

**Вестник Пермского
университета. Серия «Химия»**

Том 7 (2017)
Выпуск 4

Научный журнал
Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

В журнале публикуются теоретические статьи и статьи, содержащие результаты оригинальных исследований по неорганической, органической, аналитической, физической химии, электрохимии, коррозии, химии природных и биологически активных соединений, а также рецензии на публикации по теме издания.

**Vestnik Permskogo
universiteta. Seriya «Khimiya»**

Tom 7 (2017)
Vypusk 4

Nauchnyy zhurnal
Osnovan v 2011 godu
Vykhodit 4 raza v god

Uchreditel': Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Permskiy gosudarstvennyy natsional'nyy issledovatel'ski universitet»

V zhurnale publikuyutsya teoreticheskie stat'i i stat'i, sodержashchie rezul'taty original'nykh issledovaniy po neorganicheskoy, organicheskoy, analiticheskoy, fizicheskoy khimii, elektrokhimii, korroziologii, khimii prirodnykh i biologicheskii aktivnykh soedineniy, a takzhe retsenzii na publikatsii po teme izdaniya.

**Bulletin of Perm University.
CHEMISTRY**

Volume 7 (2017)
Issue 4

Scientific journal
Founded in 2011
Published 4 times a year

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State National Research University"

The journal publishes theoretical articles and articles containing the results of original research on inorganic, organic, analytical, physical chemistry, electrochemistry, korroziology, chemistry of natural and biologically active compounds, reviews of publications on the subject of publication.

Главный редактор журнала:

Зубарев Михаил Павлович,

канд. хим. наук, доцент кафедры неорганической химии,
химической технологии и техносферной безопасности

Пермского государственного национального исследовательского университета

© Редакционная коллегия, 2017

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свид. о регистрации ПИ № ФС77-66772 от 08 августа 2016 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ашихмина Тамара Яковлевна,

д-р техн. наук, профессор, зав. кафедрой химии
Вятского государственного гуманитарного университета,
зав. лабораторией биомониторинга Института биологии
Коми НЦ УрО РАН, г. Киров;

Балакирев Владимир Федорович,

д-р хим. наук, профессор, чл.-корр. РАН, советник РАН,
глав. науч. сотр. лаборатории статистики и кинетики
процессов института металлургии УрО РАН,
Заслуженный деятель науки и техники РФ,
Лауреат Государственной премии РФ,
г. Екатеринбург;

Бузулков Виктор Иванович,

д-р техн. наук, профессор, профессор кафедры
физической химии Мордовского государственного
университета, г. Саранск;

Васин Виктор Алексеевич,

д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой органической
химии Мордовского государственного университета,
г. Саранск;

Введенский Александр Викторович,

д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой физической
химии Воронежского государственного университета,
г. Воронеж;

Вигдорович Владимир Ильич,

д-р хим. наук, профессор, заслуженный деятель науки
РФ, главный научный сотрудник лаборатории
организации хранения и защиты техники от коррозии
Всероссийского НИИ использования техники
и нефтепродуктов, г. Тамбов;

Данилов Вячеслав Петрович,

д-р хим. наук, профессор, главный научный сотрудник
лаборатории синтеза функциональных материалов
и переработки минерального сырья ИОНХ РАН,
г. Москва;

Долганов Александр Викторович,

канд. хим. наук, зав. кафедрой общей и
неорганической химии Мордовского государственного
университета, г. Саранск;

Ильин Константин Кузьмич,

д-р хим. наук, профессор, профессор кафедры общей
и неорганической химии Саратовского государственного
университета, г. Саратов;

Ким Дмитрий Гыманович,

д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой органической
химии Южно-Уральского государственного
университета, г. Челябинск;

Майстренко Валерий Николаевич,

д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой аналитической хи-
мии Башкирского государственного университета, г. Уфа;

Решетников Сергей Максимович,

д-р хим. наук, профессор, профессор кафедры
фундаментальной и прикладной химии Удмуртского
государственного университета, г. Ижевск;

Сайкова Светлана Васильевна,

д-р хим. наук, доцент, профессор кафедры физической
и неорганической химии Сибирского федерального
университета, г. Красноярск;

Стрельников Владимир Николаевич,

д-р техн. наук, профессор, директор института
технической химии УрО РАН, г. Пермь;

Улахович Николай Алексеевич,

д-р хим. наук, профессор, профессор кафедры
неорганической химии Казанского (Приволжского)
федерального университета, г. Казань.

EDITORIAL BOARD

Ashikhmina Tamara Yakovlevna,

Doctor of Technical Sciences, Professor,
Head of Department of Chemistry, Vyatka State University
of Humanities, Head of the laboratory of biomonitoring
Institute of Biology of Komi Science Centre (Kirov, Russia);

Balakirev Vladimir Fedorovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Corresponding Mem-
ber of the Russian Academy of Sciences, Adviser RAS
chief researcher, Laboratory of statics and kinetics of process,
Institute of Metallurgy UB RAS, Honored Worker of Science
and Technology of the Russian Federation, Laureate of the State
Prize of the Russian Federation, (Ekaterinburg, Russia);

Buzulukov Viktor Ivanovich,

Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Physi-
cal Chemistry, Mordovia State University (Saransk, Russia);

Vasin Viktor Alekseevich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Head of the Department of Organic Chemistry,
Mordovia State University (Saransk, Russia);

Vvedenskiy Aleksandr Viktorovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Head of the Department of Physical Chemistry,
Voronezh State University (Voronezh, Russia);

Vigdorovich Vladimir Il'ich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, chief scientific of-
ficer Laboratory storage organization and protect equipment
from corrosion, All-Russian Research Institute of technology
and the use of petroleum products (Tambov, Russia);

Danilov Vyacheslav Petrovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Chief Researcher, Laboratory synthesis of functional
materials, and mineral processing IGIC RAS
(Moscow, Russia);

Dolganov Aleksandr Viktorovich,

Candidate of Chemical Sciences,
Head of the Department of General and Inorganic
Chemistry, Mordovia State University (Saransk, Russia);

Il'in Konstantin Kuz'mich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Department of General and Inorganic Chemistry,
Saratov State University (Saratov, Russia);

Kim Dmitriy Gymanovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Head of the Department of Organic Chemistry,
South Ural State University (Chelyabinsk, Russia);

Maystrenko Valeriy Nikolaevich,

Doctor of Chemical Sciences, professor,
Head of the Department of Analytical Chemistry,
Bashkir State University (Ufa, Russia);

Reshetnikov Sergey Maksimovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Department of Fundamental and Applied Chemistry,
Udmurt State University (Izhevsk, Russia);

Saykova Svetlana Vasil'evna,

Doctor of Chemical Sciences, Docent,
Department of Physical and Inorganic Chemistry,
Siberian Federal University (Krasnoyarsk, Russia);

Strel'nikov Vladimir Nikolaevich,

Doctor of Technical Sciences, Professor,
Director of the Institute of Technical Chemistry UB RAS
(Perm, Russia);

Ulakhovich Nikolay Alekseevich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Department of Inorganic Chemistry,
Kazan Federal University (Kazan, Russia);

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Дегтев Михаил Иванович,

д-р. хим. наук, профессор, зав. кафедрой аналитической химии Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Зубарев Михаил Павлович,

канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры неорганической химии Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь – главный редактор;

Кетов Александр Анатольевич,

д-р. техн. наук, профессор, профессор кафедры охраны окружающей среды Пермского национального исследовательского политехнического университета, г. Пермь;

Котегов Виктор Петрович,

д-р. мед. наук, профессор, профессор кафедры природных и биологически активных соединений Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Кудряшова Ольга Станиславовна,

д-р. хим. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории гетерогенных равновесий Естественнонаучного института Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Мазунин Сергей Александрович,

д-р. хим. наук, профессор, зав. кафедрой неорганической химии Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Масливец Андрей Николаевич,

д-р. хим. наук, профессор, профессор кафедры органической химии Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Машевская Ирина Владимировна,

д-р. хим. наук, профессор, декан химического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Некрасов Денис Денисович,

д-р. хим. наук, профессор, профессор кафедры природных и биологически активных соединений Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Рогожников Сергей Иванович,

канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры аналитической химии Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Шейн Анатолий Борисович,

д-р. хим. наук, профессор, зав. кафедрой физической химии Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Шкляев Юрий Владимирович,

д-р. хим. наук, профессор, лаборатория синтеза активных реагентов отдела органического синтеза УРО РАН, г. Пермь

Шуров Сергей Николаевич,

д-р. хим. наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

EDITORIAL STAFF

Degtev Mikhail Ivanovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Perm State University, Perm;

Zubarev Mikhail Pavlovich,

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of Department of Inorganic Chemistry, Perm State University, Perm – Editor-in-Chief;

Ketov Alexandr Anatol'evich,

Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Environmental Protection, Perm National Research Polytechnic University, Perm;

Kotegov Viktor Petrovich,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Natural and Bioactive Compounds, Perm State University, Perm;

Kudryashova Ol'ga Stanislavovna,

Doctor of Chemical Sciences, professor, Leading Researcher of laboratory of heterogeneous equilibria Natural Sciences Institute of Perm State University, Perm;

Mazunin Sergey Aleksandrovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Inorganic Chemistry, Perm State University, Perm;

Maslivets Andrey Nikolaevich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Organic Chemistry, Perm State University, Perm;

Mashevskaya Irina Vladimirovna,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Chemistry, Perm State University, Perm;

Nekrasov Denis Denisovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Natural and Bioactive Compounds, Perm State University, Perm;

Rogozhnikov Sergey Ivanovich,

Candidate of Chemical Sciences, associate professor, Department of Analytical Chemistry, Perm State University, Perm;

Shein Anatoliy Borisovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Physical Chemistry, Perm State University, Perm;

Shklyaev Yuriy Vladimirovich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Laboratory synthesis of active reagents Department of Organic Synthesis, UB RAS (Perm, Russia);

Shurov Sergey Nikolaevich,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Organic Chemistry, Perm State University, Perm.

СОДЕРЖАНИЕ

С.И. Рогожников, И.В. Машевская Фармацевтическое образование в Пермском государственном университете. Прошлое, настоящее и будущее	372
Н.К. Мочалова, М.Г. Котомцева О преподавании дисциплины «Химия элементов» студентам химического факультета	395
Н.Ю. Лисовенко, А.В. Дряхлов Трехкомпонентный синтез на основе изонитрилов (трифенилфосфина), эфиров ацетилендикарбоновой кислоты и карбонильных соединений как метод построения гетероциклических систем (обзор литературы)	406
М.С. Денисов, Л.В. Павлоградская, В.А. Глушков Синтез биологически активных веществ с ферроценовым и ванилиновым фрагментами (обзор литературы)	429
Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец Взаимодействие 3-бензоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с транс-стильбеном	458
В.Л. Чечулин, Н.В. Ли О примере свойства плоскостности при наличии только моновариантных равновесий	463
Н.Ю. Лисовенко, Е.П. Козлова, М.В. Дмитриев Трехкомпонентный синтез на основе 5-тиенил-4-(трифторацетил)фуран-2,3-диона, трифенилфосфина и ацетиленовых соединений	468
Е.Е. Степанова, П.А. Слепухин, Р.Р. Махмудов, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец Молекулярная структура и антиноцицептивная активность (10 ^{г*} , 11 ^{аг*})-8-арил-10-фенил-10,11-дигидропирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-6,7,12-трионов	476
И.В. Осоргина, А.Л. Свистков, А.Г. Пелевин, В.С. Чудинов, В.Н. Терпугов Особенности отверждения эпоксидных смол в вакууме	483
А.А. Кетов, Ю.И. Некрасова Исследование вяжущих свойств сульфатных магнезиально-кальциевых композиций, получаемых из доломитовых отвалов	492
Д.В. Байбародских, Ю.С. Гольшева Некоторые комплексные соединения этилендиамина и его производных	498
М.П. Зубарев Изучение растворимости в квазичетверной системе KCl – NaHCO ₃ – S ₁ (76 % мас. (C ₂ H ₅) ₂ NH ₂ Cl, 24% мас. NaCl) – H ₂ O при 10°C	502

CONTENTS

S.I. Rogozhnikov, I.V. Mashevskya Pharmaceutical education in Perm State University. Past, present and future	372
N.K. Mochalova, M.G. Kotomtseva On teaching the subject «Inorganic Chemistry» for students of chemical specialties	395
N. Yu. Lisovenko, A.V. Dryahlov Three-component synthesis based on isonitrile (triphenylphosphine), esters acetylenedicarboxylic acid and carbonyl compounds as a method of constructing heterocyclic systems (review)	406
M.S. Denisov, L.V. Pavlogradskaya, V.A. Glushkov Synthesis and evaluation of biological activities of ferrocene-modified vanillins (review)	429
E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets Interaction of 3-benzoylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione with trans- stilbene	458
V.L. Chechulin, N.V. Li About the example of property of planeness with only monovariant balances	463
N. Yu. Lisovenko, E.P. Kozlova, D.V. Dmitriev Three-component reaction of 5-thienyl-4-(trifluoroacyl)furan-2,3-dione triphenylphosphine and acetylene compounds	468
E.E. Stepanova, P.A. Slepukhin, R.R. Makhmudov, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets Molecular structure and antinociceptive activity of (10r*,11ar*)-8-aryl-10-phenyl-10,11-dihydropyrano[4',3':2,3]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-6,7,12-triones	476
I.V. Osorgina, A.L. Svistkov, A.G. Pelevin, V.S. Chudinov., V.N. Terpugov Particularity of curing the epoxy resin in vacuum	483
A.A. Ketov, Iu.I. Nekrasova The study of binding properties of sulfate magnesium-calcium compositions prepared from dolomite dumps	492
D.V. Baibarodskikh, Iu.S. Golysheva Some complex ethylenediamine compounds	498
M.P. Zubarev Study of solubility in the quasi-ternary KCl – NaHCO ₃ – S ₁ (76 % wt (C ₂ H ₅) ₂ NH ₂ Cl, 24% wt NaCl) – H ₂ O SYSTEM AT 10°C	502

УДК 378.4(470.53):615

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-372-394

С.И. Рогожников, И.В. Машевская

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В ПЕРМСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ. ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Рассмотрено возникновение фармацевтического образования в Пермском университете. Рассказывается о работе фармацевтического отделения в составе физико-математического факультета (1918 – 1923), в составе медицинского факультета (1923 – 1929), об открытии в 2016 г. на химическом факультете специальности «Фармация» и организации кафедры фармакогнозии и фармации, анализируется нынешнее состояние и перспективы развития фармацевтического образования в Пермском университете.

Ключевые слова: фармацевтическое образование; Пермский государственный университет; Н.И. Кромер; химико-фармацевтическое отделение медицинского факультета Пермского университета; кафедра фармакологии и фармации Пермского государственного национального исследовательского университета

S.I. Rogozhnikov, I.V. Mashevskya

Perm State University, Perm, Russia

PHARMACEUTICAL EDUCATION IN PERM STATE UNIVERSITY. PAST, PRESENT AND FUTURE

The appearance of pharmaceutical education at the Perm University is considered. The article tells about the formation of the department of pharmacy and pharmacognosy (1918), about the work of the chemical-pharmaceutical division in the medical faculty (1923-1929), about opening of the specialty «Pharmacy» on the chemical faculty in 2016 and the organization of the department Pharmacognosy and Pharmacy. Also, the current state and prospects for the development of pharmaceutical education at the Perm University are analyzed.

Keywords: pharmaceutical education; Perm State University; N.I. Kromer; Chemical and pharmaceutical department of the medical faculty of the Perm University; Department of Pharmacology and Pharmacy of the Perm State University.

1 (14) октября 1916 г. в Перми, в Мариинской гимназии в торжественной обстановке был открыт университет (Пермское отделение Петроградского университета). Он стал одиннадцатым государственным университетом в России и последним университетом, открытым в России до революции. Преподавательский состав нового университета формировался в течение 1916–1917 г. из ученых, приехавших из Петрограда, Юрьева, Казани и других городов. В числе первых профессоров был и Николай Иванович Кромер, который приказом по Министерству народного просвещения от 3 октября 1917 г. был назначен в Пермский университет на должность ординарного профессора фармации и фармакогнозии.

Николай Иванович (настоящее имя – Иоганн Наполеон) Кромер родился в 1866 г. в г. Митаве Курляндской губернии Российской империи в семье подмастерья переплетного цеха типографии. В 1891 г. он с отличием окончил фармацевтическое отделение медицинского факультета Дерптского (Юрьевского) университета. В 1893 г. ему была присвоена степень магистра фармации, а в следующем году, получив должность приват-доцента, Николай Иванович начинает читать в университете лекции, приняв эстафету от ушедшего на пенсию основоположника фитохимии лекарственных растений, автора труда «Качественный и количественный анализ лекарственных растений», декана медицинского факультета Дерптского университета профессора Г. Драгендорфа.

В 1898 г. Н.И. Кромер работал в должности приват-доцента по кафедре фармации и фармакогнозии медицинского факультета Казанского университета. В 1902 г. он перебирается



Н.И. Кромер

в Петербург, где в течение 15 лет занимает должность приват-доцента фармации и фармакологии в Военно-медицинской академии. За свою плодотворную научную и преподавательскую деятельность Н.И. Кромер в 1901 г. был награжден орденом Св. Станислава III ст., в 1915 г. – орденом Св. Анны III ст., а также медалью в память царствования Императора Александра III.

Приехав в Пермь, уже в первый год своей работы, Н.И. Кромер развил бурную деятельность. В апреле 1918 г. по его инициативе Пермский губернский Союз служащих фармацевтов обратился в правление Пермского университета с просьбой открыть при университете фармацевтическое отделение. Дело в том, что в условиях военного времени наряду с медицинскими работниками стране требовались и квалифицированные кадры фармацевтов. После начала I мировой войны Россия начала испытывать большой недостаток в ряде медикаментов, ранее получаемых из Германии, в частности йода, пирамидона, салициловой кислоты, фенацетина, перевязочных средств и т.д. С целью увеличения выпуска фармацевти-

ческих товаров имеющимся, а также вновь созданным фармацевтическим предприятиям, было предоставлено право неограниченного выпуска лекарственной продукции. В связи с открытием новых предприятий возникла острая нужда в фармацевтических кадрах для промышленных производств и аптек, тем более что стремительное наступление немецких войск отрезало от основной части России те регионы, где отмечался избыток фармацевтических кадров.

На основании решения комиссии, созданной для обсуждения предложения Кромера, 1 августа 1918 г. на физико-математическом факультете Пермского университета было открыто фармацевтическое отделение. Председателем бюро нового отделения стал Н.И. Кромер, который занимал эту должность в течение последующих 11 лет.

Для нового отделения был разработан учебный план, который включал в себя изучение на первом курсе следующих дисциплин: ботаники, зоологии, анатомии, минералогии, геологии, химии, на старших курсах: фармацевтической химии, фармакогнозии, технологии лекарств, фармацевтического законодательства, судебной химии, химии пищевых продуктов и др.

Первый набор студентов состоялся в сентябре 1918 г. На 36 мест было подано 44 заявления. Первыми студентами были в основном работники аптек, имевшие стаж практической работы от 10 до 15 лет. Отделение было размещено в цокольном этаже дома Мешкова.

Во время эвакуации университета в Томск Николай Иванович Кромер работал приват-доцентом по кафедре фармации и фармакогнозии медицинского факультета местного уни-

верситета, где читал лекции, а также вел практические занятия по кафедре судебной медицины для вольнослушателей-фармацевтов. Вернувшись в 1920 г. в Пермь, он организовал для аптечных работников девятимесячные курсы повышения квалификации, а в 1921 г. создал лабораторию судебно-химической экспертизы, обслуживавшую шесть губерний.

28 апреля 1923 г. фармацевтическое отделение, ранее работавшее в рамках физико-математического факультета, было преобразовано в химико-фармацевтическое отделение и передано медицинскому факультету ПГУ. Первый набор в количестве 44 человек был произведен осенью 1923/24 учебного года. В это время с учетом студентов, ранее обучавшихся на фармацевтическом отделении, их общее число составляло 74 человека.

Кроме создания химико-фармацевтического отделения Пермского университета Н.И. Кромер совместно с провизором Д.М. Михалевым в 1923 г. становится организатором создания Пермской фармацевтической школы (ныне Пермское медико-фармацевтическое училище). Школа открылась 15 ноября 1923 г. как среднее профессионально-техническое учебное заведение, которое дало начало подготовке квалифицированных работников для аптек и среднетехнического персонала для фармацевтических лабораторий и заводов. Свою работу школа начинала, в основном используя базу лабораторий и кабинетов университета. С 1925 г. она стала именоваться техникумом, тогда же состоялся первый выпуск провизоров численностью 21 человек. В 1932 г. учебное заведение переехало в здание по адресу ул. Луначарского, 19.

Учебный процесс на новом отделении обеспечивали преподаватели педагогического, медицинского и агрономического факультета. Лекции студентам читали профессора Н.И. Кромер, Д.В. Алексеев, И.К. Куликовский, А.И. Луньяк, Э.В. Змачинский, К.Н. Шапшев (декан медфака с 1926–1928 гг.), Б.Ф. Вериго, А.Г. Генкель, А.А. Хребтов, преподаватели

М.В. Битовт, А.Н. Зеленин, П.Е. Кыштымов, А.К. Сорокин и ряд других. Студенты обожали своих профессоров, относились к ним в высшей степени почтительно. Появление профессора в аудитории предваряла группа ассистентов и лаборантов, одни из которых подавали ему тряпку, другие мел, третьи ассистировали при проведении опытов.



Заведующий кафедрой фармацевтической химии Пермского университета Николай Иванович Кромер

Профессора хотя и хранили память о традициях, существовавших в дореволюционных университетах, но при этом были вполне лояльны и демократичны. Их отношения со студентами, к которым они обращались исключительно на «Вы» или «коллега», строились на принципах взаимопонимания и взаимоуважения.

Во главе химико-фармацевтического отделения во второй половине 1920-х годов стояло бюро, состоявшее из председателя (Н.И. Кромер), заместителя председателя (Э.В. Змачинский). Секретарем бюро были преподаватель А.К. Сорокин, впоследствии студентки Коряковцева и Пронина. Членами бюро были студенты разных курсов, представитель окружного отдела союза Медсантруда, а также пред-

ставитель акционерного общества «Уралмедторг». Фактически бюро выполняло те функции, которые в настоящее время выполняет деканат.

При отделении также работала фармацевтическая предметная комиссия, которую возглавлял профессор Н.И. Кромер, его заместителем был профессор Э.К. Мезинг, секретарями в разные годы – студенты Г.К. Добрынин, О.И. Носкова, Е.П. Родыгина, А. Коряковцева.

В базовый цикл учебного плана химико-фармацевтического отделения Пермского университета входило изучение не только общих химических (неорганической, аналитической, органической и физической химии), но и специальных дисциплин – фармацевтической химии, фармакогнозии, фармакологии, технологии изготовления лекарств, фармацевтического законодательства, судебной химии, химии пищевых продуктов, истории развития фармацевтического дела, а также предметов биологического (анатомия и физиология человека, зоология, ботаника) и геологического (минералогия, геология, кристаллография) профиля.

Постановлением Совнаркома РСФСР от 22 мая 1923 г. для студентов была введена производственная практика, которую студенты химико-фармацевтического отделения проходили как в аптеках Перми, так и за ее пределами (Москве, Нижнем Новгороде и других городах).

Учебные планы химико-фармацевтического отделения часто менялась. Только с 1923 по 1926 гг. они были изменены пять раз: вводились новые предметы, устанавливалась другая продолжительность изучения дисциплин и т.д. Стабильный план был утвержден только в 1926 г. Срок обучения составлял 5 лет. Четыре

года отводилось на теоретическое обучение, пятый год был предназначен для выполнения дипломной работы.

Долгое время на химико-фармацевтическом отделении существовала только одна кафедра – кафедра фармацевтической химии с тремя лабораториями (химико-фармацевтической, судебно-химической и химии пищевых веществ), возглавляемая магистром химии, профессором Н.И. Кромером. В 1925 г. были образованы еще 2 кафедры: фармации и фармакогнозии с культурой лекарственных растений и кабинетом фармакогнозии, которой заведовал профессор Э.К. Мезинг и кафедра технологии фармацевтических препаратов (заведующий – профессор Э.В. Змачинский).

Главными целями химико-фармацевтического отделения являлись: подготовка кадров высшей квалификации для заводских предприятий по изготовлению лекарственных средств, а также подготовка руководителей химико-фармацевтических заводов. Кроме того, фармацевтическое отделение планировало подготовку кадров высшей квалификации для аптек, химиков-аналитиков для лабораторий при складах медикаментов и санитарных станциях, токсикологических и заводских промышленных лабораторий.

