина и дигидробетулина.

Ключевые слова: тритерпеноиды, аллобетулин, дигидробетулин, кетоны.

SYNTHESIS OF TRITERPENIC 1-OXO DERIVATIVES

I.A. Tolmacheva^{1,2}, V.V. Grishko²¹Perm State University, Perm, Russia²Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Perm, Russia

The synthesis of lupane and 18 β H-oleanane 1-oxo derivatives from the available pentacyclic triterpenoids allobetulin and dihydrobetulin is described.

Key words: triterpenoids, allobetulin, dihydrobetulin, ketones.

Полициклические тритерпеноиды – представители группы вторичных метаболитов, являются привлекательными объектами для медицинской химии с точки зрения поиска новых оригинальных структур с различными биологическими свойствами [1–3]. Для улучшения физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств нативных тритерпеноидов используется модификация присутствующих в тритерпеновой структуре функциональных групп или введение новых реакционных центров, в дальнейшем легко трансформируемых с применением классических синтетических методов [4]. Тритерпеновые оксопроизводные имеют высокий синтетический потенциал и являются удобными объектами для химических модификаций. Учитывая, что химические превращения тритерпеновых производных осуществлялись в основном для C² и C³ кетонов, нами синтезированы тритерпеноиды с карбонильной функцией в положении C¹, перспективные для получения на их основе оригинальных тритерпеновых структур.

Из аллобетулина **1** и дигидробетулина **2** по ранее разработанной схеме синтеза [5, 6] получали α,β -непредельные 1-кетоны **7** [5], **8**, гидрирование которых в смеси этанол:1,4-диоксан (1:1) при 2 атм и 100 °С над Pd/C приводило к 1-кетонам **9**, **10** (схема 1). В результате гидролитического отщепления 28-бензоильноильной группы соединения **10** получено 1-оксопроизводное **11**. Следует отметить, что 1-кетон **9** впервые был описан в 1965 г. [7], но более поздние упоминания об этом соединении в литературе отсутствуют. В данной работе для соединения **9** представлены современные данные ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В спектрах ¹³C ЯМР соединений **9-11** регистрируется характерный сигнал карбонильного C¹ углеродного атома при 217.17-217.29 м.д. В спектре ¹H ЯМР, из-за магнитно-анизотропного эффекта со стороны оксогруппы, триплет-дублетный сигнал одного из энантиотопных H₂² протонов обнаруживался в слабополюной области 2.88-2.90 м.д., в то же время в спектре отсутствовали характерные для соединений **7**, **8** дублетные сигналы олефиновых H² и H³

протонов в области 5.64-5.68 и 6.25-6.29 м.д. Структурные особенности А-цикла соединений **9-11** устанавливали с помощью анализа данных корреляционных двумерных спектров COSY, HMBC, HSQC на примере соединения **10**. Наиболее информативными в спектре HMBC являлись кросс-пики между сигналами протонов H_2^2 и H_3^{25} и атома углерода C^1 (рис. 1).

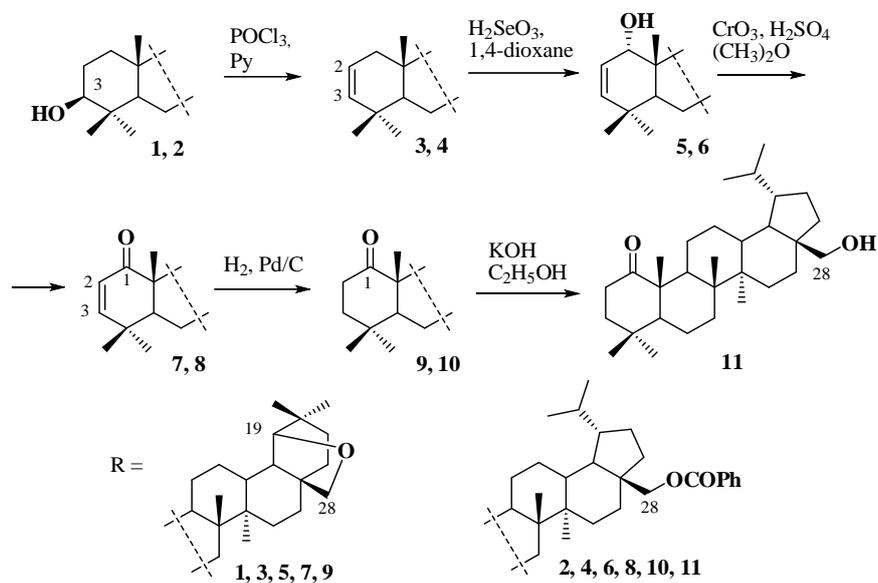


Схема 1

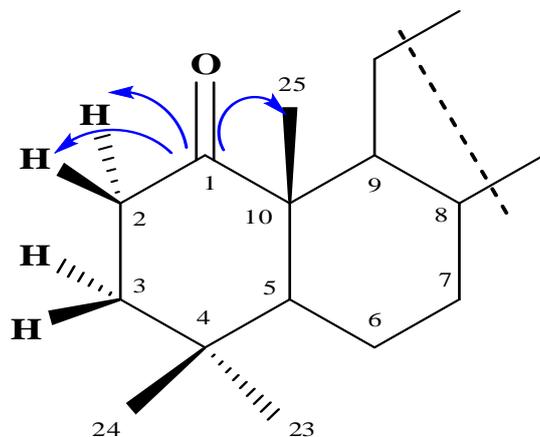


Рис. 1

Экспериментальная часть

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР синтезированных соединений записаны на ЯМР-спектрометре Bruker AVANCE II (400 МГц и 100 МГц соответственно) в растворе CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. ИК-спектры сняты на ИК-Фурье-спектрометре IFS 66rs «Bruker» (Германия) в суспензии вазелинового масла или в тонкой пленке, полученной испарением раствора вещества в CHCl_3 на поверхности стекла NaCl . Температуру плавления определяли на приборе OriMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США), за температуру плавления принимали пороговое значение температуры плавления при скорости нагрева $1^\circ\text{C}/1$ мин. Величины удельного оптического вращения измеряли для растворов в CHCl_3 на поляриметре 341 модели Perkin-Elmer (США) при длине волны 589 нм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки Merck (60-200 μm , Германия), соотношение вещества и сорбента $\sim 1:50$, элюент для

каждого соединения подбирались индивидуально. Контроль за протеканием реакции и чистотой промежуточных и конечных продуктов синтеза проводили методом ТСХ на пластинах «Сорбфил» (Россия), которые обрабатывали 5%-ным водным раствором H₂SO₄ с последующим нагреванием пластины при 95-100°C в течение 2-3 мин.

Аллобетулин и дигидробетулин получали в соответствии с методиками [8, 9].

1-Оксолуп-2(3)-ен-28-ил бензоат (8)

К раствору 1.7 ммоль соединения **6** добавляли 5.1 ммоль реактива Джонса в 10 мл ацетона и выдерживали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток разбавляли водой и экстрагировали CHCl₃ (3 × 20 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным MgSO₄, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии. Элюент – петролейный эфир:этилацетат:хлороформ (10:1:1).

Выход 83%, т. пл. 171.2 °С, $[\alpha]_D^{22} +29.12$ (с 0.6, CHCl₃). ИК спектр (ν , см⁻¹): 1677 (C=O), 1716 (СОPh). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц), δ , м. д. (J, Гц): 0.79 и 0.85 (6H, 2д, J = 6.8, 2CH₃); 1.01, 1.03, 1.07, 1.14, 1.20 (15H, 5с, 5CH₃); 4.06 и 4.53 (2H, 2д, J = 11.1, H₂²⁸); 5.64 и 6.25 (2H, 2д, J = 10.1, H², H³); 7.42 (2H, т, J = 7.8, аром.); 7.53 (1H, т, J = 7.4, аром.); 8.03 (2H, д, J = 8.5, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м. д.): 14.7, 14.9, 15.7, 17.0, 19.1, 21.7, 21.8, 22.9, 24.6, 27.0 (2C), 29.3, 30.1, 31.0, 33.3, 34.9, 36.3, 37.8, 40.7, 41.3, 43.4, 44.6, 46.9, 48.0, 48.1, 51.4, 63.4, 124.4, 128.3 (2C), 129.5 (2C), 130.7, 132.8, 154.3, 167.0, 207.2.

Методика получения соединений 9, 10.

Раствор 5.5 ммоль соединения **7** (или **8**) в 100 мл смеси этанол – 1,4-диоксан (1:1) гидрировали при 2 атм и 100 °С над 1 г Pd/C в течение 2 сут. Затем катализатор отфильтровывали и раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир:этилацетат:хлороформ (10:1:1).

19β,28-Эпокси-18αH-олеан-1-он (9).

Выход 90%, т.пл. 273.5.7 °С, лит. т. пл. 275-276 °С [7], $[\alpha]_D^{22} +97.1$ (с 0.8, CHCl₃). ИК спектр (ν , см⁻¹): 1715 (C=O). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.80, 0.91, 0.92, 0.95, 1.01, 1.04, 1.25 (21H, 7с, 7CH₃); 2.90 (1H, ддд, J = 13.1, 12.8, 5.6, H₂²); 3.43 и 3.76 (2H, 2д, J = 7.8, H₂²⁸); 3.54 (1H, с, H¹⁹). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 13.4, 15.6, 16.5, 19.2, 22.7, 24.0, 24.5, 26.2, 26.3, 26.5, 28.8, 31.9, 32.8, 33.3 (2C), 34.6, 35.4, 36.3, 36.8, 40.7, 41.2, 41.5, 42.3, 42.9, 46.8, 52.6, 57.6, 71.3, 87.9, 217.2.

1-Оксолупан-28-ил бензоат (10).

Выход 91%, т. пл. 170.8 °С, $[\alpha]_D^{22} +42.5$ (с 0.6, CHCl₃). ИК спектр (ν , см⁻¹): 1677 (CO). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.78 и 0.84 (6H, 2д, J = 6.8, 2CH₃); 0.90, 1.01, 1.04, 1.11, 1.24 (15H, 5с, 5CH₃); 2.89 (1H, ддд, J = 12.9, 12.8, 5.6, H₂²); 4.05 и 4.52 (2H, 2д, J = 11.6, H₂²⁸); 7.42 (2H, т, J = 7.6, аром.); 7.53 (1H, т, J = 7.4, аром.); 8.03 (2H, д, J = 8.5, аром.). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.8, 14.9, 15.3, 16.8, 19.2, 21.7, 22.7, 22.9, 23.8, 26.9, 27.0, 29.3, 30.1, 31.9, 33.3, 33.8, 34.9, 35.5, 37.7, 41.2, 41.4, 43.0, 43.4, 44.6, 46.9, 48.2, 52.4, 57.5, 63.4, 128.3 (2C), 129.5 (2C), 130.7, 132.8, 167.0, 217.3.

28-Гидроксилупан-1-он (11).

Раствор 1.3 ммоль соединения **10** в 30 мл 3% спиртового раствора КОН кипятили в течение 1 ч. Контроль за ходом реакции вели методом ТСХ. Растворитель отгоняли, к остатку добавляли 30 мл воды, продукт экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), органический слой отделяли, промывали водой и сушили над безводным MgSO₄. Растворитель упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – гексан:этилацетат (7:1). Выход 87%, т. пл. 152.8 °С, $[\alpha]_D^{22} +48.3$ (с 0.5, CHCl₃). ИК спектр (ν , см⁻¹): 1682 (CO), 3373 (OH). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.76 и 0.83 (6H, 2д, J = 6.8, 2CH₃); 0.90, 0.99, 1.04, 1.07, 1.24 (15H, 5с, 5CH₃); 2.88 (1H, ддд, J = 12.8, 12.8, 5.6, H₂²); 3.31 и 3.77 (2H, 2д, J = 10.7, H₂²⁸); 4.08 (1H, уш.с, OH). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.8, 14.9, 15.7, 16.7, 19.3, 21.8, 22.8, 22.9, 23.9, 26.9, 27.0, 29.4, 29.4, 31.9, 33.3, 33.9, 34.1, 35.5, 37.4, 41.2, 41.5, 42.8, 43.4, 44.6, 47.0, 48.1, 52.4, 57.4, 60.8, 217.2.

Работа выполнена в рамках Государственного задания; номер государственной регистрации темы 124021400012-1. Авторы благодарят Центр коллективного пользования ПФИЦ УрО РАН «Исследование материалов и вещества» за спектральные и аналитические исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Amiri S., Dastghaib S., Ahmadi M., Mehrbod P., Khadem F., Behrooj H., Ghavami S. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects // *Biotechnol. Adv.* 2020. Vol. 38. P. 107409.
2. Jiang W., Li X., Dong S., Zhou W. Betulinic acid in the treatment of tumour diseases: application and research progress // *Biomed. Pharmacother.* 2021. Vol. 142. P. 111990.
3. Liu Y., Yang L., Wang H., Xiong Y. Recent advances in antiviral activities of triterpenoids // *Pharmaceuticals.* 2022. Vol. 15. P. 1169.
4. Liao J.-X., Hu Z.-N., Liu H., Sun J.-S. Advances in the Semi-Synthesis of Triterpenoids // *Synthesis.* 2021. Vol. 53, iss. 23. P. 4389–4408.
5. Tolmacheva I.A., Nazarov A.V., Dmitriev M.V., Boreko E.I., Grishko V.V. Synthesis of 1,10-seco-triterpenoids by the Beckmann fragmentation from allobetulin // *Tetrahedron.* 2017. Vol. 73. P. 6448–6455.
6. Tolmacheva I., Eroshenko D., Chernyshova I., Nazarov M., Lavrik O., Grishko V. Synthesis of Furanotriterpenoids from Betulin and Evaluation of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 (Tdp1) Inhibitory Properties of New Semi-Synthetic Triterpenoids // *Eur. J. Med.Chem.* 2024. Vol. 276. P. 116724.
7. Huneck S. Die Darstellung von 19 β ,28-Epoxy-1-oxo-2-diazo-18 α H-oleanan und dessen photochemische und thermische Umwandlung in A-Nor-erbindingen // *Chem. Ber.* 1965. Vol. 98. P. 2291–2304.
8. Schulze H., Pieroh K. Zur Eenntnie des Betulins // *Chem. Ber.* 1922. Vol. 55. P. 2332–2346.
9. Sun I.-C., Wang H.-K., Kashiwada Y., Shen J.-K., Cosentino L. M., Chen C.-H., Yang L.-M., Lee K.-H. Anti-AIDS Agents. Synthesis and structure-activity relationships of betulin derivatives as anti-HIV agents // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41. P. 4648–4657.

Об авторах

Толмачева Ирина Анатольевна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15,

старший научный сотрудник, Институт технической химии УрО РАН,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3

tolmair@gmail.com

Гришко Виктория Викторовна

канд. хим. наук, зав. лабораторией биологически активных соединений,

Институт технической химии УрО РАН,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3

grishvic@gmail.com

About the authors

Irina A. Tolmacheva

PhD in Chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia,
Perm Federal Scientific Centre, Institute of Technical Chemistry UB RAS,
3, Academician Korolev st., Perm, 614013, Russia
tolmair@gmail.com

Victoria V. Grishko

PhD in Chemical sciences, Head of the Laboratory of Biologically Active Compounds,
Perm Federal Scientific Centre, Institute of Technical Chemistry UB RAS,
3, Academician Korolev st., Perm, 614013, Russia
grishvic@gmail.com

ПЕРСПЕКТИВЫ И СЛОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУСПЕНЗИИ *CHLORELLA VULGARIS* В ФАРМАЦИИ

Третьякова Е.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Потенциал применения одноклеточных водорослей рода *Chlorella* в фармацевтической индустрии на сегодняшний день не раскрыт. *Chlorella* характеризуются высокой скоростью размножения и богатым профилем биологически активных соединений, который может быть модифицирован путем коррекции условий ее культивирования, а создание препаратов на ее основе может оказать важную роль в профилактике и лечении хронических заболеваний. Однако, трудности стандартизации и качество культуры ограничивает ее применение в фармации, но открывает простор для новых исследований.

Ключевые слова: *Chlorella Vulgaris*, одноклеточные водоросли, перспектива применения.

PROSPECTS AND CHALLENGES OF USING *CHLORELLA VULGARIS* SUSPENSION IN PHARMACY

E.V. Tretiakova

Perm State University, Perm, Russia

The potential of using unicellular algae of the genus *Chlorella* in the pharmaceutical industry has not been disclosed. *Chlorella* is characterized by a high-speed reproduction and a rich profile of biologically active compounds, which can be modified by correcting the conditions of its cultivation, and the creation of medicines based on it can play an important role in the prevention and treatment of chronic diseases. However, the standardization difficulties and the culture's quality limit its use in pharmacy but provide space for new researches.

Key words: *Chlorella Vulgaris*, unicellular algae, the prospect of application.

Поиск новых видов лекарственного растительного сырья является неотъемлемой частью фармации, и представляет большую перспективу использования новых источников биологически активных соединений и растительных комплексов обладающих терапевтической эффективностью. Растения накапливают первичные и вторичные метаболиты, которые являясь биологически активными соединениями с предписанной фармакологической активностью могут быть использованы для лечения и профилактики заболеваний. Лекарственным растительным сырьем в основном своем разнообразии являются высшие растения, и накопление биологически активных соединений в которых в значительной степени зависит от природно-климатических условий при их культивировании, что может привести к их пониженному содержанию в неурожайные годы. Большой спрос на земли для их культивации, трудоемкость процесса сбора, сушки и переработки растительного сырья, все эти факторы оказывают влияние на степень накопления и сохранности биологически активных веществ, их стоимость и могут привести к ограничению доступных природных ресурсов.

Разнообразие одноклеточных низших водорослей огромно, однако, в качестве источников биологически активных соединений они изучены не в полной мере. Несмотря на относительно простую структуру, зеленые одноклеточные водоросли рода *Chlorella* могут быть

использованы в качестве перспективного источника биологически активных соединений благодаря ряду преимуществ. *Chlorella* является производителем белков, незаменимых аминокислот, жирных кислот, хлорофилла, каротиноидов, витаминов и пр. Эти соединения обладают антимикробными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, а также обладают превентивным потенциалом для ряда заболеваний [1, 2]. Более того, *Chlorella* обладает высокой скоростью размножения и может культивироваться в закрытых фотобиореакторах при искусственно контролируемых условиях с возможностью стимуляции накопления целевых биологически активных веществ путем модификации условий культивирования, таких как температура, освещенность и компоненты питательной среды. Это позволяет за короткий промежуток времени производить большее количество экологически чистой биомассы, характеризующейся высоким содержанием целевых биологически активных веществ, которые могут служить основой для приготовления пищевых добавок и фармацевтических препаратов. *Chlorella* широко культивируется с помощью биоинженерных технологий, в основе которых лежит фотосинтез. Культивирование осуществляется в ректорах с использованием искусственного или естественного освещения, подачи питательных веществ и углекислого газа, что создает благоприятные условия для естественного накопления различных соединений в клетках водоросли и коррекция условий выращивания позволяет контролировать накопление целевых продуктов [3, 4]. Однако, температура культивирования, освещенность и высокое содержание питательных веществ в культуральной среде также создают благоприятные условия для микробиологической обсемененности культуры. Неблагоприятные условия выращивания, такие как некачественная вода, отсутствие системы очистки воздуха, ненадлежащая дезинфекция и обработка оборудования, а также использование некачественной исходной культуры, и компонентов питательной среды создают риск заражения другими видами водорослей, растений, простейшими и бактериями что, в конечном итоге, оказывает влияние на качество продукта [5]. Таким образом, использовании одноклеточных водорослей в качестве природных источников биологически активных соединений заслуживает более детального изучения, а также поднимает организационные вопросы подготовки чистых производственных помещений, использование герметичного оборудования, тщательной водоподготовки и контроль исходных компонентов культуры и питательной среды.

Естественной формой одноклеточной водоросли *Chlorella* является суспензия, клетки водоросли распределены в водной фазе, биологически активные соединения накапливаются в биомассе водоросли, а экзометаболиты выделяются в водную фазу. Однако, использование суспензии водоросли сопряжено с рядом трудностей, в частности поддержание микробиологической и альгологической чистоты культуры во время культивирования, поскольку стандартные методы консервации и стерилизации культуры неприменимы в виду живого состояния клеток [5]. Также *Chlorella* используется в виде порошка, который менее перспективен в качестве сырья, в виду сложности идентификации вида водоросли при анализе качества. Являясь одноклеточной водорослью, *Chlorella vulgaris* имеет значительные морфологические различия в сравнении с высшими растениями, не имея дифференции тканей [6]. Таким образом, основы морфологического анализа применимые к стандартным видам медицинского растительного сырья, не могут быть применимы к культурам одноклеточных водорослей и требуют адаптации с учетом их структурных особенностей. Более того, порошок имеет более высокую стоимость что обусловлено низким выходом сухой биомассы. В целях снижения стоимости порошковой формы, культивирование зачастую проводят в резервуарах большого объема с использованием энергии солнечного света на открытом воздухе, что является причиной загрязнения культуры грибами, бактериями и другими видами водорослей, что приводит к ограничению использования такого продукта в фармацевтической индустрии [5, 7].

Chlorella культивируется в коммерческих целях в качестве пищевой добавки, источника белка, незаменимых аминокислот, полисахаридов, жирных кислот, каротиноидов, витаминов, минералов и других биологически активных соединений. Биомасса хлореллы также богата витаминами А, D и К, С и группы В, в частности В12 [8].

Однако, содержание целевых биологически активных веществ напрямую зависит от условий роста и от источника углерода для получения органических соединений, а также композиции минеральных элементов, входящих в состав питательной среды [9, 10], водоросль способна только модифицировать форму минеральных элементов, создавая сложные органические соединения. Переменный состав целевых компонентов создает сложности стандартизации культуры и влияет на потенциальную биологическую активность. Таким образом, существует перспектива дальнейших исследований с целью оценки наиболее значимых соединений в ряде образцов, выращенных в различных условиях культивирования, и использования этих параметров при стандартизации культуры хлореллы и что окажет содействие в разработке новых фармацевтических препаратов на ее основе.

По данным исследований [2, 11, 12] биологически активные добавки на основе хлореллы проявляют различную фармакологическую активность, такую как иммуномодулирующую, антиоксидантную, гипотензивную и антигиперлипидемическую, что может быть обусловлено синергизмом между многочисленными питательными веществами и антиоксидантными соединениями в ее составе. Первоначально высокое содержание белка в микроводорослях рода *Chlorella* позволило использовать их в качестве нетрадиционного источника белка для коррекции рациона питания, в частности, для людей, придерживающихся вегетарианской диеты [13]. Изучение фармакологической активности началось в 1950-1960-х годах, и в настоящее время хлорелла рассматривается как элемент комплементарной медицины при лечении анемии и снижении дефицита витамина В12 у вегетарианцев и веганов, что связано с высоким процентом содержания железа, фолиевой кислоты и витамина В12 [14, 15].

Исследования предполагают, что добавки с хлореллой оказывают влияние на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний за счет улучшения общего профиля холестерина, снижение липопротеидов низкой плотности, кровяного давления и уровня глюкозы в крови натошак, что доказано лабораторными и клиническими испытаниями на лабораторных животных [9, 16–18]. Также сообщалось, что потребление хлореллы улучшает эритропоэз и увеличивает содержание гемоглобина в эритроцитах после употребления добавок водоросли *Chlorella* [19, 20]. Несколько исследований, проведенных в Южной Корее и Японии, подтвердили, что потребление хлореллы снижает накопление кадмия, ртути и диоксида в организме за счет их снижения их всасывания и выведения через кишечник и почки, тем самым предотвращая или уменьшая их токсическое воздействие на организм [21, 22]. Также американские ученые провели исследование хелатирующей способности водоросли хлореллы в сочетании с другими растительными объектами. Двойное плацебо-контролируемое исследование проведено на группе людей, которые работали в среде загрязненной тяжелыми металлами. Исследование показало эффективность в выведении кадмия через кишечник, а также синергизм активных растительных компонентов, включая водоросли рода *Chlorella*, в выведении мышьяка, свинца, кадмия, сурьмы, никеля, висмута, урана и ртути из организма через мочевыводящие пути. Детоксикация металлов и пестицидов, осуществляемая хлореллой, может быть связана с порфириновыми кольцами в хлорофилле или глутатион-индуцированным путем выработки витамина В12 [23]. Регенерация слизистой оболочки кишечника и устранение симптомов, связанных с первичным кишечным расстройством, при приеме добавок с водорослями рода *Chlorella* наблюдались при хронической форме язвенного колита [24]. Кроме того, было исследовано ее профилактическое применение для укрепления общего иммунитета, установлено стимулирующее действие суспензии хлореллы на систему фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета [9].

Основываясь на вышесказанном, можно сделать заключение, что применение хлореллы может играть важную роль в здравоохранении и профилактике заболеваний, для повышения иммунных функций, модуляции гипогликемии, снижение кровяного давления и снижения накопления токсичных элементов. Более того, род *Chlorella* имеет сертификат GRAS (Generally recognized as safe), выданный FDA (Food and Drug Administration, the United States of America), и, таким образом, признаны пищевыми добавками, которые могут быть безопасно использованы при выращивании их в условиях с соблюдением надлежащей гигиены и надлежащей производственной практики [2].

Пищевые добавки на основе водоросли *Chlorella* выпускаются в различных формах, таких как капсулы, таблетки, экстракты, суспензия и порошок [25]. Основными производителями хлореллы ранее являлись Китай, Тайвань, Индонезия и Япония, которые имеют благоприятные климатические условия для ее высокоскоростного естественного культивирования [5], но с развитием биоинженерных подходов культивирования, климатические условия больше не занимают лидирующих позиций при ее производстве. В настоящее время хлорелла культивируется по всему миру, а создание асептических и контролируемых условий выращивания в системах закрытого типа позволяет получать высококачественный чистый продукт. Именно такой подход способствует применению хлореллы в фармации. Тем не менее, отсутствие четкого общего официального законодательства с точки зрения требований к качеству одноклеточных водорослей позволяет рассматривать хлореллу только как нутрицевтик. Трудности также возрастают из-за различных видов выращиваемой хлореллы и различных методов культивирования, которые приводят к различному содержанию биологически активных веществ, а чистота продукта является важным фактором при производстве.

Заключение. Водоросли наряду с растениями являются источником биологически активных первичных и вторичных метаболитических соединений, однако, разнообразие одноклеточных водорослей не полностью раскрыто в области фармацевтики. Виды хлореллы характеризуются высокой скоростью размножения и различным профилем биологически активных соединений, который может быть модифицирован путем коррекции условий ее культивирования. Такое разнообразие методов и условий выращивания приводит к разнообразию биологически активных веществ и их содержанию, а также отклонениям в качестве культуры, которые являются важнейшими факторами для производства. Это приводит к трудностям стандартизации, и в настоящее время отсутствие четкого общего официального законодательства в отношении качества одноклеточных водорослей ограничивает их более фундаментальные исследования в этой области.

Библиографический список

1. Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd Allah E.F. Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine // Saudi J Biol Sci. – 2019. – Vol. 26, No. 4. – P. 709–722. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.11.003.
2. de Moraes M.G., Vaz Bda S., de Moraes E.G., Costa J.A. Biologically Active Metabolites Synthesized by Microalgae // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – Art. ID: 835761. DOI: 10.1155/2015/835761.
3. Liu J., Chen F. Biology and Industrial Applications of Chlorella: Advances and Prospects // Adv Biochem Eng Biotechnol. – 2016. – Vol. 153. – P. 1–35. DOI: 10.1007/10_2014_286.
4. Ibrahim A. Ibrahim, Zizy I. Elbaily. A review: Importance of chlorella and different applications // Alexandria Journal of Veterinary Sciences. – 2020. Vol. 65, No. 1. – P. 16–34. DOI:10.5455/ajvs.94847.
5. Görs M., Schumann R., Hepperle D., Karsten U. Quality analysis of commercial Chlorella products used as dietary supplement in human nutrition // Journal of Applied Phycology. – 2010. – Vol. 22, No. 3. – P. 265–276. DOI:10.1007/s10811-009-9455-4.
6. Barsanti L. Chapter 2 – Algae: Anatomy, Biochemistry, and Biotechnology (Second Edition) // CRC Press. – 2014. – P. 48–92. DOI: 10.1201/b16544.
7. Tretiakova E., Beliaeva P., Saralov A. Substantiation of using Chlorella genus microalgae as a raw material for preparation of chemopreventive substances // Int J Pharmacognosy. – 2018. – Vol. 5, No. 1. – P. 774–780. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(12).774-80.
8. Babich O., Dolganyuk V., Andreeva A., Katserov D., Matskova L., Ulrikh E., Ivanova S., Michaud P., Sukhikh S. Isolation of Valuable Biological Substances from Microalgae Culture // Foods. – 2022. – Vol. 11, No. 11. – P. 1654. DOI: 10.3390/foods11111654.

9. Туманова А.Л. Инновационные методы профилактики и реабилитации эндоэкологического здоровья с использованием пищевого концентрата «Живая хлорелла» // Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению. – 2017. – №1. – С. 27–30.
10. Safi C., Charton M., Pignolet O., Silvestre F., VacaGarcia C., Pontalier P-Y. Influence of microalgae cell wall characteristics on protein extractability and determination of nitrogen-to-protein conversion factors // *J Appl Phycol.* – 2013. – Vol. 25, No. 2. – P. 523–529. DOI: 10.1007/s10811-012-9886-1.
11. Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd Allah E.F. Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine // *Saudi J Biol Sci.* – 2019. – Vol. 26, No. 4. – P. 709–722. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.11.003.
12. Bito T., Okumura E., Fujishima M., Watanabe F. Potential of Chlorella as a Dietary Supplement to Promote Human Health // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, No. 9. – P. 2524. DOI: 10.3390/nu12092524.
13. Dinu M., Abbate R., Gensini G.F., Casini A., Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2017. – Vol. 57, No. 17. – P. 3640–3649. DOI: 10.1080/10408398.2016.1138447.
14. Merchant R.E., Phillips T.W., Udani J. Nutritional Supplementation with Chlorella pyrenoidosa Lowers Serum Methylmalonic Acid in Vegans and Vegetarians with a Suspected Vitamin B₁₂ Deficiency // *J Med Food.* – 2015. – Vol. 18, No. 12. – P. 1357–62. DOI: 10.1089/jmf.2015.0056.
15. Michael A. Borowitzka. Chapter 9 - Microalgae in Health and Disease Prevention (first Edition). Academic Press. – 2018. – P. 195–210. DOI:10.1016/B978-0-12-811405-6.00009-8.
16. Fallah AA, Sarmast E, Habibian Dehkordi S, Engardeh J, Mahmoodnia L, Khaledifar A, Jafari T. Effect of Chlorella supplementation on cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Nutr.* – 2018. – Vol. 37, No. 6 (Pt A). – P. 1892–1901. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.019.
17. Gurney T., Spendiff O. Algae Supplementation for Exercise Performance: Current Perspectives and Future Directions for Spirulina and Chlorella // *Front Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – Art. ID: 865741. DOI: 10.3389/fnut.2022.865741.
18. Wan X., Li T., Liu D., Chen Y., Liu Y., Liu B., Zhang H., Zhao C. Effect of Marine Microalga Chlorella pyrenoidosa Ethanol Extract on Lipid Metabolism and Gut Microbiota Composition in High-Fat Diet-Fed Rats // *Mar Drugs.* – 2018. – Vol. 16, No. 12. – P. 498. DOI: 10.3390/md16120498.
19. Завьялов Е.Л., Петровский Д.В., Концевая Г.В., Мак В.В., Уваров И.П., Завьялова Я.Л., Рожков О.А. Изменение метаболических показателей и двигательной активности у лабораторных мышей под воздействием микроводорослей (*Chlorella vulgaris*) // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* – 2017. – Т. 21, №7. – С. 841–847. DOI:10.18699/VJ17.304.
20. Plakida A., Yushkovskaya O., Filonenko A., Gushcha S. The Effect of the Aqueous Suspension of Chlorella Vulgaris on Functional Systems in Healthy People // *Acta Balneol.* – 2020. – Vol. LXII, No. 1 (159). – P. 17–21.
21. Shim J.A., Son Y.A., Park J.M., Kim M.K. Effect of Chlorella intake on Cadmium metabolism in rats // *Nutr Res Pract.* – 2009. – Vol. 3, No. 1. – P. 15–22. DOI: 10.4162/nrp.2009.3.1.15.
22. Morita K., Ogata M., Hasegawa T. Chlorophyll derived from Chlorella inhibits dioxin absorption from the gastrointestinal tract and accelerates dioxin excretion in rats // *Environ Health Perspect.* – 2001. – Vol. 109, No. 3. – P. 289–94. DOI: 10.1289/ehp.01109289.
23. Georgiou G. Scientific research on natural heavy metal chelators: testing what works // *Int J Complement Alt Med.* – 2018. – Vol. 11, No. 5. – P. 262–267. DOI: 10.15406/ijcam.2018.11.00409.
24. Merchant R.E., Andre C.A. A review of recent clinical trials of the nutritional supplement Chlorella pyrenoidosa in the treatment of fibromyalgia, hypertension, and ulcerative colitis // *Altern Ther Health Med.* – 2001. – Vol. 7, No. 3. – P. 79–91.
25. C. Safiet al. Morphology, composition, production, processing and applications of Chlorella vulgaris: A review // *Renewable and Sustainable Energy Reviews.* – 2014. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 265–278. DOI:10.1016/j.rser.2014.04.007.

Об авторах

Третьякова Екатерина Владимировна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
tiloketnya@gmail.com

About the authors

Ekaterina V. Tretiakova
Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
tiloketnya@gmail.com

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУСПЕНЗИИ *CHLORELLA VULGARIS*

Третьякова Е.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

В исследовании представлен сравнительный анализ одноклеточной водоросли *Chlorella vulgaris*, произведенной при различных условиях, с целью определить содержание биологически активных соединений, в частности хлорофилла и каротиноидов, и возможности дальнейшей стандартизации культуры и разработки лекарственных препаратов на ее основе.

Ключевые слова: суспензия *Chlorella vulgaris*, количественный анализ, хлорофилл, каротиноиды.

COMPARATIVE STUDY OF *CHLORELLA VULGARIS* SUSPENSION

E.V. Tretiakova

Perm State University, Perm, Russia

The presented study represents a comparative analysis of the unicellular algae *Chlorella vulgaris*, produced under various conditions, to determine the content of biologically active compounds, in particular chlorophyll and carotenoids, and the possibility of further standardization of culture and the development of medicines based on it.

Key words: *Chlorella Vulgaris*, quantitative analysis, chlorophyll, carotenoids.

Введение

Одноклеточные виды водорослей могут быть рассмотрены как перспективная сырьевая база для получения биологически активных соединений и использования их для разработки растительных лекарственных препаратов. Несмотря на простое строение зеленые одноклеточные водоросли рода *Chlorella* являются продуцентом белков, незаменимых аминокислот, жирные кислот, хлорофилла, каротиноидов, витаминов и, проявляя антиоксидантные и противовоспалительные свойства, представляют потенциал для их применения для профилактики и лечения ряда заболеваний [1, 2]. Высокая скорость размножения хлореллы и развитие биоинженерных контролируемых подходов к ее культивированию позволяет получать большие объемы высококачественного продукта в относительно быстрые сроки [3]. Тем не менее, на сегодняшний день качество хлореллы регулируется исключительно в отношении ее безопасности, в частности микробиологической чистоты и содержания токсичных элементов в соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза 021/2011. Таким образом, отсутствие методов морфологической оценки подлинности культуры, ее компонентного состава, количественного содержания биологически активных компонентов позволяет рассматривать хлореллу исключительно в качестве нутрицевтика. Трудности стандартизации также возрастают из-за различных видов хлореллы и различных методов ее культивирования, которые приводят к различному содержанию биологически активных веществ.

Текущее исследование сосредоточено на суспензии *Chlorella vulgaris*, которая представляет интерес в коммерческой и научной сферах, а также культивируется в Российской Федерации. Целью представленной работы является сравнительное исследование суспензии *Chlorella vulgaris* и определение ее биологически активных веществ.

Материалы и методы

Исследование проводилось на коммерчески доступных образцах суспензии *Chlorella vulgaris*, произведенной предприятиями, расположенными в Пензенской и Пермской областях Российской Федерации. Образцам соответственно присвоены шифры Пермь и Пенза. Суспензия *Chlorella vulgaris* является растительным сырьем, и содержание биологически активных соединений и минеральных элементов зависит от качества и количества компонентов питательной среды, в которой выращивались водоросли, а также от условий культивирования, таких как температура, освещенность и содержание углерода. Таким образом, для исследования взяты две серии, произведенные каждым производителем, для того чтобы учесть отклонения, которые могут иметь место при изготовлении питательной среды, и разнообразия воссозданных условий культивирования.

Определение количества клеток в 1 мл суспензии *Chlorella vulgaris*. Подсчет клеток в 1 мл суспензии *Chlorella vulgaris* производили в двухсеточной камере Горяева под микроскопом с 40х увеличением, в соответствии с методикой определения концентрации микробных клеток. Суспензию предварительно разбавляли водой очищенной в соотношении 1:10.

Исследование содержания биологически активных веществ (пигментов). Содержание пигментов в суспензии водоросли определяли методом спектрофотометрии, описанным Lichtenthaler и Buschmann (2001) [4].

Изготовление экстракта. Клетки суспензии водоросли предварительно механически разрушали путем истирания суспензии в ступке. Экстракцию пигментов проводили 95% этанолом. Исследовано соотношение между сырьем и экстрагентом 1:5 и 1:10, время экстракции исследовано в диапазонах 30, 60 и 120 мин. Полученный экстракт центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин, отделяли надосадочную жидкость.

Подлинность. Определение основной группы биологически активных соединений определяли по максимумам поглощения выделенного хлорофилла *a* в 95% этаноле. Хлорофилл поглощает с узкополосными максимумами в красных диапазонах спектра, максимумы поглощения хлорофилла *a* в 95% этаноле соответствуют $664 \pm 1,5$ нм [4]. Спектр снимали через 40 минут после экстракции пигментов 95% этанолом в соотношении 1:10. Измерение проводили при 400-700 нм с помощью двухлучевого сканирующего спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu).

Количественное определение. Согласно Lichtenthaler и Buschmann (2001), хлорофилл *a* (C_a), хлорофилл *b* (C_b) и общее количество каротиноидов ($C_{(x+c)}$) проявляют максимальное поглощение при 664 нм, 648 нм и 470 нм соответственно. Анализ проводили методом спектрофотометрии (УФ-двухлучевой сканирующий спектрофотометр UV-1800 (Shimadzu)) и количественное содержание пигментов рассчитывали по следующим формулам [4, 5]:

$$C_a (\mu\text{g/mL}) = 13.36 * A_{664.1} - 5.19 * A_{648.6}$$

$$C_b (\mu\text{g/mL}) = 27.43 * A_{648} - 8.12 * A_{664.1}$$

$$C_{(x+c)} (\mu\text{g/mL}) = (1.000 * A_{470} - 2.13 * C_a - 97.64 * C_b) / 209$$

Результаты и обсуждение

Суспензия является естественной формой одноклеточной водоросли *Chlorella*, биологически активные соединения накапливаются в биомассе водоросли, а экзометаболиты выделяются в водную фазу. Накопление целевых биологических компонентов в лекарственных растениях определяется стадией их вегетативного роста, которая определяет период их сбора. Однако, этот подход не может быть применен к культурам одноклеточных водорослей в виду более простой структуры и жизненного цикла. Уровень накопления активных веществ находится в прямой зависимости от популяции клеток, чем больше клеток находится в суспензии, тем больше активных метаболитов они продуцируют [6]. Таким образом, показателем пригодности одноклеточной водоросли для сбора урожая является количество клеток в 1 мл суспензии, что может служить индикатором стадий роста и уровня накопления биологически активных веществ. Концентрацию клеток можно определить, измеряя поглощение спектрофотометрически, но форма суспензии может привести к неточности в измерении в виду седиментации клеток [7, 8]. Таким образом, в текущем исследовании количество клеток *Chlorella vulgaris* определено путем подсчета клеток в счетной камере под микроскопом, результаты представлены в таблице 1.

Количество клеток в 1 мл суспензии *Chlorella vulgaris*

Образец	Количество клеток в 1 мл суспензии, клеток/мл
Пермь 1	52 244 775 ± 3.35%
Пермь 2	55 869 412 ± 2.03%
Пенза 1	39 746 025 ± 3.77%
Пенза 2	42 745 725 ± 4.68%

Представленные результаты показали, что образцы суспензий соответствуют логарифмической или стационарной стадии роста и характеризуются постоянной биомассой [9, 10]. Таким образом, такая концентрация клеток является приемлимой для остановки цикла культивации и сбора готовой культуры.

Хлорелла содержит большое количество белка, пигментов, сахаров, минералов и микроэлементов, а также других биологически активных соединений. Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования по всему миру подтверждают, что каротин и хлорофилл проявляют антиоксидантные, иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства. Они могут предотвращать трансформации, вызванные окислителями, генотоксичными веществами, рентгеновским и ультрафиолетовым облучением, а также повышать иммунокомпетентность на молекулярном и клеточном уровнях. Кроме того, они используются в качестве пищевых добавок в пищевой, фармацевтической промышленности и косметике благодаря их яркому цвету [11, 12]. *Chlorella vulgaris* характеризуется высоким содержанием хлорофилла 1-2% от сухого веса, и каротиноидов [13]. Таким образом, содержание этих пигментов выбрано в качестве основных биологически активных соединений для идентификации и количественного анализа.

Пигменты можно идентифицировать по положению максимумов поглощения, которые сильно зависят от структуры пигмента и типа используемого растворителя. Спектр поглощения экстракта водорослей содержит смесь хлорофиллов *a* и *b*, суммарных каротиноидов, с преобладанием поглощения хлорофилла *a*. Следовательно, идентичность пигментов была определена методом спектрофотометрии по максимумам поглощения выделенного хлорофилла *a* в 95% этаноле, которые соответствуют длине волны $664 \pm 1,5$ нм и представлены на рисунке 1.

На основании представленных результатов, все образцы суспензии *Chlorella vulgaris* имеют максимумы поглощения при 665,0 нм, что соответствует максимумам поглощения хлорофилла *a* в экстрактах суспензий *Chlorella vulgaris*.

Точность измерения зависит от режима экстракции пигментов. Хлорофилл и каротиноиды являются термолабильными веществами, что означает, что температуру в качестве фактора, усиливающего экстракцию, использовать нецелесообразно. Поэтому настоящее исследование сосредоточено на следующих факторах: вид экстрагента, соотношение между сырьем и экстрагентом и время экстракции.

Полноценная экстракция пигментов может быть проведена ацетоном, метанолом, диэтиловым эфиром и этанолом. В качестве экстрагента был выбран 95% этанол, который является наиболее доступным и менее токсичным [4]. Соотношение между сырьем и экстрагентом, а также время экстракции имеют существенное влияние, и их модификации использованы для подбора полноценного режима экстракции пигмента из суспензии *Chlorella vulgaris*. Поэтому первым этапом определения пигментов был выбор оптимальных условий их экстракции для последующего анализа. Исследовали соотношение между сырьем и экстрагентом 1:5 и 1:10. Вторым параметром, который позволяет извлечь максимальный уровень пигментов, является время. Время экстракции исследовали в течение 30, 60 и 120 минут. Результаты исследования зависимости полноты извлечения пигмента от времени представлены на рисунках 2 и 3 соответственно.

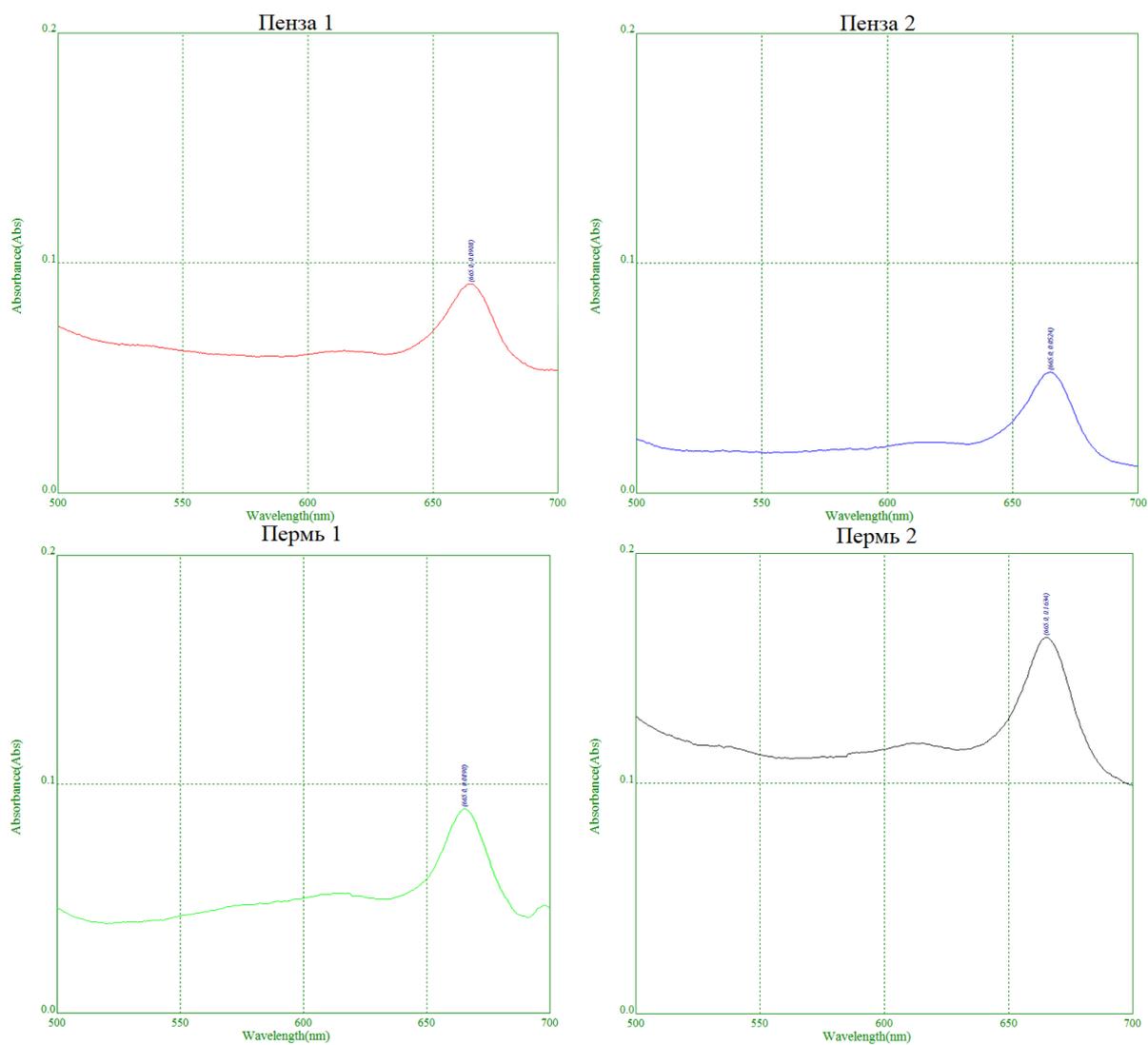


Рис. 1. Максимумы поглощения хлорофилла *a* в 95% этаноле в исследуемых образцах суспензии *Chlorella vulgaris*

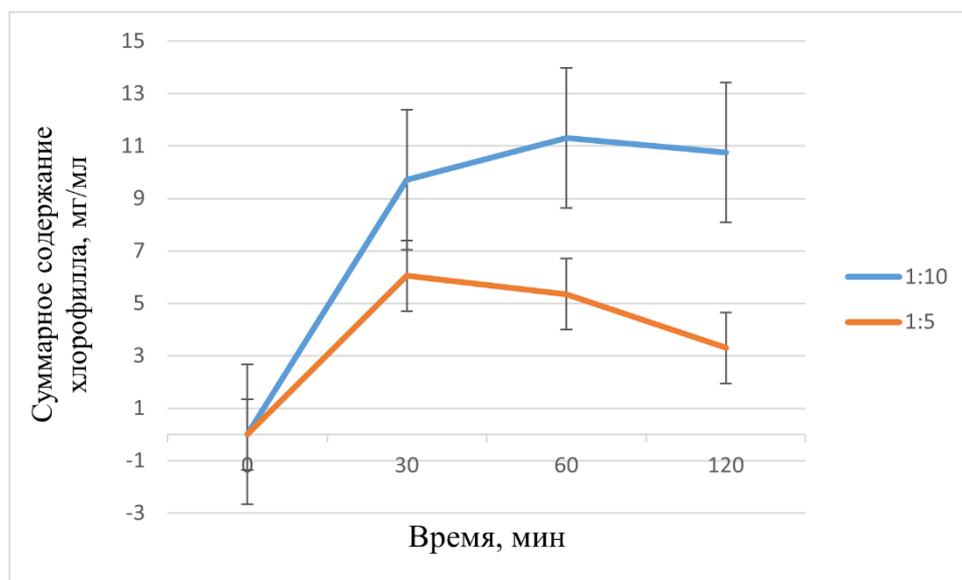


Рис. 2. Суммарное содержание хлорофилла экстрагированного 95% этанолом в соотношении 1:5 и 1:10 в течение 30, 60 и 120 мин

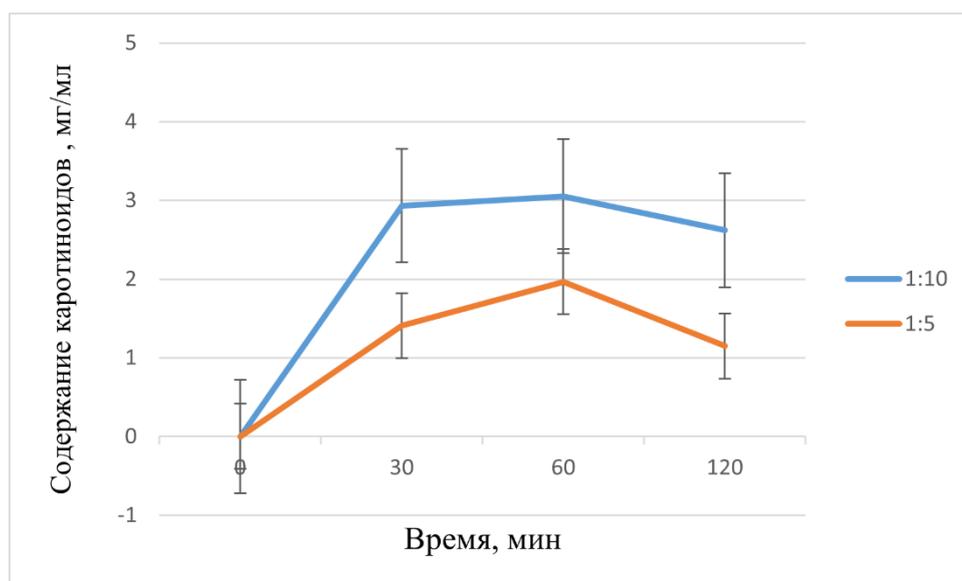


Рис. 3. Содержание каротиноидов экстрагированных 95% этанолом в соотношении 1:5 и 1:10 в течение 30, 60 и 120 мин.

Основываясь на представленных результатах, можно сделать заключение, что максимальная экстракция пигмента проходит при 60 минутах и соотношении между сырьем и экстрагентом 1:10. Таким образом, этот режим экстракции был использован для последующих исследований. Более длительное время экстракции привело к снижению содержания пигментов, предположительно, из-за светочувствительной структуры. Количественное содержание хлорофилла *a* (C_a), хлорофилла *b* (C_b) и суммарных каротиноидов ($C_{(x+c)}$) анализировано методом спектрофотометрии, результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Количественное содержание хлорофилла и каротиноидов в суспензии *Chlorella vulgaris*, мг/мл

Образец	C_a	C_b	C_{total}	$C_{(x+c)}$
Пермь 1	8.080 ± 0.032	3.221 ± 0.065	11.302	3.0540 ± 0.001
Пермь 2	5.353 ± 0.090	2.330 ± 0.021	7.683	2.087 ± 0.112
Пенза 1	6.812 ± 0.016	3.992 ± 0.014	10.804	1.271 ± 0.054
Пенза 2	7.532 ± 0.014	3.312 ± 0.017	10.844	2.156 ± 0.009
Род <i>Chlorella</i> [14]	0.25 - 9.63 mg/g	0.072 - 5.77 mg/g	-	0.007 - 12 mg/g
<i>Urtica dioica</i> [15]	3.333-3.423	1.517 - 1.638	-	1.028 - 1.186

Таким образом, суспензия *Chlorella vulgaris*, произведенная в Пермском крае, содержит 5-8 мг/мл хлорофилла *a*, 2-3 мг/мл хлорофилла *b* и 2-3 мг/мл каротиноидов. Суспензия *Chlorella vulgaris*, произведенная в Пензенской области, содержит около 7 мг/мл хлорофилла *a*, 3-4 мг/мл хлорофилла *b* и 1-2 мг/мл каротиноидов. Отклонение между двумя партиями может быть объяснено различиями в возрасте образцов или разницей в воссозданных условиях выращивания, таких как температура, светоизлучение, содержание углерода. По сравнению с эталонными данными о содержании пигмента рода *Chlorella*, протестированные образцы содержат средний уровень хлорофилла *a*, хлорофилла *b* и суммарных каротиноидов [14]. Более того, содержание хлорофилла сравнимо с содержанием хлорофилла в высших растений и даже превосходит его. В качестве примера содержания пигментов использованы литературные данные по их содержанию в крапиве двудомной (*Urtica dioica*, L.) [15]. Следовательно, суспензия *Chlorella vulgaris* может быть использована в качестве источника этих пигментов наравне

с высшими растениями, и имеются основания для включения спектрофотометрического метода определения пигментов в качестве метода определения основных биологически активных соединений суспензии *Chlorella vulgaris*.