Основными проблемами химико-фармацевтического отделения в середине 1920-х гг. было размещение его аудиторий в сырых, холодных и затапливаемых весенними водами помещениях, расположенных в полуподвале главного здания университета, которые первоначально были предназначены для торговых учреждений и винных погребов, отсутствие в них газа, а также недостаток необходимого специального оборудования.

В 1924/25 учебном году число обучающихся на отделении составляло 127 человек, в 1925/26 – 131 человек, в 1926/27 – 163 человека и в 1927-28 учебном году – 190 человек. Перерыв в занятиях в связи с эвакуацией в Томск, частые изменения учебного плана, недостаточное оборудование кафедр, тяжелое материальное положение студентов привели к тому, что в 1924/25 учебном году отделение окончило всего 2 человека, в 1925/26 – 4 человека, в 1926/27 – 11 человек. В 1927/28 учебном году выпуск резко вырос, достигнув 44 человек.

Химико-фармацевтическое отделение медицинского факультета Пермского университета окончили известные впоследствии ученые – будущий первый заведующий кафедрой аналитической химии Пермского университета, кавалер ордена Ленина Георгий Георгиевич Кобяк (1922–1927), будущий заведующий кафедрой физической химии, проректор Пермского университета – Виктор Федорович Усть-



Э.К. Мезинг

Качкинцев (1924–1929), будущий заведующий кафедрой неорганической, органической, физической и коллоидной химии Крымского сельскохозяйственного института, доктор химических наук, кавалер ордена Ленина – Вера Александровна Некрасова (1922–1927).

В 1927/28 учебном году на отделении обучалось: на 1-м курсе – 41 человек (19 женщин и 22 мужчины), на 2-м – 53 (36 и 17), на 3-м – 24 человека (12 и 12), на 4-м – 35 человек (30 и 5). Общее количество студентов на 1 июля 1928 г. на всех курсах составило 153 человека. Стипендию из них получали 62 человека, что составляло 40 % от общего числа студентов. Это было ниже, чем по университету в целом, где стипендию получали 53 % обучающихся.

На первый курс в 1928 г. было зачислено 45 человек, при общем числе принимавших участие в приемных испытаниях 172 человек. Конкурс при поступлении составил 3,8 человек на место. Общее число студентов к началу



В.А. Некрасова

1928/29 учебного года составило 198 человек. Если первые наборы отделения комплектовались главным образом из уроженцев Перми и Пермской губернии, то впоследствии география поступающих значительно расширилась. Второе место по численности с большим отрывом стали занимать молодые люди из Вятской губернии. Кроме них на отделении обучались студенты из Томской, Енисейской, Омской, Самарской, Ульяновской, Нижегородской, Уфимской, Вологодской, Ленинградской, Северо-Двинской губернии, Коми, Мари областей и даже из Белорусской и Азербайджанской республик.

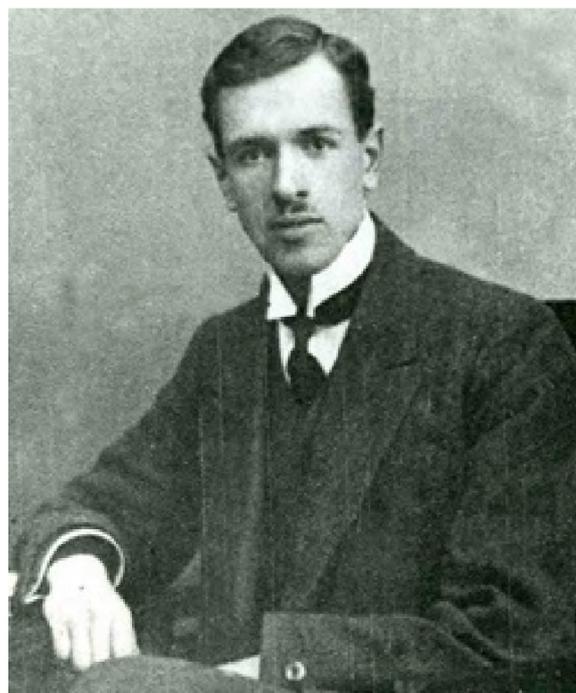
При отделении работала аспирантура. Работы аспирантов заслушивались на специально созданной квалификационной комиссии. В частности, в 1926/27 учебном году на комиссии были заслушаны отчеты 10 аспирантов по направлениям «Химия», «Фармакогнозия» и «Технология лекарств». Исследования по направлению «Фармакогнозия» в тот период были связаны с изучением растения напер-



В.Ф. Усть-Качкинцев

стянки, красавки, белены, дурмана, мяты, получению эфирного экстракта из папоротника, скипидара из сосны, исследованием еловой коры, изготовлением различных лекарственных препаратов и др.

На отделении существовал химико-фармацевтический кружок, члены которого



Э.В. Змачинский

занимались просветительской деятельностью, чтением лекций для населения, подготовкой научных докладов, иллюстрирующих успехи производства лекарственных препаратов. Председателем кружка был студент С.К. Чирков, зам. председателя студент Г.Г. Кобяк.

Несмотря на то, что за годы существования кафедры фармацевтической химии на ней удалось накопить основное оборудование, необходимое для осуществления учебного процесса и проведения научно-исследовательской работы, но все-таки его было недостаточно. Ситуация с обеспечением оборудованием несколько улучшилась, после того, как профессор Э.В. Змачинский летом 1926 г., на выде-

ленные Советом народного хозяйства 30 000 рублей, закупил в Германии современное заграничное оборудование, включающее в себя 19 больших аппаратов и 16 более мелких установок.

Эмиль Викентьевич Змачинский, который по совместительству с 1926 по 1927 гг. возглавлял также кафедру органической химии ПГУ, был прекрасным лектором, собирающим полные аудитории слушателей. Приехав в Пермь в октябре 1925 г. он уже 2 ноября прочитал вступительную лекцию на тему «Пути развития и технологии фармацевтических препаратов». В 1926-27 гг. Э.В. Змачинский прочитал более 10 лекций для разных категорий слушателей. Темы его выступлений касались прикладного значения химии: «Химия и ее роль в обороне страны», «О применении химии в мирной жизни», «О применении химии в военном деле», «Перспективы участия Уральской химической промышленности в обороне Союза». Часть лекций была посвящена химической и фармацевтической промышленности Германии, которую Эмиль Викентьевич посетил для приобретения оборудования в 1926 г.: «Достижения германской науки и техники», «Химико-фармацевтическая промышленность Германии», «Успехи германской химической промышленности». Кроме этого, ученый проводил курсы по органической хи-

мии для аптечных работников «Уралмедторга».

Лекции Эмиля Викентьевича по «Технологии фармацевтических препаратов» и по «Органической химии» пользовались большой популярностью у студентов химико-фармацевтического отделения, которые неоднократно выражали ему благодарность в личных беседах, а также в студенческих стенных газетах. Они сопровождались большим количеством умело подобранных опытов, и их можно было назвать образцовыми. Эмиль Викентьевич не только сам активно занимался научной работой, но и умел заинтересовать научными исследованиями молодежь, которую он привлекал к исследованиям, предоставлял им для работы личную библиотеку.

Учитывая большое значение отделения в жизни уральского региона, ряд организаций считали своим долгом оказывать ему материальную поддержку. В частности, правление свердловского акционерного общества «Уралмедторг» ежемесячно отчисляло на научные нужды кафедр отделения 200 рублей, а также учредило три стипендии для студентов в размере 52 руб. в месяц каждая. Существенная поддержка была также оказана студентам Отделом профтехнического образования ВТУЗ ВСНХ РСФСР, предоставившим 10 стипендий.



Главный корпус Пермского университета, в цокольном этаже которого в 1920-х гг. размещалось химико-фармацевтическое отделение медицинского факультета

Большим вопросом для отделения долгое время оставался вопрос расположения учебных и вспомогательных учреждений отделения в доме Мешкова. На протяжении нескольких лет вопрос о переводе их в более удобные помещения не решался. Однако пожар, вспыхнувший в конце января 1927 г. и уничтоживший 5-й этаж главного университетского здания, а также ущерб, нанесенный при тушении пожара лабораториям фармацевтической, судебной химии и химии пищевых веществ, кабинету фармакогнозии с лабораторией технологии лекарственных форм, дали толчок к принятию мер о перенесении названных пострадавших от пожара учебно-вспомогательных учреждений в другие поме-

щения, в частности в помещения Алафузовского корпуса.

Учитывая, что расходы по оборудованию новых помещений кафедр химико-фармацевтического отделения мебелью и лабораторным инвентарем не были предусмотрены финансированием центра на строительство, а также принимая во внимание, что потери отдельных кафедр от пожара были весьма значительны и не могли быть покрыты из фонда комиссии помощи пострадавшему от пожара Пермскому университету, 2-й съезд акционеров общества «Уралмедторг» из фонда прибылей за 1926 г. выделил для нужд кафедр химико-фармацевтического отделения 4500 руб. Кроме этого, делегаты съезда также постано-

вили сохранить за отделением ежемесячные отчисления в размере 200 руб. на научные исследования.

По мере развития химико-фармацевтического отделения укреплялись его связи с различными организациями области. Так, для «Уралмедторга», опытной станции сельского хозяйства, Мотовилихинского завода и других учреждений изготавливались лекарственные препараты и химически чистые реактивы, анализировались химические продукты и медикаменты, для судебных органов проводилась химическая экспертиза. Лаборатории фармацевтической химии, судебной химии и химии пищевых веществ производила для центрального аптечного склада акционерного общества «Уралмедторг» в Свердловске и его Пермского отделения оценку ряда различных лекарственных веществ на подлинность и чистоту. Полученные в лаборатории технологии фармпрепараты, имевшие высокую степень чистоты, сдавались в «Уралмедторг», а также другим организациям.

Кафедра фармакогнозии выполняла поручения Госторга по экспертизе лекарственных растений с целью выяснения пригодности их для экспорта, а также поручения «Уралмедторга» и Управления водного транспорта по определению видов и степени ядовитости образцов лекарственных растений. Помимо этого, опытный питомник лекарственных растений при кафедре фармакогнозии снабжал открытый в 1928 г. союзом Пермских аптечных работников огород лекарственных растений семенами и саженцами.

Просветительная работа преподавательского состава отделения выразилась в организации курсов повышения квалификации для ап-

течных работников и в проведении популярных лекций на различные темы. Преподавательский персонал привлекался для консультаций по некоторым вопросам, связанным с развитием местной химико-фармацевтической промышленности. Так, в 1926 г. Н.И. Кромер организовал при Пермском университете двухгодичные курсы повышения квалификации фармацевтов. Вместе с тем, он читал лекции на курсах для фармацевтов и в Екатеринбурге.

Во многом благодаря усилиям Э.В. Змачинского на химико-фармацевтическом отделении была создана лаборатория технологии фармацевтических препаратов, где студенты, проходившие практику по товароведению, могли познакомиться с работой аппаратов и устройств заводского типа по получению фармацевтических препаратов. Площадь, занимаемая опытной лабораторией, составляла 135 кв. саж. и включала в себя 16 производственных отделений и 7 вспомогательных помещений. Кроме опытной лаборатории, предназначенной для производства химико-фармацевтических препаратов, кафедра технологии располагала также научной лабораторией площадью около 60 кв. саж., в которой проводились главным образом синтетические и аналитические работы.

Работая в Перми, Э.В. Змачинский опубликовал две статьи: «Состояние и перспективы развития химико-фармацевтической промышленности на Урале» (Хозяйство Урала. 1926. № 13–14) и «Пути развития и задачи технологии фармацевтических препаратов» (Вестник фармации. 1926. № 2). 15 октября 1928 г. он уволился из ПГУ в связи с переводом в Белорусский университет.

Постепенно улучшалась материальная база и кафедры фармакогнозии. Летом 1927 г. для нее было приобретено 11 микроскопов, позволяющих вести практические занятия по микроскопическому распознаванию лекарственных растений. В связи с переходом кафедры в

Алафузовский корпус, в котором она получила помещение площадью в 80 кв. сажен, была открыта показательная аптека, где студенты получали солидную подготовку по аптечному делу вообще и по рецептуре в частности.



Будущий первый заведующий кафедрой аналитической химии Пермского университета Г.Г. Кобяк (стоит) в бытность студентом химико-фармацевтического отделения медицинского факультета

В 1928 г. приказом ВСНХ Н.И. Кромер был утвержден членом научно-технического совета по химико-фармацевтической и иодной промышленности страны. Полученная таким образом всесоюзная значимость была немало важна для Пермского университета: по свидетельству современников, когда нужно было что-то получить от столичных властей, в прилагаемом документе достаточно было упомя-

нуть, что в вузе «работает магистр фармации Н.И. Кромер».

В планах химико-фармацевтического отделения в конце 1920-х гг. кроме перечисленного выше значилось: 1. Завершение оборудования химико-фармацевтического завода в «Алафузовском» корпусе, главной задачей которого являлось изыскание и разработка способов использования сырья для приготовления лекарственного материала. 2. Открытие музея това-

роведения. 3. Создание в библиотеке отдела научной литературы. 4. Строительство газового завода.

К концу 1920-х гг. химико-фармацевтическому отделению стало тесно в качестве отделения медицинского факультета. Становилось ясно, что оно уже выросло из тех рамок, которые были установлены при его со-

здании, а именно – быть дополнительным учреждением медицинского факультета, способствуя пополнению кадров аптечных работников бывшей Пермской губернии и ближайших к ней районов. Возникла острая необходимость выделения из медицинского факультета, ставящего главной своей целью подготовку врачей, в самостоятельный факультет.



Выпуск студентов химико-фармацевтического отделения ПГУ 1927 г.
В центре сидят Э.К.Мезинг и Н.И.Кромер. Третий слева стоит Г.Г.Кобяк, вторая справа сидит В.А.Некрасова.

У химико-фармацевтического отделения и медфака значительно отличались учебные планы – общих дисциплин было всего 6 из 34. У них были разные советы. Наконец, нахождение медфака в ведении отдела медицинского образования, а химико-фармацевтического отделения в ведении индустриально-технического отдела Главпрофобра создавало значительные трудности при проведении тех или

иных практических мероприятий отделения, вызывая ненужную трату времени, вынуждая стоящее во главе его бюро общаться с правлением через промежуточную инстанцию.

Кроме того, жизнь ставила перед отделением более широкие задачи — подготовку химиков-производственников, специалистов по заводскому, судебному, санитарно-гигиеническому анализу, специалистов по культуре

лекарственных трав, а также преподавателей средней и высшей специальной школы.

В сложившейся ситуации в начале февраля 1928 г. три профессора, три заведующих кафедрами химико-фармацевтического отделения – Н.И. Кромер, К.З. Мезинг и Э.В. Змачинский – обратились в Правление ПГУ с просьбой ходатайствовать перед Наркомпросом о преобразовании химико-фармацевтического отделения в химико-фармацевтический факультет.

16 февраля 1928 г. ректор университета С.А. Стойчев направил письмо народному комиссару просвещения А.В. Луначарскому в котором сообщал, что преобразование химико-

фармацевтического отделения ПГУ в химико-фармацевтический факультет имеет первостепенное значение для развития и укрепления в уральском регионе химико-фармацевтической промышленности как базы для установления рациональной переработки местного сырья и полуфабрикатов уральского заводского центра в ценный лекарственный материал. На основании представленных документов ректор просил удовлетворить ходатайство правления Пермского университета о преобразовании химико-фармацевтического отделения ПГУ в химико-фармацевтический факультет.



Выпуск студентов химико-фармацевтического отделения ПГУ 1928 г.

Желание правления университета было поддержано также решением президиума Пермского Окружного исполнительного ко-

митета от 25 февраля 1928 г., которое постановило: Учитывая:

а) отсутствие, как на Урале, так и на всем северо-востоке химико-фармацевтического вуза и громадную потребность в соответствующих специалистах, исчисленную особым совещанием по химико-фармацевтическому образованию при народном комиссаре по здравоохранению в 1200 чел. только для ближайшего пятилетия, которая далеко не покрыв-

ается существующими двумя химико-фармацевтическими ВУЗами;

б) огромное значение, которое будет иметь химико-фармацевтический факультет с его учебно-вспомогательными учреждениями и опытным заводом, как база для развития уральской химико-фармацевтической промышленности, перерабатывающей уральское сырье в ценный лекарственный материал;



Последний выпуск химико-фармацевтического отделения медицинского факультета ПГУ.
Июнь 1929 г.

в) наличие достаточного для развертывания химико-фармацевтического факультета оборудования и наличие высококвалифицированных сил;

г) что выделение химико-фармацевтического факультета еще более усилит его связь с индустриально-технической секцией Главпрофобра (медфак находится в ведении медицинской секции), а студенты получают

возможность более углубленной специализации по циклу химико-фармацевтических наук, что позволит факультету лучше выполнить свою производственную установку;

д) возможность в связи с открытием химико-фармацевтического факультета некоторого расширения контингента учащихся, количество заявлений о приеме которых в истекшем году в 4 раза превышало количество вакансий

на отделении, признать целесообразным и необходимым развертывание химико-фармацевтического отделения ПГУ в самостоятельный факультет и просить Областной исполнительный комитет поддержать ходатайство Правления ПГУ перед Наркомпросом о преобразовании химико-фармацевтического отделения в химико-фармацевтический факультет с осени 1928 г.

Данное решение поддержал 2 апреля 1928 г. и малый президиум Уральского областного исполнительного комитета, который постановил ходатайствовать о реорганизации химико-

фармацевтического отделения университета в самостоятельный факультет и поручил УралОНО подготовить докладную записку в Наркомпрос. В ней в частности сообщалось о росте количества учащихся и окончивших отделение, об укомплектовании кафедр профессорско-преподавательским составом, о достойном оборудовании кафедр, общая стоимость имущества которых оценивалась в сто тысяч рублей, об укреплении связи отделения с различными организациями региона.



Бывший Алафузовский корпус, в котором некоторое время размещались помещения химико-фармацевтического отделения

В конце докладной записки, датированной 23 апреля 1928 г., говорилось, что принимая во внимание «с одной стороны важность химико-фармацевтического факультета для растущего хозяйства Урала, а с другой – то об-

стоятельство, что данное преобразование, давая значительные преимущества отделению путем предоставления ему самостоятельности и широкой инициативы, в то же время не вызывает ни расширения штатов, ни увеличения

помещений и вообще не связано ни с какими дополнительными ассигнованиями, президиум Уралсовета поддерживает ходатайство химико-фармацевтического отделения при медфаке о преобразовании его в самостоятельный факультет».

17 мая 1928 г. народный комиссар здравоохранения Н.А. Семашко также поддержал ходатайство о преобразовании химико-фармацевтического отделения в химико-фармацевтический факультет Пермского государственного университета.

Однако в связи с бурным развитием на Урале химической промышленности и, в частности, открытия залежей калийных солей и нефти 5 октября 1929 г. Советом народных комиссаров РСФСР было принято решение преобразовать химико-фармацевтическое отделение медицинского факультета ПГУ не в химико-фармацевтический, а в химический факультет.

Первым деканом химфака стал Николай Иванович Кромер. На факультете началась подготовка специалистов по шести отделениям, одним из которых было химико-фармацевтическое отделение. Наряду с шестью химическими лабораториями на факультете также имелись лаборатории фармацевтической химии и фармацевтической технологии. На факультете работал химико-фармацевтический кружок, и кабинет фармакогнозии с фармацевтическим анализом и культурой растений. Последним заведовал Э.К. Мезинг, написавший в 1929 г. Книгу «Пермский государственный университет: Кабинет фармакогнозии: Очерк о деятельности за 1926–1928 гг.».

Во многом благодаря усилиям Н.И. Кромера в 1929 г. при университете был открыт опытный химико-фармацевтический завод, оборудование для которого было приобретено за границей, и который стал лучшей в стране учебной и научно-производственной базой для создания химико-фармацевтических препаратов и обучения студентов.

К сожалению, химический факультет существовал всего лишь полгода. 8 апреля 1930 г. комиссией Совнаркома РСФСР было принято решение о реорганизации Пермского государственного университета, включавшего, в том числе и преобразование химического факультета в химико-технологический институт (ПХТИ). Кроме того, медицинский, педагогический и сельскохозяйственный факультеты выделялись в самостоятельные вузы, образовывался также зооветеринарный институт. Данное решение привело, по существу, к ликвидации университетов как многопрофильных научно-учебных учреждений по всей стране – от Ленинграда до Владивостока.

Пермский химико-технологический институт был открыт 1 июня 1930 г. Временно исполняющим обязанности директора ПХТИ был назначен профессор Н.И. Кромер. Основу института составили сотрудники и студенты химического факультета (фактически химико-фармацевтического отделения, которым было обещано, что в новом институте будет вестись, в том числе и подготовка и фармацевтов).

23 февраля 1931 г. постановлением Совнаркома РСФСР в созданном на базе университета медицинском институте был открыт фармацевтический факультет. Н.И. Кромер переходит в него на должность заведующего кафедрой бионеорганической и биоорганиче-

ской химии. Однако вскоре в стране выдвигается идея о ненужности фармацевтического образования. Формируется мнение, что в советской системе здравоохранения не будет места фармацевту, так как задачи лекарствоведения будут решаться врачами, а технические – химиками. Предполагалось, что аптеки будут функционировать только при больницах, в которых будет работать медицинский персонал (медицинские сестры и фельдшера). Основной функцией аптек должно было стать перераспределение созданных на заводах готовых лекарственных препаратов. В соответствии с этим подходом фармацевтический факультет Пермского медицинского института был ликвидирован. Решением Наркомздрава СССР поступившие на этот факультет для продолжения и окончания учебы были переведены в Ленинград на химико-фармацевтический факультет Первого Медицинского института.

В 1936 г. концепция фармацевтического образования страны снова изменилась. 8 сентября 1936 г. СНК принимает декрет о фармацевтическом образовании в СССР, в соответствии с которым были открыты девять самостоятельных фармацевтических институтов, в том числе Пермский фармацевтический институт. В 1937 г. состоялся первый набор студентов нового вуза. В связи с этим Н.И. Кромер переходит на работу туда, где возглавляет комиссию по составлению учебных программ. В должности заведующего кафедрой фармацевтической и судебной химии Николай Иванович Кромер проработал в фармацевтическом институте вплоть до 1940 г., после чего по состоянию здоровья был освобожден от преподавания, но тем не менее продолжал приходить на работу для консультирования сотрудников. На

протяжении всей своей научной и педагогической деятельности он активно привлекал студентов к выполнению научных исследований, развивал студенческую науку. Отличительной чертой Николая Ивановича Кромера была исключительная трудоспособность как в научной и учебной, так и в общественной работе. За «пермский период» ученым было опубликовано 118 научных работ, из которых 18 – в соавторстве со студентами. Основатель фармацевтического образования на Урале, первый декан химического факультета Пермского университета Н.И. Кромер умер в августе 1941 г.

Более 85 лет фармация изучалась в Перми исключительно в фармацевтическом институте (впоследствии в фармацевтической академии). И вот, в 2016 г. фармацевтическое образование вернулось в университет, в котором 100 лет назад оно впервые зародилось на Урале. На химическом факультете Пермского государственного национального исследовательского университета состоялся первый прием студентов на специальность «Фармация». Следует отметить, что данная специальность именно на химическом факультете открыта впервые в стране. В настоящее время на первом курсе обучается 25 человек, в том числе 3 иностранных студента. О популярности новой специальности говорит высокий проходной балл ЕГЭ (205), что выше, чем на других направлениях химического факультета.

По итогам проверки Министерства образования Российской Федерации специальность 33.05.01 «Фармация» в ПГНИУ в 2017 г. получила государственную аккредитацию. Для реализации данной специальности в 2016 г. на химическом факультете была создана кафедра фармакологии и фармации, которую возглавил

доктор медицинских наук, профессор В.П. Котегов. Виктор Петрович является известным специалистом в области экспериментальной фармакологии, сахарного диабета, микроэлементозов, воспалений, заболеваний центральной нервной системы, а также одним из разработчиков лекарственных препаратов «Гуакарбен» и «Пирон».

Срок обучения на специальности «Фармация» составляет 5 лет. Это одна из немногих специальностей, оставшихся в университете. В подавляющем числе случаев в ПГНИУ осуществляется подготовка студентов по системе бакалавриат – магистратура.

Целью образовательной программы по специальности «Фармация» является обеспечение качественной профессиональной подготовки выпускника в области фармации, формирование у будущих специалистов готовности и способности к профессиональному, личностному и культурному самосовершенствованию, стремления к постоянному повышению своей квалификации и внедрению инноваций, подготовка провизора конкурентоспособного и востребованного на рынке труда, успешно решающего профессиональные задачи в фармацевтической, организационно-управленческой и научно-исследовательской деятельности.

Преимущества обучения по специальности «Фармация» на химическом факультете ПГНИУ заключаются в следующем:

- Наличие современного научно-учебного оборудования, приобретенного в 2013/15 гг.
- Специализация в области фармакологии и технологии получения лекарственных препаратов.



В.П. Котегов

- Возможность научно-исследовательской или технологической направленности подготовки.
- Высокий уровень квалификации профессорско-преподавательского состава.
- Наличие современного vivария.
- Участие факультета в Федеральной целевой программе «Фарма-2020» по доклиническим исследованиям инновационных лекарственных препаратов.
- Обучение по самостоятельно устанавливаемым образовательным стандартам (СУОСам) с учетом лучшего мирового опыта.
- Тесное взаимодействие с биологическим и экономическим факультетами для выбора индивидуальной траектории обучения.
- Возможность заниматься уже с первого курса научно-исследовательской работой, которую студенты могут проводить в 24 учебно-научных лабораториях химического

факультета, в лабораториях экспериментальной фармакологии, фармакокинетических исследований, готовых лекарственных форм, биологически активных веществ, микробиологической лаборатории «Бактерицид», виварии.

- Возможность выполнения дипломной работы в виде разработки бизнес-плана собственного фармацевтического предприятия.



В лаборатории направленного органического синтеза

Обучение студентов завершается итоговой государственной аттестацией, которая включает в себя сдачу государственного экзамена и защиту выпускной квалификационной работы.

Студенты, получившие образование по данной специальности, смогут:

- Разрабатывать, изготавливать и регистрировать новые лекарственные средства.
- Контролировать качество и проводить фармацевтический анализ всех видов лекарственных препаратов.
- Исследовать фармакологическую активность новых синтезированных веществ.
- Организовывать поставку и реализацию лекарственных средств и иных товаров фармацевтического ассортимента в соответствии с действующими стандартами.

- Оптимизировать производство существующих лекарственных препаратов на основе современных технологий, в том числе нанотехнологий.

- Консультировать специалистов лечебно-профилактических, фармацевтических учреждений и население по вопросам применения лекарственных средств.

- Проводить маркетинговые исследования медицинских и фармацевтических товаров.

- Управлять персоналом аптечной организации, аптечной сети, оптового склада лекарственных средств, вести учет движения товаров и денежных средств.

- Создавать собственные фармацевтические предприятия.

Фармацевтическая профессия по праву считается одной из самых привлекательных и перспективных, вследствие чего довольно востребована. Она дает возможность широкого выбора интересной, хорошо оплачиваемой работы и карьерного роста. После окончания учебы выпускники смогут работать в частных и государственных аптеках, на медицинских складах, оптовых фирмах по продаже лекарственных средств, на фармацевтических предприятиях, научно-исследовательских и аналитических лабораториях провизором, фармацевтом, фармакологом-исследователем, фармтехнологом, химиком контрольно-аналитической лаборатории, химиком экспертно-криминалистической лаборатории, фармацевтическим менеджером, преподавателем, осуществляющим подготовку фармацевтических специалистов.

В настоящее время именно фармация рассматривается в качестве одного из прорывных направлений развития химического факультета

Пермского университета. Приоритетами для будущего развития фармации на факультете являются:

- сохранение классических принципов фундаментальности и универсальности образования;
- организация научно-исследовательской составляющей образовательных программ;
- подготовка выпускников, отличающихся креативностью и предприимчивостью, стремлением к научному поиску, саморазвитию, способных работать в команде;
- реализация образовательных программ совместно с предприятиями реального сектора экономики, расширение спектра прикладных исследований;
- расширение инновационных подходов в научной и образовательной деятельности.

На данный момент химическим факультетом выполняются два государственных контракта по доклиническим исследованиям инновационных лекарственных препаратов – противовоспалительного нестероидного лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и нового антидиабетического средства. Ведутся работы по получению новых биологически активных соединений, облада-



Гистологический анализ в лаборатории экспериментальной фармакологии

ющих различными видами активности: анальгетической, противовоспалительной, антидиабетической, противомикробной, противоопухолевой, с целью выявления наиболее эффективных соединений и их оптимизации для получения конечного продукта, направленного в дальнейшем на углубленные биологические испытания с использованием современных *in vivo* и *in vitro* методик.



Таблеточный пресс

Для достижения поставленных целей необходимо создание современной инфраструктурной и технической базы. В перспективе планируется создание на базе вивария комплекса поведенческих исследований с применением компьютерного мониторинга и анализа, оснащение его структурных подразделений лабораторным оборудованием в соответствии с международными требованиями к проведению научных исследований, что, в свою очередь, позволит с высокой эффективностью проводить исследовательскую работу по приоритетным направлениям развития факультета и университета.

Созданный на базе химического факультета центр доклинических исследований лекарственных препаратов планируется оснастить новейшим оборудованием мирового уровня для выполнения фармакологических и фармакокинетических исследований, для получения различных форм экспериментальных лекарственных препаратов.

В планах факультета также активизация работы лаборатории фармацевтической и промышленной технологии получения лекарственных препаратов, на базе которой к 2020 г. планируется создание учебно-научной экспериментальной опытно-производственной базы для производства лекарственных средств с использованием современных технологий и в соответствии со стандартом GMP – «Good Manufacturing Practice» (надлежащая производственная практика).



Скрининг *in vitro* на иммуноферментном анализаторе

Эти работы соответствуют важнейшим направлениям РФ «Биомедицинские и ветеринарные технологии», «Медицинская техника и фармацевтика». В будущем на факультете планируется проведение исследований персонализированных лекарств, разработку которых сопровождают специальные диагностические тесты. С их помощью выявляют биомаркеры,

указывающие на группу больных, для которых новое лекарство будет полезным и безопасным. Сейчас такие тесты базируются на технологиях генетического типирования, а в будущем они могут быть основаны на технологиях визуализации того, что происходит в организме человека.

Создавать технологии «включения» или «выключения» отдельных клеток, управлять клетками, контролирующими различные виды деятельности, различные функции в организме человека поможет оптогенетика – комплекс изучения светочувствительных белков, геной инженерии и оптики. С ее помощью можно будет встраивать в клеточную мембрану белки, которые, активируясь под действием подведенного локально света, начинают контролировать химический состав внутриклеточной жидкости и функциональную активность клеток. Проведение этих исследований уже запланировано в сотрудничестве с учеными биологического факультета.



Лаборатория промышленной технологии лекарственных препаратов

Вместе с классическими таблетками будут разрабатываться нанотableткИ, отличающиеся по уровню воздействия на источник заболева-

ния, как выстрел снайпера от беспорядочной стрельбы. Нанотаблетка – это некий контейнер, активирующий лекарственную форму, только при попадании «в цель», то есть речь идет об адресной доставке лекарства. Такая технология, прежде всего, полезна в борьбе с раковыми опухолями.



Изучение местного раздражающего действия нового препарата

Сотрудников факультета ждет исследовательская ориентация образования, в том числе активное привлечение студентов и аспирантов к исследовательским работам центра доклинических исследований и к работе на экспериментальной учебно-научной опытно-производственной базе для производства лекарственных средств; создание межфакультетских лабораторий и усиление сотрудничества в рамках проекта с кафедрой микробиологии и иммунологии биологического факультета; изучение теории медико-биологического эксперимента, исследования в области иммунохимии, иммунологии репродукции и иммунотерапии, создание лаборатории нейробиологии. Несомненно, интересным направлением будущих совместных исследований с биологами может стать использование в качестве лекарств и средств диагностики искусственно полученных наноантител. По некоторым про-

гнозам рынок фармпрепаратов на основе генно-инженерных антител скоро будет составлять более 30 % от всей биотехнологической продукции.

В будущем химиков ждет также развитие смежных направлений научной деятельности факультета – изучение биологической активности и механизмов действия новых органических соединений, применение физико-химических и математических методов анализа в фармации. Для реализации поставленных задач планируется расширение сотрудничества с ведущими специалистами из Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Фармацевтической производственной компании ЗАО «Медисорб», ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» и других научно-производственных центров, расположенных на территории Российской Федерации. В планах факультета также лицензирование аспирантуры по «Фармации».

Библиографический список

1. *Кромер Н.И.* Фармацевтическое отделение Пермского Государственного Университета. Отчет о деятельности за 1926/1927 учебный год. Пермь. 1927 г. 11 с.
2. *Рогожников С.И.* Химический факультет Пермского университета. История возникновения и становления. Перм. гос.нац. иссл.-ун-т. Пермь, 2016. 476 с.: илл.
3. *Рогожников С.И.* Н.И. Кромер – основатель фармацевтического образования на Урале, первый декан химического факультета Пермского университета // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2015. Вып. 1 (17). С. 93–106.
4. *Химико-фармацевтическое отделение Пермского государственного университета.* Очерк, составленный к десятилетию Перм-

ского государственного университета 1916–1926. Пермь, 1926. 20 с.

6. Химико-фармацевтическое отделение Пермского университета. Отчет о деятельности за 1927-28 уч. год. Пермь, 1929 г. Тип. изд. «Звезда».
7. <http://www.psu.ru/fakultety/khimicheskij-fakultet/napravleniya-obrazovatelnoj-deyatelnosti/spetsialnost-farmatsiya>

References

1. *Kromer N.I.* Pharmaceutical Department of Perm State University. Report on activities for the 1926-1927 academic year. Perm. 1927. 11 pp.

2. *Rogozhnikov S.I.* Chemical faculty of Perm University. History of origin and establishment. Perm. state.nats. issled. un-t. - Perm, 2016. 476 pp.: ill.

Об авторах

Рогожников Сергей Иванович,
кандидат химических наук, доцент,
кафедра аналитической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
sir_rog@mail.ru

Машевская Ирина Владимировна,
доктор химических наук, профессор,
декан химического факультета
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15
mashevskaya-irina@mail.ru

Информация для цитирования

Рогожников С.И., Машевская И.В. Фармацевтическое образование в Пермском государственном университете. Прошлое, настоящее и будущее // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 372-394. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-372-394.

Rogozhnikov S.I., Mashevskaya I.V. Farmatsevticheskoe obrazovanie v Permskom gosudarstvennom universitete. Proshloe, nastoiashchee i budushchee [Pharmaceutical education in Perm State University. Past, present and future] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 372-394 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-372-394.

3. *Rogozhnikov S.I.* N.I. Kromer is the founder of pharmaceutical education in the Urals, the first dean of the chemical faculty of Perm University // Bulletin of Perm University. Series "Chemistry". 2015. Vol. 1 (17). Pp. 93-106.

4. *Chemical* and pharmaceutical department of Perm State University. Essay, compiled for the tenth anniversary of Perm State University 1916-1926. Perm, 1926. 20 p.

6. *Chemical* and pharmaceutical department of Perm University. Report on activities for 1927-28 academic year. Perm, 1929. Type. ed. "Star".

7. <http://www.psu.ru/fakultety/khimicheskij-fakultet/napravleniya-obrazovatelnoj-deyatelnosti/spetsialnost-farmatsiya>

About the authors

Rogozhnikov Sergey Ivanovich,
Candidate of Chemistry, Associate Professor of the
Department of Analytical Chemistry
614990, Perm State University.
15, Bukireva st., Perm, Russia.
sir_rog@mail.ru

Mashevskaya Irina Vladimirovna,
Doctor of Chemistry, Professor,
Dean of the Faculty of Chemistry,
Perm State University
15, Bukireva st., Perm, Russia.
mashevskaya-irina@mail.ru

УДК 546:001(091)

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-395-405

Н.К. Мочалова, М.Г. Котомцева

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

О ПРЕПОДАВАНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ХИМИЯ ЭЛЕМЕНТОВ» СТУДЕНТАМ ХИМИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Статья посвящена вопросам преподавания дисциплины «Химия элементов» студентам первого курса, обучающимся по направлению «Химия», предложены примеры заданий для лабораторных занятий, самостоятельных работ и контрольных мероприятий.

Ключевые слова: преподавание химии; химия элементов; лабораторный практикум; самостоятельная работа; текущий контроль

N.K. Mochalova, M.G. Kotomtseva
Perm State University, Perm, Russia

ON TEACHING THE SUBJECT «INORGANIC CHEMISTRY» FOR STUDENTS OF CHEMICAL SPECIALTIES

The article is devoted to teaching the subject «Inorganic Chemistry» for students of chemical specialties, offered examples of tasks for the laboratory and independent verification of work, given some tasks for current control.

Keywords: teaching chemistry; inorganic chemistry; laboratory practice; independent work; the current control

Дисциплина «Химия элементов» – это базовая дисциплина, которую изучают студенты химического факультета, обучающиеся по направлению «Химия» и специальности «Фундаментальная и прикладная химия». Во втором триместре учебного года рассматриваются вопросы химии главных элементов-неметаллов – галогенов, серы, азота, фосфора и т.д. Это очень большой материал по объему и разнообразным свойствам простых веществ этих элементов, их водородных и кислородсодержащих соединений и их производных. Время, которое отводится на аудиторные занятия по этим темам, очень небольшое – 14 учебных недель. Поэтому необходимо большую часть материала включить в самостоятельную работу. В течение триместра студенты выполняют 6 самостоятельных работ.

В данной статье предложены методические материалы для изучения химии элементов главных подгрупп на примере пятой группы главной подгруппы – азот, фосфор, мышьяк, сурьма и висмут.

Студенты выполняют лабораторный практикум по химии соединений этих элементов (доступные по реактивам и технике выполнения опыты). Им предлагается выполнить 3 самостоятельные работы, в которые включены теоретические вопросы, качественные и расчетные задачи. Также в течение триместра проводятся семинары по темам «Кислородсодержащие соединения азота» и «Водородные соединения азота» с рассмотрением строения и свойств аммиака, гидразина, гидроксилamina, азидоводородной кислоты и их производных. Следующий

семинар посвящен многочисленным кислородным соединениям азота – оксидам, кислотам азота, строению их молекул, устойчивости, свойствам. На семинаре по фосфору большое внимание уделяется оксидам и кислородным кислотам фосфора, ионным равновесиям в водных растворах фосфат- и полифосфат-ионов.

По предложенной теме приводятся задания для лабораторного практикума, задания для самостоятельной работы студентов и контрольные мероприятия (КМ) в виде письменных контрольных работ. Рассмотрим их.

АЗОТ И ЕГО СОЕДИНЕНИЯ

Опыт 1. Равновесие в водном растворе аммиака

Водный раствор аммиака разделить на две пробирки. В одну из них добавить одну каплю фенолфталеина. Отметить окраску раствора. Выяснить, на присутствие каких ионов она указывает? Добавить в раствор 3–4 микрошпателя хлорида аммония и размешать раствор. Как изменилась интенсивность окраски? Почему? К раствору аммиака во второй пробирке добавить 5–6 капель раствора сульфата алюминия. Отметить исчезновение запаха аммиака.

Написать: а) схему равновесия в водном растворе аммиака; б) молекулярное и ионное уравнения реакции взаимодействия сульфата алюминия с водным раствором аммиака.

Указать, в каком направлении смещается равновесие в водном растворе аммиака при добавлении к нему хлорида аммония; сульфата алюминия?

Как при этом изменяется концентрация OH^- -ионов, NH_4^+ -ионов, NH_3 в равновесной системе? В каком направлении сместится равновесие при добавлении соляной кислоты? Почему?

Примечание. Ранее водный раствор аммиака обозначали формулой NH_4OH . Правильнее выражать его формулой $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, так как в растворе возникают водородные связи, а молекул NH_4OH не обнаружено.

Опыт 2. Восстановительные свойства аммиака

В три пробирки внести отдельно по 3–4 капли растворов: а) бромной воды; б) перманганата калия; в) дихромата калия. В каждую из пробирок добавить по 3–5 капель 25%-ного (концентрированного) раствора аммиака. В каждом случае растворы слегка подогреть до изменения их окраски.

Написать соответствующие уравнения реакций, учитывая, что в каждом случае аммиак в основном окисляется до свободного азота. Во всех ли случаях произошло изменение окраски растворов? При каких условиях возможно протекание окислительно-восстановительной реакции между аммиаком и дихроматом калия? Подкрепите свои доводы расчетами.

Опыт 3. Получение аммиаков

В трех пробирках получить осадки $\text{Cu}(\text{OH})_2$, $\text{Zn}(\text{OH})_2$, $\text{Ni}(\text{OH})_2$. Прилить к ним раствор аммиака. Происходит растворение осадков вследствие образования аммиаков. Составить уравнения реакций, отметить цвета осадков и растворов комплексных соединений.

Опыт 4. Восстановительные свойства гидразина

К 1 мл раствора нитрата серебра прилить 2 мл раствора аммиака и 2 мл раствора сульфата гидразина. При слабом нагревании на внутренней поверхности пробирки выделится серебро в виде зеркала. Составить уравнение реакции.

Опыт 5. Восстановительные свойства гидроксилamina

К 3 мл жидкости Фелинга прилить 1 мл раствора солянокислого гидроксилamina. Происходит выделение желтого гидроксида меди (I). Составить уравнение реакции.

Примечание. Жидкость Фелинга получена путем смешения двух растворов:

- 1) 34,64 г медного купороса в 500 мл воды;
- 2) 52 г гидроксида натрия и 173 г тартрата натрия-калия $\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6$ в 500 мл воды.

Опыт 6. Оксид азота (III) и соли азотистой кислоты

А) Получение оксида азота (III) и его разложение

Внести в пробирку 3–4 капли насыщенного раствора нитрита калия и добавить одну каплю разбавленного раствора серной кислоты. Отметить появление в растворе голубой окраски оксида азота (III) N_2O_3 , который является ангидридом неустойчивой азотистой кислоты. Объяснить образование над раствором бурого газа.

Написать уравнения реакций взаимодействия нитрита калия с серной кислотой, протекающего с образованием N_2O_3 и распада образовавшегося оксида N_2O_3 на NO и NO_2 (реакция диспропорционирования).

Б) Восстановительные и окислительные свойства нитритов

В три пробирки внести по 3–4 капли: в первую – иодида калия, во вторую – перманганата калия; в третью – дихромата калия. Во все пробирки добавить по 2–4 капли разбавленного раствора серной кислоты и 4–5 капель раствора нитрита калия.

Отметить изменение окраски растворов в каждом случае. Написать уравнения протекающих реакций, учитывая, что в первой пробирке нитрит калия восстанавливается до NO , во второй – KMnO_4 переходит в сульфат марганца (II), в третьей $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ – в сульфат хрома (III). В какое соединение переходит при этом нитрит калия? Указать, в каком случае он является окислителем, в каком – восстановителем. Пояснить, почему нитриты могут проявлять те и другие свойства?

Любой из приведенных выше опытов можно использовать в качестве реакции открытия иона NO_2^- в присутствии иона NO_3^- (в отсутствие других восстановителей и окислителей).

Опыт 7. Качественные реакции обнаружения анионов азотной и азотистой кислот

А) Обнаружение нитрит-иона NO_2^-

Внести в одну пробирку 2–4 капли раствора нитрата, в другую – нитрита калия или натрия и прибавить в каждую по 2–3 капли разбавленного раствора уксусной кислоты. Наблюдать появление бурого газа в пробирке с нитрит-ионом. Написать соответствующее уравнение. Отметить отсутствие признаков реакции в пробирке с нитрат-ионами. Какой анион можно обнаружить этой реакцией?

Б) Открытие нитрат-иона NO_3^-

К 5–6 каплям раствора нитрата калия или натрия добавить 3–4 капли раствора щелочи, 1 микрошпатель цинковой пыли и подогреть. При этом нитратный азот восстанавливается цинком до аммиака, а цинк переходит в раствор в виде комплексного аниона $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$. Внести в пары нагреваемого раствора влажную красную лакмусовую бумажку и наблюдать ее посинение.

ФОСФОР И ЕГО СОЕДИНЕНИЯ

Опыт 1. Ортофосфаты некоторых металлов

А) Получение гидрофосфата кальция

Внести в пробирку по 4–5 капель растворов хлорида кальция и гидрофосфата натрия Na_2HPO_4 . Отметить цвет выпавшего осадка.

Написать уравнение реакции в молекулярной и ионной форме.

Б) Осаждение фосфатов железа (III) и алюминия в присутствии ацетата натрия

В две пробирки внести по 3–4 капли растворов солей: в первую – хлорида железа (III), во вторую – хлорида или сульфата алюминия. Добавить в каждую из пробирок по 2–3 капли растворов ацетата натрия и гидрофосфата натрия Na_2HPO_4 . Отметить цвета выпавших осадков.

Написать уравнения реакций в молекулярной и ионной форме. Какую роль в реакции играет ацетат натрия?

Опыт 2. Гидролиз ортофосфатов натрия

В три пробирки внести по 5–6 капель раствора нейтрального лакмуса. Одну пробирку оставить как контрольную, во вторую добавить 3–4 кристалла фосфата

натрия, в третью – столько же дигидрофосфата натрия. Содержимое второй и третьей пробирок тщательно размешать чистыми стеклянными палочками до полного растворения солей. Отметить изменение окраски лакмуса по сравнению с окраской в контрольной пробирке.

На увеличение концентрации каких ионов указывает изменение окраски лакмуса при растворении фосфата натрия и дигидрофосфата натрия? Написать уравнения реакций гидролиза этих солей в сокращенной ионной и молекулярной форме.

Чем обусловлена кислая среда в растворе NaH_2PO_4 ? Какие две конкурирующие реакции могут протекать в растворе этой соли? Какая из них протекает более интенсивно? Подтвердить свою гипотезу расчетами, учитывая константы диссоциации ортофосфорной кислоты: $K_1 = 7,9 \cdot 10^{-3}$; $K_2 = 6,2 \cdot 10^{-8}$; $K_3 = 4,5 \cdot 10^{-12}$. Написать уравнения всех протекающих реакций в молекулярной и ионной форме.

СУРЬМА, ВИСМУТ И ИХ СОЕДИНЕНИЯ

Опыт 1. Взаимодействие сурьмы и висмута с азотной кислотой

В две пробирки отдельно внести небольшое количество металлических сурьмы и висмута. В пробирку с сурьмой добавить 4–5 капель концентрированной азотной кислоты (плотность $1,4 \text{ г/см}^3$), в пробирку с висмутом – столько же разбавленного раствора азотной кислоты. (Концентрированная азотная кислота пассивирует висмут). Пробирки закрепить в штативе и поочередно осторожно нагреть. Наблюдать растворение металлов и выделение газов.

Написать уравнения реакций, учитывая, что образуется соответственно сурьмяная кислота H_3SbO_4 (в действительности полученное белое вещество имеет более сложный состав – $x\text{Sb}_2\text{O}_5 \cdot y\text{H}_2\text{O}$) и нитрат висмута (III). Кроме того, в обоих случаях азотная кислота восстанавливается до NO .

Опыт 2. Гидроксиды сурьмы (III) и висмута (III) и их свойства

В две пробирки внести по 3–4 капли раствора хлорида сурьмы (III), в две другие – столько же раствора нитрата висмута. Во все четыре пробирки прибавить по 3–5 капель разбавленного раствора щелочи до выпадения осадков. В одну из пробирок с осадком гидроксида сурьмы добавить несколько капель разбавленного раствора соляной кислоты, в другую – щелочи. Наблюдать растворение осадков в обоих случаях. Прodelать аналогичные опыты с гидроксидом висмута, заменив соляную кислоту азотной. В обоих ли случаях растворился осадок $\text{Bi}(\text{OH})_3$?

Отметить наблюдаемые явления во всех случаях. Сделать вывод о свойствах гидроксидов сурьмы и висмута. Написать уравнения реакций их получения в молекулярном и ионном виде, уравнения реакций взаимодействия указанных гидроксидов с кислотой и щелочью, учитывая, что при избытке щелочи гидроксид сурьмы образует комплексный анион $[\text{Sb}(\text{OH})_6]^{3-}$ – гексагидроксоантимонат (III). В какой среде наиболее устойчив этот анион? В какой среде наиболее устойчив катион Sb^{3+} ?