Однако, в хлорелле содержится множество других биологических соединений, которые заслуживают внимания и должны быть исследованы. Такие антиоксиданты как лютеин, аскорбиновая кислота и α -токоферол могут быть ответственны за функциональную активность хлореллы [2]. Поскольку хлорелла богата белком, питательные свойства белка могут определяться ее аминокислотным профилем, незаменимые и заменимые аминокислоты синтезируются клетками хлореллы, и аминокислотный профиль хлореллы выгодно отличается от стандартного профиля питания человека, предложенного Всемирной организацией здравоохранения [16–17]. Другой группой питательных веществ, которые могут служить показателем качества, являются жирные кислоты, в частности, полиненасыщенные жирные кислоты, такие как линолевая, линоленовая и эйкозапентаеновая кислоты [13, 14]. Более того, витаминный профиль хлореллы представлен водорастворимыми витаминами С и В, и жирорастворимыми витаминами А, D и К, включая В12. Однако, этот питательный профиль хлореллы чувствителен к условиям роста и зависит от присутствия в среде глюкозы, источника углерода для получения органических соединений. Именно поэтому перспективным является сравнительное исследование образцов хлореллы, полученных в различных условиях выращивания. Кроме органических соединений, потенциальный минеральный состав хлореллы также напрямую зависит от минерального состава элементов, входящих в состав питательной среды [18]. Водоросли способны только модифицировать форму элемента, создавая более сложные органические соединения при присутствии минеральных солей в питательной среде. Соответственно, содержание макро и микроэлементов является переменным и может быть установлено производителем для создания потенциальной биологической активности. Таким образом, основываясь на представленных данных, существует перспектива дальнейших исследований с целью оценки наиболее значимых соединений в ряду различных образцов, полученных в различных условиях культивирования, и использования этих параметров при стандартизации культуры хлореллы и содействия разработке новых фармацевтических препаратов на ее основе.

Заключение

Водоросли наряду с растениями являются источником биологически активных соединений, однако, использование одноклеточных водорослей в фармации незначительно. Виды хлореллы характеризуются высокой скоростью размножения и различными профилем биологически активных соединений, который может быть модифицирован путем коррекции условий культивирования. Такое разнообразие методов и условий выращивания приводит и к разнообразию биологически активных веществ. Таким образом, сравнительное исследование образцов хлореллы, произведенных при различных условиях выращивания, представляет перспективу для дальнейших исследований. В текущем исследовании проведен количественный анализ основных групп биологически активных, которые могут служить показателями качества. В конечном итоге, данное направление исследований позволит разработать нормативную документацию, регулиующую качество культуры, и предоставить возможность надлежащего контроля качества и обеспечить возможность более устойчивого внедрения хлореллы в область фармацевтических исследований, выделения биологически активных соединений или разработки функциональных продуктов или фармацевтических препаратов на ее основе.

Библиографический список

1. Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd Allah E.F. Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine // Saudi J Biol Sci. – 2019. – Vol. 26, No. 4. – P. 709–722. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.11.003.
2. de Morais M.G., Vaz Bda S., de Morais E.G., Costa J.A. Biologically Active Metabolites Synthesized by Microalgae // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – Art. ID: 835761. DOI: 10.1155/2015/835761.

3. Liu J., Chen F. Biology and Industrial Applications of Chlorella: Advances and Prospects // *Adv Biochem Eng Biotechnol.* – 2016. – Vol. 153. – P. 1–35. DOI: 10.1007/10_2014_286.
4. Lichtenthaler H.K., Buschmann C. Chlorophylls and carotenoids: measurement and characterization by UV–VIS spectroscopy // *Current Protocols in Food Analytical Chemistry F.* – 2001. – Vol. 4.3. – P. 1–8. DOI:10.1002/0471142913.faf0403s01.
5. Azaman S.N.A., Nagao N., Yusoff F.M., Tan S.W., Yeap S.K. A comparison of the morphological and biochemical characteristics of Chlorella sorokiniana and Chlorella zofingiensis cultured under photoautotrophic and mixotrophic conditions // *PeerJ.* – 2017. – Vol. 5:e3473. DOI: 10.7717/peerj.3473.
6. Piasecka A., Baier A. Metabolic and Proteomic Analysis of Chlorella sorokiniana, Chloridium saccharofilum, and Chlorella vulgaris Cells Cultured in Autotrophic, Photoheterotrophic, and Mixotrophic Cultivation Modes // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, No. 15. – P. 4817. DOI: 10.3390/molecules27154817.
7. Deniz İ. Determination of growth conditions for Chlorella vulgaris // *Marine Science and Technology Bulletin.* – 2020. – Vol. 9, No. 2. – P. 114–117. DOI: 10.33714/masteb.717126.
8. Concas A., Pisu M., Cao G. Mathematical. Modelling of Chlorella Vulgaris Growth in Semi-Batch Photobioreactors Fed with Pure CO₂ // *Chemical Engineering Transactions.* – 2013. – Vol. 11. – P. 121–130. DOI: 10.3303/ACOS1311013.
9. Yatirajula S.K., Shrivastava A., Saxena V.K., Kodavaty J. Flow behavior analysis of Chlorella Vulgaris microalgal biomass // *Heliyon.* – 2019. – Vol. 5, No. 6:e01845. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01845.
10. Tarin N., Ali N., Chamon A., Mondol M., Rahman M. Aziz. Production of Microalgal Biomass at Different Growth Phases to Use as Biofuel Feedstock // *Journal of the Asiatic Society of Bangladesh Science.* – 2021. – Vol. 47, No. 2. – P. 161–171. DOI:10.3329/jasbs.v47i2.57279.
11. Mishra V.K., Bacheti R.K., Husen A. Chlorophyll: structure, function and medicinal uses. Medicinal uses of Chlorophyll: a critical overview // Nova Science Publishers, Inc, Hauppauge. – 2011. – P. 177–196.
12. Srivastava R. Physicochemical, antioxidant properties of carotenoids and its optoelectronic and interaction studies with chlorophyll pigments // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 18365. DOI:10.1038/s41598-021-97747-w.
13. Ibrahim A. Ibrahim, Zizy I. Elbaily. A review: Importance of chlorella and different applications // *Alexandria Journal of Veterinary Sciences.* – 2020. Vol. 65, No. 1. – P. 16–34. DOI: 10.5455/ajvs.94847.
14. C. Safiet al. Morphology, composition, production, processing and applications of Chlorella vulgaris: A review // *Renewable and Sustainable Energy Reviews.* – 2014. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 265–278. DOI:10.1016/j.rser.2014.04.007.
15. Великая Т.В., Кожанова К.К., Жетерова С.К., Дрегерт О. Определение качественного состава крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) методом ТСХ // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2016. – №1 (43). – С. 78–80.
16. Safi C., Charton M., Pignolet O., Silvestre F., VacaGarcia C., Pontalier P-Y. Influence of microalgae cell wall characteristics on protein extractability and determination of nitrogen-to-protein conversion factors // *J Appl Phycol.* – 2013. – Vol. 25, No. 2. – P. 523–529. DOI: 10.1007/s10811-012-9886-1.
17. Seyfabadi J., Ramezani Z., Amini Khoeyi Z. Protein, fatty acid, and pigment content of Chlorella vulgaris under different light regimes // *J Appl. Phycol.* – 2011. – Vol. 23, No. 4. – P. 721–726. DOI: 10.1007/s10811-010-9569-8.
18. Tokuşoglu Ö., Unal M.K. Biomass nutrient profiles of three microalgae: Spirulina platensis, Chlorella vulgaris, and Isochrysis galbana // *J Food Sci.* – 2006. – Vol. 68, No. 4. – P. 1144–1148. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2003.tb09615.x.

Об авторах

Третьякова Екатерина Владимировна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
tiloketnya@gmail.com

About the authors

Ekaterina V. Tretiakova
Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
tiloketnya@gmail.com

МЕТОДЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МАРКЕТИНГОВОМУ И ТОВАРОВЕДЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ АССОРТИМЕНТА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД В АПТЕКАХ

Трефилова С.А., Киселева Л.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описываются методические подходы комплексного маркетингового и товароведческого анализа минеральных вод в аптеках. Сформулирован алгоритм проведения анализа.

Ключевые слова: минеральные воды, маркетинговый анализ ассортимента, товароведческий анализ, ассортимент.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO MARKETING AND PRODUCT ANALYSIS OF THE RANGE OF MINERAL WATERS IN PHARMACIES

S.A. Trefilova, L.G. Kiseleva

Perm State University, Perm, Russia

Methodological approaches to integrated marketing and commodity analysis of mineral waters in pharmacies are described. An analysis algorithm has been formulated.

Key words: mineral waters, marketing analysis of assortment, product analysis, assortment.

Сегодня рынок питьевой и минеральной воды растет высокими темпами, по некоторым данным, его прирост в среднем составляет 10-15% в год. В то же время уровень фальсификата на данном рынке очень высок: 25-30%, а в некоторых регионах до 80% [3,4]. Это определяет необходимость повышенного внимания к контролю качества минеральной воды и формированию рационального ассортимента данной продукции в розничных аптеках, что и составляет актуальность исследования авторов статьи.

Нормативными правовыми актами, определяющими требования к минеральным водам, являются Технический регламент Евразийского экономического союза «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду» и ГОСТ РФ «Воды минеральные природные питьевые» [1,2].

Минеральными природными питьевыми водами называются воды, полученные из водоносных горизонтов и комплексов, не подверженных антропогенному влиянию, сохраняющие природный химический состав, относящиеся к пищевым продуктам, а при определенном содержании минеральных и биологически активных веществ, способных оказывать лечебно-профилактическое воздействие на организм человека.

Предметом данного исследования выступают лечебно-столовые и лечебные минеральные воды.

Лечебно-столовая вода - объединяет обширную совокупность подземных вод от маломинерализованных ($M = 1,0 - 5,0$ г/л) $\text{HCO}_3\text{-Na}$ и $\text{HCO}_3\text{-Na-Ca}$ классов до среднеминерализованных ($M = 5,0 - 10,0$ г/л) $\text{Cl-HCO}_3\text{-Na}$ и Cl-Na классов. Лечебно-столовые минеральные воды при их курсовом применении имеют выраженное лечебное действие, могут применяться для профилактики и лечения определенных заболеваний. Лечебно-столовые воды малой минерализации могут при несистематическом употреблении использоваться как столовые. Среди

них: «Нарзан», «Новотёрская целебная», «Липецкий бювет», «Липецкая», «Эдельвейс», «Семь Ручьев», «Эссенуки №4», «Омская №1», «Боржоми» и др.

Лечебная вода – она применяется исключительно в лечебных целях и не рекомендована для обычного столового питья. Содержание растворенных веществ от 10 до 15 г/л. К ним относятся такие минеральные воды как «Шадринская № 312 ЖВ-2», «Эссенуки №17», «Буковинская», «Джермут» и др [3].

Маркетинговый подход к ассортименту минеральных вод в аптеках включает, по мнению авторов статьи, четыре ключевых параметра, которые необходимо анализировать и контролировать. Это:

- широта;
- полнота;
- насыщенность;
- глубина.

Под широтой ассортимента авторы подразумевают количество классификационных групп минеральных вод в ассортименте, определяемых, в частности, по химическому составу, поскольку именно он и определяет лечебное действие минеральной воды. Так, по химическому составу воды минеральные делятся на следующие подгруппы:

- гидрокарбонатные,
- хлоридные,
- сульфатные,
- натриевые,
- кальциевые,
- магниевые минеральные воды.

Полнота ассортимента позволяет установить, сколько наименований минеральных вод присутствует в ассортименте аптечной организации по сравнению с общим числом зарегистрированных в Государственном реестре позиций. На сегодняшний день зарегистрировано более 200 основных торговых марок, представленных на рынке минеральных вод РФ.

Под насыщенностью ассортимента авторами понимается количество позиций в каждой классификационной подгруппе минеральных вод. Насыщенность ассортимента минеральных вод в аптеках сравнительно небольшая и определяется единицами наименований в каждой классификационной подгруппе химической классификации.

И, наконец, глубина, по мнению авторов, это вариабельность представления в ассортименте разных минеральных вод одного наименования, в части, объема упаковки, минерального состава и других характеристик. Например, минеральная вода «Эссенуки» может быть представлена в виде «Эссенуки-4», «Эссенуки-17» (если ориентироваться на требования ГОСТА Р 54 316-2020). Однако есть такой вариант, как «Эссенуки-Новая», а также вода под названием «Буровая-1». Это основные лечебные минеральные воды г. Эссенуки.

Анализ вышеуказанных параметров помогает сформировать рациональный ассортимент минеральных вод в аптеках, наиболее полно соответствующий спросу потребителей.

Не менее важно проводить товароведческий анализ минеральных вод при их приемке в аптеке. Предлагаемый методический подход включает традиционно используемую и нормативно регламентированную проверку:

- описания,
- упаковки,
- маркировки.

В процедуре приемки оценивается целостность и внешний вид упаковки. Допускается не более 5% бутылок с нарушениями целостности и внешнего вида этикетки /деформации, порывы, перекосы.

Далее оценке подвергается маркировка и срок годности. Четко должна быть видна маркировка минеральной воды с указанием:

- наименование предприятия-изготовителя, его подчиненности, товарного знака;
- наименование воды и ее группы, номера скважины или название источника, минерализацию;

- назначение минеральной воды;
- показания по лечебному применению;
- дату розлива;
- рекомендации по хранению;
- срок хранения. Гарантийный срок хранения составляет для железистых минеральных вод – 4 мес., остальных – 12 мес.;
- номер стандарта;

– предупреждающие надписи. Природная минеральная и купажированная вода может содержать фторид. Если фторида более 1 мг/дм³, то на этикетке должна быть предупреждающая надпись: «Содержит фторид»; если более 1,5 мг/дм³, то должна быть надпись: «Не рекомендуется для систематического потребления детьми дошкольного возраста».

Кроме того, с 1 декабря 2021 года в России стартовала обязательная маркировка минеральной воды кодом Data Matrix на крышке или этикетке. Отсканировав цифровой код в мобильном приложении «Честный знак», можно проверить, кем и когда была произведена и упакована вода.

Для целей определения фальсификата в ассортименте аптек, авторами также предлагается комплекс экспресс-методов выборочного качественного и количественного анализа минеральной воды, который можно делать в лабораториях Роспотребнадзора в рамках государственного контроля.

Таким образом, ситуация на рынке минеральных вод России, а также высокая востребованность этого вида продукции среди населения, требуют от аптечных организаций повышенных усилий в формировании рационального ассортимента минеральных вод. При этом следует использовать маркетинговые и товароведческие подходы к ассортименту, чтобы обеспечить наиболее полное удовлетворение потребностей посетителей аптек в качественной и эффективной продукции.

Библиографический список

1. ГОСТ Р 54316-2020 «Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия» // СПС «Консультант-плюс».
2. ТР ЕАЭС 044/2017 Технический регламент Евразийского экономического союза «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду» // СПС «Консультант-плюс».
3. Анализ рынка минеральной воды. – URL: https://www.yaneuch.ru/cat_74/analiz-rynka-mineralnoj-vody/119932.1742271.page3.html (дата обращения 16.10.2024).
4. Лучшие минеральные воды. Портал Роскачества. – Текст: электронный. – URL: <https://rskrf.ru/tips/spetsproekty/luchshaya-mineralnaya-voda-issleduem-lechebnuyu-i-lechebno-stolovuyu-vody/>.
5. Скопинцева Е.И. Уровень фальсификата питьевой и минеральной воды в регионах. – Текст: непосредственный // Экономика и жизнь. – 2019. – №29. – С. 17–19.

Об авторах

Трефилова Снежана Андреевна
студентка, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
elizavetazamorina@gmail.com

Киселева Лариса Георгиевна
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
semerada@mail.ru

About the authors

Snezhana A. Trefilova
Student, Perm State University
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
elizavetazamorina@gmail.com

Larisa G. Kiseleva
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
semerada@mail.ru

2-АРОИЛБЕНЗО[b]ТИОФЕНЫ: СВОЙСТВА И СИНТЕЗ

Федоров А.А.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Органические молекулы, содержащие бензо[b]тиофеновый фрагмент, в частности 2-ароил[b]бензотиофены, имеют большое значение благодаря своим перспективным биологическим свойствам. Синтез таких молекул имеет ряд проблем, и на сегодняшний день есть несколько методологических подходов к синтезу таких соединений. В настоящем обзоре будут рассмотрены работы, посвященные синтезу 2-ароилбензотиофенов с помощью внутри- и межмолекулярных реакций.

Ключевые слова: 2-ароилбензо[b]тиофены, нитрохалконы, галогенхалконы.

2-AROYLBENZO[b]THIOPHENES: PROPERTIES AND SYNTHESIS

A.A. Fedorov

Perm State University, Perm, Russia

Organic molecules containing a benzo[b]thiophene motif are of great importance due to their promising properties in pharmacology, catalysis and materials science. The synthesis of such molecules has a number of challenges and many examples of their solution.

Key words: 2-aroylebenzo[b]thiophenes, nitrochalcones, halogenchalcones.

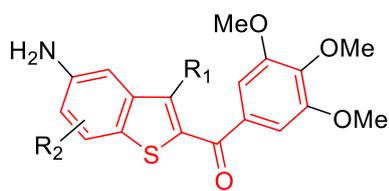
Органические молекулы, содержащие бензо[b]тиофеновый фрагмент, имеют большое значение благодаря своим перспективным свойствам в фармакологии [1–3]. Среди них выделяют подкласс 2-ароилбензотиофенов, являющихся ценными соединениями и обладающими разнообразной биологической активностью. В частности, 2-ароилбензотиофеновый каркас является перспективной основой для создания лекарственных соединений; например, они используются в качестве антимиотических агентов (a), ингибиторов полимеризации тубулина (e) [4], эффективных ингибиторов 17β-HSD1(b) [5], и антитрипаносомных (c) [6] и антипролиферативных средств (d) [7, 8] (Ошибка! Источник ссылки не найден.). Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов широко используются для лечения и профилактики рака молочной железы, остеопороза и других постменопаузальных симптомов [9-15]. Одним из примеров таких препаратов является ралоксифен (f) [15]. Кроме того, 2,3-дизамещенное производное бензо[b]тиофена (

Рис. 4 **Ошибка! Источник ссылки не найден.**) показывает эффективность в лечении тромбоза, являясь перорально активным ингибитором тромбина(e) [16, 17].

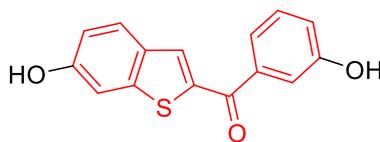
Синтез 2-ароилбензотиофенов сталкивается с трудностями, связанными при использовании традиционных методов, таких как ацилирование по Фриделю-Крафтсу проблемой которых являются низкие выходы и жесткие условия реакции. Новые подходы, включая прямое C-H-активирование и металлокатализируемое кросс-сочетание, также испытывают сложности из-за необходимости специальных катализаторов и подбора оптимальных условий реакции. Кроме того, ограниченная область применения субстратов и использование специфических

сероорганических соединений усугубляют проблему [18]. Ниже будут приведены примеры работ, посвященные разработанным в последние годы методам синтеза 2-ароилбензотиофенов.

2-Ароилбензо[b]тиофеновый фрагмент



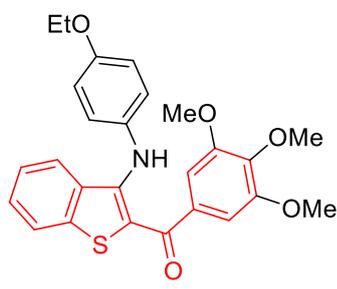
a
 $R_1 = \text{H, Me};$
 $R_2 = 6\text{- or }7\text{-OMe};$
 Антимитотические средства



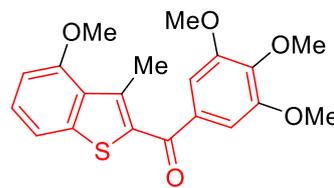
b
 Эффективный ингибитор
 17 β -HSD1



c
 Антитрипаносомная активность

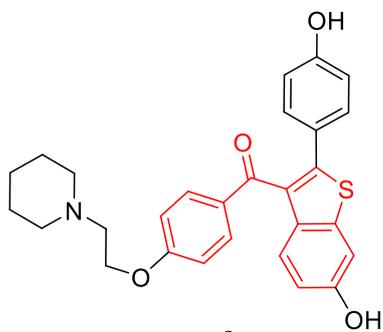


d
 Антипролиферативная активность

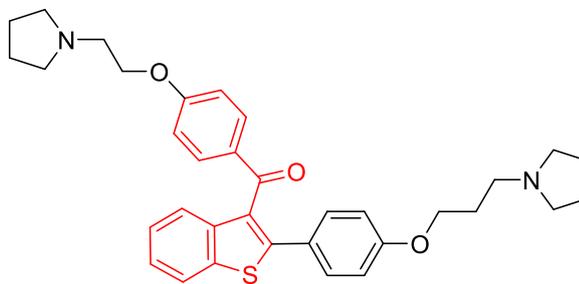


e
 Эффективный ингибитор
 полимеризации тубулина

3-Ароилбензо[b]тиофеновый фрагмент



f
 Селективный модулятор
 эстрогеновых рецепторов



g
 Перорально активный
 ингибитор тромбина

Рис. 4

Описан эффективный метод синтеза 2-ароилбензо[b]тиофенов из легкодоступных 2-иодо-халконов путем α -C-H функционализации с использованием катализатора $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и ксантата калия в качестве источника серы (

Схема 12). Менее реакционноспособные 2-бромхалконы также дают соответствующие 2-ароилбензотиофены с хорошим выходом. Реакция протекает через включение серы *in situ* с последующей катализируемой медью циклизацией для получения 2-ароилбензотиофенов без внешнего источника ароильного фрагмента [19].

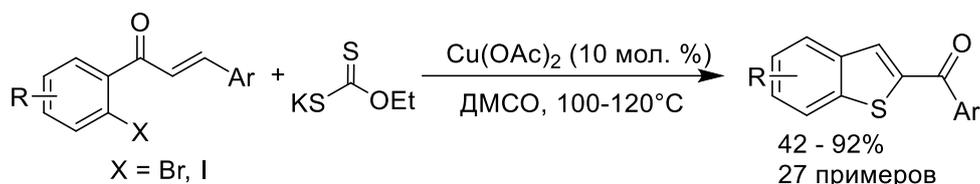


Схема 12

Обычно нитрогруппа в ароматических соединениях в результате реакции превращается в другие азотсодержащие функциональные группы или входит в состав вновь созданных азатетероциклов, но также возможны и превращения, в которых ароматические нитрогруппы выступают в роли уходящих групп, однако, встречаются гораздо реже. В августе 2017 г. было обнаружено, что DIPEA является превосходным активатором серы, способствующим реакции 2-нитроалкенов с элементарной серой (

Схема 13). Широкий спектр 2-бензоилбензотиофенов был получен в результате каскада – тиолирования связи C=C алкена и последующей денитрации [20].

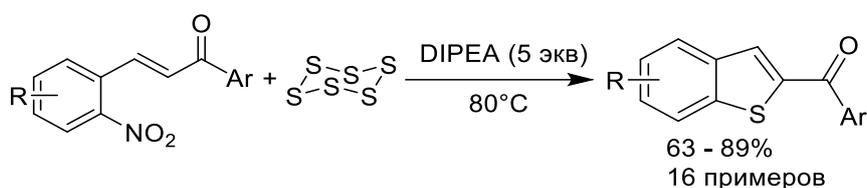


Схема 13

Стоит отметить, что замена нитрогруппы на галоген приводит к образованию 1,3-дифенилпропан-1-она вместо 2-ароилбензотиофена (Схема 14).

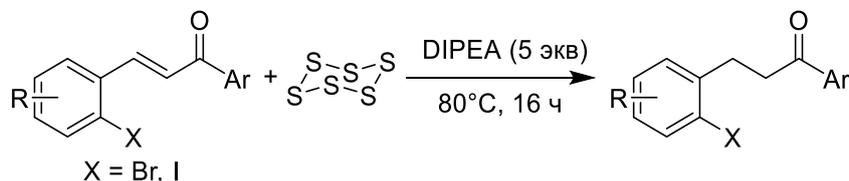


Схема 14

Изучено совместное действие ДМСО и третичного амина, которое также может использоваться для получения 2-бензоилбензотиофена из 2-нитроалкена с хорошим выходом даже при комнатной температуре (

Схема 15) [21].

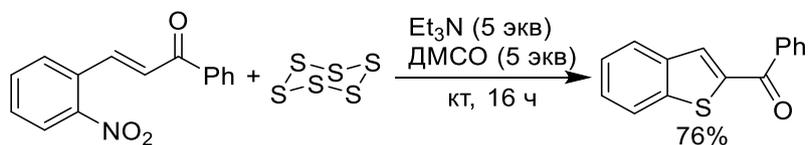


Схема 15

Разработан эффективный процесс для синтеза замещенных 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенов из 2-йодкетонс с использованием Cu-катализатора и легкодоступного ксантата калия в качестве источника серы с хорошими выходами (

Схема 16). Эта домино-последовательность была расширена для синтеза 2-ацилбензо[*b*]тиофенов с использованием йода (I₂), полученного *in situ* из побочного продукта

КI, с высокими выходами. Обработка ксантата медью (II) привела к превращению его в медь (I)-, которая в свою очередь инициирует каталитический цикл [22].

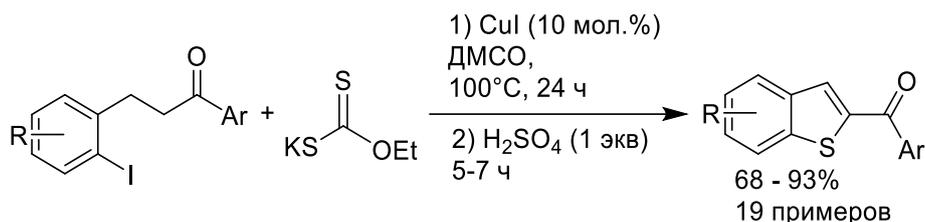


Схема 16

2-Ацилтиенопиридины и родственные гетероциклы легко получают с умеренными и хорошими выходами в мягких условиях путем нуклеофильного тиолирования, катализируемой медью циклизации и каскадного процесса окисления с использованием ксантата калия в качестве источника тиола (

Схема 17). Отличительными особенностями этого превращения являются превосходная хемоселективность, широкий спектр субстратов и хорошая переносимость функциональных групп [23].

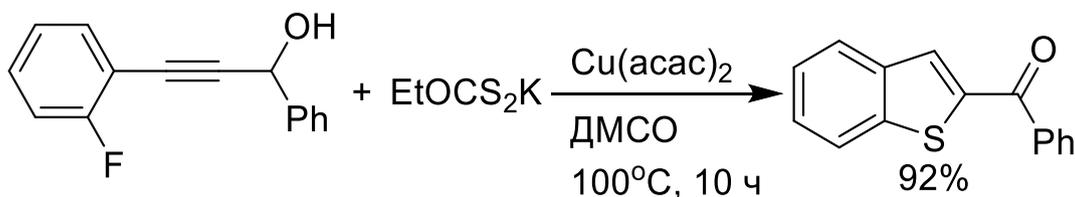


Схема 17

Ниже демонстрируется, что амиды могут быть легко соединены с неактивированными аренами посредством последовательного Ir-катализируемого C-H борилирования/N-C(O) активации (

Схема 18). Эта методология обеспечивает доступ к биарилкетонам и биарилам путем стерически контролируемого Ir-катализируемого C-H борилирования и дивергентного ацильного и декарбонильного N-C(O) и C-C активирования амидов. Методология позволяет отказаться от традиционной региоселективности ацилирования и арилирования, что дает возможность напрямую использовать легкодоступные арены и амиды для получения ценных кетоновых и биарильных мотивов [24].