Опыт 3. Сульфиды сурьмы (III) и висмута (III) и их свойства

А) Получение сульфида и тиосоли сурьмы (III)

В пробирку с раствором хлорида сурьмы (1–2 капли) добавить 5–8 капель сероводородной воды. Отметить цвет образовавшегося осадка сульфида сурьмы. (Эта реакция может служить качественной реакцией обнаружения иона Sb^{3+} в отсутствие ионов висмута и других металлов, дающих труднорастворимые сульфиды в кислой среде.) Дать осадку отстояться и, удалив пипеткой избыток жидкости, добавить к нему 4–5 капель сульфида аммония или натрия. Перемешать содержимое пробирки стеклянной палочкой и наблюдать растворение осадка, протекающее с образованием соли тиосурьмянистой кислоты – тиоантимонита аммония $(\text{NH}_4)_3\text{SbS}_3$. К полученному раствору прибавить 5–6 капель разбавленного раствора соляной кислоты, слегка нагреть смесь и отметить снова выпадение осадка сульфида сурьмы (III). Что происходит с тиосолью в кислой среде?

Написать в молекулярной и ионной форме уравнения реакций получения сульфида сурьмы (III), соли тиосурьмянистой кислоты и ее разрушения в кислой среде.

Б) Сульфид висмута и его свойства

В две пробирки внести по 1–2 капли раствора соли висмута и в каждую добавить по 4–5 капель сероводородной воды. Отметить цвет осадка.

В одну из пробирок с полученным сульфидом висмута добавить 3–4 капли сульфида натрия. Результат опыта сравнить с результатом соответствующего опыта с сульфидом сурьмы.

В другую пробирку с сульфидом висмута добавить 2–3 капли концентрированной азотной кислоты. Наблюдать растворение осадка. Если осадок растворяется медленно, пробирку слегка подогреть.

Описать проделанную работу. Написать уравнения реакции получения сульфида висмута. Отметить различие в свойствах сульфида сурьмы и сульфида висмута по отношению к избытку сульфида натрия. Чем объяснить это различие? Написать уравнение реакции растворения сульфида висмута в азотной кислоте, учитывая, что при этом образуется сульфат висмута (III).

Опыт 4. Восстановление соли висмута (III)

В пробирку внести одну каплю раствора хлорида олова (II) и 5–6 капель разбавленного раствора гидроксида натрия до полного растворения выпавшего вначале осадка гидроксида олова (II). К полученному раствору добавить одну каплю раствора соли висмута (III). Отметить выпадение черного осадка металлического висмута.

Написать уравнение реакции, учитывая, что олово (IV) в щелочной среде образует комплексный анион $[\text{Sn}(\text{OH})_6]^{2-}$, дающий соль $\text{Na}_2[\text{Sn}(\text{OH})_6]$ – гексагидроксостаннат (IV) натрия. Указать окислитель и восстановитель.

Опыт 5. Окислительные свойства соединений висмута (V)

В пробирку внести 1–2 капли раствора сульфата марганца (II), 2–3 капли разбавленного раствора азотной кислоты и один микрошпатель порошка висмутата натрия. Отметить появление фиолетовой окраски, характерной для перманганат-иона.

Написать уравнение реакции, учитывая, что висмутат натрия переходит в нитрат висмута

(III), а сульфат марганца (II) – в марганцовую кислоту.

**Самостоятельная работа по теме
«АЗОТ, СОЕДИНЕНИЯ АЗОТА»**

Для выполнения заданий необходимо знать:

- валентные возможности и степени окисления азота;
- водородные соединения азота (аммиак, гидразин, гидросиламин, азидоводородная кислота);
- оксиды азота;
- кислородсодержащие кислоты азота.

1. Какие вещества получаются при пропускании воздуха над раскаленным кальцием? Что произойдет, если к полученным веществам добавить воду? Составьте уравнения соответствующих реакций.

2. Раствор какого из водородных соединений азота – аммиака, гидразина, гидросиламина – является более сильным основанием? Пользуясь справочными материалами, приведите значения констант диссоциации для каждого соединения. Какие химические свойства характерны для этих соединений? Приведите примеры и составьте уравнения реакций.

3. Какие из оксидов азота являются ангидридами кислот? Напишите уравнения реакций их взаимодействия с водой.

4. Какие способы используют для получения азотной кислоты в промышленности, в лаборатории? Составьте уравнения реакций.

5. Составьте уравнения реакций взаимодействия «царской водки» с золотом и платиной, считая, что координационное число золота равно 4, платины – 6. Расставьте

коэффициенты методом ионно-электронных полуреакций. Назовите полученные соединения.

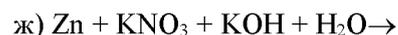
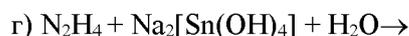
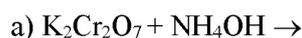
6. В четырех пробирках находятся сухие соли: нитрат калия, нитрит натрия, сульфат аммония и ортофосфат натрия. Предложите способы идентификации этих веществ. Составьте уравнения соответствующих реакций.

7. Вычислите молярную концентрацию и мольную долю NH_4Cl в 27,1%-ном растворе соли, считая плотность раствора равной 1,075 г/мл.

8. К 2 л 0,1 н. раствора азотной кислоты прибавили 0,5 л 0,2 н. раствора гидроксида калия. Чему равна величина pH после реакции нейтрализации?

9. Сколько мл 0,05 М раствора перманганата калия требуется для окисления в сернокислом растворе 25 мл 0,1 М раствора нитрита калия?

10. Расставьте коэффициенты методом ионно-электронных полуреакций, предварительно закончив уравнения:



Самостоятельная работа по теме

«ФОСФОР, СОЕДИНЕНИЯ ФОСФОРА»

1. Аллотропные модификации фосфора (общая характеристика каждой модификации).

2. Водородные соединения фосфора: фосфин, дифосфин. Получение этих соединений и их свойства (дать полный ответ).

3. Составьте уравнения реакций растворения фосфорного ангидрида в горячей и холодной воде. Приведите структурные формулы и названия образующихся кислородных кислот фосфора (V).

4. Предложите способы получения ортофосфорной кислот: а) из фосфора; б) хлорида фосфора (V); в) ортофосфата кальция.

5. Приведите структурные формулы кислот фосфора (+1) и фосфора (+3). Какими свойствами обладают эти кислоты? Приведите примеры и составьте уравнения соответствующих реакций.

6. Полифосфорные кислоты: структурные формулы, свойства кислот, получение. Какие равновесия устанавливаются в водных растворах, содержащих фосфат- и полифосфат-ионы.

7. Изменится ли цвет лакмуса в растворах ортофосфата калия и дигидрофосфата калия? Дайте пояснения, составьте уравнения соответствующих реакций, приведите необходимые расчеты.

8. Что называют «простым суперфосфатом», «двойным суперфосфатом»? Как получают эти вещества и где используют?

9. Произведение растворимости ортофосфата кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ равно $1 \cdot 10^{-33}$. Рассчитайте концентрации ионов кальция и фосфат-ионов в насыщенном растворе этой

соли. В каком количестве воды можно растворить 1 мг ортофосфата кальция?

10. Расставьте коэффициенты методом ионно-электронных полуреакций, предварительно закончив уравнения:



Самостоятельная работа по теме

«ПОДГРУППА МЫШЬЯКА»

1. Составьте электронные формулы атомов мышьяка, сурьмы и висмута, укажите возможные и устойчивые степени окисления этих элементов.

2. Используя учебную и справочную литературу, сопоставьте в ряду As–Sb–Bi изменения следующих свойств:

а) атомных и условных ионных (Э^{5+}) радиусов;

б) потенциалов ионизации;

в) сродства к электрону;

г) электроотрицательностей.

3. Сопоставьте в ряду гидридов азота – висмута ЭH_3 изменения следующих свойств:

а) геометрии молекул;

б) термической утойчивости;

в) восстановительных свойств (приведите два примера уравнений реакций);

г) донорной способности

Объясните наблюдаемые закономерности.

4. Используя справочные величины окислительно-восстановительных потенциалов, оцените возможность использования

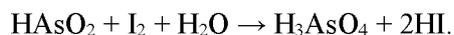
арсина в качестве восстановителя в реакциях:
а) с иодидом калия; б) со свободным иодом.
Каковы наиболее вероятные продукты этих реакций?

5. На конкретных примерах покажите, как меняются кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства высших оксидов и соответствующих им гидроксидов мышьяка, сурьмы и висмута. Чем это вызвано?

6. Сопоставьте изменения устойчивости соединений мышьяка, сурьмы и висмута в степени окисления +3. Как меняются состав, восстановительные свойства и кислотно-основной характер кислородных соединений перечисленных элементов? Приведите примеры соответствующих уравнений.

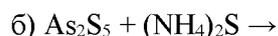
7. Предложите способы получения висмутата натрия, используя в качестве сырья хлорид висмута (III). Приведите пример использования висмутата натрия в качестве окислителя. Какую роль играет среда в этих процессах?

8. Используя значения стандартных окислительно-восстановительных потенциалов, определите направление и обратимость процесса:



9. Какие из галогенидов – PCl_3 , AsF_5 , SbBr_3 , BiI_3 относятся к галогенангидридам и какие – к солям?

10. Расставьте коэффициенты методом ионно-электронных полуреакций, предварительно закончив уравнения:



ИТОГОВОЕ КОНТРОЛЬНОЕ МЕРОПРИЯТИЕ

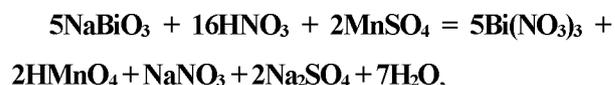
Билет №1

1. **Азидоводородная кислота:** графическая формула молекулы, кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства кислоты. Приведите по два примера соответствующих реакций.

2. Составьте уравнения реакций, расставьте коэффициенты, назовите продукты реакций:



3. Определите направление возможного протекания реакции



при стандартном давлении и стандартной температуре концентрация ионов Mn^{2+} равна 10^{-3} моль/л, MnO_4^- равна 10^{-2} моль/л, Bi^{3+} равна 10^{-4} моль/л, $\text{pH} = 1$.

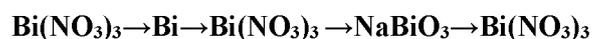
4. Определите окислитель и восстановитель, составьте уравнения реакций, расставьте коэффициенты методом ионно-электронных полуреакций:



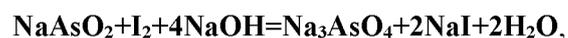
Билет №2

1. **Фосфористая кислота:** графическая формула молекулы, кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства кислоты. Приведите по два примера соответствующих реакций.

2. Составьте уравнения реакций, расставьте коэффициенты, назовите продукты реакций:

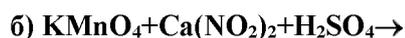


3. Определите направление возможного протекания реакции



если при стандартном давлении и стандартной температуре концентрация ионов AsO_2^- равна 10^{-2} моль/л, AsO_4^{3-} равна 10^{-3} моль/л, Γ равна 10^{-2} моль/л, $\text{pH} = 12$.

4. Определите окислитель и восстановитель, составьте уравнения реакций, расставьте коэффициенты методом ионно-электронных полуреакций:



Библиографический список

1. Ахметов Н.С. Общая и неорганическая химия. М.: Высшая школа, 1998.
2. Зубарев М.П., Мочалова Н.К., Истомина В.А. Химия элементов: лабораторный практикум: учеб. пособие / Перм. гос. нац. исслед. ун-т. – Пермь, 2015. – 110 с.
3. Корнев Ю.М., Григорьев А.Н., Желиговская Н.Н. Задачи и вопросы по неорганической химии с ответами и решениями / М.: Мир, 2004. – 368 с.
4. Лидин Р.А., Молочко В.А., Андреева Л.Л. Задачи по неорганической химии. – М.: Высшая школа, 1990.
5. Лидин Р.А., Молочко В.А., Андреева Л.Л. Химические свойства неорганических веществ: учеб. пособие для вузов. /; под ред. Р.А. Лидина. – М.: Химия, 1997. – 480 с.
6. Неорганическая химия: в 3 т./ под ред. Ю.Д. Третьякова. М.: Академия, 2008.
7. Практикум по неорганической химии: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / В.А. Алешин, К.М. Дунаева, А.И. Жиров и др.; под. ред. Ю.Д. Третьякова. М.: Академия, 2004. 384 с.

8. Спицын В.И., Мартыненко Л.И. Неорганическая химия: в 2 т. – М.: Изд-во МГУ, 1994-1996.

References

1. Akhmetov N.S. Obshchaia i neorganicheskaia khimiia. – M.: Vysshaia shkola, 1998.
2. Zubarev M.P. Khimiia elementov: laboratornyi praktikum: ucheb. posobie / M.P. Zubarev, N.K. Mochalova, V.A. Istomina; Perm. gos. nats. issled. un-t. – Perm, 2015. – 110 s.
3. Korenev Iu.M. Zadachi i voprosy po neorganicheskoi khimii s otvetami i resheniiami / Iu.M. Korenev, A.N. Grigorev, N.N. Zheligovskaia, K.M. Dunaeva - M.: Mir, 2004. – 368 s.
4. Lidin R.A., Molochko V.A., Andreeva L.L. Zadachi po neorganicheskoi khimii. – M.: Vysshaia shkola, 1990.
5. Lidin R.A. Khimicheskie svoistva neorganicheskikh veshchestv: ucheb. posobie dlia vuzov. / R.A. Lidin, V.A. Molochko, L.L. Andreeva; pod red. R.A. Lidina. – M.: Khimiia, 1997. – 480 s.
6. Neorganicheskaia khimiia: v 3 t./ pod red. Iu.D. Tretiakova. – M.: Akademiia, 2008.
7. Praktikum po neorganicheskoi khimii: ucheb. posobie dlia stud. vyssh. ucheb. zavedenii / V.A. Aleshin, K.M. Dunaeva, A.I. Zhirov i dr.; pod. red. Iu.D. Tretiakova. – M.: Akademiia, 2004. – 384 s.
8. Spitsyn V.I., Martynenko L.I. Neorganicheskaia khimiia: v 2 t. – M.: Izd-vo MGU, 1994-1996.

Об авторах

Мочалова Нина Кузьминична,
старший преподаватель
кафедра неорганической химии, химической
технологии и техносферной безопасности
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Котомцева Марина Геннадьевна,
старший преподаватель
кафедра неорганической химии, химической
технологии и техносферной безопасности
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

About the authors

Mochalova Nina Kuzminichna,
Lecturer of Inorganic Chemistry, Chemical
Technology and Technosphere Security Dept.
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.

Kotomtseva Marina Gennadevna,
Lecturer of Inorganic Chemistry, Chemical
Technology and Technosphere Security Dept.
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.

Информация для цитирования

Мочалова Н.К., Котомцева М.Г. О преподавании дисциплины «Химия элементов» студентам химического факультета // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 395-405. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-395-405.

Mochalova N.K., Kotomtseva M.G. O prepodavanii distsipliny «Khimiiia elementov» studentam khimicheskogo fakulteta [On teaching the subject «Inorganic Chemistry» for students of chemical specialties] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 395-405 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-395-405.

УДК 547.7+547.8

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-406-428

Н.Ю. Лисовенко, А.В. Дряхлов

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ ИЗОНИТРИЛОВ
(ТРИФЕНИЛФОСФИНА), ЭФИРОВ АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
И КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
КАК МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ
(Обзор литературы)**

Многокомпонентные реакции (МКР) – эффективные и доступные методы синтеза органических соединений. Главным преимуществом этого типа реакций является возможность получения огромного числа производных в одну стадию из простых и доступных исходных соединений. МКР широко используются для решения самых разнообразных практических задач: для поиска новых биологически активных соединений, катализаторов, новых материалов и т. д. Большие достижения в этой области связаны с использованием изоцианидов и трифенилфосфин), уникальные свойства которых позволили создать необычайно эффективные методы синтеза сложных органических соединений.

Ключевые слова: мультикомпонентные реакции; изонитрилы; диалкиловые эфиры ацетилендикарбонической кислоты; фураны; пирролы

N. Yu. Lisovenko, A.V. Dryahlov

Perm State University, Perm, Russia

**THREE-COMPONENT SYNTHESIS BASED ON ISONITRILE (TRIPHENYLPHOSPHINE),
ESTERS ACETYLENEDICARBOXYLIC ACID AND CARBONYL COMPOUNDS AS A METHOD
OF CONSTRUCTING HETEROCYCLIC SYSTEMS (REVIEW)**

Multicomponent reactions (MCRs) are effective and accessible methods for the synthesis of organic compounds. The main advantage of this type of reactions is the large number of products that can be prepared in one stage from simple and easily available starting materials. MCRs are widely used for many different practical applications: the discovery of biologically active compounds, catalysts, novel materials, etc. Major advances in this field have been achieved by using isocyanides and triphenylphosphine, the unique properties of which have enabled the development of remarkably effective approaches to the synthesis of complex organic compounds.

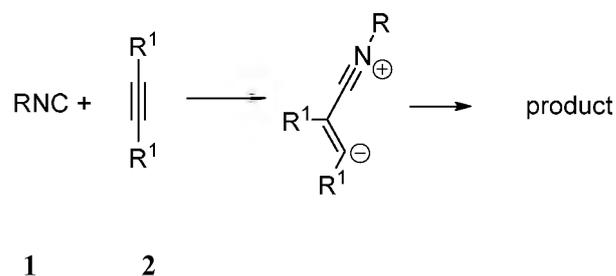
Keywords: multicomponent reactions; isonitriles; triphenylphosphine; esters acetylenedicarboxylic acid; furans; pyrroles

Введение

Мультикомпонентные реакции (МКР) – эффективные и доступные методы синтеза органических соединений. Главным преимуществом этого типа реакций является возможность получения огромного числа производных в одну стадию из простых и доступных исходных соединений. МКР широко используются для решения самых разнообразных практических задач, для поиска новых биологически активных соединений, катализаторов, новых материалов и т.д. Выходы в таких реакциях в целом высокие, реакции протекают быстро, как правило, в мягких условиях, поэтому МКР привлекают большое внимание исследователей, химиков работающих в области комбинаторной химии, а также фармацевтических компаний, ведущих поиск новых биологически активных соединений.

Мультикомпонентная химия имеет 150-летнюю историю. В качестве примеров классических мультикомпонентных реакций можно привести хорошо известную трехкомпонентную реакцию Манниха, синтез 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов по Биджинелли и целый ряд других мультикомпонентных синтезов гетероциклов. Однако наибольшие достижения в этой области связаны с использованием изоцианидов, уникальные свойства которых позволили создать необычайно эффективные методы синтеза сложных органических соединений. Химикам хорошо известны трехкомпонентный синтез Пассерини и открытая в 1959 г. четырехкомпонентная реакция Уги [1].

Впервые взаимодействие изонитрилов с ацетиленовыми соединениями в 1969 г. описал E. Winterfeld [2].



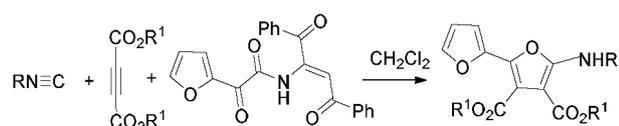
В данном типе реакций первоначально образуются цвителионные интермедиаты, которые в дальнейшем подвергаются реакциям с разнообразными реагентами, в частности с карбонильными соединениями, что приводит к сложным гетероциклическим системам, получение которых другими методами либо невозможно, либо весьма затруднительно.

МКР с участием трифенилфосфина не менее популярны в этом сегменте органической химии. Трифенилфосфин образует с ацетиленовыми соединениями заряженные интермедиаты, реакция которых с карбонилсодержащими веществами приводит к замещенным фуранам, пирролам, пиранам и другим гетероциклическим системам.

Синтез *тетра*-замещенных фуранов

Фуран и его производные являются важным классом гетероциклических соединений, которые содержатся в структурах природных соединений и в фармацевтических препаратах. Кроме того, полифункционализированные фураны – универсальный синтетический материал для органической химии. Рассматриваемый нами трехкомпонентный синтез позволяет легко получить разнообразные замещенные фураны.

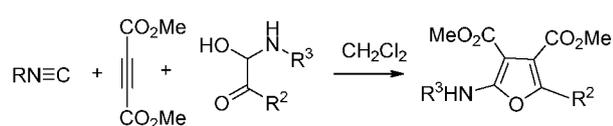
При взаимодействии *tert*-бутилизоцианида **1a** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2a-г** в присутствии N¹-[(*Z*)-1-бензоил-3-оксо-3-фенил-1-пропенил]-2-(2-фурил)-2-оксоацетамида **3** были выделены производные 5-*tert*-бутиламино-[2,2']бифуранил-3,4-дикарбоновой кислоты **4a-г** с выходами 50–58 %. Реакция проходила в дихлорметане при комнатной температуре [3].



1a **2a-г** **3** **4a-г**

1: R=*t*-Bu (a); **2**: R¹=Me (a), Et (б), *t*-Bu (в), *i*-Pr (г); **4**: R=*t*-Bu, R¹=Me (a); R=*t*-Bu, R¹= Et (б); R=*t*-Bu, R¹=*t*-Bu (в); R=*t*-Bu, R¹= *i*-Pr (г)

В результате реакции алкилизотиоцианидов **1a,б** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **2a** в присутствии 2-гидрокси-1-арил-2-(арилимино)этанона **5a,б** были получены производные 2-аминофурана **6**. Выходы продуктов составили 85–91 % [4].

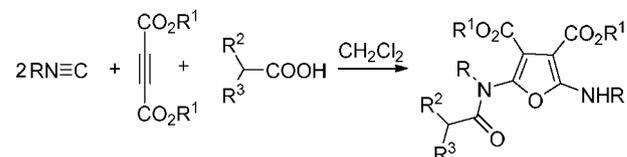


1a,б **2a** **5a,б** **6a-г**

1: R= *t*-Bu (a), Cy (б); **5**: R²=Ph, R³=4-O₂NC₆H₄ (a), R²=4-MeOC₆H₄, R³=3-O₂NC₆H₄ (б); **6**: R= *t*-Bu, R²=Ph, R³=4-O₂NC₆H₄ (a); R= *t*-Bu, R²= 4-MeOC₆H₄, R³=4-O₂NC₆H₄ (б); R=Cy, R²= 4-MeOC₆H₄, R³=4-O₂NC₆H₄ (в); R=Cy, R²= Ph, R³=4-O₂NC₆H₄ (г)

По реакции между *tert*-бутилизоцианидом **1a** и эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2a-б, г** в присутствии 2-фенилуксусной кислоты или

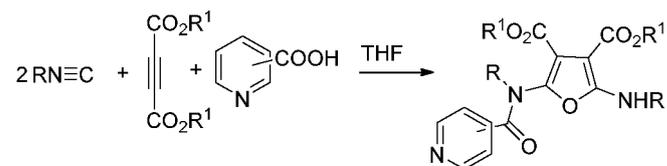
2,2-дифенилуксусной кислоты **7a-б** были получены производные диаминофурана **8 a-д**. Реакция проходила в дихлорметане при комнатной температуре. Выходы продуктов составили от 80 до 98 % [5].



1a **2a-б,г** **7a-б** **8a-д**

1: R=*t*-Bu (a); **2**: R¹=Me (a), Et (б), *i*-Pr (г); **7**: R²=H, R³=Ph (a); R²=Ph, R³=Ph (б); **8**: R=*t*-Bu, R¹=Me; R²=H, R³=Ph (a); R=*t*-Bu, R¹=Et; R²=H, R³=Ph (б); R=*t*-Bu, R¹=Et; R²=Ph, R³=Ph (в); R=*t*-Bu, R¹=*i*-Pr, R²=H, R³=Ph (г); R=*t*-Bu, R¹= *i*-Pr; R²=Ph, R³=Ph (д)

Еще один способ получения замещенных диаминофуранов **10a-в** также основан на взаимодействии алкилизотиоцианидов **1a-б** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2a-б**, но уже в присутствии никотиновых либо изоникотиновых кислот **9**. Реакция проходила в тетрагидрофуране при комнатной температуре [6].

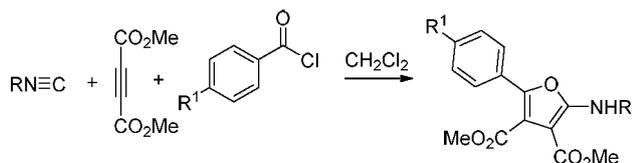


1a,б **2a-б** **9** **10a-в**

1: R=*t*-Bu (a), Cy (б); **2**: R¹=Me (a), Et (б); **10**: R=*t*-Bu, R¹=Me (a); R= Cy, R¹=Et (б); R= *t*-Bu, R¹=Et (в)

В результате реакции *tert*-бутилизоцианида **1a** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2a-б**, в присутствии 2-пиридинкарбоксальдегида **11** были выделены замещенные фураны **12a-б**. Реакция проходила в бензоле при 75° С. Выходы продуктов – 90–95 % [7].