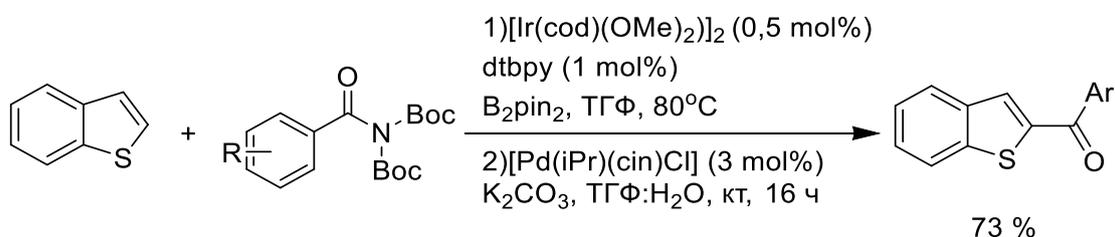


Схема 18

Разработаны безлитиевые методы синтеза 2,2,6,6-тетраметилпиперида натрия (NaTMP) с использованием натриевой дисперсии в качестве единственного источника натрия (

Схема 19). Полученный NaTMP был использован в качестве основания Бронштейна, которое проявило некоторые отличия в реакционной способности от LiTMP [25].

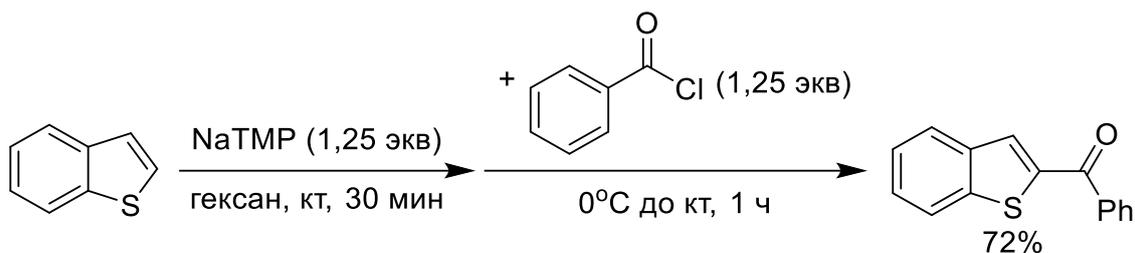


Схема 19

Бензотиофен-2-карбальдегиды легко вступают в реакцию с реактивом Гриньяра, и затем при окислении дают 2-бензоилбензотиофен с хорошим выходом (Схема 20) [26].

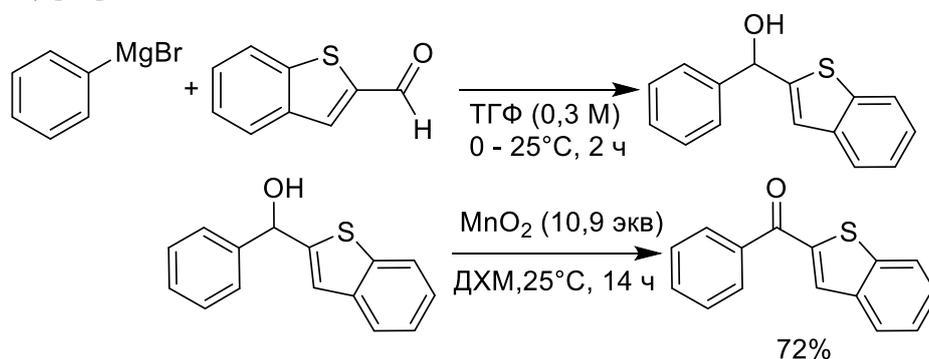


Схема 20

Прямой синтез кетонов с помощью кросс-сочетания Сузуки-Мияура из широко доступных ацилхлоридов является одним из центральных превращений в органическом синтезе. Реакция ацилирования протекает в твердом состоянии, в отсутствие растворителей, за короткое время реакции и демонстрирует отличную селективность расщепления связи C(ацил)-Cl (Схема 21) [27].

Схема 21) [27].

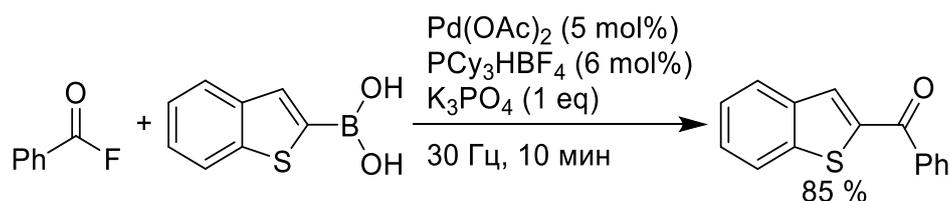


Схема 21

Впервые разработана безкатализаторная каскадная реакция депротонирования/межмолекулярной альдольной реакции α -карбонилсульфониевых иллидов с 2-меркаптоиндол-3-карбальдегидами и 2-меркаптобензальдегидами. Ряд тиено[2,3-*b*]индолов и бензотиофенов были получены с высокими и отличными выходами (Схема 22).

Отличительными особенностями метода являются отсутствие катализаторов, экологически чистый растворитель, широкая область применения субстратов и крупномасштабный синтез [28].

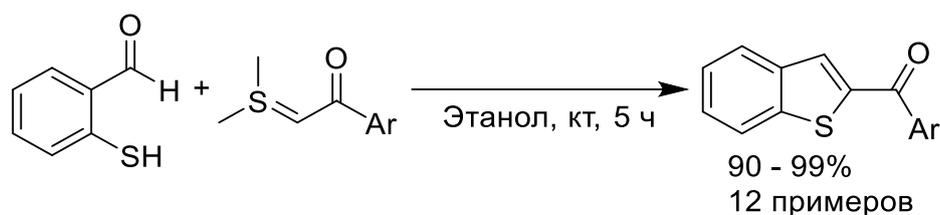


Схема 22

Подводя итоги, показано, что для синтеза 2-арилбензо[*b*]тиофенов разработано несколько методологий, включая внутри- и межмолекулярные реакции, есть возможность синтеза префункционализированных молекул, есть простые методы синтеза, не требующие использования специфичных катализаторов, и их объединяют приемлемые и хорошие выходы целевого продукта. С уверенностью можно сказать, что и дальше будут разрабатываться эффективные методы синтеза обозначенного класса соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (№0750-2020-0022).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Scrowston R.M. Recent Advances in the Chemistry of Benzo [b] thiophenes. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1981. 29: p. 171–249.
2. Hari D.P., Hering T. and Konig B. Visible light photocatalytic synthesis of benzothiophenes. *Org Lett*, 2012. 14(20): p. 5334–7.
3. Sun L.L., et al. CuI/TMEDA-catalyzed annulation of 2-bromo alkynylbenzenes with Na₂S: synthesis of benzo[*b*]thiophenes. *J Org Chem*, 2011. 76(18): p. 7546–50.
4. Romagnoli R., et al. Concise synthesis and biological evaluation of 2-Aroyl-5-amino benzo[*b*]thiophene derivatives as a novel class of potent antimetabolic agents. *J Med Chem*, 2013. 56(22): p. 9296–309.
5. Miralinaghi P., et al. 6-Hydroxybenzothiophene ketones: potent inhibitors of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17beta-HSD1) owing to favorable molecule geometry and conformational preorganization. *ChemMedChem*, 2014. 9(10): p. 2294–308.
6. Bhambra A.S., et al. Design, synthesis and antitrypanosomal activities of 2,6-disubstituted-4,5,7-trifluorobenzothiophenes. *Eur J Med Chem*, 2016. 108: p. 347–353.
7. Romagnoli R., et al. Synthesis and biological evaluation of 2-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-3-aryl/arylaminobenzo[*b*]thiophene derivatives as a novel class of antiproliferative agents. *Eur J Med Chem*, 2010. 45(12): p. 5781–91.
8. Stroba A., et al. 3,5-Diphenylpent-2-enoic acids as allosteric activators of the protein kinase PDK1: structure-activity relationships and thermodynamic characterization of binding as paradigms for PIF-binding pocket-targeting compounds. *J Med Chem*, 2009. 52(15): p. 4683–93.
9. Diez-Perez A. Selective estrogen receptor modulators (SERMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006. 50(4): p. 720–34.
10. Stauffer S.R. and Katzenellenbogen J.A. Solid-phase synthesis of tetrasubstituted pyrazoles, novel ligands for the estrogen receptor. *J Comb Chem*, 2000. 2(4): p. 318–29.
11. Fink B.E., et al. Novel structural templates for estrogen-receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of estrogens. *Chem Biol*, 1999. 6(4): p. 205–19.
12. Dadiboyena S. and Nefzi A. Synthesis of functionalized tetrasubstituted pyrazolyl heterocycles—a review. *Eur J Med Chem*, 2011. 46(11): p. 5258–75.
13. Dadiboyena S., Valente E.J. and Hamme A.T. 2nd, Synthesis of Novel Pyrazoles via [2+3]-Dipolar Cycloaddition Using Alkyne Surrogates. *Tetrahedron Lett*, 2010. 51(9): p. 1341.
14. Stauffer S.R., et al. Pyrazole ligands: structure-affinity/activity relationships and estrogen receptor-alpha-selective agonists. *J Med Chem*, 2000. 43(26): p. 4934–47.

15. Jain N., et al. Identification and structure-activity relationships of chromene-derived selective estrogen receptor modulators for treatment of postmenopausal symptoms. *J Med Chem*, 2009. 52(23): p. 7544–69.
16. Sall D.J., et al. Diamino benzo[b]thiophene derivatives as a novel class of active site directed thrombin inhibitors. 5. Potency, efficacy, and pharmacokinetic properties of modified C-3 side chain derivatives *J Med Chem*, 2000. 43(4): p. 649–63.
17. Sall D.J., et al. Dibasic benzo[b]thiophene derivatives as a novel class of active site-directed thrombin inhibitors. 1. Determination of the serine protease selectivity, structure-activity relationships, and binding orientation. *J Med Chem*, 1997. 40(22): p. 3489–93.
18. Pal S., et al. Transition-metal/Lewis acid free synthesis of acyl benzothiophenes via C-C bond forming reaction. *Beilstein J Org Chem* 2007. 3: p. 35.
19. Sangeetha S. and Sekar G. Synthesis of 2-Acylbenzo[b]thiophenes via Cu-Catalyzed alpha-C-H Functionalization of 2-Halochalcones Using Xanthate. *Org Lett*, 2017. 19(7): p. 1670–1673.
20. Nguyen T.B. and Retailleau P. DIPEA-Promoted Reaction of 2-Nitrochalcones with Elemental Sulfur: An Unusual Approach to 2-Benzoylbenzothiophenes. *Org Lett*, 2017. 19(18): p. 4858–4860.
21. Nguyen T.B. and Retailleau P. Cooperative Activating Effect of Tertiary Amine/DMSO on Elemental Sulfur: Direct Access to Thioaurones from 2'-Nitrochalcones under Mild Conditions. *Org Lett*, 2018. 20(1): p. 186–189.
22. Sangeetha S. and Sekar G. Copper-catalyzed double C-S bond formation for the synthesis of 2-acyldihydrobenzo[b]thiophenes and 2-acylbenzo[b]thiophenes. *Chem Commun (Camb)*, 2020. 56(74): p. 10906–10909.
23. Li Y., et al. 2-Acetylthienopyridine Synthesis via Thiolation and Copper-Catalyzed Cyclization of o-Propynol Fluoropyridine Using Xanthate as a Thiol Surrogate. *J Org Chem*, 2018. 83(15): p. 8768–8774.
24. Gao P. and Szostak M. Highly Selective and Divergent Acyl and Aryl Cross-Couplings of Amides via Ir-Catalyzed C-H Borylation/N-C(O) Activation. *Org Lett*, 2020. 22(15): p. 6010–6015.
25. Asako S., et al. Lithium-Free Synthesis of Sodium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidide and Its Synthetic Applications. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019. 361(13): p. 3120–3123.
26. Chaisan N., Yew Kun Tan E. and Chiba S. Hydroalkylation of 1,1-Diarylalkenes Mediated by Magnesium Hydride in Ethereal Solvents. *Helvetica Chimica Acta*, 2024. 107(2).
27. Zhang J., et al. Mechanochemical Synthesis of Ketones via Chemoselective Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Acyl Chlorides. *Org Lett*, 2022. 24(12): p. 2338–2343.
28. Yang L., et al. A cascade deprotonation/intramolecular aldol reaction of alpha-carbonyl sulfonium ylides with 2-mercaptoindole-3-carbaldehydes and 2-mercaptobenzaldehydes to access thieno[2,3-b]indoles and benzothiophenes. *Org Biomol Chem*, 2021. 19(16): p. 3678–3686.

Об авторе

Федоров Александр Александрович
магистрант,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
dflt-ferow@yandex.ru

About the author

Aleksandr A. Fedorov
Master's student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia

dflt-ferow@yandex.ru

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ РЕАКЦИИ МОРИТЫ-БЕЙЛИСА-ХИЛЛМАНА

Ходус А.Ю.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
Пермь, Россия

Реакция Мориты-Бейлиса-Хиллмана (МБХ) является одной из широко используемых реакций образования связи углерод-углерод. Она представляет собой образование α -метилена- β -гидроксикарбонильных соединений путем добавления к активированным алкенам альдегидов. В обзоре обобщены актуальные исследования меж- и внутримолекулярных реакций Мориты-Бейлиса-Хиллмана за последние пятнадцать лет.

Ключевые слова: реакция Мориты-Бейлиса-Хиллмана, α -метилена- β -гидроксикарбонильные соединения, органокаталитические реакции.

LATEST ADVANCEMENTS IN THE MORITA-BAYLIS-HILLMAN REACTION

Khodus A.Y.

Perm State University, Perm, Russia

The Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction is one of the widely used carbon-carbon bond formation reactions. It is the formation of α -methylene- β -hydroxycarbonyl compounds by adding aldehydes to activated alkenes. The review summarizes the current studies of inter- and intramolecular Morita-Baylis-Hillman reactions over the past fifteen years.

Key words: Morita-Baylis-Hillman reaction, α -methylene- β -hydroxycarbonyl compounds, organocatalytic reactions.

Реакции образования связи углерод-углерод стали многообещающим инструментом в синтетической органической химии. Реакция Мориты-Бейлиса-Хиллмана (МБХ) является одной из наиболее широко используемых и полезных реакций образования связи углерод-углерод [1]. Она представляет собой образование α -метилена- β -гидроксикарбонильных соединений путем добавления к активированным алкенам альдегидов (схема 1). Кроме того, возможно протекание аза-реакции Мориты-Бейлиса-Хиллмана при использовании иминов вместо альдегидов [2]. К заметным преимуществам реакции МБХ относятся коммерчески доступные исходные соединения, получение широкого спектра многофункциональных продуктов, мягкие условия реакции и превосходная атомная экономия [3]. Более того, в этой реакции обычно используется нуклеофильная органокаталитическая система, которая не создает загрязнения тяжелыми металлами.

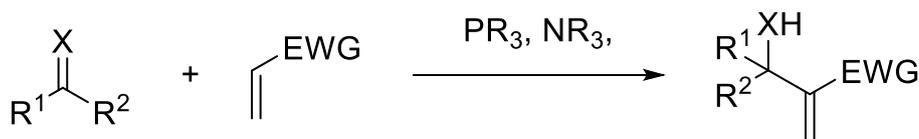


Схема 1

Данная реакция является объектом пристального внимания ученых-органиков, за последние десять лет вышло большое количество работ, открывающих новые горизонты обозначенного превращения. С целью обобщения этих данных, ниже будут приведены последние актуальные исследования меж- и внутримолекулярных реакций МБХ в органическом синтезе.

Применение DABCO к реакции Морита-Бейлиса-Хиллмана на циклопентен-2-оне приводит к соответствующим аллильным спиртам с отличными выходами (схема 2). Экспериментальные данные показывают, что вторичные амины действуют как сокатализаторы, активируя еноновый фрагмент к нуклеофильной атаке в β -положении DABCO как катализатора основания Льюиса, что приводит к усилению нуклеофильного характера в реакции с альдегидами [4].



Схема 2

Катализируемая DABCO реакция между 5-винил-3-арил-1,2,4-оксадиазолами и альдегидами (схема 3) в отсутствие растворителя, показала высокую эффективность, давая в качестве продукта новый класс гетероциклических аддуктов с потенциальной биологической активностью при выходах до 99% и коротком времени реакции. Реакция демонстрирует высокую атомную экономичность и низкое образование побочных продуктов [5].

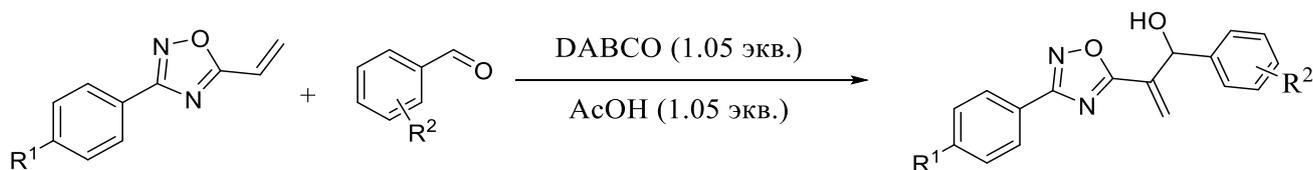


Схема 3

Разработана версия реакции МБХ для эффективного образования связи C–C между метил 2-оксо-2*H*-пиран-5-карбоксилатом и различными имидами и альдегидами, протекающая в результате 1,6-сопряженного присоединения (схема 4). При использовании K_2CO_3 в качестве дополнительного основания наблюдалось значительное увеличение скорости реакции. Было обнаружено, что реакция толерантна к ароматическим альдегидам с электроноакцепторными группами, но с альдегидами содержащими электронодонорные группы выходы и скорость реакции значительно снижаются [6].

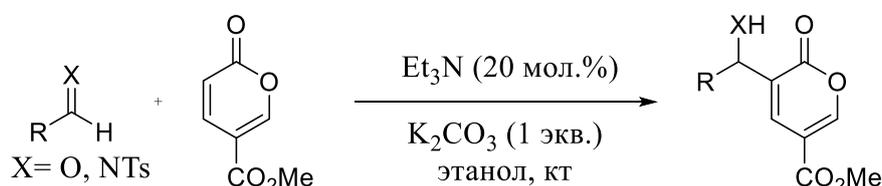


Схема 4

Представлена реакция замещенных 6-членных циклических сульфамидатиминов и производных сультама с широким спектром акцепторов Михаэля акрилатного типа, катализируемая смесью основания и слабой кислоты (Схема 5). Сульфамидатимины с электронно-богатыми, а также электронно-акцепторными группами одинаково хорошо проявили себя в этой реакции, однако бромзамещенные субстраты показали меньшую эффективность при использовании данной методологии [7].

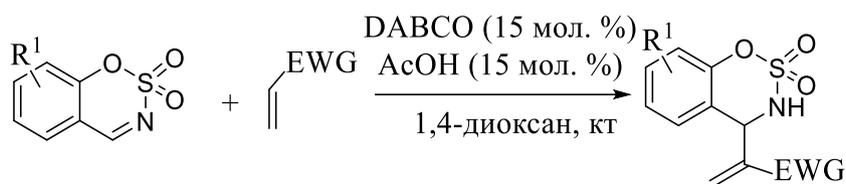


Схема 5

Разработана органокаталитическая асимметрическая реакция производных изатина с различными винилсульфонами (схема 6). Хиральные сульфосодержащие 3-гидроксиоксиндолы были получены с хорошими или высокими выходами и с хорошими или высокими энантиомерными избытками. Было отмечено, что *N*-замещенный изатин с электронодонорными группами показал себя хорошо в этой реакции по сравнению с теми, у кого были электроноакцепторные группы. В то же время, арилвинилсульфоны с электроноакцепторными группами успешно вовлекались в данную реакцию, однако арилвинилсульфоны с электронодонорными группами не привели к образованию продуктов [8].

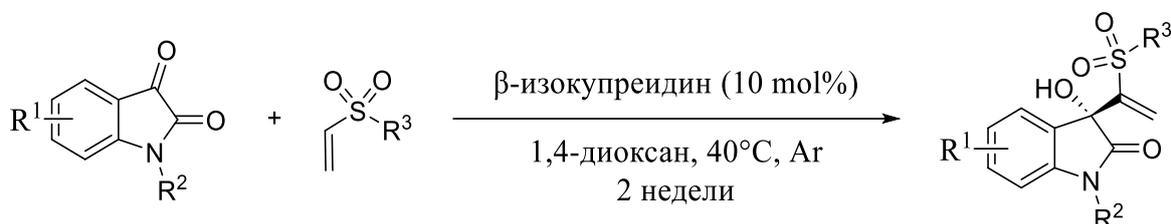


Схема 6

Разработан общий синтетический протокол получения аддуктов, полученных из возобновляемого сырья – 5-замещенных-2-фуральдегидов и акрилатов (схема 7). При этом DABCO был успешно извлечен из водного экстракта при обработке реакционной смеси. В будущем, данный подход можно будет применить для биовозобновляемых α,β -ненасыщенных лактонов и кетонов в качестве активных олефинов [9].

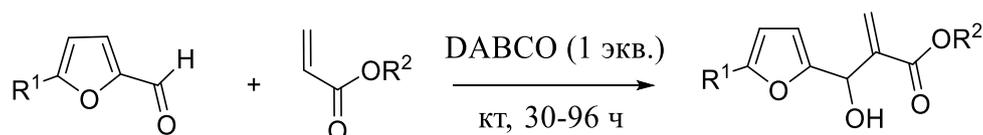


Схема 7

Разработан метод получения 3-аминометилированных малеимидов. В этой катализируемой фосфином реакции между малеимидами и 1,3,5-триазинами (схема 8) в качестве субстратов, был получен ряд производных 3-аминометилированных малеимидов с сохраненной двойной связью, с выходом 41-90%. Этот метод характеризуется доступными исходными материалами, хорошей толерантностью к функциональным группам [10].

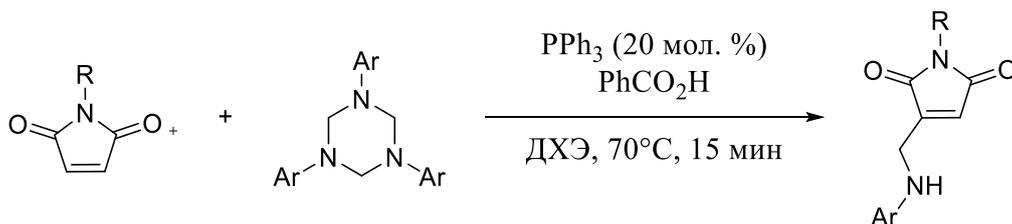


Схема 8

Создана методология, в которой эффективная и экологически безопасная соль гидрохлорида этилкарбодиимида (ЭКД) использовалась в качестве катализатора реакции МБХ (схема 9). Электроноакцепторные бензальдегиды хуже вступали в данную реакцию. Кроме того, более низкий выход желаемого продукта был получен в случае алифатического альдегида, такого как ацетальдегид. Мягкие условия реакции, отсутствие образования побочных продуктов, короткое время реакции и превосходный выход продукта являются основными преимуществами данного метода [11].

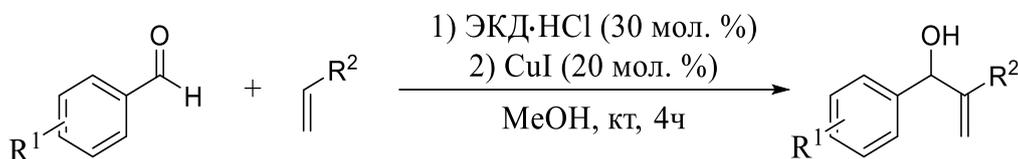


Схема 9

Разработана синтетическая стратегия для C7-карбосахаров, в которой замещенный предшественник, полученный из D-маннозы, циклизуется в полигидроксилированный циклогекс-1-енкарбальдегид с хорошим выходом (схема 10). Используя продукты циклизации в качестве ключевых промежуточных продуктов, достигнуты практические синтезы эпикорэпоксидона А, эпоксицинов В и С, (-)-МК7607, (-)-стрептола и (-)-габозина Е. Данная эффективная стратегия открывает удобный доступ к более биоактивным карбосахарам и молекулам, содержащим карбосахара [12].

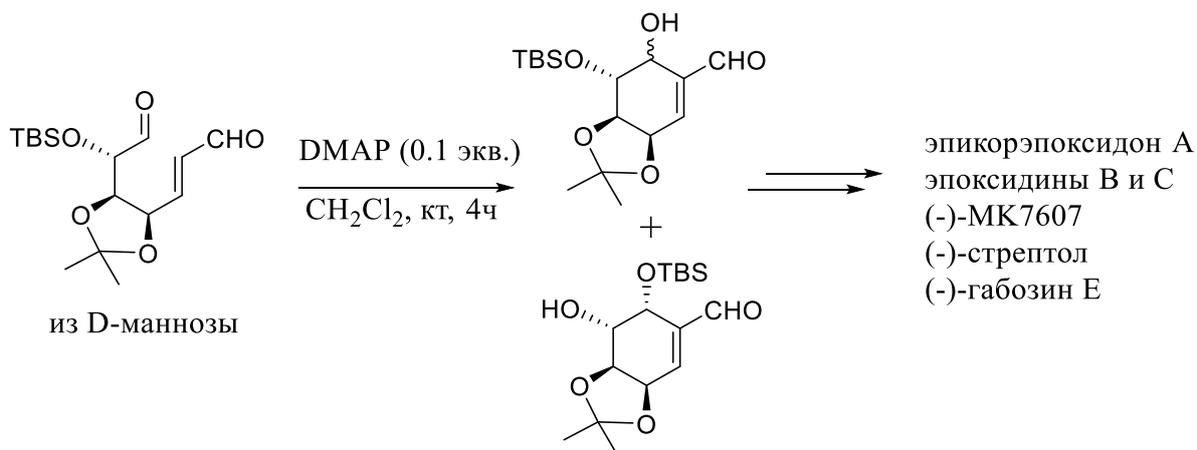


Схема 10

Разработан синтез гетероаренов, циклогепта- и циклопентаконденсированных аренов. С помощью этого метода были получены широкие разновидности 2-арилидин-1,3-индандионов и 2-алкилидинов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями с выходами от умеренных до удовлетворительных. При использовании биарилинона в качестве исходного вещества и РСu₃ в качестве катализатора наблюдали более высокий выход желаемого продукта. Результатом является внутримолекулярное гидроацилирование α,β-инонов, приводящее к образованию аренов и гетероаренов, конденсированных с 1,3-циклопента-, циклогепта- и циклооктадиеном (схема 11) [13].

В другом методе, с помощью активации кетонена хиральным энантиомерно чистым многофункциональным фосфиновым катализатором, реакция Мориты-Бейлиса-Хиллмана происходит с превосходным выходом и энантиоселективностью для множества различных субстратов, что позволяет генерировать бициклические структуры, содержащие конденсированные кольца разных размеров и с превосходной степенью стерео-контроля при генерации стереогенного третичного спиртового фрагмента, размещенного на кольцевом стыке (схема 12). Более

того, потенциал данной реакции как общего инструмента в органическом синтезе был подчеркнут благодаря достижению первого энантиоселективного полного синтеза (-)- γ -гурджунена, сесквитерпенового природного продукта [14].