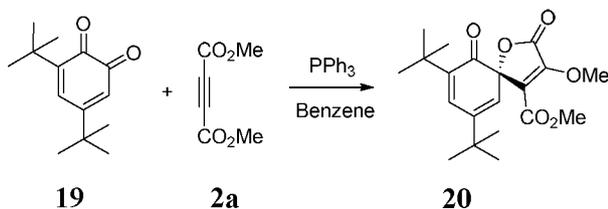
пара-положении. Реакция проходит в дихлорметане при комнатной температуре [10].



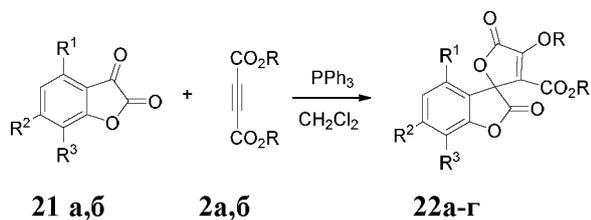
1a-б,г,е 2a 17 18a-е

1: R=*t*-Bu (а), (б), 2,6-(Me)₂C₆H₃(в), 1,1,3,3-Me₄Bu (г); R¹= COOC₂H₅ (а), CN (б); **2:** R²=Me (а); **18:** R=*t*-Bu, R¹= COOC₂H₅, R²=Me (а); R= Cy, R¹= COOC₂H₅, R²=Me (б); R= 2,6-(Me)₂C₆H₃, R¹= COOC₂H₅, R²=Me (г); R= 1,1,3,3-Me₄Bu, R¹= COOC₂H₅, R²=Me (г), R=*t*-Bu, R¹= CN, R²=Me (д); R=*t*-Bu, R¹= COOC₂H₅, R²=Me (е)

В результате реакции 3,5-ди-*трет*-бутил-1,2-бензохинона **19** и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **2a** при обработке 50 %-ным раствором трифенилфосфина авторами статьи был получен спиролактон **20**. Реакция проходила при перемешивании в бензоле при 80 °С [11].



Реакция между эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2a,б** и бензофуран-2,3-диолами **21a,б** в присутствии трифенилфосфина приводит к получению γ -спиролактонов **22a-г**. Данная реакция проходит при комнатной температуре в дихлорметане при перемешивании в течение 1 ч. [12].

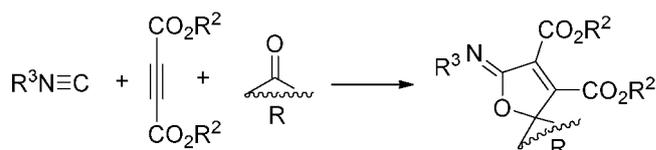


2: R=Me (а), Et (б); **21:** R¹=Me (а); R²=H (а), Me (б); R³=H (а), Me (б); **22:** R=Me, R¹= Et, R²=H, R³=H(а); R=Et, R¹=Me, R²=H, R³=H(б); R=Me, R¹=Me, R²=Me, R³=Me(в); R=Et, R¹=Me, R²=Me, R³=Me(г).

Синтез замещенных иминофуранов (γ -иминолактонов)

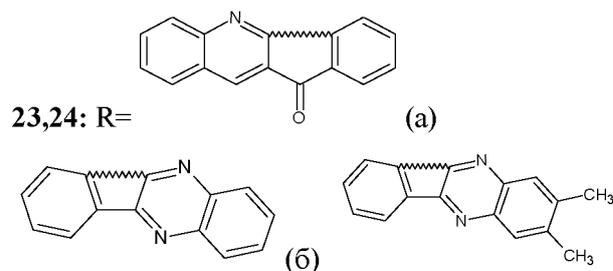
Как показывает литературный обзор, на основе трёхкомпонентной реакции изонитрилов, эфиров ацетилендикарбоновых кислот и карбонильных соединений были синтезированы многочисленные представители класса замещенных иминофуранов и спироиминофуранов.

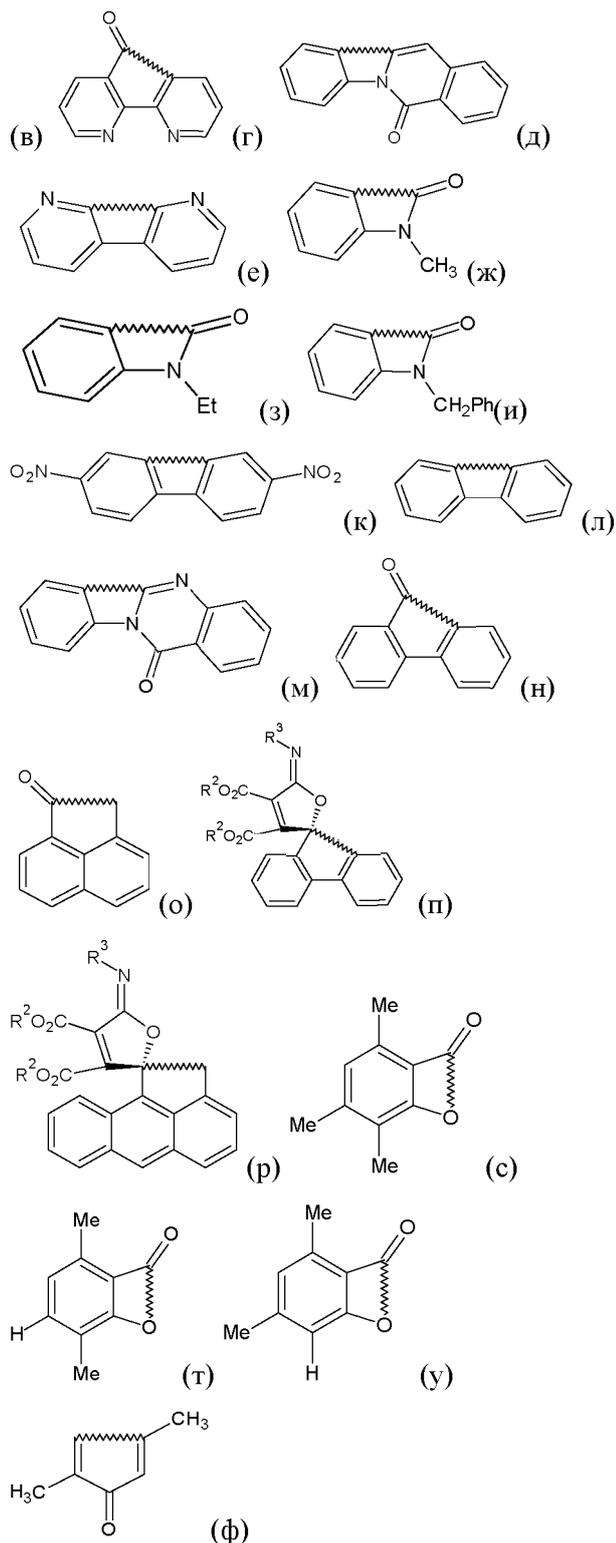
В результате реакции между алкилизонидами **1a-д** эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2a-г** и соединений **23a-ф** были выделены различные замещенные спироиминофураны **24a-ф**. Данная реакция проходит при нагревании в таких растворителях как бензол, дихлорметан, ацетонитрил. Выходы продуктов 60–95 % [13–25].



1a-д 2a-г 23a-ф 24a-ф

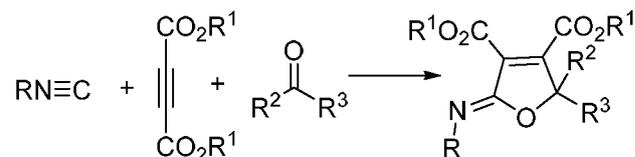
1: R=*t*-Bu (а), Cy (б), 2,6-(Me)₂C₆H₃(в), 1,1,3,3-Me₄Bu (г), Ph (д); **2:** R²=Me (а), Et (б), *t*-Bu (в), *i*-Pr (г).





Таким образом при взаимодействии алкилизоцианидов **1а-д** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-г** в присутствии соединений **25а-с** были выделены представители замещенных иминофуранов **26а-с**. Данные реакции проходили в дихлорметане или бензоле, при комнатной температуре в интервале

1–24 часа. Выходы продуктов составили 66 – 97 % [26-31].



1 а-д **2 а-г** **25а-с** **26 а-с**

1: R=*t*-Bu (а), Cy (б), 2,6-(Me)₂C₆H₃ (в), 1,1,3,3-Me₄Bu (г), Ph (д); **2:** R¹=Me (а), Et (б), *t*-Bu (в), *i*-Pr (г);

25, 26: R²=Cl₃(а) (б) Br-Ph (в) Ph-Ph (г)

MeO-Ph (д) H₃C-Ph (е) O₂N-Ph (ж)

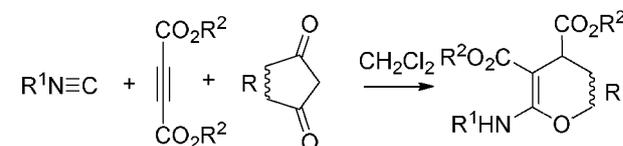
Cl-Ph (з) Ph-Ph (и);

25, 26: R³=CO₂Me (к), CO₂Et (л), -SCN (м), CCl₃ (а), CH₂Cl (о), CH₃Br (п), CF₃(р), CH₃(с)

Синтез замещенных пиранов

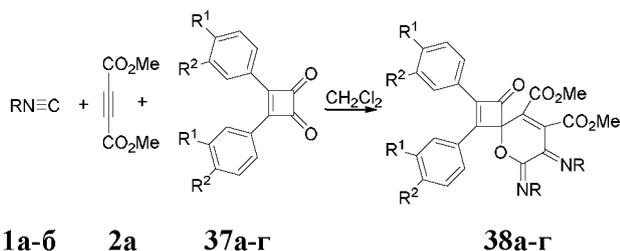
Рассматриваемый нами трехкомпонентный синтез приводит к разнообразным представителям класса замещенных пиранов, синтез которых затруднен или невозможен другими синтетическими методами. При этом реакции протекают в мягких условиях, выходы продуктов высокие.

Так, при взаимодействии алкилизоцианидов **1а-г,е,ж** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-в** в присутствии 1,2-дикетонов **27а-к** образуются замещенные 4*H*-пираны **28 а-к**. Данная реакция проходит в дихлорметане при комнатной температуре. Выходы продуктов составили 63–96 % [32–40].

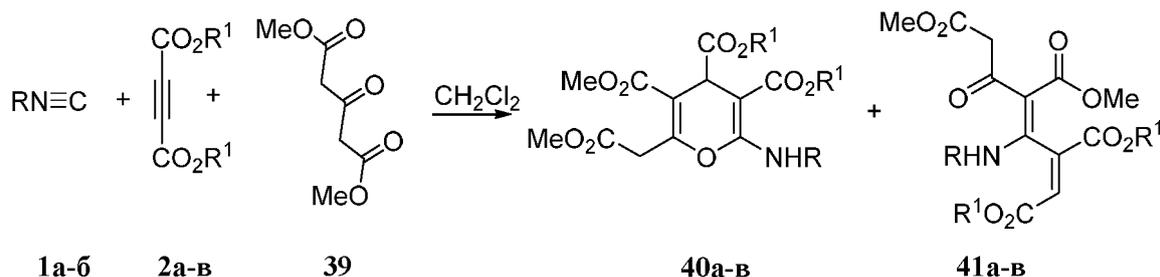


1а,б,г,е,л,н **2а-в** **27а-к** **28 а-к**

присутствии бис-3,4-(3,4-диметилфенил)-циклобутен-1,2-диононов **37а-г** [45].



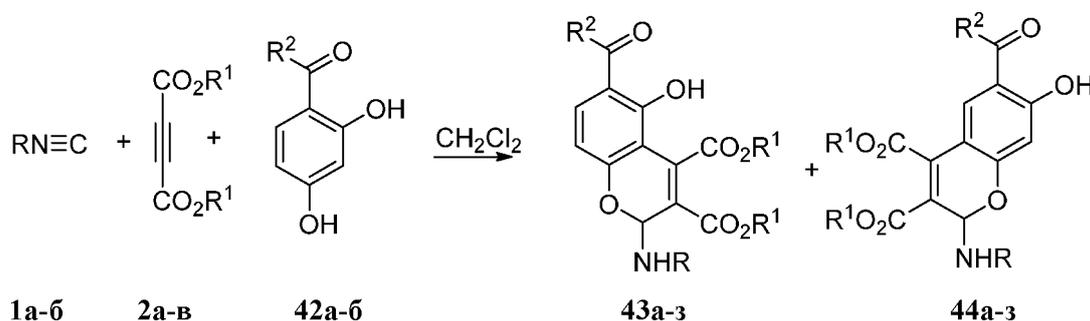
1: R= *t*-Bu (а), Cy (б); (а); **37, 38:** R¹=R²=Me (а), R¹=R²=H (б), R¹=Me, R²=H (в), R¹=OMe, R²=H (г)



1: R= *t*-Bu (а), Cy (б); **2:** R¹=Me (а), Et (б), *t*-Bu (в); **40:** R= *t*-Bu, R¹=Me (а); R= Cy, R¹=Et (б); R= *t*-Bu, R¹=*t*-Bu (в), **41:** R= *t*-Bu, R¹=Me (а); R= Cy, R¹=Et (б); R= *t*-Bu, R¹=*t*-Bu (в).

Алкилизоцианиды **1а-б** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-в** в присутствии 2,4-дигидроксибензофенонов **42а** или 2,4-дигидроксиацетофенонов **42б** образуют два продукта – диалкиловые эфиры 6-бензоил(ацетил)-2-(алкиламино)-5-гидрокси-4*H*-хромен-3,4-дикарбоновой кислоты **43** и 6-

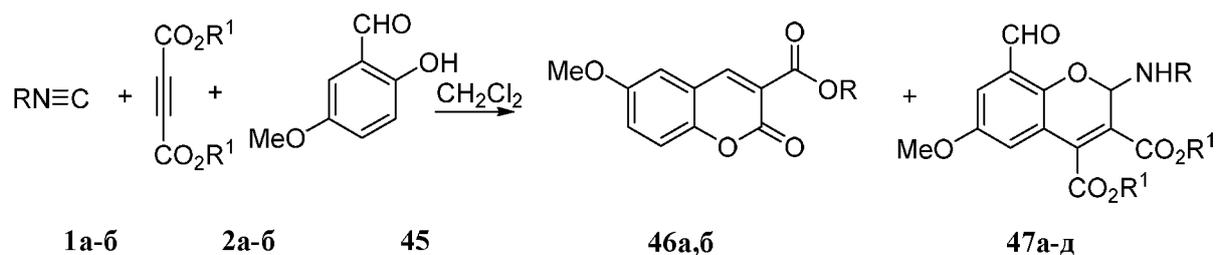
ацетил-2-(алкиламино)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3,4-дикарбоновой кислоты **44**. Реакция проходит в дихлорметане при комнатной температуре [47].



1: R= *t*-Bu (а), Cy (б); **2:** R¹=Me (а), Et (б), *t*-Bu (в); **42:** R²=Me (а), Ph (б); **43,44:** R= *t*-Bu, R¹=Me, R²=Me (а); R= *t*-Bu, R¹=Me, R²=Ph (б); R= *t*-Bu, R¹=Me, R²=*t*-Bu (в); R= Cy, R¹=Me, R²=*t*-Bu (г); R= Cy, R¹=Et, R²=Me (д); R= Cy, R¹=Et, R²=Ph (е); R= Cy, R¹=*t*-Bu, R²=Ph (ж); R= Cy, R¹=*t*-Bu, R²=Me (з).

Авторы статьи [48] сообщают, что при взаимодействии алкилизоцианидов **1а-б** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-б** в присутствии 2-гидрокси-5-

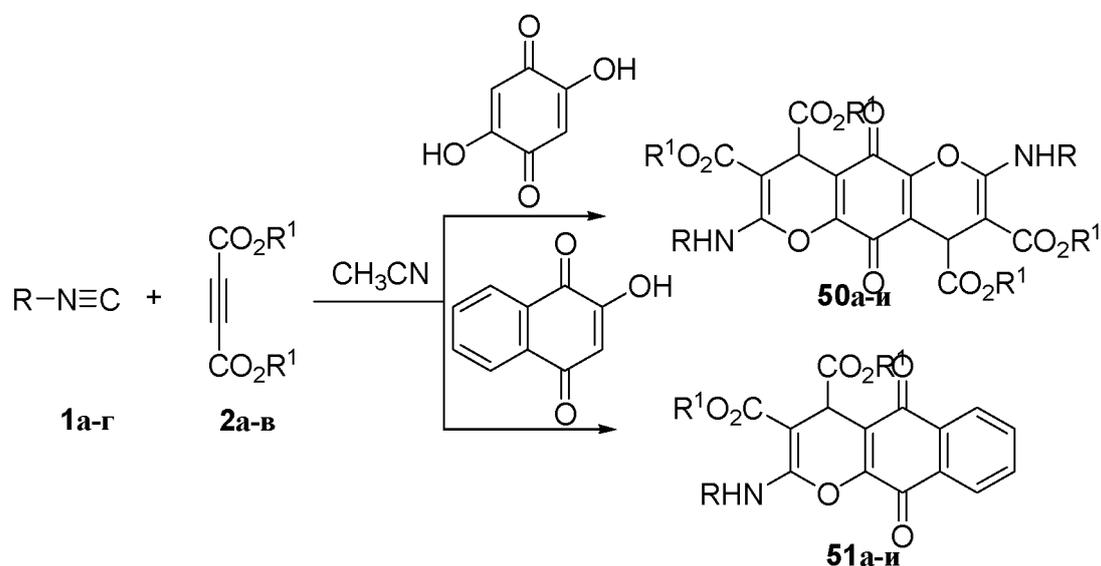
метоксibenзальдегида **45** образуется смесь из двух продуктов: 2-оксо-2*H*-хромены **46а,б** и 4*H*-хромены **47а-д**.



1, 46: R = *t*-Bu (а), Cy (б); **2:** R¹ = Me (а), Et (б); **47:** R = *t*-Bu, R¹ = Me (а); R = *t*-Bu, R¹ = Et (б); R = Cy, R¹ = Me (с); R = Cy, R¹ = Et (д).

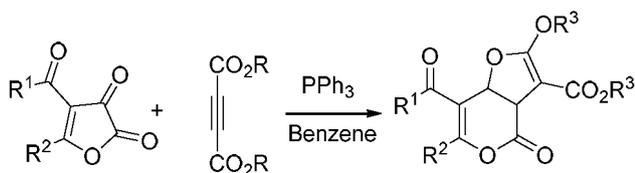
При взаимодействии алкил(арил)-изоцианидов **1a-г** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2a-в** в присутствии 2,5-дигидроксициклогекса-2,5-диен-1,4-диона **48** либо 2-гидроксинафталин-

1,4-диона **49** образуются бис-4*H*-хромены **50a-и** или 4*H*-бензо[*b*]хромены-3,4-дикарбоновой кислоты **51a-и**. Реакция проходила при комнатной температуре [49].



1: R = *t*-Bu (а), Cy (б), 2,6-(Me)₂C₆H₃(в), 1,1,3,3-Me₄Bu (г); **2:** R¹ = Me (а), Et (б), *t*-Bu (в); **49, 50:** R = *t*-Bu, R¹ = Me (а); R = *t*-Bu, R¹ = Et (б); R = *t*-Bu, R¹ = *t*-Bu (с); R = Cy, R¹ = *t*-Bu (д); R = 2,6-(Me)₂C₆H₃, R¹ = Cy (е); R = 2,6-(Me)₂C₆H₃, R¹ = *t*-Bu (ж); R = 1,1,3,3-Me₄Bu, R¹ = *t*-Bu (з); R = 1,1,3,3-Me₄Bu, R¹ = Me (и)

Фуран-2,3-дионы **52a-г** могут вступать в реакции с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2a-б** в присутствии трифенилфосфина с образованием соединений **53a-д**. Реакция проходит в бензоле в течении 25 минут. Выход продуктов составил 33–51 % [50].

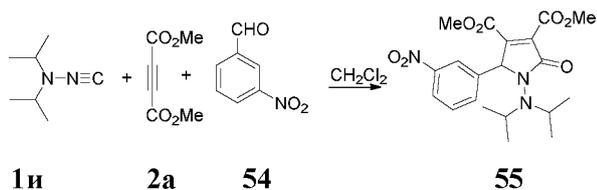
**52a-г****2a-б****53a-д**

2: R³=Me (а), Et (б); **52:** R¹=4-MeO-C₆H₄ (а), 4-Me-C₆H₄ (б), 3,4-(MeO)₂-C₆H₃ (в), EtO (г); R²=4-MeO-C₆H₄ (а), 4-Me-C₆H₄ (б), 3,4-(MeO)₂-C₆H₃ (в), Ph (г); **53:** R¹=4-MeO-C₆H₄, R¹=4-Me-C₆H₄, R³=Me (а); R¹=3,4-(MeO)₂-C₆H₄, R¹=4-Me-C₆H₄, R³=Et (б); R¹=3,4-(MeO)₂-C₆H₄, R¹=4-Me-C₆H₄, R³=Me (в); R¹=4-MeO-C₆H₄, R¹=4-Me-C₆H₄, R³=Et (г); R¹=4-MeO-C₆H₄, R¹=4-MeO-C₆H₄, R³=Et (д)

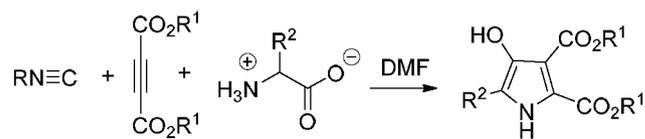
Синтез замещенных пирролов

Реакции мультикомпонентного синтеза – простой способ получить функционизированные пирролы – важный класс гетероциклических соединений.

В результате реакции диизопропиламиноизоцианида **1и** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **2а** в присутствии 3-нитробенальдегида **54** был получен 2-аминопироллин-2-он **55**. [51].

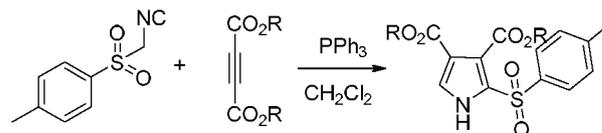
**1и****2а****54****55**

При взаимодействии циклогексилизоцианида **1б** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-в** в присутствии соединения **56 а,б** был выделены эфиры 4-гидрокси-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоновой кислоты **57а-в**. Реакция проходила в безводном диметилформамиде в течение 24 часов при комнатной температуре. Выходы продуктов составили 70–80 % [52].

**16****2a-в****56 а,б****57a-в**

1: R=Cy (б); **2:** R¹= Me (а), Et (б), t-Bu (в); **56:** R²= Me (а), Et (б); **57:** R=Cy, R¹= Me, R²= Me (а); R=Cy, R¹= Et, R²= Me (б); R=Cy, R¹= Et, R²= Et (в)

В результате реакции тозилметилизоцианида **58** с диалкиловыми эфирами ацетилендикарбоновых кислот **2а-г** в присутствии трифенилфосфина авторами статьи были выделены замещенные пироллы **59а-г**. Реакция проходила в дихлорметане при комнатной температуре, выходы продуктов составили 50–90 % [53].

**58****2 а-г****59а-г**

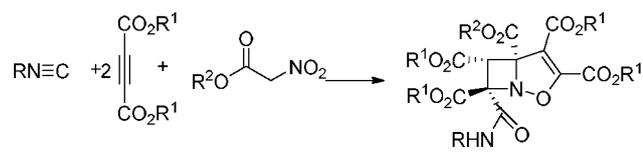
2, 59: R= Me (а), Et (б), t-Bu (в), i-Pr (г)

Другие реакции

По мимо всех выше описанных реакций, изоцианиды совместно с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот способны вступать в реакции с разнообразными соединениями, с образованием соответствующих линейных и циклических структур.

Так в результате взаимодействия эфиров диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-в** с 2-алкилнитроэтанойтом **60а-б** в присутствии алкилизотиоцианидов **1а,г** были выделены соединения **61а-г** – эфиры пентаалкил 7-[(алкиламино)-карбонил]-2-окса-1-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ен-3-,4,5,6,7

пентакарбоновой кислоты. Выходы продуктов составили порядка 80–90 % [54].

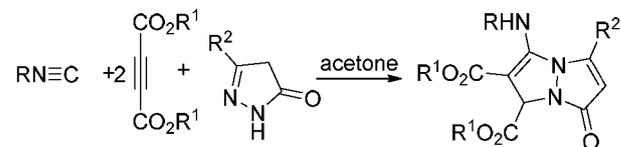


1а,г 2а-в 60а-б 61а-г

1: R=*t*-Bu (а), (г); **2:** R¹= Me (а), Et (б), *t*-Bu (в); **60:** R²= Me (а), Et (б); **61:** R=*t*-Bu, R¹= Me, R²= Me (а); R=1,1,3,3-Ме₄Bu, R¹=Et, R²= Et (б); R=*t*-Bu, R¹= *t*-Bu, R²= Et (в); R=*t*-Bu, R¹= Et, R²= Me (г)

При взаимодействии алкилизотиоцианидов **1а-б** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-б** в присутствии 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов **62а-б** в соотношении 1:1:1, удалось выделить замещенные 7-оксо-1*H*,7*H*-

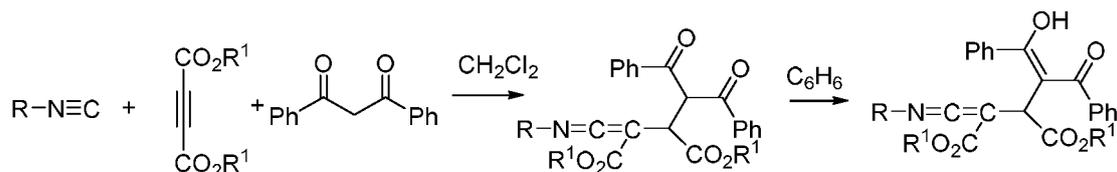
пиразоло[1,2-а]пиразолы **63а-в** с выходами порядка 69–81 % [55].



1а-б 2а-б 62а-б 63а-в

1: R=*t*-Bu (а), Cy (б); **2:** R¹= Me (а), Et (б); **62:** R²= Me (а), Ph (б); **63:** R=*t*-Bu, R¹= Me, R²= Me (а); R=Cy, R¹= Et, R²= Me (б); R=*t*-Bu, R¹= Et, R²= Et (в)

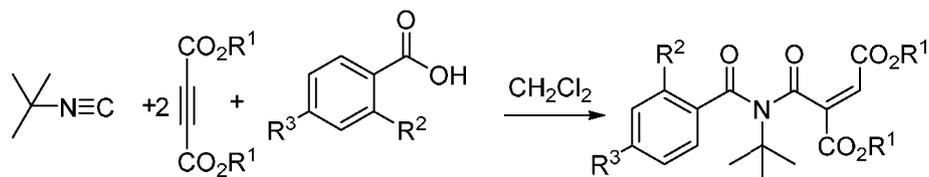
В результате реакции алкилизотиоцианидов **1а-б** с эфирами диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-в** в присутствии 1,3-дифенилпропан-1,3-диона **64** были выделены кетенимины **65а-г**, **66а-г** с довольно хорошими выходами [56].



1а-б 2а-в 64 65а-г 66 а-г

1: R=*t*-Bu (а), Cy (б); **2:** R¹= Me (а), Et (б), *t*-Bu (в); **65,66:** R=*t*-Bu, R¹= Me (а); R=*t*-Bu, R¹= Et (б);); R=*t*-Bu, R¹= Bu (в); R=Cy, R¹= Bu (г)

Трехкомпонентный синтез на основе изотиоцианидов может протекать так же в присутствии ароматических карбоновых кислот **67а-б**, помимо кислоты в реакцию вступает также *трет*-бутилизоцианид **1а** и

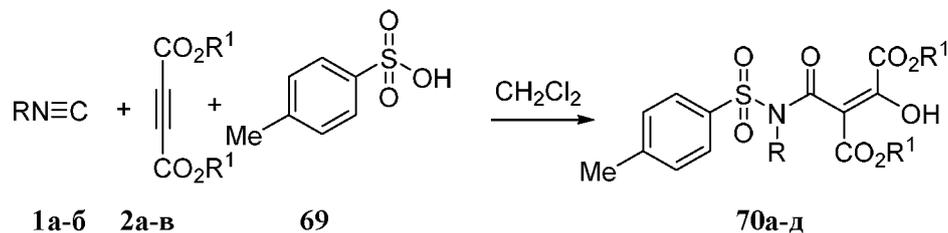


1а 2а-г 67а-б 68а-з

2: R¹=Me (а), Et (б), *t*-Bu (в), *i*-Pr (г); **67:** R²=H (а), OCOMe (б); R³=H (а), NO₂ (б); **68:** R¹=Me, R²=H, R³=H (а); R=*t*-Bu, R¹=Et, R²=H, R³=H (б); R¹=*i*-Pr, R²=H, R³=H (в); R¹=Et, R²=H, R³=H (г); R¹=Et, R²=H, R³=H (д); R¹=Et, R²=H, R³= NO₂ (е); R¹=Et, R²= OCOMe, R³= NO₂ (ж); R¹= *t*-Bu, R²= OCOMe, R³= NO₂ (з)

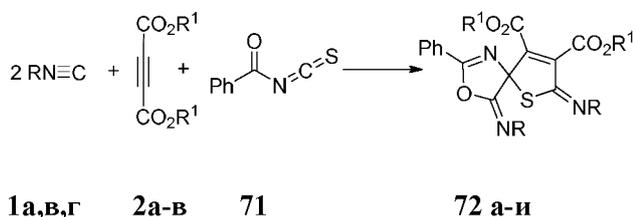
эфиры диалкил ацетилендикарбоновых кислот **2а-г** и образуются производные диалкил (*E*)-2-{{бензоил(*трет*-бутил)амино]карбонил}-2-бутендиоата **68а-з** [57].

Помимо ароматических карбоновых кислот, данный тип реакций может протекать и в присутствии ароматических сульфокислот. Реакция между алкилизотиоцианидом **1а-б** с



1: R=*t*-Bu (а), Cy (б); **2**: R¹=Me (а), Et (б), *t*-Bu (в); **70**: R=Cy, R¹=Me (а); R=*t*-Bu, R¹=Me (б); R=*t*-Bu, R¹=Et (в); R=, R¹=*t*-Bu (д)

Отмечено, что алкил(арил)изоцианиды **1а,в,г** реагируют с бензоилизотиоцианатом **71** в присутствии эфиров диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-в** или дибензоилацетилена с получением замещенных бис[алкил(арил)имино]-2-фенил-1-аза-спиро[4.4]нона-1,8-диен-8,9-дикарбоновых кислот **72а-и** [59].

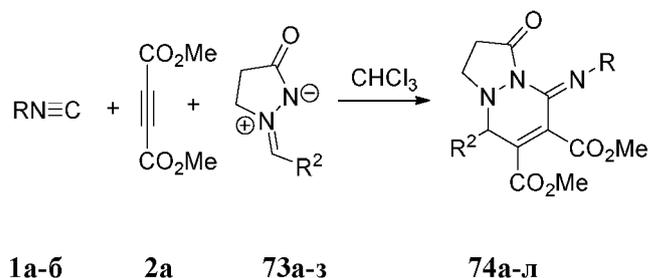


1: R=*t*-Bu (а), 2,6-(Me)₂C₆H₃(в), 1,3,3-Me₄Bu (г); **2**: R¹= Me (а), Et (б), (в); **72**: R=*t*-Bu, R¹= Me (а); R=*t*-Bu, R¹= Et (б); R=*t*-Bu, R¹= *i*-Pr (в); R=2,6-(Me)₂C₆H₃, R¹= Me (г); R=2,6-(Me)₂C₆H₃, R¹= Et (д); R=2,6-(Me)₂C₆H₃, R¹= *i*-Pr (е); R=1,3,3-Me₄Bu, R¹= Me (ж); R=1,3,3-Me₄Bu, R¹= Et (з); R=1,3,3-Me₄Bu, R¹= *i*-Pr (и)

Недавно было обнаружено, что цвтерионные интермедиаты, полученные от алкилизотиоцианидов и эфиров диалкилацетилендикарбоновых кислот, могут вступать в реакцию с 1,3-диполярофилами. Благодаря этому был найден новый и удобный способ синтеза 5-имино-2,3,5,8-тетрагидро-

алкиловыми эфирами ацетилендикарбоновой кислоты **2 а-в** в присутствии *p*-метилбензолсульфокислоты **69** приводит к продукту **70 а-д** [58].

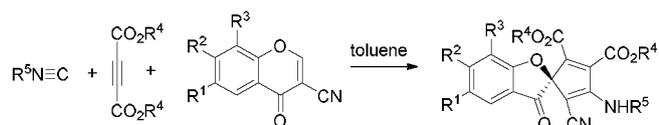
пиразолло[1,2-а]пиридазин-1-онов и пиразоло[1,2-а]пиридазиновых систем. Соединения **74а-л** были получены по реакции между алкилизотиоцианидами **1а-б** с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **2а** и 1,3-диполярофилами **73а-з**. Реакция проходила в хлороформе в течение 12 часов [60].



1: R=*t*-Bu (а), Cy (б); **73**: R²= Ph (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-O₂NC₆H₄ (г), 3-ClC₆H₄ (д), 3-BrC₆H₄ (е), 4-MeC₆H₄ (ж), 4-MeOC₆H₄ (з); **74**: R=*t*-Bu, R²= Ph (а); R=*t*-Bu, R²=4-ClC₆H₄ (б); R=*t*-Bu, R²=4-BrC₆H₄ (в); R=*t*-Bu, R²=4-O₂NC₆H₄ (г); R=*t*-Bu, R²=3-ClC₆H₄ (д); R=*t*-Bu, R²=3-BrC₆H₄ (е); R=*t*-Bu, R²=4-MeC₆H₄ (ж); R=Cy, R²=4-MeOC₆H₄ (з); R=*t*-Bu, R²=4-MeOC₆H₄ (и); R=Cy, R²=4-MeOC₆H₄ (к); R=Cy, R²=3-ClC₆H₄ (л)

Алкилизотиоцианиды **1а-б** могут вступать в реакции с замещенными 3-цианохроменами **75** в присутствии эфиров диалкилацетилендикарбоновых кислот **2а-б** и образуются

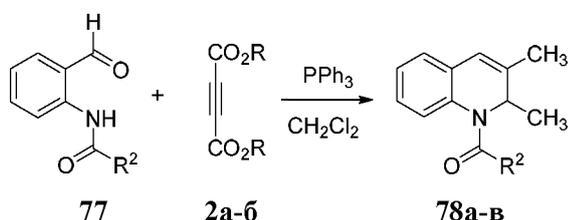
замещенные спирибензофураноциклопентадиены **76а-в** [61].



1а-б **2а-б** **75а-в** **76 а-в**

1: R⁵=*t*-Bu (а), Cy (б); **2:** R⁴= Me (а), Et (б); **75:** R¹=H (а), Me (б), Cl (в); R²= H (а), Me (б); R³=H (а), Cl (в); **76:** R¹=H, R²= H, R³=H, R⁴= Me, R⁵=*t*-Bu (а); R¹=H, R²= H, R³=H, R⁴= Me, R⁵=Cy (б); R¹=Me, R²= Me, R³=H, R⁴= Me, R⁵=*t*-Bu (в); R¹=Me, R²= Cl, R³=Cl, R⁴= Me, R⁵=*t*-Bu (г); R¹=Cl, R²= Cl, R³=H, R⁴= Me, R⁵=Cy (д)

При взаимодействии 2'-формилацетанилида **77** с диалкиловыми эфирами ацетилендикарбоновых кислот **2а-б** в присутствии трифенилфосфина образуются диалкиловые эфиры 1,2-дигидрохиолин-2,3-дикарбоновых кислот **78а-в** [62].



1: R= Me (а), Et (б), *t*-Bu (в); **2:** R²= Me (а), Ph (б); **78:** R= Me, R²= Me (а); R= Et, R²= Ph (б); R= Me, R²= Ph (в)

Заключение

Таким образом, МКР в настоящее время – отдельное направление исследования, открывающее доступ к разнообразным гетероциклическим структурам, в том числе обладающим полезными свойствами. Важное место в этом классе реакций занимает трехкомпонентный синтез на основе эфиров ацетилендикарбоновой кислоты, карбонильных соединений и различных нуклеофилов (изоцианиды, трифенилфосфин).

Как видно из обзора, образование тех или иных соединений зависит от характера нуклеофила; реакции, как правило, протекают быстро, они атомэкономичные, просты по исполнению; а варьированием заместителей можно создать большие библиотеки органических соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ-17-43-590653.

Библиографический список

1. Dömling A., Ugi I. Multicomponent Reactions with Isocyanides / *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.*, 2000. Vol.18. № 39. P.3168–3210.
2. Winterfeldt E., Schumann D., Dillinger H. J. Struktur und Reaction des 2:1-Adduktes aus Acetylendicarboxyester und Isonitrilen / *Chem. Ber.*, 1969. №102. P. 1656–1664.
3. Yavari I., Nasiri F., Moradi L., Djahaniani H. A simple approach to the synthesis of dialkyl 5-*tert*-butylamino-[2,2']bifuranyl-3,4-dicarboxylates / *Tetrahedron Lett.*, 2004. № 45. P. 7099–7101.
4. Mosslemine M. H., Anary-Abbasinejad M., Anaraki-Ardakani H. Reaction between Isocyanides, Dialkyl Acetylenedicarboxylates and 2-Hydroxy-1-aryl-2-(arylamino)ethanones: One-Pot Synthesis of Highly Functionalized 2-Aminofurans / *Synlett*, 2009. № 16. P. 2676–2678.
5. Alizadeh A., Rostamnia S., Hu M. L. A Novel Four-Component Reaction for the Synthesis of 2,5-Diaminofuran Derivatives / *Synlett*, 2006. № 10. P. 1592–1594.
6. Alizadeh A., Oskueyan Q., Rostamnia S. Synthesis of Nicotinamide and Isonicotinamide Derivatives via

- Multicomponent Reaction of Alkyl Isocyanides and Acetylenic Compounds in the Presence of Nicotinic or Isonicotinic Acid / *Synthesis*, 2007. № 17. P. 2637–2640.
7. *Hazeri N., Maghsoodlou M. T., Habibi-Khorassani S. M., Marandi G., Khandan-Barani K., Ziyaadini M., Aminkhani A.* Synthesis of novel 2-pyridyl- substituted 2,5-dihydro-2-imino- and 2-amino- furan derivatives via a three component condensation of alkyl isocyanides and acetylenic esters with di-(2-pyridyl) ketone or 2-pyridinecarboxaldehyde / *Arkivoc*, 2007. P.173-179.
 8. *Alizadeh A., Oskueyan Q., Rostamnia S., Ghanbari-Niaki A., Mohebbi A. R.* Synthesis of Bis(aminofuryl)bicinchoninic Amides by a One-Pot Three-Component Reaction of Isocyanides, Acetylenic Esters, and Bicinchoninic Acid / *Synthesis*, 2008. №18. P. 2929-2932.
 9. *Terzidis M. A., Stephanidou-Stephanatou J., Tsoleridis C. A.* One-Pot Synthesis of Chromenylfurandicarboxylates and Cyclopenta[b]chromenedicarboxylates Involving Zwitterionic Intermediates. A DFT Investigation on the Regioselectivity of the Reaction/*J. Org. Chem.*, 2010. №75. P. 1948-1955.
 10. *Yavari I., Mokhtarporoyani-Sanandaj A., Moradi L., Mirzaei A.* Reaction of benzoyl chlorides with Huisgen's zwitterions: synthesis of functionalized 2,5-dihydro-1*H*-pyrroles and tetrasubstituted furans / *Tetrahedron*, 2008. №64. P. 5221-5225.
 11. *Vijay N., J.Somarajan N, Vinod A. U., P. Rath N.* Triphenylphosphine promoted addition of dimethyl acetylenedicarboxylate to 1,2-benzoquinones: facile synthesis of novel γ -spirolactones / *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1997 №1. P. 3129-3130.
 12. *Esmaili A. A., Nasseri M. A., Vesalipoor H., Bijanzadeh H. R.* Triphenylphosphine promoted addition of acetylenic esters to benzofuran-2,3-dione: one-pot synthesis of Novel γ -Spirolactones / *ARKIVOC*, 2008 P. 343-349.
 13. *Maghsoodlou M. T., Hazeri N., Habibi-Khorassani S. M., Ziyaadini M., Marandi G., Khandan-Barani K., Ebrahimi P., Gharati F. R., Sobolev A., Makha M.* Diastereoselective Synthesis of γ -Dispiroiminolactone Bearing Naphthalene or Bipyridine Pendant Groups / *J. Het. Chem.*, 2009. №46. P. 843-848.
 14. *Maghsoodlou M. T., Hazeri N., Habibi-Khorassani S. M., Marandi G., Nassiri M.* 1,8-Diazafloren-9-one with Alkyl and Aryl Isocyanides in the Presence of Acetylenic Esters: A Facile Synthesis of γ -Spiroiminolactones / *J. Het. Chem.*, 2006. Vol.43. P.481-484.
 15. *Esmaeile A. A., Darbanian M.* Reaction Between alkyl isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of *N*-alkyl isatins: convenient synthesis of γ -spiroiminolactones / *Tetrahedron*, 2003. №59. P. 5545-5548.
 16. *Maghsoodlou M. T., Hazeri N., Habibi-Khorasani S. M., Heydrari R., Marandi G., Nassiri M.* Reaction of Alkyl and Aryl Isocyanides with Floren-9-ones in the Presence of Acetylenic Esters: Preparation of γ -Spiroiminolactones / *Synth. Commun.*, 2005. №35. P. 2569-2574.
 17. *Ghadari R., Hajjishaabanha F., Mahyari M., Shaabani A., Khavasi H. R.* An unexpected route toward the synthesis of spiro-

- benzo[b]acridine-furan derivatives / *Tetrahedron Lett.*, 2012. №53. P. 4018-4021.
18. *Aziian J., Karimi A. R., Mohammadi A. A., Mohammadizadeh M. R.* Three component synthesis of some γ -Spiroiminolactones under microwave-assisted solvent-free conditions / *Heterocycl.*, 2004. Vol. 63. №10. P. 2225-2229.
19. *Maghsoodlou M. T., Habibi-Khorassani S. M., Hazeri N., Heydari R., Marandi G., Nassiri M.* The new γ -spiroiminolactone synthesis by reaction between alkyl or aryl isocyanides and 1,10-phenanthroline-5,6-dione in the presence of acetylenic esters / *J. Chem. Res.*, 2006. P.220-222.
20. *Aziian J., Karimi A. R., Mohammadi A. A.* Synthesis of some novel γ -spiroiminolactones from reaction of cyclohexyl isocyanide and dialkyl acetylene dicarboxylates with 1-benzylisatin and tryptanthrine / *Synth. Commun.*, 2003. Vol. 33. №3. P. 387-391.
21. *Nair V., Vinod A. U., Nair J. S., Sreekanth A. R., Rath N. P.* The reaction of cyclohexyl isocyanide and dimethyl acetylenedicarboxylate with *o*- and *p*-quinones: a novel synthesis of iminolactones / *Tetrahedron Lett.*, 2000. №41. P. 6675-6679.
22. *Esmaeili A. A., Vesalipoor H.* Reaction of Isocyanides, Diakyl Acetylenedicarboxylates, and α -KetoLactones: Unexpected Participation of an Esters Carbonyl Group in the Isocyanide-Based Three-Component Reaction / *Synthesis*, 2009. №10. P.1635-1638.
23. *Azizian J., Karimi A. R., Mohammadi A. A.* Synthesis of Some Novel γ -Spiroiminolactones from Reaction of Cyclohexyl Isocyanide and Dialkyl Acetylene Dicarboxylates with 1-Benzylisatin and Tryptanthrine / *Synth. Commun.*, 2003. Vol. 33. №3. P. 387-391.
24. *Maghsoodlou M. T., Hazeri N., Habibi-Khorassani S. M., Marandi G., Nassiri M.* γ -Spiroiminolactones synthesis by reaction of acetylenic esters and dicarbonyl compounds in the presence of aryl isocyanide / *Synth. Commun.*, 2005. №35. P. 2771-2777.
25. *Hazeri N., Maghsoodlou M. T., Habibi-Khorassani S. M., Ziyaadini M., Marandi G., Khandan-Barani K., Bijanzadeh H. R.* γ -Dispiro-iminolactone synthesis by three component reaction between alkyl isocyanides and acetylenic esters with α -dicarbonyl compounds / *ARKIVOC*, 2007. №13. P. 34-40.
26. *Sarvary A., Shaabani S., Shaabani A., Ng S. W.* Synthesis of functionalized iminolactones via an isocyanide-based three-component reaction / *Tetrahedron*, 2011. №67. P. 3624-3630.
27. *Ramazani A., Rezaei A., Mahyari A. T., Rouhani M., Khoobi M.* Three-Component Reaction of an Isocyanide and a Dialkyl Acetylenedicarboxylate with a Phenacyl Halide in the Presence of Water: An Efficient Method for the One-Pot Synthesis of γ -Iminolactone Derivatives / *Helv. Chim. Acta*, 2010. Vol.93. P. 2033-2036.
28. *Esmaeili A. A., Zendegani H.* Three-component reactions involving zwitterionic intermediates for the construction of heterocyclic systems: one pot synthesis of highly functionalized γ -iminolactones / *Tetrahedron*, 2005. №61. P. 4031-4034.
29. *Yavari I., Sabbaghan M., Hossaini Z.* Efficient synthesis of functionalized 2,5-dihydrofurans and 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones by reaction of isocyanides with activated acetylenes in the

- presence of hexachloroacetone / *Monatsh. Chem.*, 2008. №139. P. 625-628.
30. *Hossaini Z., Hamadi H., Charati F. R., Khoobi M., Shaftee A.* Isocyanide-Based Three-Component Synthesis of Functionalized 5-Alkylimino-2,5-dihydrofuran-3,4-dicarboxylate and Their Conversion to Substituted Furanones / *J. Het. Chem.*, 2011. Vol.48. P.626-633.
31. *Asghari S., Khabbazi-Habibi A.* Reactivity of Various α -halo ketones in One-Pot Synthesis of γ -Iminolactones / *Synth. Commun.*, 2012. №42. P. 2894-2906.
32. *Shaabani A., Soleimani E., Sarvary A., Rezayan A. H.* A simple and efficient approach to the synthesis of 4*H*-furo[3,4-*b*]pyrans via a three-component reaction of isocyanides / *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008. №18. P. 3968-3970.
33. *Yavari I., Adib M., Sayahi M. H.* Reaction between isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of 3-methylcyclopentane-1,2,4-trione. One-Pot diastereoselective synthesis of tetrahydrocyclopenta[*b*]pyran derivatives / *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002. P. 2343-2346.
34. *Cao H., Zhong H., Lin Y., Yang L.* DABSO-catalyzed C-C bond formation reaction between electron-deficient alkynes and 1,3-dicarbonyl compounds / *Tetrahedron*, 2012. №68. P. 4042-4047.
35. *Kabiri R., Hazeri N., Habibi-Khorassani S. M., et al.* Synthesis, dynamic ^1H NMR and theoretical study of aryl-nitrogen single bond rotational energy barriers in highly functionalized 4*H*-chromenes / *ARKIVOC*, 2008. №17. P.12-19.
36. *Maghsoodlou M. T., Yavari I., Nassiri F., Djahaniani H., Razmjoo Z.* Reaction Between Alkyl Isocyanides and Cyclic 1,3-Diketones: A Convenient Synthesis of Functionalized 4*H*-Pyrans / *Monatsh. Chem.*, 2003. №134. P. 1585-1591.
37. *Yavari I., Sirouspour M., Souri S.* Three-component synthesis of functionalized 5-oxo-4,5-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrans / *Mol. Divers.*, 2006. №10. P. 265-270.
38. *Bayat M., Shiraz N. Z., Asayesh S. S.* One-Pot Synthesis of Functionalized Fused 4*H*-Pyran Systems / *J. Het. Chem.*, 2010. Vol.47. P.857-860.
39. *Teimouri M. B., Bazhrang R., Eslamimanesh V., Nouri A.* Reaction between isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of strong CH-acids: one-pot synthesis of highly functionalized annulated 4*H*-pyrans / *Tetrahedron*, 2006. №62. P. 3016-3020.
40. *Shaabani A., Sarvary A., Rezayan A. H., Keshipour S.* Synthesis of pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives via a multicomponent reaction of isocyanides / *Tetrahedron*, 2009. №65. P. 3492-3495.
41. *Yavari I., Esmaili A. A., Asghari S., Bijanzadeh H. R.* A New and Efficient One-pot Synthesis of Trialkyl 6-*tert*-Butylamino-2*H*-pyran-2-one-3,4,5-tricarboxylates / *J. Chem. Res.*, 1999. P.368-369.
42. *Асгару С., Заты М., Сафурпу С.* Хемоселективный синтез диалкиловых эфиров 2-(трет-бутиламино)-6-метил-5-трифторацетил-4*H*-пиран-3,4-дикарбоновой кислоты / *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2004. №8. С. 1695-1696.
43. *Azizian J., Ramazani A., Haji M.* Synthesis of Dialkyl 2-(Alkylamino)-4,9-dihydro-9-oxo-