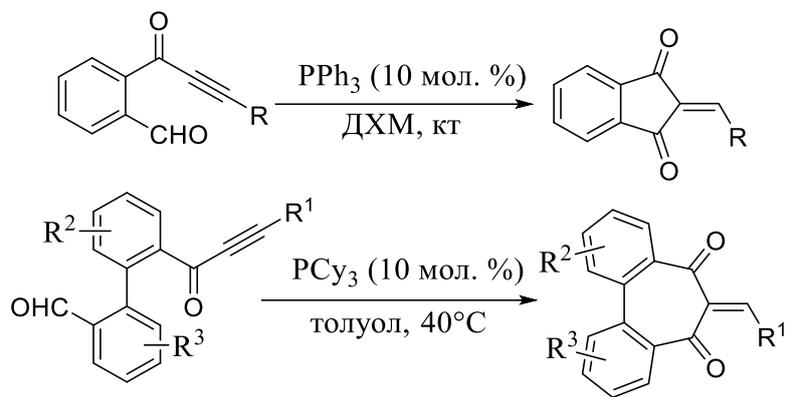


Схема 11

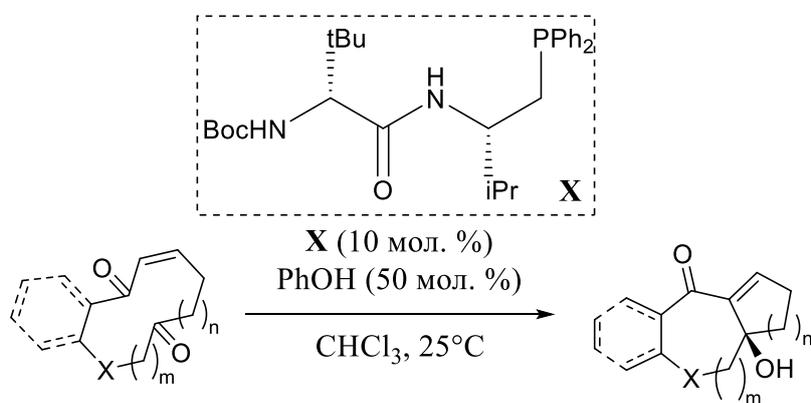


Схема 12

Была предложена эффективная внутримолекулярная реакция с использованием Na_2S в качестве катализатора (схема 13). Обычные катализаторы, такие как TPP, DABCO и DBU, не производят продукты с более высокой скоростью реакции. Органические тиолы, особенно в основных условиях, также могут быть использованы. Это открывает возможность для использования хиральных тиолов и, таким образом, разработки асимметричных версий данной реакции [15].

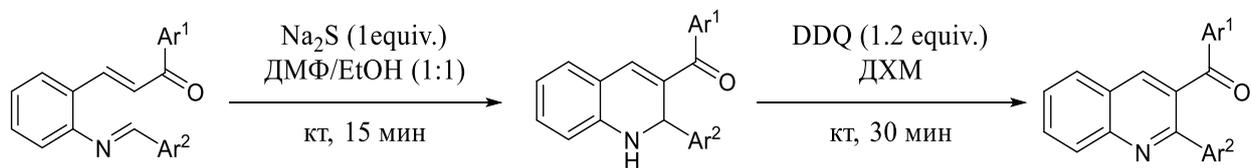


Схема 13

Таким образом, в данном обзоре были обобщены, рассмотрены и проанализированы работы последних лет, посвященные межмолекулярным и внутримолекулярным реакциям МБХ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (#0750-2020-0022).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Basavaiah D. and Veeraraghavaiah G. The Baylis-Hillman reaction: a novel concept for creativity in chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – Vol. 41. – N. 1. – P. 68–78. [doi: 10.1039/C1CS15174F]
2. Declerck V., Martinez J. and F. Lamaty. Aza-Baylis-Hillman reaction // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109. – N. 1. – P. 1–48. [doi: 10.1021/cr068057c]
3. Basavaiah D. and Naganaboina R.T. The Baylis-Hillman reaction: a new continent in organic chemistry – our philosophy, vision and over three decades of research // *New Journal of Chemistry.* – 2018. – Vol. 42. – N. 17. – P. 14036–14066. [doi: 10.1039/C8NJ02483A]
4. Trabocchi A., Innocenti R. and Menchi G. Dual Iminium- and Lewis Base Catalyzed Morita-Baylis-Hillman Reaction on Cyclopent-2-enone // *Synlett.* – 2017. – Vol. 29. – N. 6. – P. 820–824. [doi: 10.1055/s-0036-1591521]
5. Fernandes F.S., et al. Vinyl-1,2,4-oxadiazoles Behave as Nucleophilic Partners in Morita-Baylis-Hillman Reactions // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. – N. 24. – P. 15118–15127. [doi: 10.1021/acs.joc.8b02402]
6. Chang L., Thorimbert S. and Dechoux L. The bio-based methyl coumalate involved Morita-Baylis-Hillman reaction // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17. – N. 10. – P. 2784–2791. [doi: 10.1039/c9ob00328b]
7. Khassenova G. and García Mancheño O. Lewis Base-Brønsted Acid Co-catalyzed Morita-Baylis-Hillman Reaction of Cyclic Sulfamidate Imines // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2021. – Vol. 2021. – N. 19. – P. 2752–2755. [doi: 10.1002/ejoc.202100345]
8. He H.J., et al. Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction of Isatins with Vinyl Sulfones // *J. Org. Chem.* – 2023. – Vol. 88. – N. 6. – P. 3802–3807. [doi: 10.1021/acs.joc.2c03073]
9. Anchan H.N. and Dutta S. Renewable synthesis of novel acrylates from biomass-derived 5-substituted-2-furaldehydes by Morita-Baylis-Hillman reaction // *ChemistrySelect.* – 2023. – Vol. 8. – N. 13. – e202300264. [doi: 10.1002/slct.202300264]
10. Wang W.K., et al. Access to 3-Aminomethylated Maleimides via a Phosphine-Catalyzed Aza-Morita-Baylis-Hillman Type Coupling // *J. Org. Chem.* – 2023. – Vol. 88. – N. 11. – P. 7489–7497. [doi: 10.1021/acs.joc.3c00284]
11. Shukla P., et al. Novel Synergistic Catalysis by Ethylcarbodiimide Hydrochloride Salt and CuI Towards Morita-Baylis-Hillman Reaction // *ChemistrySelect.* – 2023. – Vol. 8. – N. 5. – e202202747. [doi: 10.1002/slct.202202747]
12. Jia Y., et al. A Synthetic Approach to Several C7-Carbasugars via a Key Intramolecular Morita-Baylis-Hillman Reaction // *J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 87. – N. 21. – P. 14636–14645. [doi: 10.1021/acs.joc.2c01992]
13. Mondal A., et al. Organophosphine-Catalyzed Intramolecular Hydroacylation of Activated Alkynes // *ACS Catalysis.* – 2018. – Vol. 8. – N. 4. – P. 2748–2753. [doi: 10.1021/acscatal.8b00397]
14. Mato R., et al. Catalytic Enantioselective Transannular Morita-Baylis-Hillman Reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – Vol. 141. – N. 24. – P. 9495–9499. [doi: 10.1021/jacs.9b03679]
15. Bharadwaj K.C. Chemoselective and Highly Rate Accelerated Intramolecular Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. – N. 23. – P. 14498–14506. [doi: 10.1021/acs.joc.8b02310]

Об авторе

Ходус Анастасия Юрьевна

студентка, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
anastaciahodus@yandex.ru

About the author

Anastasia Yu. Khodus

Student, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
anastaciahodus@yandex.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
(5S*,6aS*)-3-АРИЛ-1,2,7-ТРИОКСО-1,2,5,6-ТЕТРАГИДРО-7H-БЕНЗО[b]ПИ-
РАНО[4',3':2,3]ПИРРОЛО[1,2-d][1,4]ОКСАЗИН-5-ИЛ АЦЕТАТОВ**

Храмцова Е.Е.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается исследование антимикробной активности ряда (5S*,6aS*)-3-арил-1,2,7-триоксо-1,2,5,6-тетрагидро-7H-бензо[b]пирано[4',3':2,3]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-5-ил ацетатов в отношении бактерий *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибков *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans var. grubii*. Обнаружены соединения, обладающие противомикробной активностью в отношении *A. baumannii*.

Ключевые слова: 1H-пиррол-2,3-дион, пирано[4,3-b]пиррол, поликарбонильные соединения, патогены ESKAPE, антимикробная активность.

**STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY
OF (5S*,6aS*)-3-ARYL-1,2,7-TRIOXO-1,2,5,6-TETRAHYDRO-7H-BENZO[b]PY-
RANO[4',3':2,3]PYRROLO[1,2-d][1,4]OXAZIN-5-YL ACETATES**

E.E. Khramtsova

Perm State University, Perm, Russia

A study of the antimicrobial activity of a series of (5S*,6aS*)-3-aryl-1,2,7-trioxo-1,2,5,6-tetrahydro-7H-benzo[b]pyrano[4',3':2,3]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazin-5-yl acetates against the bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and the fungi *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans var. grubii* is presented. A compound with antimicrobial activity against *A. baumannii* was found.

Key words: 1H-pyrrole-2,3-dione, pyrano[4,3-b]pyrrole, polycarbonyl compounds, ESKAPE pathogens, antimicrobial activity.

Для удовлетворения потребностей человечества в создании новых лекарственных средств и улучшении существующих медикаментозных терапий необходимо проводить НИОКР в сфере исследования биологической активности (в том числе противомикробной) новых гетероциклических соединений [1]. На основе гетероциклических соединений, не похожих на широко применяемые в медицине антибиотики, возможно создание новых противомикробных агентов, действующих по новым противомикробным механизмам, не подвергающихся существующим механизмам антибиотикорезистентности.

Гетероциклы на основе 6/6/5/6-ангулярно аннелированных пирано[4,3-b]пирролов (рисунки), впервые описанные в 2010 г. [2, 3], являются перспективными платформами для создания на их основе новых лекарственных средств, поскольку среди представителей рядов этих гетероциклов были обнаружены соединения, обладающие противовирусной [4] и антиноцицептивной [5] активностями.

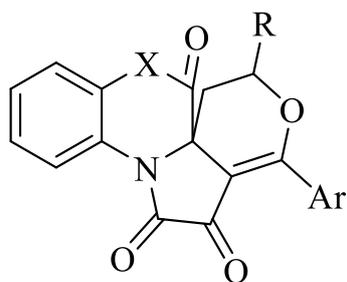
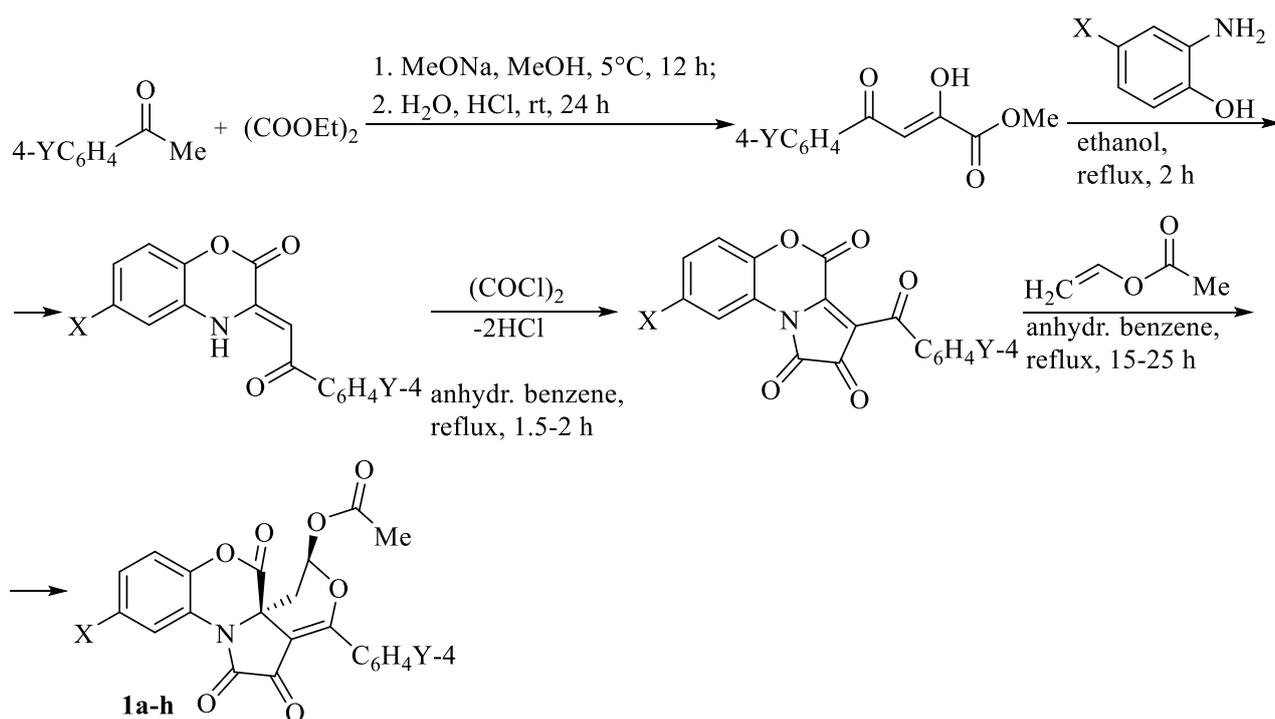


Рис. Общая формула 6/6/5/6-ангулярно аннелированных пирано[4,3-*b*]пирролов

В данной работе приводятся результаты исследования антимикробных свойств 6/6/5/6-ангулярно аннелированных пирано[4,3-*b*]пирролов – (5*S**,6*aS**)-3-арил-1,2,7-триоксо-1,2,5,6-тетрагидро-7*H*-бензо[*b*]пирано[4',3':2,3]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-5-ил ацетатов **1** – в отношении пяти штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, входят в группу патогенов ESKAPE [6, 7]) и двух штаммов грибов (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*).

Ряд (5*S**,6*aS**)-3-арил-1,2,7-триоксо-1,2,5,6-тетрагидро-7*H*-бензо[*b*]пирано[4',3':2,3]-пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-5-ил ацетатов **1a-h** синтезирован по описанной нами ранее методике взаимодействием 3-арилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с винилацетатом (схема) [8].



Схема

Противомикробную активность *in vitro* соединений **1a-h** в одной концентрации (32 мкг/мл) проводили по программе CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery, Институт молекулярной биологии Университета Квинсленда, Австралия) [9] на пяти бактериальных штаммах: *E. coli* ATCC 25922 (Ec), *K. pneumoniae* ATCC 700603 (Kp), *A. baumannii* ATCC 19606 (Ab), *P. aeruginosa* ATCC 27853 (Pa), *S. aureus* ATCC 43300 (Sa), и на двух грибковых штаммах: *C. albicans* ATCC 90028 (Ca) и *C. neoformans* var. *grubii* ATCC 208821 (Cn). Результаты представлены в таблице.

**Результаты скрининга соединений 1a-h
на противомикробную активность**

№	X	Y	Sa (% ¹)	Ec (% ¹)	Kp (% ¹)	Pa (% ¹)	Ab (% ¹)	Ca (% ¹)	Cn (% ¹)
1a	H	Br	13,16	4,15	9,95	6,67	22,5	3,77	-12,68 ²
1b	H	OEt	16,02	4,64	11,23	5,07	-10,75	4,18	-15,77
1c	H	OMe	10,61	-0,97	10,61	4,73	-7,15	1,97	-3,03
1d	H	Cl	10,79	0,61	11,15	3,94	-19,57	5,85	-10,36
1e	H	F	12	-1,15	10,58	-1,16	1,31	5,44	-1,7
1f	H	H	11,13	-0,35	11,41	-0,82	74,16	3,61	1,89
1g	Br	H	1,46	2,05	6,79	-1,17	86,95	8,58	18,16
1h	Cl	H	3,03	1,86	5,7	4,3	-17,33	6,45	18,16
положительный контроль ³	-	-	0	0	0	0	0	0	0

¹ процент ингибирования роста микроорганизмов по сравнению с отрицательным контролем (только среда) и положительным контролем (среда без ингибиторов).

² отрицательные значения указывают на то, что скорость роста (или оптическая плотность при 600 нм) выше по сравнению с отрицательным контролем. Скорость роста для всех бактерий и грибов варьируется в пределах $\pm 10\%$.

³ среда с микроорганизмами без ингибиторов роста.

В результате исследования противомикробной активности соединений **1a-h** выявлено наличие антимикробной активности у соединений **1f,g** в отношении бактериальной культуры *A. baumannii*. Стоит отметить, что *A. baumannii*, устойчивые к карбапенемам, входят в критический уровень приоритетности Списка приоритетных бактериальных патогенов ВОЗ 2024 [1]. Исходя из этих фактов, соединения **1f,g** могут быть рекомендованы для углубленных фармакологических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-43-590035) и стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (проект СП-838.2022.4).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2. Степанова Е.Е. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4(4H)-трионам / Е.Е. Степанова, А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – С. 940.

3. Силайчев П.С. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2-дионам / П.С. Силайчев, М.А. Крючкова, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 4. – С. 613.

4. Alkaloid-like annulated pyrano[4,3-*b*]pyrroles: antiviral activity and hydrolysis / Е.Е. Khramtsova, M.V. Dmitriev, N.I. Bormotov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2021. – V. 57. – №. 4. – P. 483–489.

5. Молекулярная структура и антиноцицептивная активность (10*R**,11*aR**)-8-арил-10-фенил-10,11-дигидропирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-6,7,12-трионов / Е.Е. Степанова, П.А. Слепухин, Р.Р. Махмудов [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». – 2017. – Т. 7. – Вып. 4. – С. 476–482.
6. Miller W.R. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics / W.R. Miller, C.A. Arias // Nature Reviews Microbiology. – 2024. – V. 22. – P. 598–616.
7. An escape from ESKAPE pathogens: A comprehensive review on current and emerging therapeutics against antibiotic resistance / A. Singh, M. Tanwar, T.P. Singh [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2024. – V. 279. – 135253.
8. Степанова Е.Е. [4+2]-Циклоприсоединение винилацетата к пирролобензоксазинтрионам – диастереоселективный синтез ангулярно аннелированных пирано[4,3-*b*]пирролов / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – №6. – С. 892–895.
9. Helping chemists discover new antibiotics / M.A. Blaskovich, J. Zuegg, A.G. Elliott, M. A. Cooper // ACS infectious diseases. – 2015. – V. 1. – №7. – P. 285–287.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
caterina.stepanova@psu.ru

About the authors

Ekaterina E. Khramtsova
Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
caterina.stepanova@psu.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ
(5*S**,6*S**,6*aR**)-3,5,6-ТРИФЕНИЛ-5,6-ДИГИДРО-7*H*-БЕНЗО[*b*]ПИРАНО[4',3':2,3]ПИРРОЛО[1,2-*d*][1,4]ОКСАЗИН-1,2,7-ТРИОНА**

Храмцова Е.Е.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается исследование термического поведения (5*S**,6*S**,6*aR**)-3,5,6-трифенил-5,6-дигидро-7*H*-бензо[*b*]пирано[4',3':2,3]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,7-триона. Обнаружено, что при нагревании до температуры плавления изученный бензо[*b*]пирано[4',3':2,3]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин превращается в 7-бензоил-6,10-диоксо-9-(2-оксо-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3-ил)-6,10-дигидробензо[*b*]пиридо[1,2-*d*][1,4]оксазин-8-ил бензоат.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дион, пирано[4,3-*b*]пиррол, поликарбонильные соединения, термолитическое декарбонилирование, бензо[*b*]пиридо[1,2-*d*][1,4]оксазин.

**STUDY OF THERMAL BEHAVIOUR
OF (5*S**,6*S**,6*aR**)-3,5,6-TRIPHENYL-5,6-DIHYDRO-7*H*-BENZO[*b*]PYRANO[4',3':2,3]PYRROLO[1,2-*d*][1,4]OXAZINE-1,2,7-TRIONE**

E.E. Khramtsova

Perm State University, Perm, Russia

A study of the thermal behavior of (5*S**,6*S**,6*aR**)-triphenyl-5,6-dihydro-7*H*-benzo[*b*]pyrano[4',3':2,3]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]oxazine-1,2,7-trione is described. It was found that upon heating to the melting point, the studied benzo[*b*]pyrano[4',3':2,3]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]oxazine is converted into 7-benzoyl-6,10-dioxo-9-(2-oxo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-yl)-6,10-dihydrobenzo[*b*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazin-8-yl benzoate.

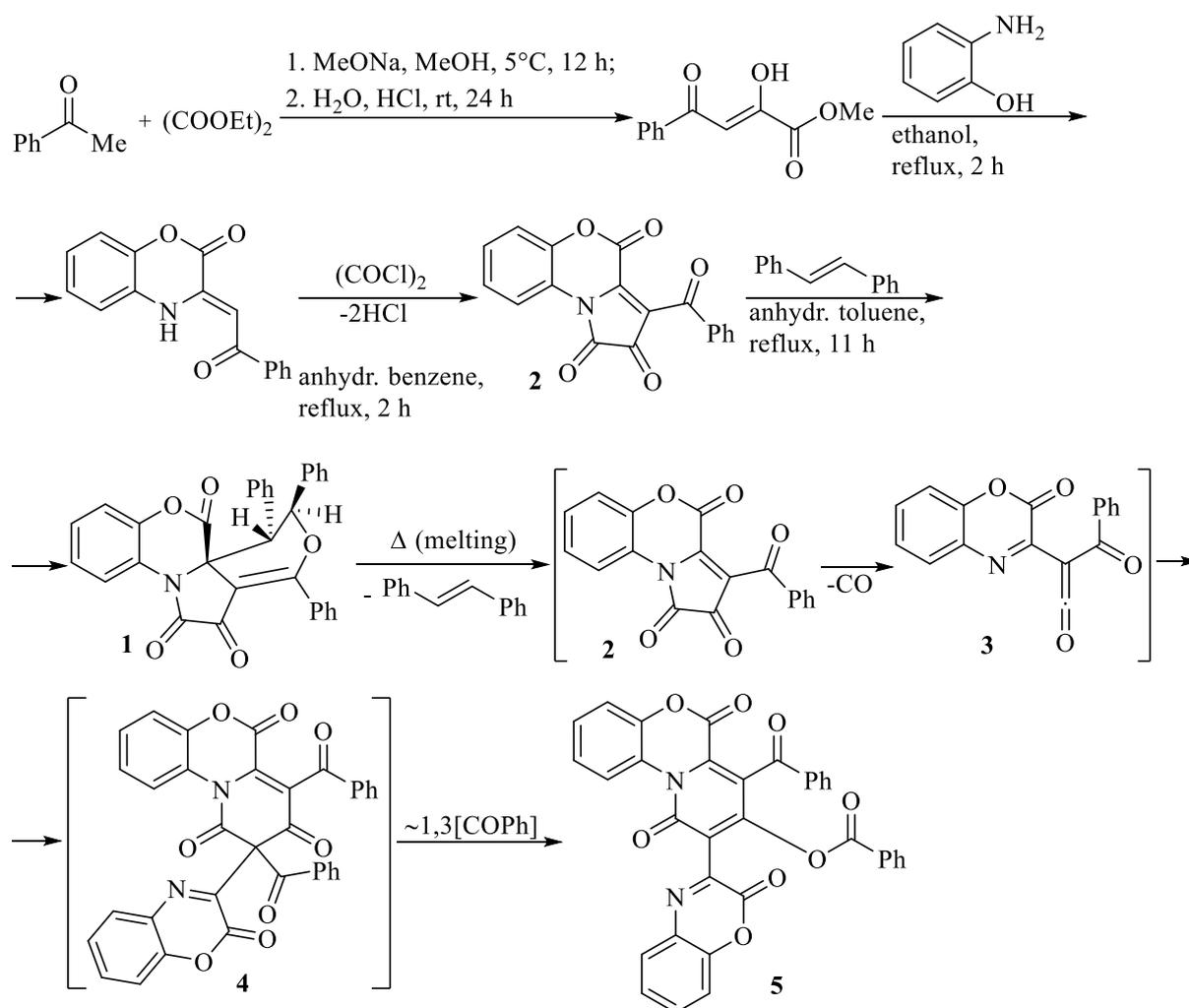
Key words: 1*H*-pyrrole-2,3-dione, pyrano[4,3-*b*]pyrrole, polycarbonyl compounds, thermolytic decarbonylation, benzo[*b*]pyrido[1,2-*d*][1,4]oxazine.

Одним из важнейших направлений химии и материаловедения является изучение термического поведения новых химических соединений, в том числе гетероциклических производных. Гетероциклы могут применяться в производстве красителей, люминофоров и других материалов, где их термическое поведение критично для конечного продукта. Немаловажно исследовать термическую стабильность и для нужд фармакологии (при изучении стабильности лекарственных средств обязательно исследуют их термическую стойкость) [1].

Среди соединений с алкалоидоподобным 6/6/5/6-ангулярным пирано[4,3-*b*]пиррольным остовом часто встречаются биологически активные соединения [2, 3], что дает основания рассматривать такие соединения как потенциальные лекарственные средства.

В данной работе приводятся результаты исследования термических свойств одного из представителей ряда алкалоидоподобных 6/6/5/6-ангулярных пирано[4,3-*b*]пирролов – (5*S**,6*S**,6*aR**)-3,5,6-трифенил-5,6-дигидро-7*H*-бензо[*b*]пирано[4',3':2,3]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,7-триона **1**.

Соединение **1** синтезировано по описанной нами ранее методике взаимодействием 3-бензоилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона **2** с *транс*-стильбеном (схема) [3].



Схема

Исследование термического поведения соединения **1** проводили методом синхронного термического анализа с масс-спектрометрией (СТА-МС). На термогравиметрической кривой (ТГ) наблюдалась потеря массы в 42% в диапазоне температур 221-234 °С (соответствует отщеплению молекулы стильбена и молекулы СО). На кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) наблюдался эндотермический эффект (пик при температуре 228 °С). На масс-спектрометрической кривой (m/z 28) наблюдалось выделение монооксида углерода СО (пик при температуре 230 °С). Определены температура начала (221 °С), пика (228 °С) и окончания (234 °С) разложения.

При нагревании до температуры плавления (221-222 °С) соединения **1** в капилляре визуально наблюдалось плавление с разложением. Исследование методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) расплавленного образца соединения **1** показало, что соединение **1** полностью перешло в соединение **5** (образец соединения **5** для сравнения синтезирован по описанной ранее методике [5]).

По-видимому, при нагревании до температуры плавления соединение **1** вступает в ретро-реакцию Дильса-Альдера с отщеплением молекулы стильбена и образованием термически нестабильного пирролобензоксазинтриона **2**, который в этих температурных условиях сразу подвергается термическому декарбонилированию (термолизу) с образованием ацил(имидаил)кетена **3** (схема). Соединение **3** является высокорреакционноспособным и в исследованных условиях сразу подвергается димеризации ([4+2]-циклоприсоединение) с образованием соединения **4**, претерпевающего 1,3-ацилотропный сдвиг с образованием 7-бензоил-6,10-диоксо-9-(2-оксо-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3-ил)-6,10-дигидробензо[*b*]пиридо-[1,2-*d*][1,4]оксазин-8-ил бензоата **5** (схема).

В заключении, (5*S**,6*S**,6*aR**)-3,5,6-трифенил-5,6-дигидро-7*H*-бензо[*b*]пирано-[4',3':2,3]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,7-трион **1** стабилен при температурах до 220 °С. При плавлении соединение **1** разлагается с образованием СО, стильбена и 7-бензоил-6,10-диоксо-9-(2-оксо-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3-ил)-6,10-дигидробензо[*b*]пиридо[1,2-*d*][1,4]оксазин-8-ил бензоата **5**.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Аспекты стабильности лекарственных средств. Общая фармакопейная статья 1.1.0026 // Государственная фармакопея Российской Федерации. – XV изд. – 2023.
2. Alkaloid-like annulated pyrano[4,3-*b*]pyrroles: antiviral activity and hydrolysis / E.E. Khramtsova, M.V. Dmitriev, N.I. Vormotov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2021. – V. 57. – №4. – P. 483–489.
3. Молекулярная структура и антиноцицептивная активность (10*R**,11*aR**)-8-арил-10-фенил-10,11-дигидропирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-6,7,12-трионов / Е.Е. Степанова, П.А. Слепухин, Р.Р. Махмудов [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». – 2017. – Т. 7. – Вып. 4. – С. 476–482.
4. Степанова Е.Е. Взаимодействие 3-бензоилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с *транс*-стильбеном / Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». – 2017. – Т. 7. – Вып. 4. – С. 458–462.
5. Масливец В.А. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXXVIII. Взаимодействие 3-ароилпирроло[1,2-*d*][1,4]бензоксазин-1,2,4(4*H*)-трионов с дициклогексилкарбодиимидом в условиях термолиты / В.А. Масливец, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – №. 9. – С. 1234–1238.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

caterina.stepanova@psu.ru

About the authors

Ekaterina E. Khramtsova

Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
caterina.stepanova@psu.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
6/6/5/6-АНГУЛЯРНО АННЕЛИРОВАННЫХ (6*S**,7*aR**)-4-(ГЕТ)АРИЛ-6-ЭТОКСИ-
1,6,7,7*a*-ТЕТРАГИДРОПИРАНО[4,3-*b*]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ**

Храмцова Е.Е.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается исследование цитотоксической активности ряда алкалоидоподобных 6/6/5/6-ангулярно аннелированных (6*S**,7*aR**)-4-(гет)арил-6-этокси-1,6,7,7*a*-тетрагидропирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов в отношении опухолевых клеточных линий эпидермоидной карциномы, злокачественной меланомы, карциномы легкого и колоректального рака. Обнаружено, что исследованные соединения не обладают выраженной цитотоксической активностью по отношению к выбранным клеточным линиям.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дион, пирано[4,3-*b*]пиррол, поликарбонильные соединения, алкалоидоподобные гетероциклы, цитотоксическая активность.

STUDY OF CYTOTOXIC ACTIVITY OF (6*S,7*aR**)-6-ETHOXY-4-(HET)ARYL-1,6,7,7*a*-
TETRAHYDROPYRANO[4,3-*b*]PYRROLE-2,3-DIONES**

E.E. Khramtsova

Perm State University, Perm, Russia

A study of the cytotoxic activity of a series of alkaloid-like 6/6/5/6-angularly annulated (6*S**,7*aR**)-6-ethoxy-4-(het)aryl-1,6,7,7*a*-tetrahydropyrano[4,3-*b*]pyrrole-2,3-diones against tumor cell lines of epidermoid carcinoma, malignant melanoma, lung carcinoma, and colorectal cancer. It was found that the studied compounds did not possess pronounced cytotoxic activity against the selected cell lines.

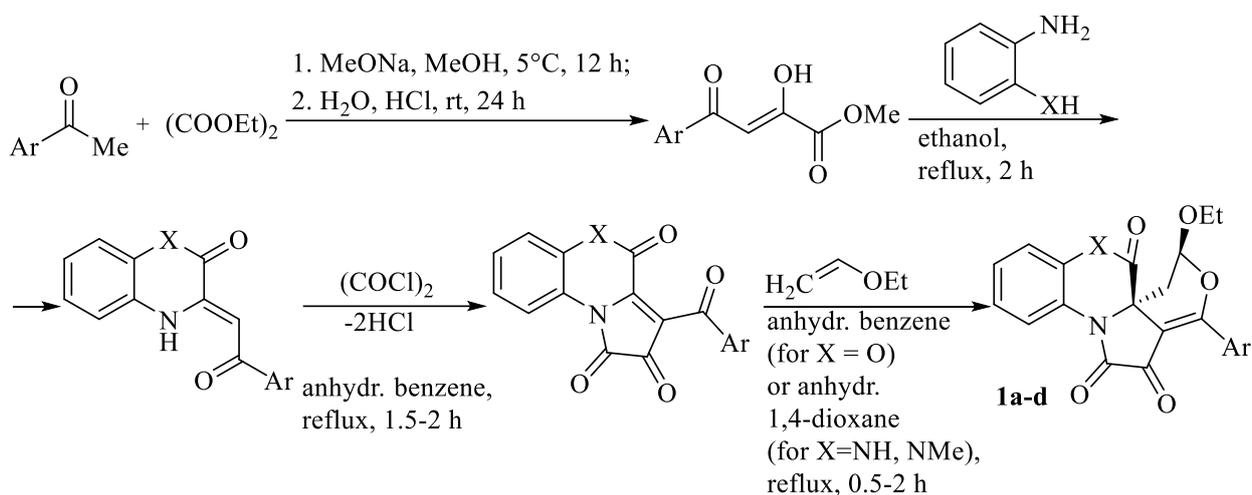
Key words: 1*H*-pyrrole-2,3-dione, pyrano[4,3-*b*]pyrrole, polycarbonyl compounds, alkaloid-like heterocycles, cytotoxic activity activity.

На сегодняшний день рак продолжает оставаться одной из самых распространённых причин смерти в мире. По прогнозам ВОЗ к 2050 году количество случаев рака вырастет на 77%. Одной из перспективных платформ для создания новых противораковых лекарств являются гетероциклические соединения [1, 2].

Среди алкалоидоподобных пирано[4,3-*b*]пирролов часто встречаются биологически активные соединения [3, 4], что позволяет рассматривать этот класс гетероциклов, как интересный объект для изучения медицинской химией и фармакологией.

В данной работе приводятся результаты исследования цитотоксических свойств алкалоидоподобных 6/6/5/6-ангулярно аннелированных пирано[4,3-*b*]пирролов – аннелированных по стороне [*a*] гетероциклическим фрагментом (1,4-бензо[*b*]оксазин-2-оновым или хиноксалин-2-оновым) (6*S**,7*aR**)-4-(гет)арил-6-этокси-1,6,7,7*a*-тетрагидропирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов **1** – в отношении некоторых раковых клеточных линий.

Ряд (6*S**,7*aR**)-4-(гет)арил-6-этокси-1,6,7,7*a*-тетрагидропирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов **1a-d** синтезирован по описанным нами ранее методикам взаимодействием 3-(гет)ароилзамещенных гетерено[*e*]пиррол-2,3-дионов (3-(гет)ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов или 3-(гет)ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов) с этилвиниловым эфиром (схема) [3].



Схема

Цитотоксическую активность *in vitro* соединений **1a-d** в одной концентрации (10 мкМ) проводили по программе OpenHTS (Open High-Throughput Screening, Тольяттинский государственный университет, Россия) на четырех опухолевых клеточных линиях: эпидермоидной карциномы A431, злокачественной меланомы A375, карциномы (рака) легкого A549 и колоректального рака HCT116. Результаты представлены в таблице.

Таблица

Результаты скрининга соединений **1a-d** на цитотоксическую активность

№	X	Ar	A431 (% ¹)	A375 (% ¹)	A549 (% ¹)	HCT116 (% ¹)
1a	O		115	89	83	88
1b	NH		103	88	90	60
1c	NH	Ph	104	82	86	79
1d	NMe	C ₆ H ₄ Cl-4	107	71	72	69

¹ Процент выживших клеток после 48 ч выдержки с исследуемым веществом. Чем меньше данный показатель, тем более ярко выражен цитотоксический эффект.

В результате исследования цитотоксической активности соединений **1a-d** не выявлено выраженной цитотоксической активности (выявленные соединения-хиты отсутствуют), что может быть связано с гидролизом [3] исследованных соединений в условиях эксперимента. Небольшой цитотоксический эффект наблюдался в случае соединения **1b** по отношению к клеткам линии колоректального рака HCT116.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-43-590035). Исследование цитотоксической активности выполнено в рамках проекта OpenHTS Тольяттинского государственного университета.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Tyagi R., Yadav K., Srivastava N., Sagar R. Applications of Pyrrole and Pyridine-based Heterocycles in Cancer Diagnosis and Treatment // *Current Pharmaceutical Design*. – 2024. – V. 30. – №4. – P. 255–277.
2. Hossain M., Habib I., Singha K., Kumar A. FDA-approved heterocyclic molecules for cancer treatment: Synthesis, dosage, mechanism of action and their adverse effect // *Heliyon*. – 2024. – V. 10. – №1. – P. e23172.
3. Alkaloid-like annulated pyrano[4,3-*b*]pyrroles: antiviral activity and hydrolysis / E.E. Khramtsova, M.V. Dmitriev, N.I. Bormotov [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2021. – V. 57. – №4. – P. 483–489.
4. Молекулярная структура и антипролиферативная активность (10*R**,11*aR**)-8-арил-10-фенил-10,11-дигидропирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-6,7,12-трионов / Е.Е. Степанова, П.А. Слепухин, Р.Р. Махмудов [и др.] // *Вестник Пермского университета. Серия «Химия»*. – 2017. – Т. 7. – Вып. 4. – С. 476–482.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

caterina.stepanova@psu.ru

About the authors

Ekaterina E. Khramtsova

Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
caterina.stepanova@psu.ru

МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1-(БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)ПРОПАН-1,3-ДИОНОВ

Храмцова Е.Е.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Рассматриваются способы синтеза 3-замещенных 1-(бензотиазол-2-ил)пропан-1,3-дионов. Целевые соединения могут быть интересны для медицинской химии, фармакологии, тонкого органического синтеза и материаловедения.

Ключевые слова: 1,3-дикетоны, 1,3-дикарбонильные соединения, бензотиазол, поликарбонильные соединения.

METHODS OF SYNTHESIS OF 1-(BENZOTHAZOLE-2-YL)PROPANE-1,3-DIONES

E.E. Khramtsova

Perm State University, Perm, Russia

Methods for the synthesis of substituted 1-(benzothiazol-2-yl)propane-1,3-diones are considered. The discussed compounds may be of interest for medicinal chemistry, pharmacology, fine organic synthesis and materials science.

Key words: 1,3-diketones, 1,3-dicarbonyl compounds, benzothiazole, polycarbonyl compounds.

Производные 1,3-бензотиазола являются интересными объектами для медицинской химии и фармакологии, поскольку многие из них обладают противоопухолевой, противотуберкулезной, анальгетической, противогрибковой, противомаларийной и другими видами биологической активности [1–3].

Вместе с тем, 1,3-дикарбонильный фрагмент является фармакофором, и одним из универсальных предшественников гетероциклов в синтетической органической химии. Соединения, содержащие 1,3-дикарбонильный фрагмент, имеют множество перспектив использования в различных областях человеческой деятельности [4].

В связи с вышесказанным особый интерес представляют производные бензотиазола, содержащие сопряженный с гетероциклическим ядром 1,3-дикарбонильный фрагмент, – 1-(бензотиазол-2-ил)пропан-1,3-дионы (рис.).

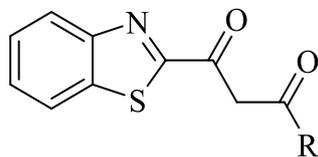


Рис.

В данном мини-обзоре рассмотрены описанные до 2024 года подходы к синтезу 3-замещенных 1-(бензотиазол-2-ил)пропан-1,3-дионов (в том числе разработанные на кафедре органической химии ПГНИУ).

В литературе описано 6 подходов к синтезу 1-(бензотиазол-2-ил)пропан-1,3-дионов:

1. Сложноэфирная конденсация Кляйзена с участием 2-ацетилбензотиазола и сложных эфиров (схема 1) [5, 6].

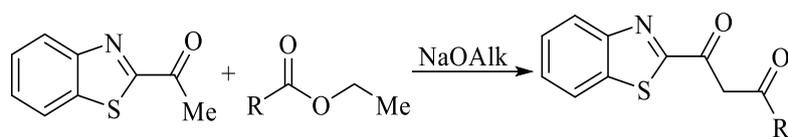


Схема 1. $R = Me, CF_3$

2. Сложноэфирная конденсация Кляйзена с участием этил бензотиазол-2-карбоксилата и ацетона (схема 2) [5].

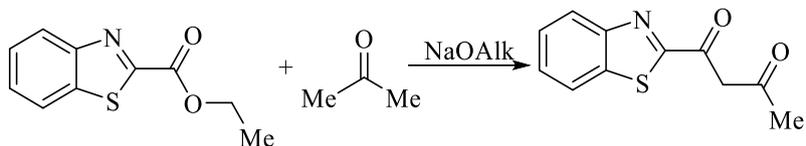


Схема 2

3. Сложноэфирная конденсация Кляйзена с участием этил бензотиазол-2-карбоксилата и этилацетата (схема 3) [7, 8].

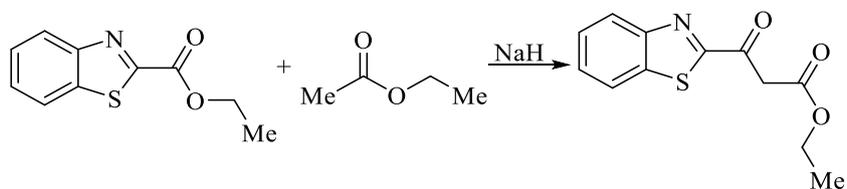


Схема 3

4. Конденсацией бензотиазол-2-карбоновой кислоты с 3-оксо-3-этоксипропановой кислотой (схема 4) [9, 10].

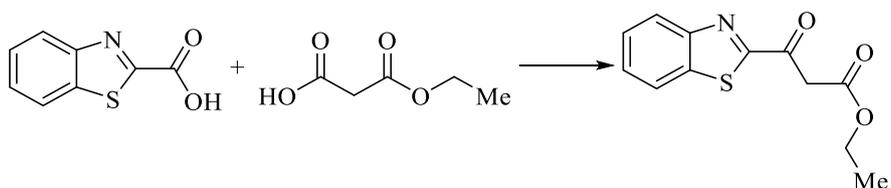


Схема 4

5. Конденсация *o*-аминотиофенола с 1,3,4,6-тетракетонами (схема 5) [11].

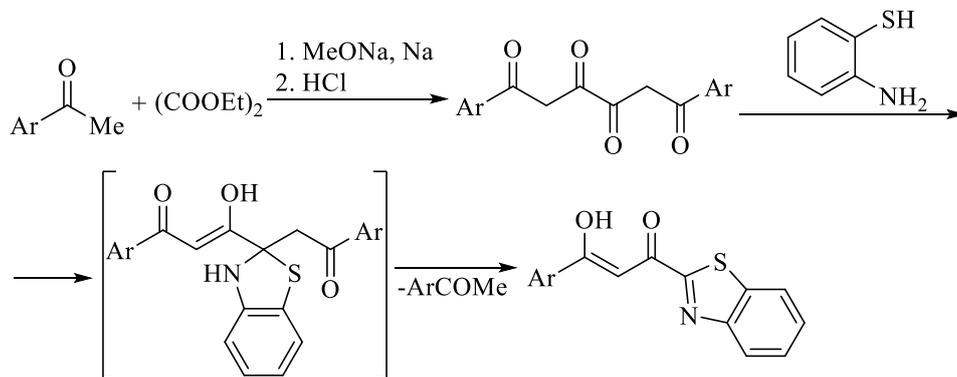


Схема 5

6. Реакция 5-арилфуран-2,3-дионов (фурандионов Андрейчикова) с *o*-аминотиофенолом (схема 6) [12].

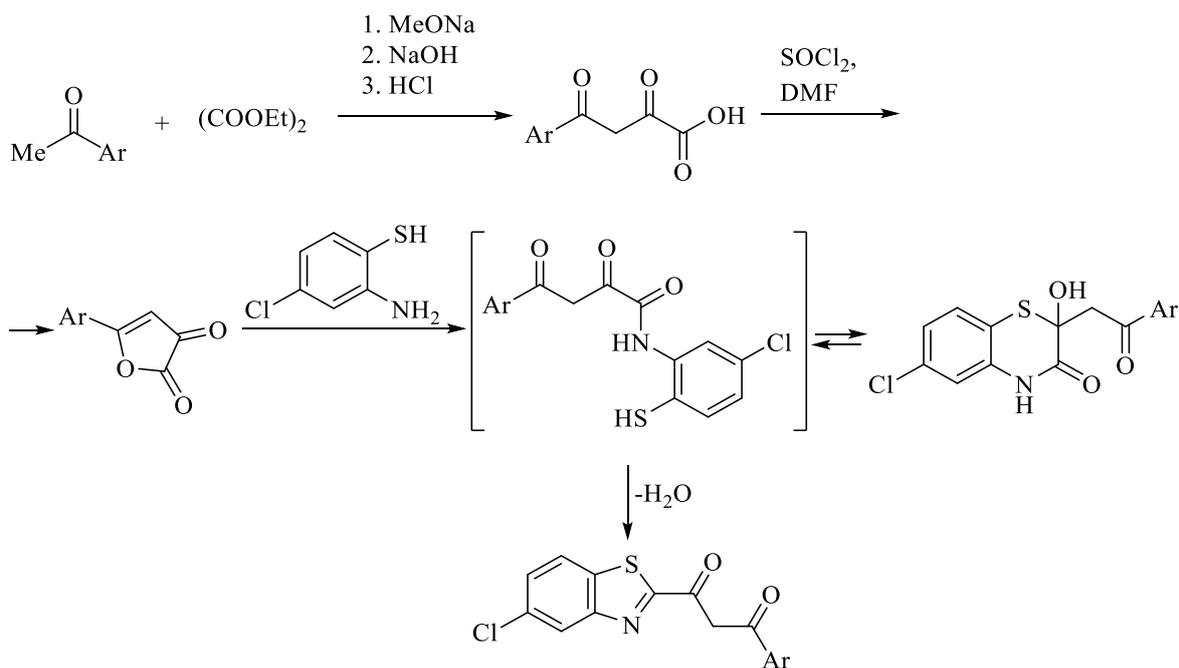


Схема 6

Кроме того, описано образование 3-гетарилзамещенных 1-(бензотиазол-2-ил)пропан-1,3-дионов при реакции эфиров гетароилпировиноградных кислот с *o*-аминотиофенолом [13]. Однако по всей видимости, авторы работы [13] неверно установили структуру синтезированного продукта (вероятнее всего истинным продуктом в этой работе является енаминон, описанный в работе [12]) и это сообщение [13] является ошибочным.

В заключение, 3-замещенные 1-(бензотиазол-2-ил)пропан-1,3-дионы являются интересным, но малоизученным классом органических соединений, поскольку существует сравнительно небольшое количество методов их синтеза, что ограничивает набор заместителей, которые можно ввести в эти молекулы.

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (проект СП-838.2022.4).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Antitumour benzothiazoles. Part 20: 3'-cyano and 3'-alkynyl-substituted 2-(4'-aminophenyl)benzothiazoles as new potent and selective analogues / I. Hutchinson, T.D. Bradshaw, C.S. Matthews [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2003. – V. 13. – №3. – P. 471–474.
2. Structural modifications and antimicrobial activity of N-cycloalkenyl-2-acylalkylidene-2,3-dihydro-1,3-benzothiazoles / A. Latrofa, M. Franco, A. Lopodota [et al.] // *Il Farmaco*. – 2005. – V. 60. – №4. – P. 291–297.
3. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents / M. Yoshida, I. Hayakawa, N. Hayashi [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2005. – V. 15. – №14. – P. 3328–3332.

4. Шокова Э.А. 1,3-Дикетоны. Синтез и свойства / Э.А. Шокова, Д.К. Ким, В.В. Ковалев // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – №6. – С. 773–847.
5. Synthesis and Mass Spectra Studies of Some 2-(3'-Methylpyrazol-5'-yl)benzothiazoles / S.P. Singh, I. Prakash, R.K. Tomer [et al.] // Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry. – 1983. – V. 22. – №1. – P. 43–47.
6. Singh S. P., Kumar D., Jones B. G., Threadgill M. D. Formation and dehydration of a series of 5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4, 5-dihydropyrazoles // Journal of Fluorine Chemistry. – 1999. – V. 94. – №2. – P. 199–203.
7. 2-Pyrazolin-5-ones as tyrosine kinase inhibitors: Pat. WO2001009121A3 / M.M. Moset, J.M.C. Berlanga, I.F. Fernandez [et al.] // Patent WO2001009121A3, 2002-05-02.
8. Sawhney S.N. Benzothiazole Derivatives Part VI. Synthesis of Some 2-[2-Amino (or substituted amino)-5-ethoxycarbonyl-4-thiazolyl]-benzothiazoles as Potential Antiinflammatory Agents / S.N. Sawhney, O.P. Bansal // Journal of the Indian Chemical Society. – 1975. – V. 52. – №8. – P. 740–742.
9. 2-Thiopyrimidinones: Pat. WO2013068875A1 / P.A. Carpino, E.L. Conn, D. Hepworth [et al.] // Patent WO2013068875A1, 2013-05-16.
10. Basarab G. Piperidine compounds and uses thereof: Pat. WO2008152418A1 / G. Basarab, P. Hill, Z. Fei. Patent WO2008152418A1, 2008-12-18.
11. Строение продуктов взаимодействия 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с *o*-аминотиофенолом. Синтез 3-арил-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-гидроксипроп-2-ен-1-онов / Е.Е. Степанова, М.О. Красноха, А.Р. Галеев [и др.] // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – №11. – С. 1716–1719.
12. Stepanova E. E. Synthesis of 1, 4-benzothiazinones from acylpyruvic acids or furan-2, 3-diones and *o*-aminothiophenol / E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 16. – №1. – P. 2322–2331.
13. Hybrid organoruthenium (II) complexes with thiophene- β -diketo-benzazole ligands: Synthesis, optical properties, CT-DNA interactions and anticancer activity / L.A. Ismail, M.Y. Alfaifi, S.E.I. Elbehairi [et al.] // Journal of Organometallic Chemistry. – 2021. – V. 949. – P. 121960.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

caterina.stepanova@psu.ru

About the authors

Ekaterina E. Khramtsova

Candidate of chemical sciences, Associate Professor,

Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614097, Russia

caterina.stepanova@psu.ru

СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЭТИЛ (Z)-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-5-((Z)-3-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНОКСАЛИН-2(1H)-ИЛИДЕН)ПЕНТ-2-ЕНОАТА

Храмцова Е.Е., Дмитриев М.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается взаимодействие диэтил 2,4,6-триоксогептандиоата с *o*-фенилендиамином. Структура этил (Z)-2-гидрокси-4-оксо-5-((Z)-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)пент-2-еноата, являющегося одним из продуктов данного взаимодействия, подтверждена методом РСА.

Ключевые слова: поликарбонильные соединения, 1H-пиррол-2,3-дионы, 1,3-дикетон, рентгеноструктурный анализ, хиноксалин.

SYNTHESIS AND CRYSTAL STRUCTURE OF ETHYL (Z)-2-HYDROXY-4-OXO-5-((Z)-3-OXO-3,4-DIHYDROQUINOXALIN-2(1H)-YLIDENE)PENT-2-ENOATE

E.E. Khramtsova, M.V. Dmitriev

Perm State University, Perm, Russia

The reaction of diethyl 2,4,6-trioxoheptanedioate with *o*-phenylenediamine is described. The structure of ethyl (Z)-2-hydroxy-4-oxo-5-((Z)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ylidene)pent-2-enoate, which is one of the products of this reaction, is confirmed by single crystal X-ray diffraction.

Key words: polycarbonyl compounds, 1H-pyrrole-2,3-dione, 1,3-diketone, single crystal X-ray diffraction, quinoxaline.

1H-Пиррол-2,3-дионы (в том числе аннелированные по стороне [e] различными гетероциклами и гетероциклическими фрагментами {гетерено[e]пиррол-2,3-дионы}) являются полиэлектрофильными реагентами, на основе которых возможен синтез разнообразных гетероциклических систем, в том числе обладающих полезными свойствами [1–3].

В продолжение исследований химических превращений гетерено[e]пиррол-2,3-дионов, на кафедре органической химии ПГНИУ планируется синтез новых представителей этого класса гетероциклов – 3,3'-карбонил-бис-(гетерено[e]пиррол-2,3-дионов) **I** (схема 1). Наиболее удобным методом синтеза планируемых пиррол-2,3-дионов **I** является ацилирование оксалилхлоридом гетероциклических бис-енаминов **II**, которые в свою очередь могут быть получены из пентакарбонильных соединений **III** (схема 1).

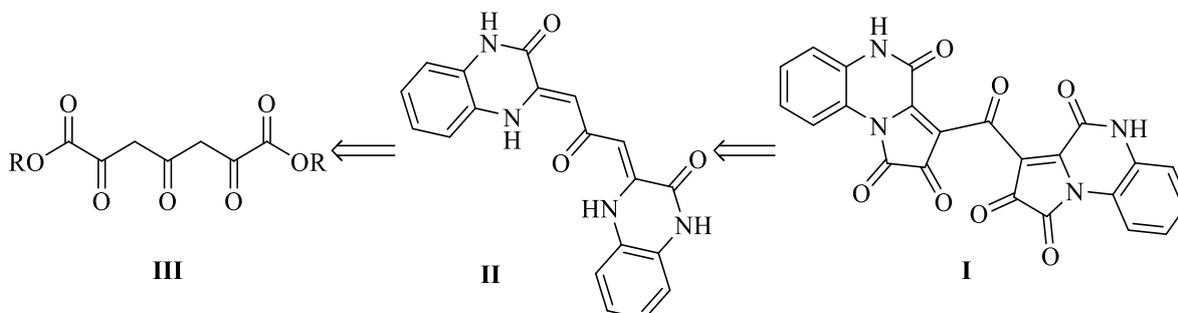


Схема 1. Ретросинтетическая схема получения 3,3'-карбонилбис(гетерено[e]пиррол-2,3-дионов) **I**

С целью реализации этого синтетического подхода (схема 1) нами опробована реакция диэтил 2,4,6-триоксогептандиоата с *o*-фенилендиамином в разных условиях.

При взаимодействии диэтил 2,4,6-триоксогептандиоата с *o*-фенилендиамином во всех исследованных нами условиях (в соотношении реагентов 1:1 и 1:2 в среде этилового спирта при нагревании и перемешивании в течение 1 ч при 85 °С; в соотношении реагентов 1:2 с добавлением уксусной кислоты и этилового спирта в соотношении 1:3, при нагревании и перемешивании в течение 24 ч при 80 °С; в соотношении реагентов 1:1 в среде этилового спирта при комнатной температуре и перемешивании в течение 24 ч) образовывалась сложная смесь продуктов, из которой методом дробной кристаллизации удалось выделить и идентифицировать три вида продуктов: этил (*Z*)-2-гидрокси-4-оксо-5-((*Z*)-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-илиден)пент-2-еноат **1**, 3,3'-(2-оксопропан-1,3-диилиден)бис(3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-он) **2** и этил 4-(3-этокси-2,3-диоксопропилиден)-4,5-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепин-2-карбоксилат **3** (схема 2). Стоит отметить, что образование такой смеси продуктов в реакции диэтил 2,4,6-триоксогептандиоата с *o*-фенилендиамином описано давно [4, 5].