- cyclohepta[b]pyran-3,4-dicarboxylates* / *Helv. Chim. Acta*, 2011. Vol.94. P. 371-374.
44. *Khalilzadeh M. A., Hossaini Z., Baradarani M. M., Hasannia A. A novel isocyanide-based three-component: a facile synthesis of substituted 2H-pyran-3,4-dicarboxylates* / *Tetrahedron*, 2010. №66. P. 8464-8467.
45. *Nair V., Menon R. S., Deepthi A., Devi B. R., Biju A. T. One-pot, four-component reaction of isocyanides, dimethyl acetylenedicarboxylate, and cyclobutene-1,2-diones: a synthesis of novel spiroheterocycles* / *Tetrahedron Lett.*, 2005. №46. P. 1337-1339.
46. *Nasiri F., Nazem F., Pourdavaie K. Chemo- and stereoselective reaction between alkyl isocyanides and dimethyl 1,3-acetonedicarboxylate in the presence of acetylenic esters* / *Mol. Divers.*, 2007. №11. P. 101-105.
47. *Baharfar R., Vahdat S. M., Ahmadian M., Taghizadeh M. J. An efficient multicomponent transformation of alkyl isocyanides, dialkyl acetylenedicarboxylates, and 2,4-dihydroxybenzophenones or 2,4-dihydroxyacetophenones into 2-amino-4H-chromene derivatives* / *Monatsh. Chem.*, 2010. №141. P. 213-218.
48. *Yavari I., Djahanian H., Nasiri F. Synthesis of Coumarines and 4H-Chromenes through the Reaction of tert-Butyl Isocyanide and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in Presence of 2-Hydroxybenzaldehydes* / *Synthesis*, 2004. №5. P. 679-682.
49. *Shaabani A., Ghadari R., Sarvary A., Rezayan A. H. Synthesis of Highly Functionalized Bis(4H-chromene) and 4H-Benzo[g]chromene Derivatives via an Isocyanide-Based Pseudo-Five-Component Reaction* / *J. Org. Chem.*, 2009. Vol.74. №11. P. 4372-4374.
50. *Nair V., Mathen J. S., Viji S., et. al. Diisopropylaminoisocyanide and DMAD in multiple component reactions (MCRs): novel synthesis of substituted 1-amino-3-pyrrolin-2-ones by reaction with aldehydes and dicarbonyl compounds* / *Tetrahedron*, 2002. №58. P. 8113-8118.
51. *Koca I., Yildirim I., Sahin E. Multicomponent Reactions of Furan-2,3-diones: Synthesis and Characterizations of Furo[3,2-c]pyran-4-ones* / *Helvetica Chimica Acta*, 2010. Vol. 93. P. 1336-1343.
52. *Alizadeh A., Hosseinpour R., Rostamnia S. Synthesis of 4-hydroxy-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylic acid derivatives: unusual coupling of acetylenic esters and α -amino acids in the presence of cyclohexyl isocyanide or N,N-dicyclohexylcarbodiimide* / *Synthesis*, 2008. P. 2462-2466.
53. *Yavari I., Moradi L. One-Pot Synthesis of Pentaalkyl 7-[(Alkylamino)carbonyl]-2-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-ene-3,4,5,6,7-pentacarboxylate* / *Helv. Chim. Acta*, 2006. Vol.89. P. 1942-1946.
54. *Alizadeh A., Masrouri H., Rostamnia S., Movahedi F. One-Step Synthesis of Dialkyl 2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrole-3,4-dicarboxylates by Reaction of Acetylenedicarboxylates with "Tosylmethyl Isocyanide" (TsMIC) and Triphenylphosphine* / *Helv. Chim. Acta*, 2006. Vol.89. P. 923-926.
55. *Adib M., Sayahi M. H., Aghaaliakbari B., Bijanzadeh H. R. Reaction between isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of 2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-ones. One-Pot synthesis of highly functionalized 7-oxo-1H,7H-pyrazolo[1,2-a]-pyrazoles* / *Tetrahedron*, 2005. №61. P. 3963-3966.

56. Yavari I., Davar-Panah M., Heydari M., et. al. Facile Route to Highly Functionalized Ketene-imines / *Monatsh. Chem.*, 1996. №127. P. 963-966.
57. Alizadeh A., Rostamnia S., Zhu L. G. Reaction between *tert*-butyl isocyanide, dialkyl acetylenedicarboxylates, and aromatic carboxylic acids: an efficient method for the synthesis of dialkyl (E)-2-[(benzoyl(*tert*-butyl)amino)carbonyl]-2-butenedioate derivatives / *Tetrahedron*, 2006. №62. P. 5641-5644.
58. Alizadeh A., Rostamnia S., Esmaili A. A. Synthesis of Functionalized Sulfonamides via Multicomponent Reaction of Alkyl Isocyanide and Dialkyl Acetylenedicarboxylate with 4-Methylbenzenesulfonic Acid Monohydrate / *Synthesis*, 2007. №5. P. 709-712.
59. Yavari I., Djahaniani H. One-step synthesis of substituted 4,7-bis[alkyl(aryl)imino]-3-oxa-6-thia-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dienes / *Tetrahedron Lett.*, 2005. №46. P. 7491-7493.
60. Fan M. J., Xie Y. X., Wu L. Y., et. al. One-Pot, Three-Component Synthesis of 5-Imino-2,3,5,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-1-one Derivatives / *Synthesis*, 2009. №10. P. 1689-1693.
61. Zarganes-Tzitzikas T., Terzidis M. A., Stephanidou-Stephanatou J., et. al. One-Pot Synthesis of Functionalized Spirobenzofuranones via MCR involving 3-Cyanochromones / *J. Org. Chem.*, 2011. Vol.76. P. 9008-9014.
62. Yavari I., Ramazani A., Esmaili A. A. One-step Synthesis of Dialkyl 1,2-Dihydroquinoline-2,3-dicarboxylates. A Vinyltriphenylphosphonium Salt Mediated Intramolecular Wittig Reaction / *J. Chem. Research.*, 1997. P. 208-209.

References

1. Dömling, A., Ugi, I. (2000), "Multicomponent Reactions with Isocyanides", *Angewandte Chemie Internat. Ed. Eng.*, Vol.18, no. 39, pp.3168-3210.
2. Winterfeldt, E., Schumann, D., Dillinger, H. J. (1969), "Struktur und Reaction des 2:1-Adduktes aus Acetylendicarbonester und Isocyanid", *Chem. Ber.*, no. 102, pp. 1656-1664.
3. Yavari, I., Nasiri, F., Moradi, L., Djahaniani, H. (2004), "A Simple approach to the synthesis of dialkyl 5-*tert*-butylamino-[2,2']bifuranyl-3,4-dicarboxylates", *Tetrahedron Lett.*, no. 45, pp. 7099-7101.
4. Mosslemin, M. H., Anary-Abbasinejad, M., Anaraki-Ardakan, H. (2009), "Reaction between Isocyanides, Dialkyl Acetylenedicarboxylates and 2-Hydroxy-1-aryl-2-(arylamino)ethanones: One-Pot Synthesis of Highly Functionalized 2-Aminofurans", *Synlett*, no. 16, pp. 2676-2678.
5. Alizadeh, A., Rostamnia, S., Hu M. L. (2006), "A Novel Four-Component Reaction for the Synthesis of 2,5-Diaminofuran Derivatives", *Synlett*, no. 10, pp. 1592-1594.
6. Alizadeh, A., Oskueyan Q., Rostamnia, S. (2007), "Synthesis of Nicotinamide and Isonicotinamide Derivatives via Multicomponent Reaction of Alkyl Isocyanides and Acetylenic Compounds in the Presence of Nicotinic or Isonicotinic Acid", *Synthesis*, no. 17, pp. 2637-2640.
7. Hazeri, N., Maghsoodlou M. T., Habibi-Khorassani, S. M., Marandi G., Khandan-Barani, K., Ziyaadini, M., Aminkhani, A. (2007), "Synthesis of novel 2-pyridyl-substituted 2,5-dihydro-2-imino- and 2-amino-

- furan derivatives via a three component condensation of alkyl isocyanides and acetylenic esters with di-(2-pyridyl) ketone or 2-pyridinecarboxaldehyde”, *ARKIVOC*, pp.173-179.
8. Alizadeh, A., Oskueyan Q., Rostamnia, S., Ghanbari-Niaki, A., Mohebbi A. R. (2008), “Synthesis of Bis(aminofuryl)bicinchoninic Amides by a One-Pot Three-Component Reaction of Isocyanides, Acetylenic Esters, and Bicinchoninic Acid”, *Synthesis*, no. 18, pp. 2929-2932.
 9. Terzidis, M. A., Stephanidou-Stephanatou, J., Tsoleridis, C. A. (2010), “One-Pot Synthesis of Chromenylfurandicarboxylates and Cyclopenta[b]chromenedicarboxylates Involving Zwitterionic Intermediates. A DFT Investigation on the Regioselectivity of the Reaction”, *J. Org. Chem.*, no 75, pp. 1948-1955.
 10. Yavari, I., Mokhtarporiyani-Sanandaj, A., Moradi, L., Mirzaei, A. (2008), “Reaction of benzoyl chlorides with Huisgen’s zwitterions: synthesis of functionalized 2,5-dihydro-1H-pyrroles and tetrasubstituted furans”, *Tetrahedron*, no. 64, pp. 5221-5225.
 11. Vijay, N., J.Somarajan N, Vinod, A. U., P. Rath, N. (1997), “Triphenylphosphine promoted addition of dimethyl acetylenedicarboxylate to 1,2-benzoquinones: facile synthesis of novel γ -spirolactones”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, no. №1, pp. 3129-3130.
 12. Esmaili, A. A., Nasserri, M. A., Vesalipoor, H., Bijanzadeh, H. R. (2008), “Triphenylphosphine promoted addition of acetylenic esters to benzofuran-2,3-dione: one-pot synthesis of Novel γ -Spirolactones”, *ARKIVOC*, pp. 343-349.
 13. Maghsoodlou, M. T., Hazeri, N., Habibi-Khorassani, S. M., et al. (2009), “Diastereoselective Synthesis of γ -Dispiroiminolactone Bearing Naphthalene or Bipyridine Pendant Groups”, *J. Het. Chem.*, no. 46, pp. 843-848.
 14. Maghsoodlou, M. T., Hazeri, N., Habibi-Khorassani, S. M., Marandi, G., Nassiri, M. (2006), “1,8-Diazafloren-9-one with Alkyl and Aryl Isocyanides in the Presence of Acetylenic Esters: A Facile Synthesis of γ -Spiroiminolactones”, *J. Het. Chem.*, vol.43, pp.481-484.
 15. Esmacile, A. A., Darbanian, M. (2003), “Reaction between alkyl isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of N-alkyl isatins: convenient synthesis of γ -spiro-iminolactones”, *Tetrahedron*, no. 59, pp. 5545-5548.
 16. Maghsoodlou, M. T., Hazeri, N., Habibi-Khorassani, S. M., Heydrari, R., Marandi, G., Nassiri, M. (2005), “Reaction of Alkyl and Aryl Isocyanides with Floren-9-ones in the Presence of Acetylenic Esters: Preparation of γ -Spiroiminolactones”, *Synth. Commun.*, no 35, pp. 2569-2574.
 17. Ghadari, R., Hajishaabaha, F., Mahyari, M., Shaabani, A., Khavasi, H. R. (2012), “An unexpected route toward the synthesis of spiro-benzo[b]acridine-furan derivatives”, *Tetrahedron Lett.*, no. 53, pp. 4018-4021.
 18. Aziiian, J., Karimi, A. R., Mohammadi, A. A., Mohammadizadeh, M. R. (2004), “Three component synthesis of some γ -Spiroiminolactones under microwave-assisted solvent-free conditions”, *Heterocyclic*, vol. 63, no. 10, pp. 2225-2229.
 19. Maghsoodlou, M. T., Habibi-Khorassani, S. M., Hazeri, N., Heydari, R., Marandi, G.,

- Nassiri, M. (2006), The new γ -spiroiminolactone synthesis by reaction between alkyl or aryl isocyanides and 1,10-phenanthroline-5,6-dione in the presence of acetylenic esters, *J. Chem. Res.*, pp.220-222.
20. Azizian, J., Karimi, A. R., Mohammadi, A. A. (2003), "Synthesis of some novel γ -spiroiminolactones from reaction of cyclohexyl isocyanide and dialkyl acetylene dicarboxylates with 1-benzylisatin and tryptanthrine", *Synth. Commun.*, vol. 33, no. 3, pp. 387-391.
21. Nair, V., Vinod, A. U., Nair, J. S., Sreekanth, A. R., Rath, N. P. (2000), "The reaction of cyclohexyl isocyanide and dimethyl acetylenedicarboxylate with *o*- and *p*-quinones: a novel synthesis of iminolactones", *Tetrahedron Lett.*, no. 41, pp. 6675-6679.
22. Esmacili, A. A., Vesalipoor, H. (2009), "Reaction of Isocyanides, Dialkyl Acetylenedicarboxylates, and α -KetoLactones: Unexpected Participation of an Esters Carbonyl Group in the Isocyanide-Based Three-Component Reaction", *Synthesis*, no. 10, pp.1635-1638.
23. Azizian, J., Karimi, A. R., Mohammadi, A. A. (2003), "Synthesis of Some Novel γ -Spiroiminolactones from Reaction of Cyclohexyl Isocyanide and Dialkyl Acetylene Dicarboxylates with 1-Benzylisatin and Tryptanthrine", *Synth. Commun.*, vol. 33, no. 3, pp. 387-391.
24. Maghsoodlou, M. T., Hazeri, N., Habibi-Khorassani, S. M., Marandi, G., Nassiri, M. (2005), " γ -Spiroiminolactones synthesis by reaction of acetylenic esters and dicarbonyl compounds in the presence of aryl isocyanide", *Synth. Commun.*, no. 35, pp. 2771-2777.
25. Hazeri, N., Maghsoodlou, M. T., Habibi-Khorassani, S. M., Ziyaadini, M., Marandi, G., Khandan-Barani, K., Bijanzadeh, H. R. (2007), " γ -Dispiroiminolactone synthesis by three component reaction between alkyl isocyanides and acetylenic esters with α -dicarbonyl compounds", *ARKIVOC*, no. 13, pp. 34-40.
26. Sarvary, A., Shaabani, S., Shaabani, A., Ng S. W. (2011), "Synthesis of functionalized iminolactones via an isocyanide-based three-component reaction", *Tetrahedron*, no. 67, pp. 3624-3630.
27. Ramazani, A., Rezaei, A., Mahyari, A. T., Rouhani, M., Khoobi, M. (2010), "Three-Component Reaction of an Isocyanide and a Dialkyl Acetylenedicarboxylate with a Phenacyl Halide in the Presence of Water: An Efficient Method for the One-Pot Synthesis of γ -Iminolactone Derivatives", *Helvetica Chimica Acta*, vol.93, pp. 2033-2036.
28. Esmacili, A. A., Zendegani, H. (2005), "Three-component reactions involving zwitterionic intermediates for the construction of heterocyclic systems: one pot synthesis of highly functionalized γ -iminolactones", *Tetrahedron*, no. 61, pp. 4031-4034.
29. Yavari, I., Sabbaghan, M., Hossaini, Z. (2008), "Efficient synthesis of functionalized 2,5-dihydrofurans and 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones by reaction of isocyanides with activated acetylenes in the presence of hexachloroacetone", *Monatsh. Chem.*, no. 139, pp. 625-628.
30. Hossaini, Z., Hamadi, H., Charati, F. R., Khoobi, M., Shaftee, A. (2011), "Isocyanide-Based Three-Component Synthesis of Functionalized 5-Alkylimino-2,5-dihydrofuran-3,4-dicarboxylate and Their Conversion to Substituted Furanones", *J. Het. Chem.*, vol.48, pp.626-633.

31. Asghari, S., Khabbazi-Habibi, A. (2012), "Reactivity of Various α -halo ketones in One-Pot Synthesis of γ -Iminolactones", *Synth. Commun.*, no. 42, pp. 2894-2906.
32. Shaabani, A., Soleimani, E., Sarvary, A., Rezayan, A. H. (2008), "A simple and efficient approach to the synthesis of 4H-furo[3,4-b]pyrans via a three-component reaction of isocyanides", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, no. 18, pp. 3968-3970.
33. Yavari, I., Adib, M., Sayahi, M. H. (2002), "Reaction between isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of 3-methylcyclopentane-1,2,4-trione. One-Pot diastereoselective synthesis of tetrahydrocyclopenta[b]pyran derivatives", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, pp. 2343-2346.
34. Cao, H., Zhong, H., Lin, Y., Yang, L. (2012), "DABSO-catalyzed C-C bond formation reaction between electron-deficient alkynes and 1,3-dicarbonyl compounds", *Tetrahedron*, no. 68, pp. 4042-4047.
35. Kabiri, R., Hazeri, N., Habibi-Khorassani, S. et al. (2008), "Synthesis, dynamic ¹H NMR and theoretical study of aryl-nitrogen single bond rotational energy barriers in highly functionalized 4H-chromenes", *ARKIVOC*, no. 17, pp. 12-19.
36. Maghsoodlou, M. T., Yavari, I., Nassiri, F., et al. (2003), "Reaction Between Alkyl Isocyanides and Cyclic 1,3-Diketones: A Convenient Synthesis of Functionalized 4H-Pyran", *Monatsh. Chem.*, no. 134, pp. 1585-1591.
37. Yavari, I., Sirouspour, M., Souri S. (2006), "Three-component synthesis of functionalized 5-oxo-4,5-dihydroindeno[1,2-b]pyrans", *Mol. Divers.*, no. 10, pp. 265-270.
38. Bayat, M., Shiraz, N. Z., Asayesh, S. S. (2010), "One-Pot Synthesis of Functionalized Fused 4H-Pyran Systems", *J. Het. Chem.*, vol. 47, pp. 857-860.
39. Teimouri, M. B., Bazhrang, R., Eslamimanesh, V., Nouri, A. (2006), "Reaction between isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of strong CH-acids: one-pot synthesis of highly functionalized annulated 4H-pyran", *Tetrahedron*, no. 62, pp. 3016-3020.
40. Shaabani, A., Sarvary, A., Rezayan, A. H., Keshipour, S. (2009), "Synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives via a multicomponent reaction of isocyanides", *Tetrahedron*, no. 65, pp. 3492-3495.
41. Yavari, I., Esmaili, A. A., Asghari, S., Bijanzadeh, H. R. (1999), "A New and Efficient One-pot Synthesis of Trialkyl 6-*tert*-Butylamino-2H-pyran-2-one-3,4,5-tricarboxylates", *J. Chem. Res.*, pp. 368-369.
42. Asghari, S., Zaty, M., Safhiri, S. (2004), "Chemoselectivity dialkylated synthesis of esters of 2-(*tert*-butylamino)-6-methyl-5-triptorelin-4H-pyran-3,4-dicarboxylic acid", *Russian Chemical Bulletin*, no. 8, pp. 1695-1696.
43. Azizian, J., Ramazani, A., Haji, M. (2011), "Synthesis of Dialkyl 2-(Alkylamino)-4,9-dihydro-9-oxocyclohepta[b]pyran-3,4-dicarboxylates", *Helvetica Chimica Acta*, vol. 94, pp. 371-374.
44. Khalilzadeh, M. A., Hossaini, Z., Baradarani, M. M., Hasannia, A. (2010), "A novel isocyanide-based three-component: a facile synthesis of substituted 2H-pyran-3,4-dicarboxylates", *Tetrahedron*, no. 66, pp. 8464-8467.

45. Nair, V., Menon, R. S., Deepthi, A., et. al. (2005), "One-pot, four-component reaction of isocyanides, dimethyl acetylenedicarboxylate, and cyclobutene-1,2-diones: a synthesis of novel spiroheterocycles", *Tetrahedron Lett.*, no. 46, pp. 1337-1339.
46. Nasiri, F., Nazem, F., Pourdavaie, K. (2007), "Chemo- and stereoselective reaction between alkyl isocyanides and dimethyl 1,3-acetonedicarboxylate in the presence of acetylenic esters", *Mol. Divers.*, no. 11, pp. 101-105.
47. Baharfar, R., Vahdat, S. M., Ahmadian, M., Taghizadeh, M. J. (2010), "An efficient multicomponent transformation of alkyl isocyanides, dialkyl acetylenedicarboxylates, and 2,4-dihydroxybenzophenones or 2,4-dihydroxyacetophenones into 2-amino-4H-chromene derivatives", *Monatsh. Chem.*, no. 141, pp. 213-218.
48. Yavari, I., Djahanian, H., Nasiri, F. (2004), "Synthesis of Coumarines and 4H-Chromenes through the Reaction of tert-Butyl Isocyanide and Dialkyl Acetylenedicarboxylates in Presence of 2-Hydroxybenzaldehydes", *Synthesis*, no. 5, pp. 679-682.
49. Shaabani, A., Ghadari, R., Sarvary, A., et. al. (2009), "Synthesis of Highly Functionalized Bis(4H-chromene) and 4H-Benzo[g]chromene Derivatives via an Iso-cyanide-Based Pseudo-Five-Component Reaction", *J. Org. Chem.*, vol. 74, no. 11, pp. 4372-4374.
50. Nair, V., Mathen, J. S., Viji, S., et. al. (2002), "Diiso-propylaminoisocyanide and DMAD in multiple component reactions (MCRs): novel synthesis of substituted 1-amino-3-pyrrolin-2-ones by reaction with aldehydes and dicarbonyl compounds", *Tetrahedron*, no. 58, pp. 8113-8118.
51. Koca, I., Yildirim, I., Sahin, E. (2010), "Multicomponent Reactions of Furan-2,3-diones: Synthesis and Characterizations of Furo[3,2-c]pyran-4-ones", *Helvetica Chimica Acta*, vol. 93, pp. 1336-1343.
52. Alizadeh, A., Hosseinpour, R., Rostamnia, S. (2008), "Synthesis of 4-hydroxy-1H-pyrrole-2,3-dicarboxylic acid derivatives: unusual coupling of acetylenic esters and α -amino acids in the presence of cyclohexyl isocyanide or N,N-dicyclohexylcarbodiimide", *Synthesis*, pp. 2462-2466.
53. Yavari, I., Moradi, L. (2006), "One-Pot Synthesis of Pentaalkyl 7-[(Alkyl-amino)-carbonyl]-2-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-3-ene-3,4,5,6,7-pentacarboxylate", *Helvetica Chimica Acta*, vol. 89, pp. 1942-1946.
54. Alizadeh, A., Masrouri, H., Rostamnia, S., Movahedi, F. (2006), "One-Step Synthesis of Dialkyl 2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrole-3,4-dicarboxylates by Reaction of Acetylenedicarboxylates with "Tosylmethyl Isocyanide" (TsMIC) and Triphenylphosphine", *Helvetica Chimica Acta*, vol. 89, pp. 923-926.
55. Adib, M., Sayahi, M. H., Aghaaliakbari, B., et. al. (2005), "Reaction between isocyanides and dialkyl acetylene-dicarboxylates in the presence of 2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-ones. One-Pot synthesis of highly functionalized 7-oxo-1H,7H-pyrazolo[1,2-a]pyrazoles", *Tetrahedron*, no. 61, pp. 3963-3966.
56. Yavari, I., Davar-Panah, M., Heydari, M., et. al. (1996), "Facile Route to Highly Functionalized Ketenimines", *Monatsh. Chem.*, no. 127, pp. 963-966.
57. Alizadeh, A., Rostamnia, S., Zhu L. G. (2006), "Reaction between tert-butyl isocyanide, dialkyl acetylenedicarboxylates, and aromatic

- carboxylic acids: an efficient method for the synthesis of dialkyl (E)-2-{[benzoyl(tert-butyl)amino]carbonyl}-2-butenedioate derivatives”, *Tetrahedron*, no. 62, pp. 5641-5644.
58. Alizadeh, A., Rostamnia, S., Esmaili, A. A. (2007), “Synthesis of Functionalized Sulfonamides via Multicomponent Reaction of Alkyl Isocyanide and Dialkyl Acetylenedicarboxylate with 4-Methylbenzenesulfonic Acid Monohydrate”, *Synthesis*, no. 5, pp. 709-712.
59. Yavari, I., Djahaniani, H. (2005), “One-step synthesis of substituted 4,7-bis[alkyl(aryl)-imino]-3-oxa-6-thia-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dienes”, *Tetrahedron Lett.*, no. 46, pp. 7491-7493.
60. Fan, M. J., Xie, Y. X., Wu, L. Y., et. al. (2009), “A Novel One-Pot, Three-Component Synthesis of 5-Imino-2,3,5,8-tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyridazin-1-one Derivatives”, *Synthesis*, no. 10, pp. 1689-1693.
61. Zarganes-Tzitzikas, T., Terzidis, M. A., Stephanidou-Stephanatou, J., et. al. (2011), “One-Pot Synthesis of Functionalized Spirobezofuranones via MCR involving 3-Cyanochromones”, *J. Org. Chem.*, vol. 76, pp. 9008-9014.
62. Yavari, I., Ramazani, A., Esmaili, A. A. (1997), “One-step Synthesis of Dialkyl 1,2-Dihydroquinoline-2,3-dicarboxylates. A Vinyltriphenylphosphonium Salt Mediated Intramolecular Wittig Reaction”, *J. Chem. Research*, pp. 208-209.