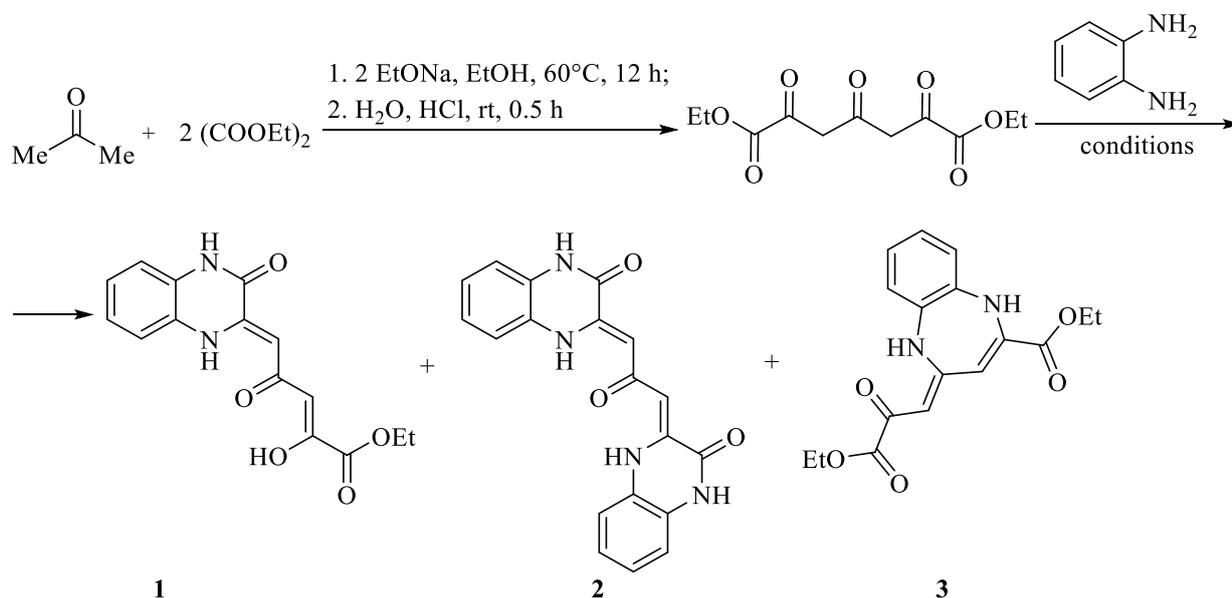


Схема 2

Для соединения **1** нам впервые удалось вырастить кристаллы пригодные для рентгеноструктурного анализа (РСА) (рисунок). Соединение **1** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе *P*-1 [6]. Молекула соединения **1** приблизительно плоская с локализованными кратными связями в кето-енольном и енамино-кетонном фрагментах. Атом кислорода O^2 кетонной карбонильной группы является акцептором для двух внутримолекулярных водородных связей $N^1-H^1 \cdots O^2$ и $O^3-H^3 \cdots O^2$ (на рис. изображены пунктиром). В кристалле молекулы образуют димеры за счет водородных связей с участием лактамных фрагментов соседних молекул $N^2-H^2 \cdots O^1$.

(*Z*)-2-Гидрокси-4-оксо-5-((*Z*)-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-илиден)пент-2-еноат **1**. Т.пл. 246 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 12.82 (с, 1H), 12.04 (с, 1H), 7.57 (м, 1H), 7.15 (м, 3H), 6.41 (с, 1H), 6.17 (с, 1H), 4.27 (к, *J* 7.0 Гц, 2H), 1.29 (т, *J* 7.1 Гц, 3H) м.д. ИК (вазелиновое масло): 3150 ш, 1733, 1685, 1642, 1611 cm^{-1} .

В заключение, взаимодействие диэтил 2,4,6-триоксогептандиоата с *o*-фенилендиамином во всех исследованных нами условиях приводило к образованию смеси трех продуктов: енамина **1**, бис-енамина **2** и бензодиазепина **3**. Подобрать условия для селективного образования какого-либо одного продукта нам не удалось. Структура соединения **1** впервые исследована методом РСА.

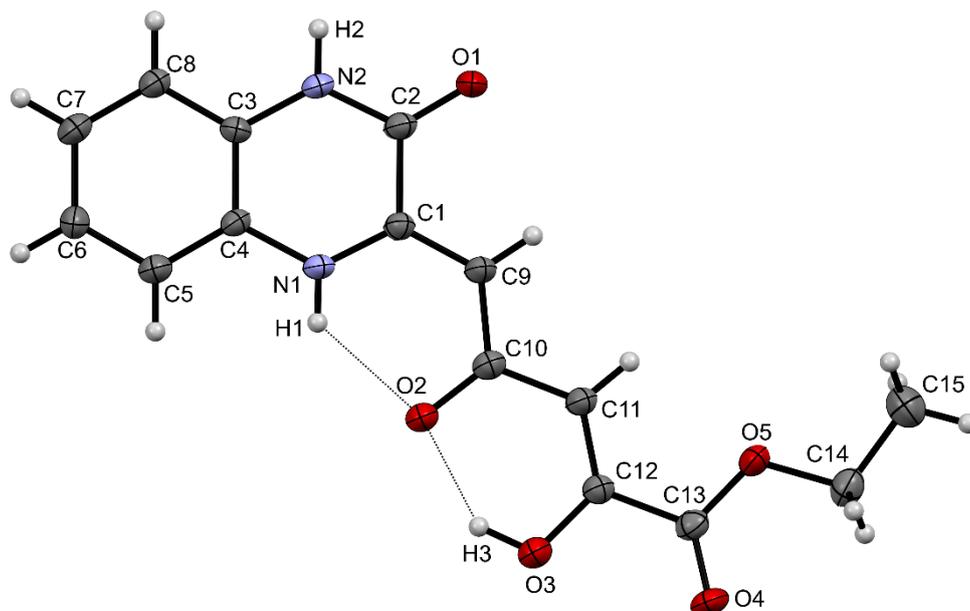


Рис. Структура соединения 1 по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (проект СП-838.2022.4).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Mashevskaya I.V. Synthesis and chemical transformations of 2,3-dihydropyrrole-2,3-diones annelated on the [a] side by azaheterocycles. (Review) / I.V. Mashevskaya, A.N. Maslivets // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2006. – V. 42. – №1. – P. 1–21.
2. Konovalova V.V. Reactions of fused pyrrole-2,3-diones with dinucleophiles / V.V. Konovalova, Y.V. Shklyaev, A.N. Maslivets // *ARKIVOC*. – 2015. – V. 2015. – P. 48–69.
3. Konovalova V.V. Synthesis of spiro compounds based on 1H-pyrrole-2,3-diones / V.V. Konovalova, A.N. Maslivets // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. – 2019. – V. 16. – №2. – P. 173–192.
4. Biekert E. 1,4-Oxazines. III. The condensation of bifunctional α -oxo esters with *o*-aminophenols and *o*-phenylenediamines to symmetrical cyanines / E. Biekert, L. Enslein // *Chemische Berichte*. – 1961. – V. 94. – P. 1851–1860.
5. Eiden F. Notiz über die Reaktion von Chelidonsäure mit *o*-Phenylendiamin / F. Eiden, M. Beuttenmüller // *Archiv der Pharmazie*. – 1971. – V. 304. – №6. – P. 442–445.
6. Khramtsova E.E. CCDC 2352533 / E. E. Khramtsova // *Experimental Crystal Structure Determination*. – 2024. – № CCDC 2352533.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

caterina.stepanova@psu.ru

Дмитриев Максим Викторович
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

About the authors

Ekaterina E. Khramtsova
Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
caterina.stepanova@psu.ru

Maksim V. Dmitriev
Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ
1,3-ДИАЛКИЛ-1-(9-АРОИЛ-6-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-2,4,7-ТРИОКСО-1,3-ДИЦИК-
ЛОГЕКСИЛ-1,3,6-ТРИАЗАСПИРО[4.4]НОН-8-ЕН-8-ИЛ)МОЧЕВИН**

Храмцова Е.Е., Мокрушин И.Г., Лыцова Е.А., Масливец А.Н.
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия

Описывается исследование термического поведения 1,3-диалкил-1-(9-ароил-6-(2-гидроксифенил)-2,4,7-триоксо-1,3-дициклогексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)мочевин. Полученные результаты могут быть востребованы при оптимизации реакций, основанных на термическом разложении этих соединений.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дион, поликарбонильные соединения, синхронный термический анализ.

**STUDY OF THERMAL BEHAVIOUR
OF 1,3-DIALKYL-1-(9-AROYL-1,3-DICYCLOHEXYL-6-(2-HYDROXYPHENYL)-2,4,7-
TRIOXO-1,3,6-TRIAZASPIRO[4.4]NON-8-EN-8-YL)UREAS**

E.E. Khramtsova, I.G. Mokrushin, E.A. Lystsova, A.N. Maslivets
Perm State University, Perm, Russia

The paper describes thermal behavior of 1,3-dialkyl-1-(9-aroyl-1,3-dicyclohexyl-6-(2-hydroxyphenyl)-2,4,7-trioxo-1,3,6-triazaspiro[4.4]non-8-en-8-yl)ureas. The obtained results are used in the optimization of reactions based on the thermal decomposition of these compounds.

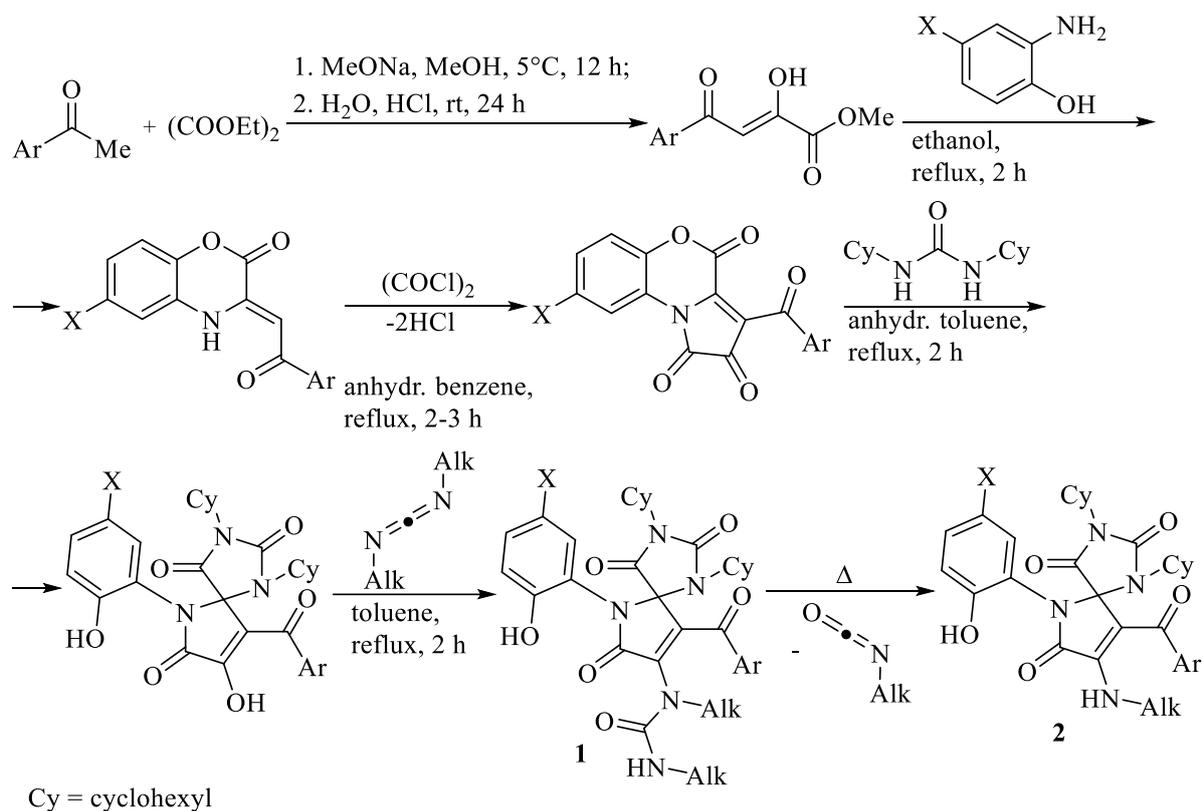
Key words: 1*H*-pyrrole-2,3-dione, polycarbonyl compounds, synchronous thermal analysis.

Исследование термического (термогравиметрического) поведения пятичленных 2,3-диоксогетероциклов и их производных позволяет определить их термическую стабильность, а также выбрать оптимальные условия препаративного проведения их реакций, основанных на термическом разложении (термолиз) [1].

Недавно нами описан новый подход к аминированию 5-спирозамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов [2]. Ключевой стадией нового метода является термическое разложение 1,3-диалкил-1-(9-ароил-6-(2-гидроксифенил)-2,4,7-триоксо-1,3-дициклогексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)мочевин **1** [2]. При этом, наши попытки распространить новую методологию на другие 5-спирозамещенные 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны не оказались успешными [3], что подчеркивает важность исследования термического поведения термолизуемых субстратов.

В этой работе представлены результаты исследования термического поведения 1,3-диалкил-1-(9-ароил-6-(2-гидроксифенил)-2,4,7-триоксо-1,3-дициклогексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)мочевин **1** методом синхронного термического анализа.

Соединения **1a-i** синтезированы по описанной нами ранее методике последовательным взаимодействием 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с дициклогексилмочевинной и карбодиимидами (схема) [2].



Схема

Исследование термического поведения соединений **1a-i** проводили методом синхронного термического анализа (СТА) на приборе Netzsch STA 449 F1 Jupiter (табл., рис. 1, 2). Соединения плавятся с разложением. На термогравиметрических кривых наблюдалась потеря массы (начало в диапазоне температур 208-262 °С), соответствующая отщеплению молекулы алкилизотиоцианата от соединений **1** с образованием соединений **2**, что полностью соответствует нашим предположениям [2] о термическом разложении соединений **1** (схема). Начиная с диапазона температур 302-342 °С, наблюдалось начало разложения соединений **2**. Таким образом, на термограммах соединений **1** наблюдался участок, в котором они полностью перешли в соединения **2**, которые при этих температурах еще не начали разлагаться.

Таблица

Термические характеристики соединений **1,2a-i**

№	X	Ar	Alk	Температура начала разложения соединения 1	Температура начала разложения соединения 2	Температура плавления (лит. [2])
a	H	C ₆ H ₄ OMe-4	Cy	229 °С	317 °С	216-232 °С
b	H	C ₆ H ₄ Br-4	Cy	231 °С	342 °С	226-228 °С
c	H	C ₆ H ₄ Me-4	Cy	252 °С	335 °С	245-253 °С
d	Cl	Ph	Cy	262 °С	328 °С	255-260 °С
e	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	Cy	228 °С	302 °С	228-231 °С
f	H	Ph	<i>i</i> -Pr	245 °С	328 °С	231-232 °С
g	H	C ₆ H ₄ Me-4	<i>i</i> -Pr	212 °С	329 °С	158-160 °С
h	H	C ₆ H ₄ OMe-4	<i>i</i> -Pr	221 °С	336 °С	150-152 °С
i	Cl	C ₆ H ₄ Cl-4	<i>i</i> -Pr	208 °С	320 °С	154-157 °С

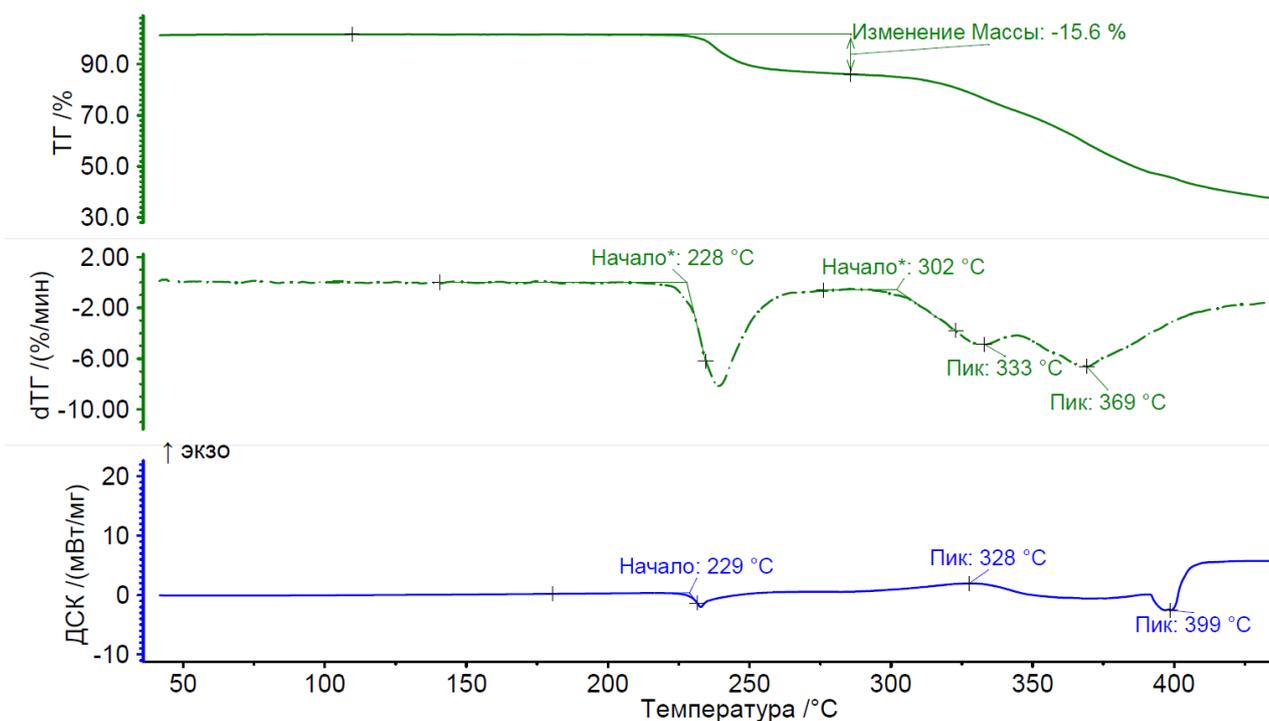


Рис. 1. Термограмма соединения **1e**. Зеленая сплошная – ТГ (термогравиметрия), зеленая пунктирная – dTG (дифференциальная термогравиметрия) синяя сплошная – ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия)

Совмещение синхронного термического анализа с масс-спектрометрическим детектором QMS 443 Aeolos (СТА-МС) позволяет обнаруживать продукты деструкции. Выделение алкилизоцианатов доказано в ходе исследования для всех описываемых превращений. Пример СТА-МС соединения **1d** в режиме обнаружения молекулярных ионов (MID) представлен на рисунке 2.

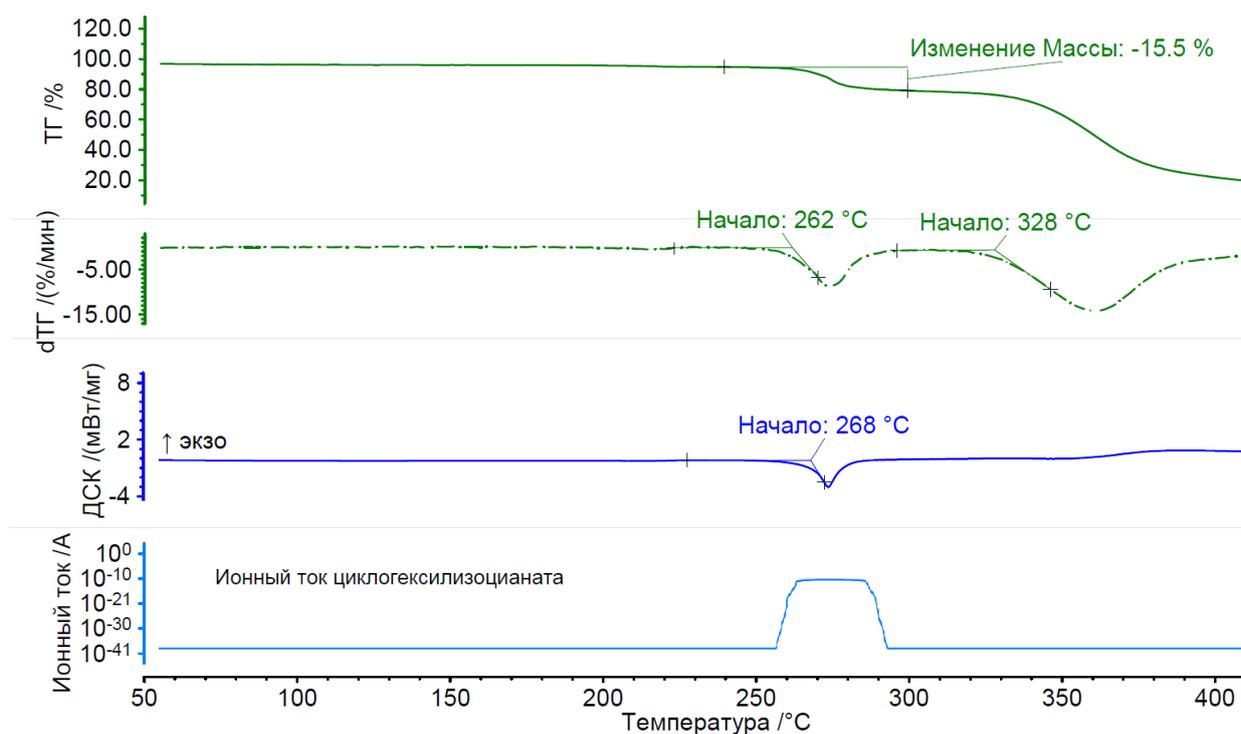


Рис. 2. Термограмма соединения **1d** с ионным током циклогексисилоцианата

В заключении, согласно данным СТА, 1,3-диалкил-1-(9-ароил-6-(2-гидроксифенил)-2,4,7-триоксо-1,3-дициклогексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)мочевины **1** стабильны в достаточно широком диапазоне температур. Начиная с температур 208-262 °С, эти соединения разлагаются с отщеплением алкилизотиоцианатов и образованием 8-(алкиламино)-9-ароил-6-(2-гидроксифенил)-1,3-дициклогексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионов **2**, которые стабильны до температур 302-342 °С. Таким образом, синтез соединений **2** термическим разложением соединений **1** не затруднен термической нестабильностью соединений **2**.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 19-13-00290).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Мокрушин И.Г. Термический анализ органических соединений на примере 3-ацилзамещенных пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов / И.Г. Мокрушин, А.Н. Масливец, С.А. Мазунин // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. – 2013. – Т. 12. – №4. – С. 54–58.
2. Amination of 5-Spiro-Substituted 3-Hydroxy-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-ones / E.E. Khramtsova, E.A. Lystsova, E.V. Khokhlova [et al.] // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – №23. – P. 7179.
3. Lystsova E.A. Reaction of 4-Hydroxyspiro[pyrrole-2,3'-pyrrole] and 4'-Hydroxyspiro[imidazole-5,2'-pyrrole] with *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide / E.A. Lystsova, E.E. Khramtsova, A.N. Maslivets // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – V. 60. – №1. – P. 61–70.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
caterina.stepanova@psu.ru

Мокрушин Иван Геннадьевич

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mig@psu.ru

Лыцова Екатерина Александровна

аспирант,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
liscova_ea@mail.ru

Масливец Андрей Николаевич

доктор хим. наук, профессор,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koh2@psu.ru

About the authors

Ekaterina E. Khramtsova

Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
caterina.stepanova@psu.ru

Ivan G. Mokrushin

Candidate of chemical sciences, Associate Professor
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
mig@psu.ru

Ekaterina A. Lystsova

Graduate Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
liscova_ea@mail.ru

Andrey N. Maslivets

Doctor of chemical sciences, Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
koh2@psu.ru

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ИССЛЕДОВАНИЕ
РОСТОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ
МИКРОВОДОРОСЛИ *CHLORELLA VULGARIS* (2*Z*)-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-2*H*-1,3-
БЕНЗОТИАЗИН-2-ИЛИДЕН)ЭТАНОАТОВ**

Храмцова Е.Е.¹, Новокшонова А.Д.^{1,2}, Храмцов П.В.^{1,2}, Дмитриев М.В.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия;

²Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия

Описывается исследование росторегулирующей активности смеси этил и метил (2*Z*)-(4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,3-бензотиазин-2-илиден)этанов в отношении культуры микроводорослей *Chlorella vulgaris*. Обнаружено, что исследованные соединения не обладают выраженной росторегулирующей активностью по отношению к выбранным микроводорослям. Структура этил (2*Z*)-(4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,3-бензотиазин-2-илиден)этановата подтверждена методом РСА.

Ключевые слова: рентгеноструктурный анализ, поликарбонильные соединения, росторегулирующая активность, *Chlorella*, 1,3-бензотиазин.

**CRYSTAL STRUCTURE AND STUDY OF GROWTH REGULATORY ACTIVITY
OF (2*Z*)-(4-OXO-3,4-DIHYDRO-2*H*-1,3-BENZOTHIAZINE-2-YLIDENE)ETHANOATE
AGAINST MICROALGAE *CHLORELLA VULGARIS***

E.E. Khramtsova¹, A.D. Novokshonova^{1,2}, P.V. Khramtsov^{1,2}, M.V. Dmitriev¹

¹Perm State University, Perm, Russia;

²Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch,
Russian Academy of Science, Perm, Russia

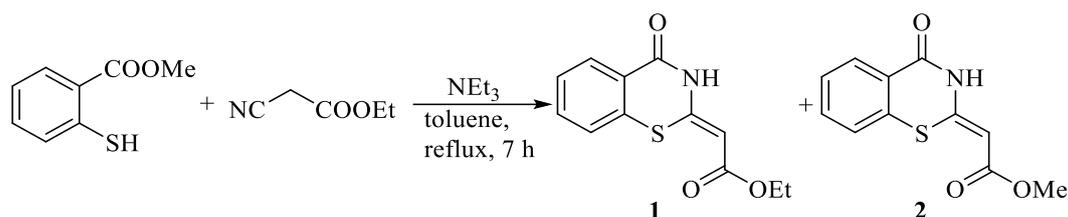
The article describes the study of the growth-regulating activity of a mixture of ethyl and methyl (2*Z*)-(4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzothiazin-2-ylidene)ethanoates in relation to the culture of *Chlorella vulgaris* microalgae. It was found that the studied compounds do not have a pronounced growth-regulating activity in relation to the selected microalgae. The structure of ethyl (2*Z*)-(4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzothiazin-2-ylidene)ethanoate was confirmed by X-ray diffraction.

Key words: single crystal X-ray diffraction, polycarbonyl compounds, growth-regulating activity, *Chlorella*, 1,3-benzothiazine.

Производные 1,3-бензотиазин-4-она являются перспективными объектами исследования в медицине, фармакологии и медицинской химии, поскольку среди них обнаружено много биологически активных соединений, в частности инновационный противотуберкулезный препарат ВТЗ-043 – ингибитор DpgE1 [1, 2]. Вместе с тем, зеленые микроводоросли *Chlorella vulgaris* представляют интерес для производств, связанных с косметикой, пищевой продукцией, сельским хозяйством и биодизельным топливом [3]. По этим причинам представлялось перспективным исследование росторегулирующей активности (2*Z*)-(4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,3-бензотиазин-2-илиден)этанов в отношении культуры микроводорослей *C. vulgaris*.

Этил (2*Z*)-(4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,3-бензотиазин-2-илиден)этановат **1** синтезирован по описанной ранее методике взаимодействием метил тиосалицилата с этил цианоацетатом (схема) [4]. Согласно данным ЯМР ¹H и ¹³C, продукт (т.пл. 162 °С), синтезированный по методике из работы [4], представлял собой смесь (~ 5 : 1) этил (2*Z*)-(4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,3-

бензотиазин-2-илиден)эаноата **1** и метил (2*Z*)-(4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,3-бензотиазин-2-илиден)эаноата **2**, разделить которую нам не удалось.



Схема

Для соединения **1** нам впервые удалось вырастить кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа (РСА) (рисунок). Соединение **1** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии [6]. Молекула соединения **1** приблизительно плоская (RMSD 0.05 Å для всех неводородных атомов). В кристалле молекулы образуют центросимметричные димеры за счет водородных связей с участием лактамных фрагментов соседних молекул $N^1-H^1 \cdots O^1$ (N^1-H^1 0.91(4) Å, $H^1 \cdots O^1$ 1.96(4) Å, $N^1 \cdots O^1$ 2.861(4) Å, угол $N^1H^1O^1$ 170(3)°).

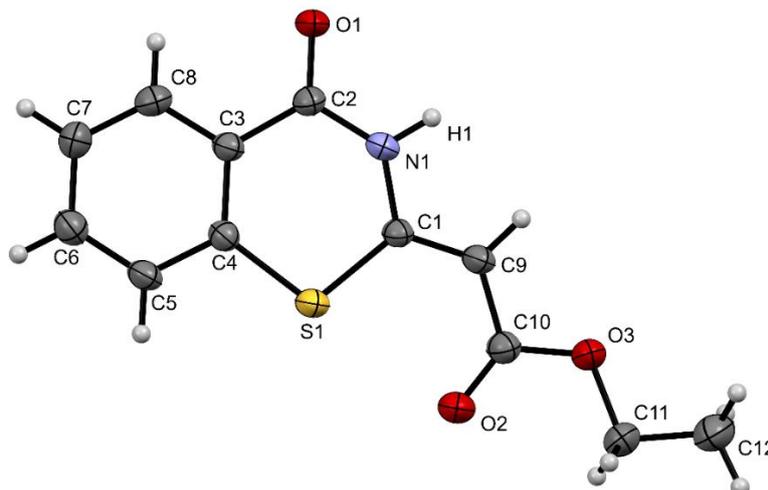


Рис. Структура соединения **1** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности

Росторегулирующую активность полученной смеси соединений **1** и **2** исследовали микропланшетным методом [5] *in vitro* на зеленых микроводорослях *C. vulgaris* (штамм IMBR-19, Институт морских биологических исследований имени А.О. Ковалевского Российской Академии Наук, г. Севастополь, Россия) в трех концентрациях. Результаты представлены в таблице.

Таблица

Результаты скрининга смеси соединений **1 и **2**
на росторегулирующую активность**

№	Концентрация, М	Оптическая плотность при 750 нм ¹	% от контроля
Смесь соединений 1 и 2 (5 : 1)	1×10^{-5}	0,063	79,9
	1×10^{-6}	0,086	108,5
	1×10^{-7}	0,084	106,6
Контроль ²	0	0,078	100

¹ Среднее значение от двух повторностей.

² Культура микроводоросли без добавки соединений.

По результатам исследований установлено, что смесь соединений **1** и **2** имеет небольшой ингибирующий эффект в отношении роста культуры *C. vulgaris* (штамм IMBR-19) в концентрации 1×10^{-5} М. Росторегулирующей активности в концентрациях 1×10^{-6} М и 1×10^{-7} М не выявлено.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FSNF-2023-0004).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Synthesis and biological activity of 2-amino- and 2-aryl (heteryl) substituted 1,3-benzothiazin-4-ones / E.V. Nosova, G.N. Lipunova, V.N. Charushin, O. N. Chupakhin // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 19. – №12. – P. 999–1014.
2. Synthesis, structures, reactivity and medicinal chemistry of antitubercular benzothiazinones / R.W. Seidel, A. Richter, R. Goddard, P. Imming // *Chemical Communications*. – 2023. – V. 59. – №32. – P. 4697–4715.
3. Новокшонова А.Д. Применение культур хлореллы обыкновенной в биотехнологии и пищевой промышленности / А.Д. Новокшонова, П.В. Храмцов, М.Б. Раев // *Вестник Пермского федерального исследовательского центра*. – 2023. – №1. – С. 32–42.
4. Cell death inhibitor: Pat. WO2003090782A1 / H. Kimura, Y. Sato, M. Takizawa [et al.] // *Patent WO2003090782A1*, 2003-11-06.
5. Reaction of pyrrolobenzothiazines with Schiff bases and carbodiimides: approach to angular 6/5/5/5-tetracyclic spiroheterocycles / E.A. Lystsova, A.D. Novokshonova, P.V. Khramtsov [et al.] // *Molecules*. – 2024. – V. 29. – №9. – 2089.
6. Khramtsova E.E. CCDC 2224892 / E.E. Khramtsova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // *Experimental Crystal Structure Determination*. – 2022. – № CCDC 2224892.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна

канд. хим. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
caterina.stepanova@psu.ru

Новокшонова Анастасия Денисовна,

студент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
anast218bio@gmail.com

Храмцов Павел Викторович,

канд. биол. наук, доцент,

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
khramtsov Pavel@yandex.ru

Дмитриев Максим Викторович
канд. хим. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

About the authors

Ekaterina E. Khramtsova
Candidate of chemical sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
caterina.stepanova@psu.ru

Anastasia D. Novokshonova
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
caterina.stepanova@psu.ru

Pavel V. Khramtsov
Candidate of biological sciences, Associate Professor,
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
khramtsovpavel@yandex.ru

Maksim V. Dmitriev
Candidate of chemical sciences, Associate Professor
Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
maxperm@yandex.ru

**КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ВНЕДРЕНИЕ
ДИАЗОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПО СВЯЗИ N-H
КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ
НЕПРИРОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ**

Цыкова Е.В., Гейн В.С., Рябов Е.С.

Пермский Государственный Национальный Исследовательский Университет,
Пермь, Россия

В статье показаны наиболее значимые за последние 5 лет способы получения энантиобогащенных производных альфа-аминокислот посредством каталитического асимметрического внедрения карбенов, получаемых из диазочарбоильных соединений, в амины. Показаны основные факторы, влияющие на деактивацию имеющихся каталитических систем и контроль образования стереоцентров. Рассмотрены два основных подхода, позволяющим обойти существующие проблемы: органокаталитический и комбинированный металлокомплексный катализ.

Ключевые слова: карбены, диазочарбоильные соединения, асимметрический синтез, эфиры аминокислот.

**CATALYTIC ASYMMETRIC INSERTION OF DIAZOCARBONYL COMPOUNDS
INTO N-H BONDS AS AN EFFECTIVE METHOD
FOR THE CONSTRUCTION OF UNNATURAL AMINO ACID SCAFFOLDS**

E.V. Tsykova, V.S. Gein, E.S. Ryabov
Perm State University, Perm, Russia

This article review the most prominent methods developed in the last 5 years for the preparation of enantio-enriched alpha-amino acid derivatives by the introduction of carbenes derived from diazocarbonyl compounds into amines. The main factors influencing the deactivation of the available catalytic systems and the control of stereocentre formation are highlighted. Two main approaches to overcome the existing problems are considered: organocatalytic and dual metal/proton source catalysis.

Key words: carbenes, diazocarbonyl compounds, asymmetric synthesis, amino acid esters.

Синтез энантиочистых производных α -аминокислот весьма востребован, поскольку они находят широкое применение в качестве хиральных строительных блоков для синтеза более сложных структур: хиральных лигандов, агрохимикатов, лекарственных препаратов и функциональных материалов [1–5]. Среди существующих на сегодняшний день различных стратегий получения хиральных аминов, энантиоселективное внедрение карбенов, полученных из диазосоединений представляют собой привлекательный и простой подход к достижению этой цели, ввиду мягких условий реакции, простых и доступных реагентов и совместимостью с большим количеством функциональных групп [6]. Принято считать, что внедрения диазосоединений по связи N–H обычно протекает по ступенчатому илидному механизму и включает три основных этапа: образование металло-карбена или свободного карбена (с выделением молекулярного азота), присоединение аминогруппы к электрофильному карбеновому углероду и перенос протона [7]. Считается, что стереоопределяющей стадией является как раз

стадия переноса протона, что делает создание энантиоселективной версии этой реакции сложной задачей, ввиду конкурирующих процессов внутри/межмолекулярного протонирования и енолизации, которые могут приводить к существенной рацемизации. На данный момент разработаны 3 основных подхода, позволяющих контролировать образование стереоцентров в каталитических реакциях внедрения диазосоединений по связи N–H: использование комплексов хиральных лигандов с переходными металлами (Cu, Rh); двухкомпонентная каталитическая система на основе комплекса металла с ахиральным лигандом и хирального источника протона; использование света (или других факторов) для мягкого генерирования свободных карбенов в сочетании с хиральным источником протона.

Одним из существенных факторов, сдерживающих развитие методологий энантиоселективного присоединения диазкарбонильных соединений к алифатическим аминам является высокая координирующая способность алифатических аминов. Они являются достаточно сильными основаниями Льюиса и способны вытеснять имеющийся лиганд с металлического комплекса мешая образованию металлического карбеноида. Более того, избыток алифатических аминов может вытеснять илид из промежуточных соединений металл-илид, что приводит к образованию рацемического продукта. В 2019 году группе Жоу это ограничение удалось обойти используя комбинацию ахирального пиразолил-боратного комплекса меди Tr^*Cu (Tr^* – гидротрис(3,5-диметилпиразолил)борат) с хиральной аминотиомочевиной (CAT), несущей пирролидиновый фрагмент [8]. Реакция обеспечивает эффективный, высокостереоселективный доступ к хиральным производным α -алкил α -аминокислот, несущим вторичные и третичные заместители при атоме азота, а также совместима с достаточно большим количеством функциональных групп (схема 1).

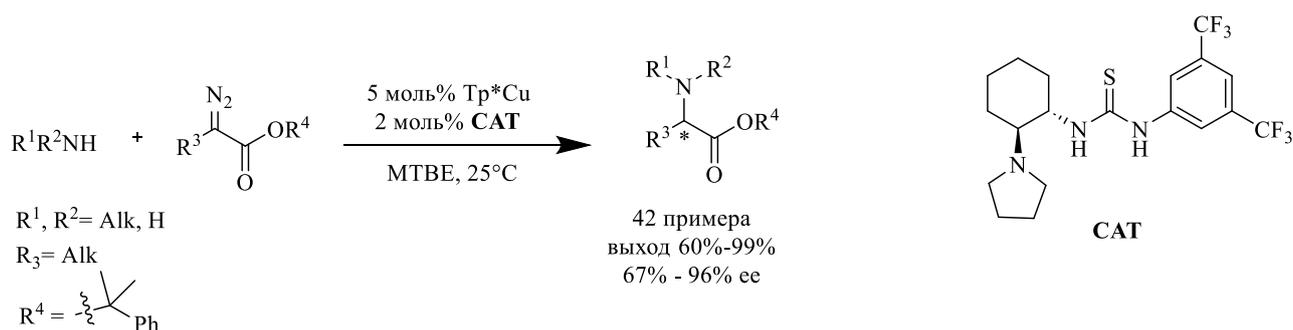
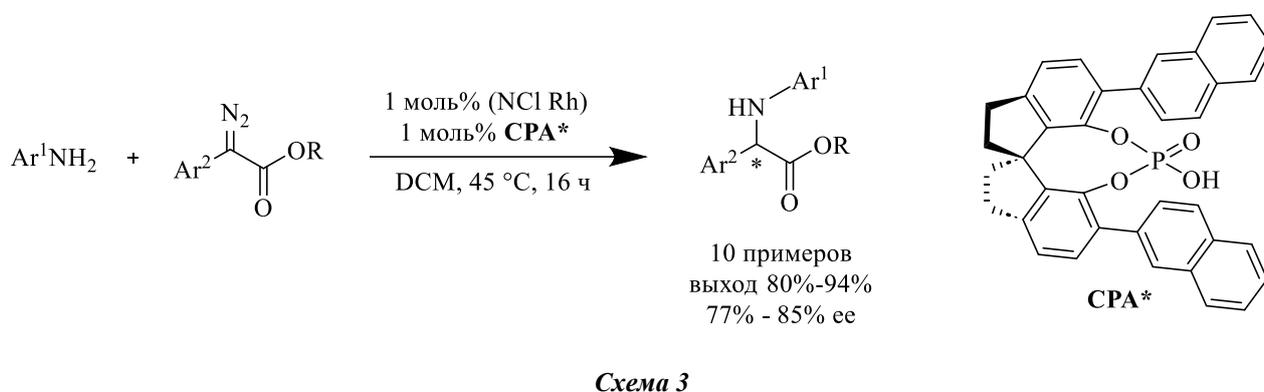
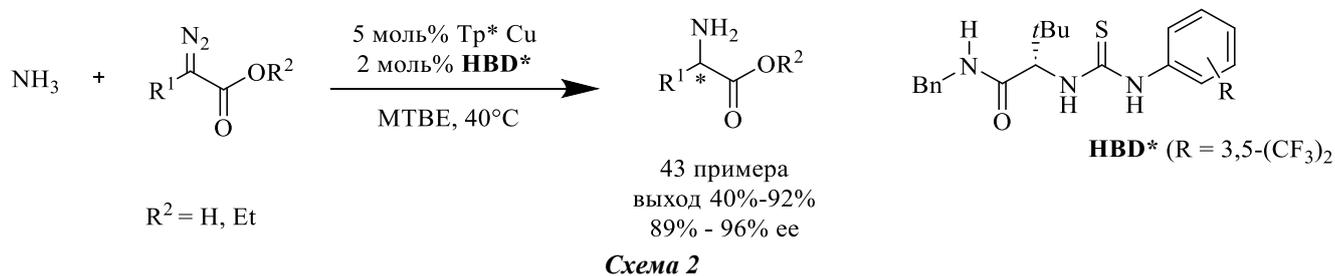


Схема 1

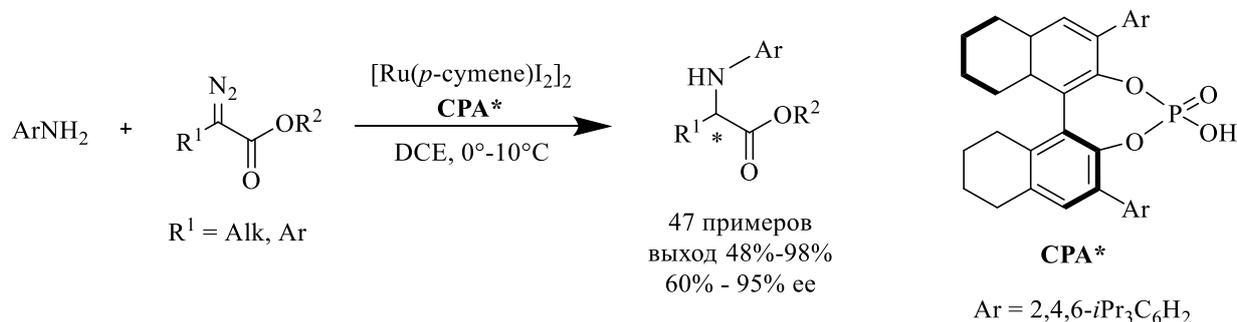
В 2022 году та же группа [2] представила метод синтеза производных хиральных α -аминокислот непосредственно из аммиака с использованием аналогичной каталитической системы. Они показали, что координация отрицательно заряженного лиганда гидротриспиразолилбората (Tr) придает медному катализатору устойчивость к координации аммиака и обеспечивает образование реакционноспособного металло-карбена минимизируя побочные рацемические процессы. Хиральные амидо-тиомочевины (HBD) при связывании с медью (Cu-HBD) могут действовать как доноры протонов для последующего энантиоселективного этапа переноса протона к промежуточному илиду, что приводит к высоко энантиоселективному введению карбена в связь N–H аммиака (схема 2). Такой кооперативный катализ может эффективно избежать дезактивации катализатора в присутствии аммиака. Эта стратегия позволила расширить спектр диазоэфиров для получения природных и неприродных хиральных α -аминокислот с высоким выходом (40–92%) и энантиоселективностью (89–96 ee), которые применяются в фармацевтических и биохимических исследованиях.

В 2021 году Ясукава и Кобаяши и др. [9] показали принципиальную возможность стереоселективного присоединения α -арил, α -диазоацетатов к анилину с использованием наночастиц родия. В их работе, каталитическая система на основе наночастиц родия (NCI–Rh), нанесенных на графит, легированный азотом в сочетании с хиральной фосфорной кислотой (схема

3) показала хорошую активность (1 моль% [Rh], 1 моль% CPA*) и умеренную стереоселективность, а твердый катализатор NCI–Rh можно было повторно использовать в семи запусках (TON = 530). Более того, исследователям удалось успешно провести соответствующую реакцию в непрерывном потоке с использованием колонки, заполненной NCI–Rh.



В 2024 году был ещё один интересный пример с использованием хиральных фосфорных кислот, но уже в сочетании с комплексом рутения [10]. Энантиоселективное введение карбена в связь N–H анилинов было реализовано путем кооперативного катализа аллильного комплекса рутения и хиральной фосфорной кислоты. В результате были получены α -арилглицины с выходами от умеренных до хороших с высокой энантиоселективностью (схема 4). Оптимальная стереоселективность была достигнута при использовании 1,2-дихлорэтана (DCE) в качестве растворителя и при проведении реакции при 0 °С.



В 2024 году был описан удачный пример энантиоселективного внедрения арилдиазокетонов в связь NH различных амидов [11]. Эффективный синтез хиральных амидов является довольно сложной задачей из-за их слабой основности по Льюису. В данной работе был описан метод энантиоселективного синтеза хиральных амидов путем N-алкилирования первичных амидов с использованием ахирального трифенилацетата родия и хирального амида квад-

ратной кислоты (схема 5). Этот метод характеризуется мягкими условиями, высокой скоростью реакции (во всех случаях 1 мин) и широким спектром субстратов с высоким выходом и превосходной энантиоселективностью.

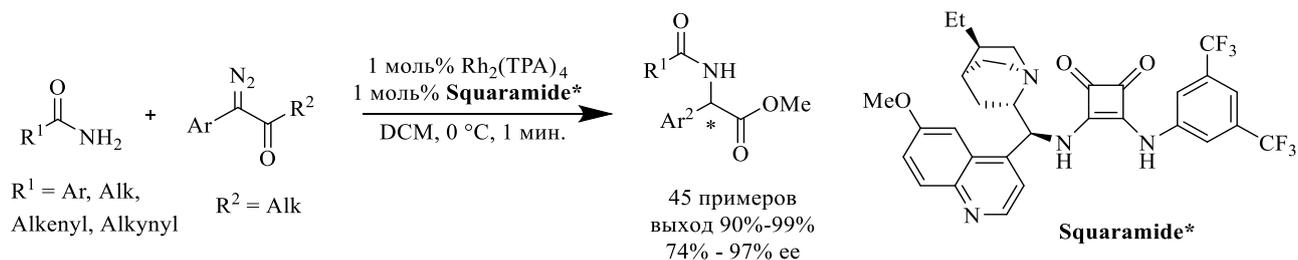
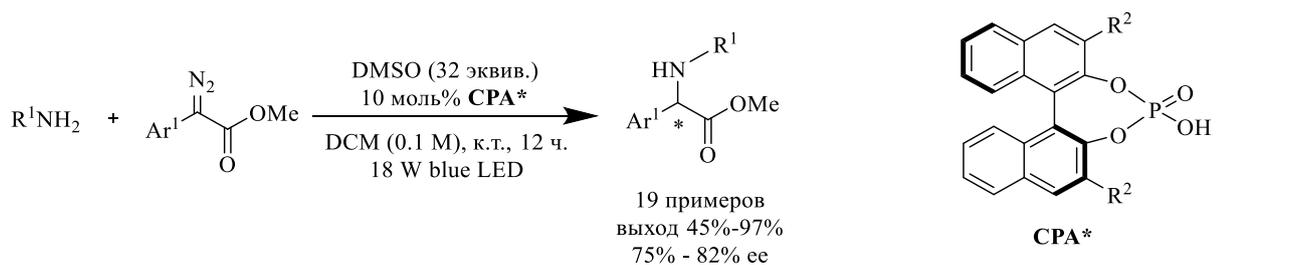


Схема 5

В последние годы набирают популярность органокаталитические методы внедрения диазоацетатов в связь N-H. Так, например, в 2023 году успешно была проведена фотоиндуцированная асимметричная реакция внедрение в связь N-H без использования комплексов металлов [12]. Примечательно, в данной работе критически важным для достижения высокой стереоселективности было использование ДМСО в качестве добавки, которая служила для быстрого захвата высокорекреационноспособного свободного промежуточного карбена с образованием сульфоксонийида, а также стерически-сильно затрудненных хиральных фосфорных кислот (схема 6).



$\text{R}^2 = 2,4,6\text{-}i\text{Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2$; 9-антрил; 9-(10-Ph)антрил

Схема 6

Также, в 2023 году Чжоу и др. успешно разработали высокоэнантиоселективный метод синтеза производных α -ариламино кислот с хорошей энантиоселективностью (схема 7). [13]. В данном случае под действием света синего спектра (Blue LED), из α -арилдиазоэфира генерировался свободный карбен, который реагировал с аминами с образованием свободного иланда, протонирование которого хиральными спирофосфорными кислотами приводило к желаемым продуктам с умеренными выходами и умеренно-высокой стереоселективностью.

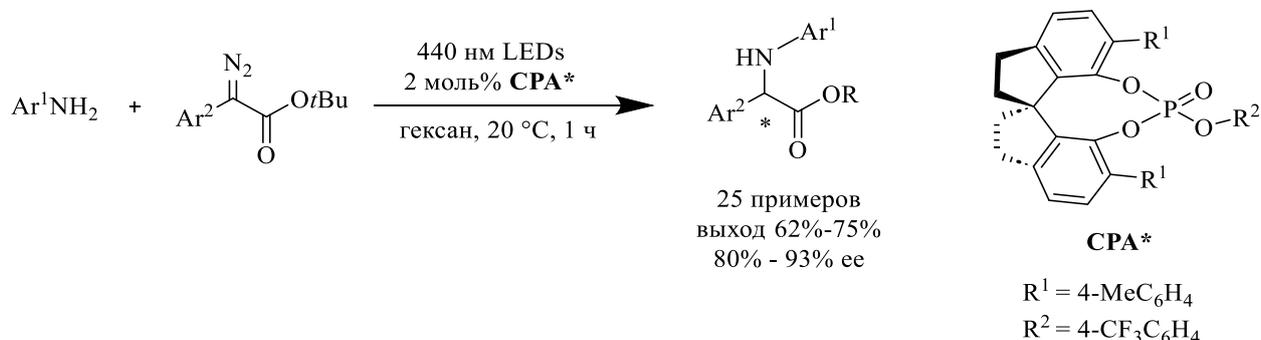


Схема 7

Несмотря на последние успехи в создании новых методологий синтеза энантиобогащенных производных аминокислот с применением диазочарбонильных соединений, стереоселективность существующих методов по-прежнему в значительной мере зависит от выбранных субстратов. Растущее число публикаций в этой области свидетельствует о привлекательности данного превращения. Ожидаем, что дальнейшие усилия исследователей будут сосредоточены на углублённом изучении механизмов протекания конкретных реакций, что откроет новые горизонты для создания более предсказуемых и эффективных каталитических систем.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2020-0022).

Библиографический список

1. Sardina F.J., Rapoport H. Enantiospecific Synthesis of Heterocycles from α -Amino Acids // *Chemical Reviews*. 1996. №6. С. 1825–1872.
2. Mao-Lin Li J.-B.P., Qi-Lin Zhou. Enantioselective synthesis of amino acids from ammonia // *Nature Catalysis*. 2022.
3. Kizirian J.C. Chiral tertiary diamines in asymmetric synthesis // *Chem Rev*. 2008. №1. С. 140–205.
4. Cai M., Xu K., Li Y., Nie Z., Zhang L., Luo S. Chiral Primary Amine/Ketone Cooperative Catalysis for Asymmetric α -Hydroxylation with Hydrogen Peroxide // *J Am Chem Soc*. 2021. №2. С. 1078–1087.
5. McGrath N.A., Brichacek M., Njardarson J.T. A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives // *Journal of Chemical Education*. 2010. №12. С. 1348–1349.
6. Ford A., Miel H., Ring A., Slattery C.N., Maguire A.R., McKerverey M.A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds // *Chemical Reviews*. 2015. №18. С. 9981–10080.
7. Gillingham D., Fei N. Catalytic X–H insertion reactions based on carbenoids // *Chemical Society Reviews*. 2013. №12. С. 4918–4931.
8. Mao-Lin Li J.-H.Y., Yi-Hao Li, Shou-Fei Zhu, Qi-Lin Zhou Highly enantioselective carbene insertion into N–H bonds of aliphatic amines // *Science*. 2019. №6468.
9. Ryusuke Masuda T.Y., Yasuhiro Yamashita, Shū Kobayashi. Nitrogen-Doped Carbon Enables Heterogeneous Asymmetric Insertion of Carbenoids into Amines Catalyzed by Rhodium Nanoparticles // *Angewandte Chemie*. 2021. №23.
10. Shaoran An Y.Z., Jiangtao Sun. Enantioselective N–H Bond Insertion Reaction of Anilines Enabled by Ruthenium and Chiral Phosphoric Acid Cooperative Catalysis // *Organic Letters*. 2024. №29.
11. Xuan-Ge Zhang Z.-C.Y., Jia-Bin Pan, Xiao-Hua Liu, Qi-Lin Zhou. Enantioselective synthesis of chiral amides by carbene insertion into amide N–H bond // *Nature Communications* 2024.
12. Wengang Guo Y.Z., Hongling Xie, Xin Yue, Feng Jiang, Hai Huang, Zhengyu Hana, Jianwei Sun Visible-light-induced organocatalytic enantioselective N–H insertion of α -diazoesters enabled by indirect free carbene capture // *Chemical Science*. 2023. №4.
13. Jia-Bin Pan X.-G.Z., Yi-Fan Shi, Ai-Cui Han, Yu-Jia Chen, Jing Ouyang, Mao-Lin Li, Qi-Lin Zhou A Spiro Phosphamide Catalyzed Enantioselective Proton Transfer of Ylides in a Free Carbene Insertion into N–H Bonds // *Angewandte Chemie*. 2023. №15.

Об авторах

Цыкова Елена Владимировна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
tsykova.elena@mail.ru

Гейн Владимир Сергеевич
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
vovagein@gmail.com

Рябов Егор Сергеевич
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
ryabov@psu.ru

About the authors

Elena V. Tsykova
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
tsykova.elena@mail.ru

Vladimir S. Gein
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
vovagein@gmail.com

Egor S. Ryabov
Student, Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, 614068, Russia
ryabov@psu.ru

Научное издание

Химические науки – 2024

**Материалы региональной научной конференции, посвященной
95-летию со дня основания химического факультета**

(г. Пермь, ПГНИУ, 5–7 июня 2024 г.)

Издается в авторской редакции
Компьютерная верстка: *А. О. Деревнина*

Объем данных 10,5 Мб
Подписано к использованию 27.12.2024

Размещено в открытом доступе
на сайте www.psu.ru
в разделе НАУКА / Электронные публикации
и в электронной мультимедийной библиотеке ELiS

Управление издательской деятельности
Пермского государственного
национального исследовательского университета
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15