Об авторах

Лисовенко Наталья Юрьевна,
кандидат химических наук, доцент
кафедры фармакологии и фармации
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский
университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
lisovn@mail.ru

Дряхлов Артём Васильевич
студент,
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский
университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

About the authors

Lisovenko Natalya Yurevna
Candidate of Chemistry, Associate Professor
Of the Department of Pharmacology and Pharmacy
614990, Perm State University.
15, Bukireva st., Perm, Russia.
lisovn@mail.ru

Dryahlov Artem Vasil'evich
student
614990, Perm State University.
15, Bukireva st., Perm, Russia.

Информация для цитирования

Лисовенко Н.Ю., Дряхлов А.В. Трёхкомпонентный синтез на основе изонитрилов (трифенилфосфина), эфиров ацетилендикарбоновой кислоты и карбонильных соединений как метод построения гетероциклических систем (обзор литературы) // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 406–428. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-406-428.

Lisovenko N.Yu., Driakhlov A.V. Trekhkomponentnyi sintez na osnove izonitrilov (trifenilfosfina), efirov atsetilendikarbonovoi kisloty i karbonilnykh soedinenii kak metod postroeniia geterotsiklicheskiikh sistem (obzor literatury) [Three-component synthesis based on isonitrile (triphenylphosphine), esters acetylenedicarboxylic acid and carbonyl compounds as a method of constructing heterocyclic systems (review)] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 406–428 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-406-428.

УДК 546.726 + 547.576

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-429-457

М.С. Денисов, Л.В. Павлоградская, В.А. Глушков

Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ФЕРРОЦЕНОВЫМ
И ВАНИЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТАМИ
(Обзор литературы)**

В обзоре рассмотрены биологически активные вещества с ферроценовым и ванилиновым фрагментом одновременно. Указаны методы их получения и биологическая активность. Даны рекомендации для проектирования новых биологически активных веществ с ферроценовым и ванилиновым фрагментами.

Ключевые слова: ферроцен; ванилин; фармация; синтез

M.S. Denisov, L.V. Pavlogradskaya, V.A. Glushkov

Institute of Technical Chemistry, Perm, Russia

**SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES
OF FERROCENE-MODIFIED VANILLINS
(Review)**

The review deals with biologically active substances with ferrocene and vanillic fragments in combination. Specified methods for their preparation and biological activity are discussed. Recommendations for design of new biologically active substances with ferrocenyl and vanillic fragment are given.

Keywords: ferrocene; vanillin; pharmacy; synthesis

© Денисов М.С., Павлоградская Л.В., Глушков В.А., 2017

Введение

Ферроцен – липофильный ксенобиотик, ванилин – полярное биогенное вещество. Тем не менее, у них немало общего. Ферроцен способен к высокообратимому одноэлектронному окислению при низких значениях потенциала, ванилин тоже весьма склонен к окислению электрофилами. Ванилин хорошо поглощает в ближней УФ области (полосы $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 205 (5,0), 231 (5,0), 280 (4,8), 310 (4,8)$ нм). Ферроцен тоже хорошо поглощает ближний ультрафиолет и синюю часть спектра видимого излучения (полосы $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 225 (3,7), 326 (1,7), 440 (2,0)$ нм). Ферроцен способен гасить флуоресценцию. Введение остатка ферроцена в молекулы органических соединений неоднозначно влияет на цитотоксическую активность: может как увеличивать, так и уменьшать ее в зависимости от окружения, и ванилин может быть таким окружением.

Ферроцен и ванилин являются хорошими фармакофорными фрагментами, чему посвящены две обзорные работы [1, 2]. Известен ряд биосенсоров на основе аддуктов ферроцена с нуклеиновыми кислотами [3] и нуклеиновыми основаниями [1], а также ряд противоопухолевых препаратов [4–10] и ферроцензамещенных соединений с иной биологической активностью [11, 12]. Во многом столь пристальному вниманию ферроцен обязан своему оптическому и электрохимическому поведению [13–16]. В работах [17, 18] придавлен синтез испытаниями на цитотоксическую активность ферроцензамещенных гетероциклических соединения ряда лупана. В отечественных

журналах имеется множество работ по ванилину и его производным, например [19–30]. Особо стоит отметить диссертационную работу, посвященную соединению ферроцена и ванилина [31]. Несмотря на большой вклад ученых союзного государства, биологически активные соединения ферроцена и ванилина описаны, за исключением пары работ, в основном иностранными авторами. Цель настоящей работы – дать рекомендации отечественным ученым для эффективной разработки биологически активных соединений ферроцена и ванилина.

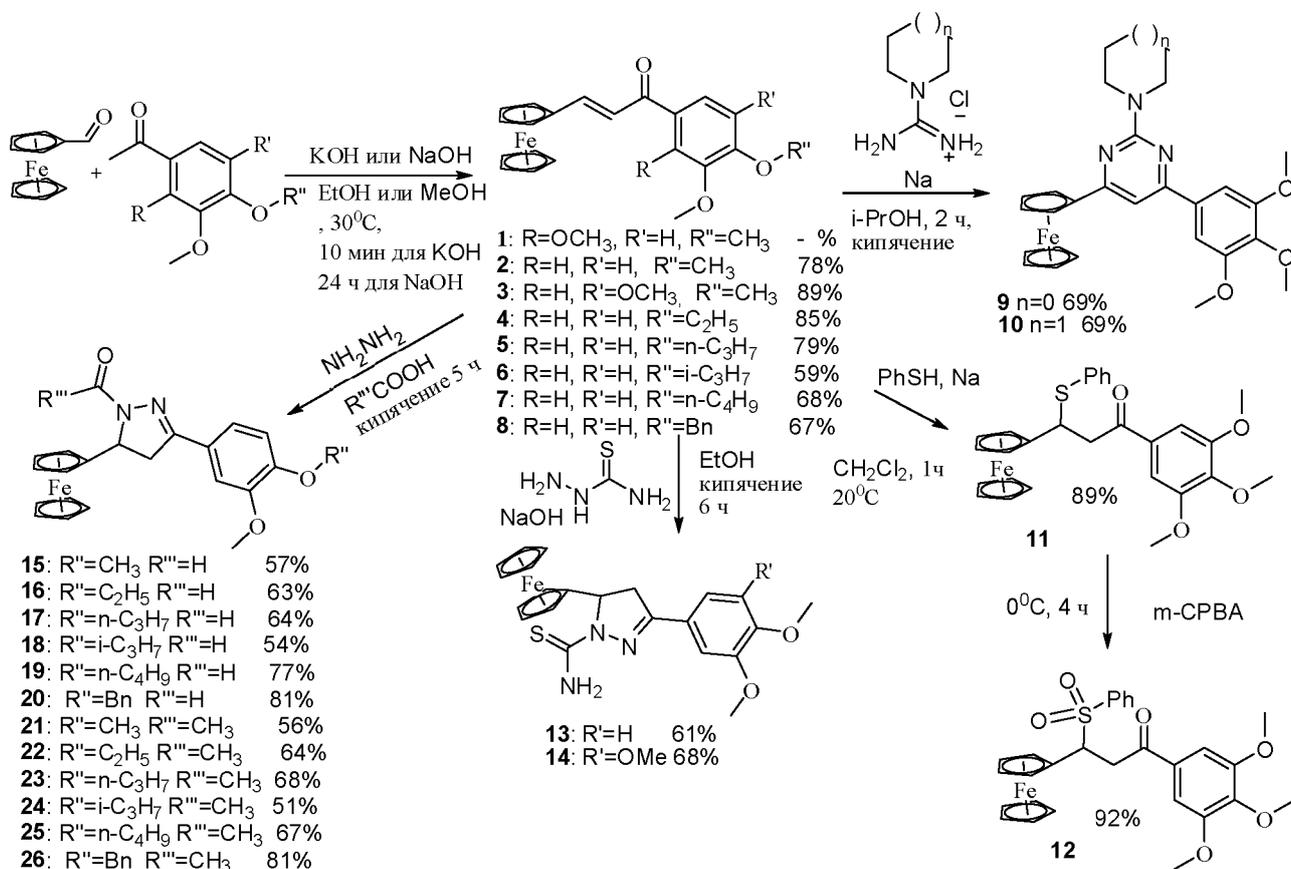
1. Халконы

Наиболее востребованным методом получения биологически активных соединений с ферроценовым и ванилиновыми фрагментами является синтез халконов. Примером такого превращения является кротоновая конденсация ферроценкарбальдегида с ацилированными алкилокси-замещенными бензолами (схема 1). Так получены: соединение **1** (активен против малярии [32]) и **2** и **3** (активны против нематод [33] и амёб [34]). Соединение **3** и продукты его циклизации солями гуанидиния **9** и **10** проявляют активность против дизентерии [35]. Авторы [36] связывают физиологическую активность ферроценилхалконов с возможностью их взаимодействия с аминокислотами и пептидами, содержащими группы SH (цистеин, гомоцистеин, глутатион) по типу реакции Михаэля. Действительно, тиоэфир **11** и сульфон **12** являются антибиотиками [37]. Циклизация халконов тиосемикарбазидом дает пиразолы **13** и **14**,

активные против амёбной дизентерии [38, 39]. Халконы **2**, **4-8** уже демонстрируют антибактериальную и противогрибковую

активность [40, 41]; она сохраняется и увеличивается при переходе к пиразолам **15-26** [41, 42].

Схема 1



Халкон **27** активен против рака груди, матки, прямой кишки и печени [43] (схема 2), соединения **28-30** препятствуют окислению ДНК [44] (схемы 3-5). Причем **30** получен непосредственным взаимодействием ферроценкарбальдегида и куркумина. В работах [43, 44] отмечено, что

антиоксидантные свойства веществ придает как ферроценовый, так и ванилиновый фрагмент, однако в недавней работе [45] показано, что к окислительно-восстановительным превращениям способен и сам халконовый фрагмент.

Схема 2

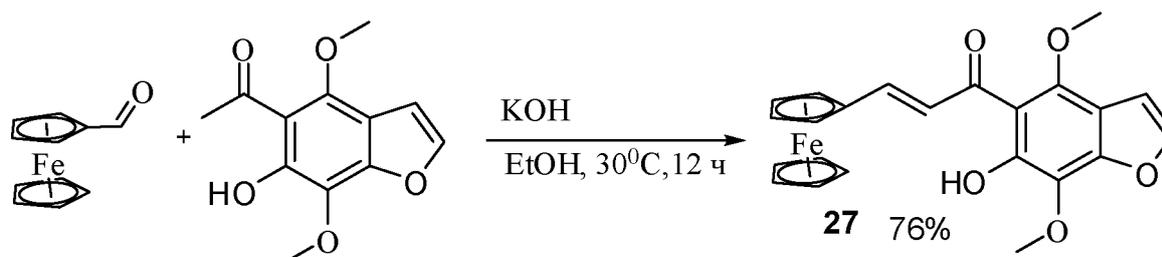


Схема 3

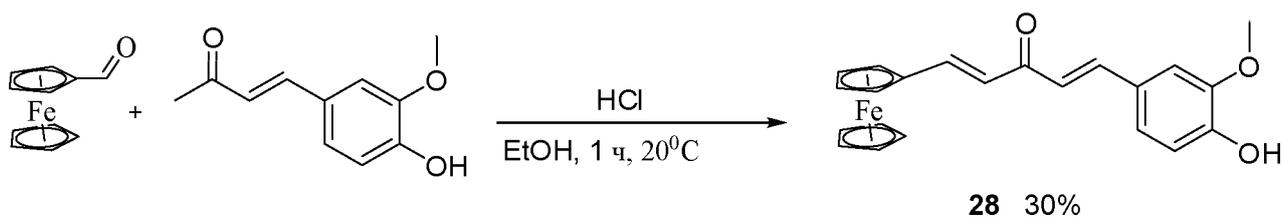


Схема 4

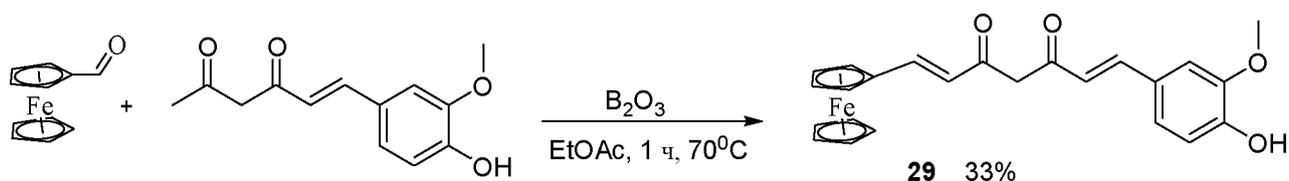
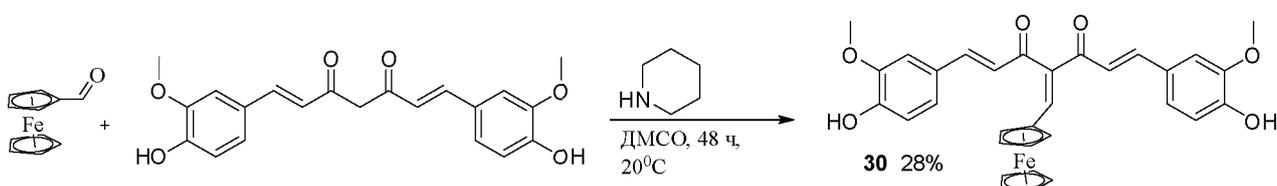


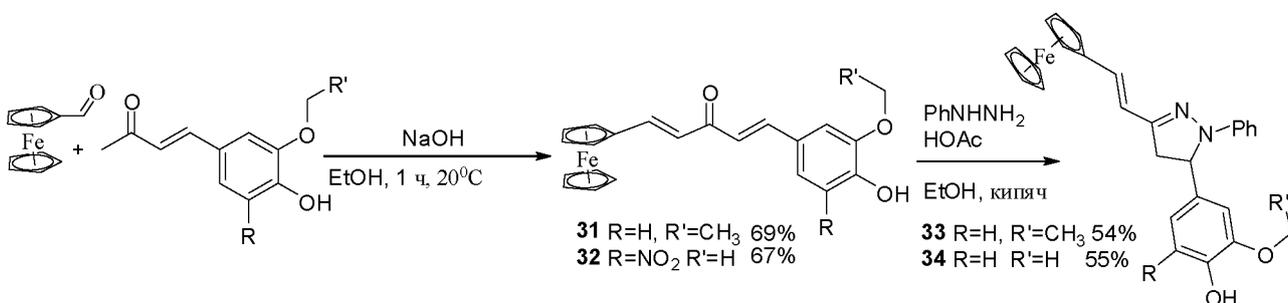
Схема 5



Куркумоподобные халконы **31** и **32** и пиразолы **33** и **34**, полученные из них действием фенилгидразина, защищают ДНК от радикалов

[46] (схема 6). Наличие нитрогруппы не полезно.

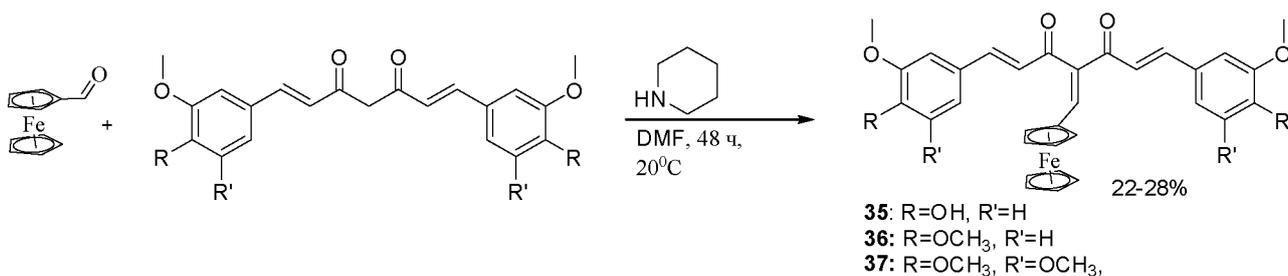
Схема 6



Получено трио халконов из куркумина **35** и замещенных куркуминов **36** и **37** с двумя

ванилиновыми фрагментами каждый, активные против меланомы [47] (схема 7).

Схема 7



Противоположный подход к синтезу халконов представлен на схемах 8 и 9. Тут уже ферроцен ацилирован, а ванилиновый

фрагмент вводится через альдегид. Халкон **38** активен против малярийного плазмодия [48], а **39** – против амёб [34].

Схема 8

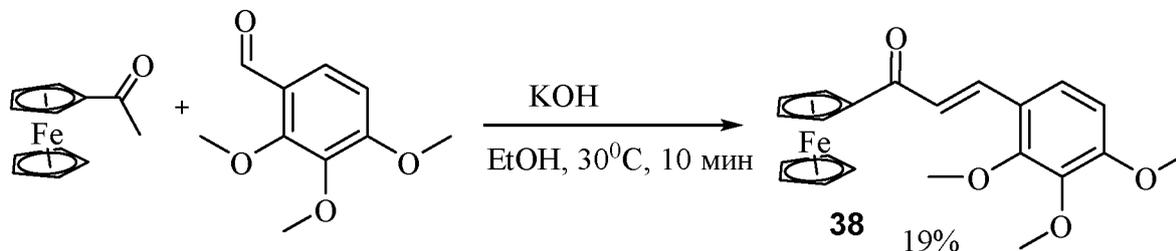
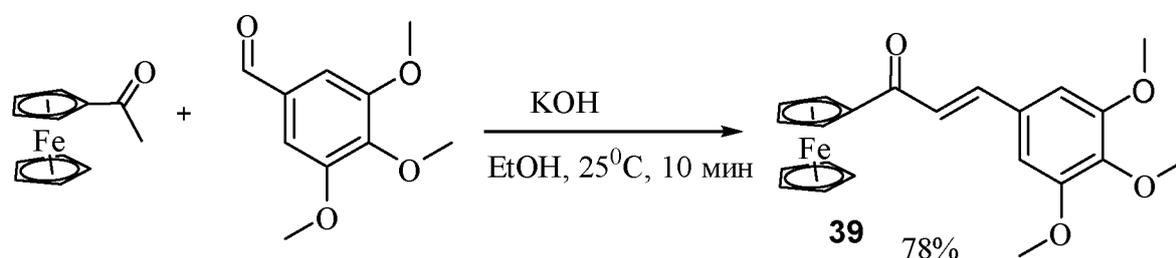


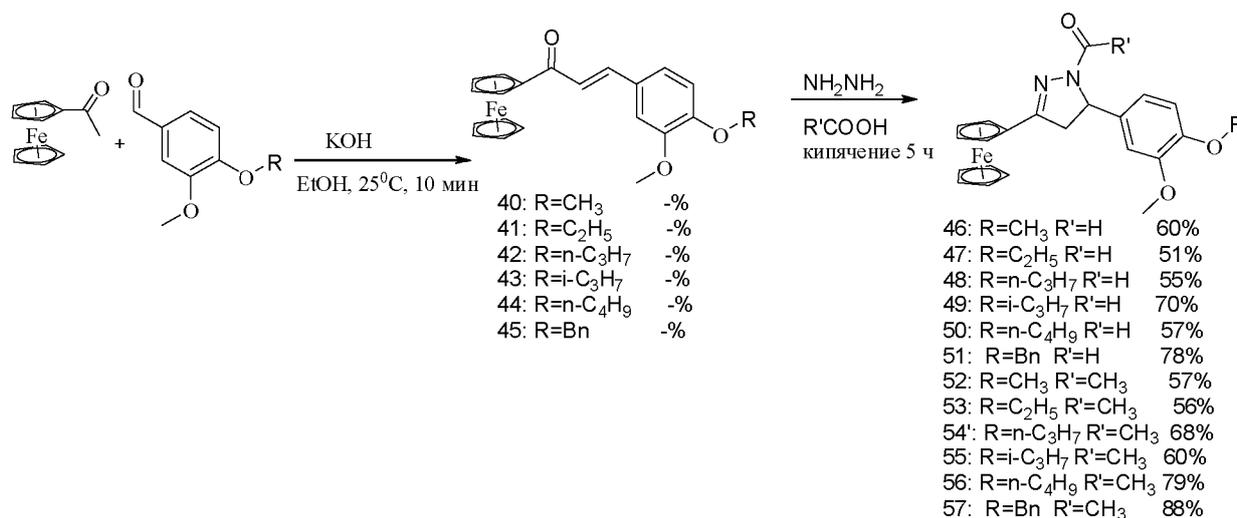
Схема 9



Пиразолы **46–56**, полученные через халконы **40–45**, проявляют антибактериальную и противогрибковую активность [41] (схема 10). Стоит упомянуть, что пиразолы – хорошая

фармакофорная группа, поэтому синтез их из ферроценовых халконов изучен достаточно подробно [49–51].

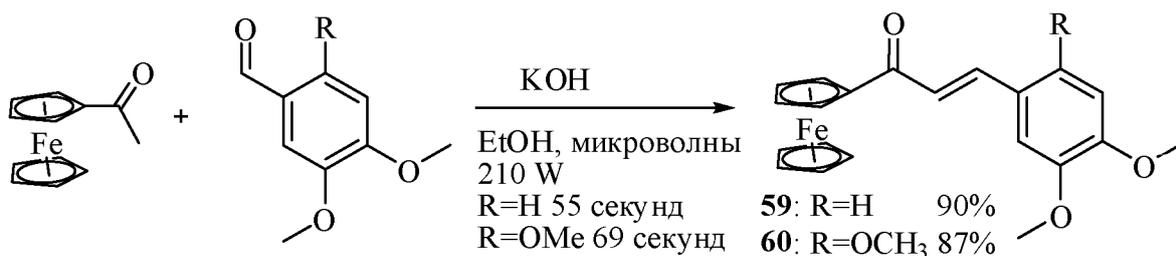
Схема 10



Отметим, что выше представленные методы получения халконов требовали кислотного или основного катализа, что типично для кротоновой конденсации. В работе [52] предложен метод микроволнового синтеза

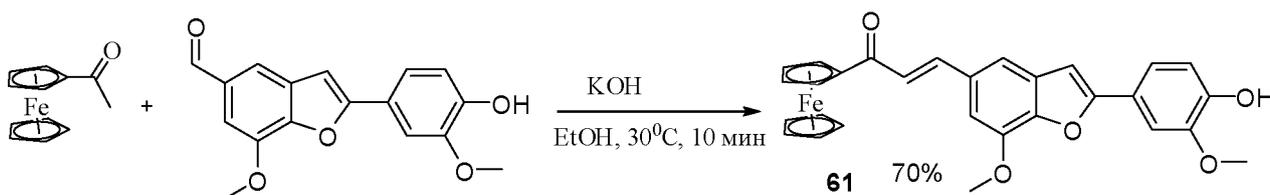
(схема 11). Таким образом, полученные халконы **58** и **59** активны против грамположительных и против грамотрицательных бактерий.

Схема 11



Получен халкон **61** с двумя ванилиновыми фрагментами (схема 12). Он последовательно соединенными предотвращает окисление ДНК [53].

Схема 12



Усовершенствованием халконового синтеза является введение дополнительной функциональной группы у ферроценового фрагмента, например, 1,2,4-триазола (схемы

13–15). Халконы **62** и **63** [54] и **64–67** [55] применены против грибковых болезней растений.

Схема 13

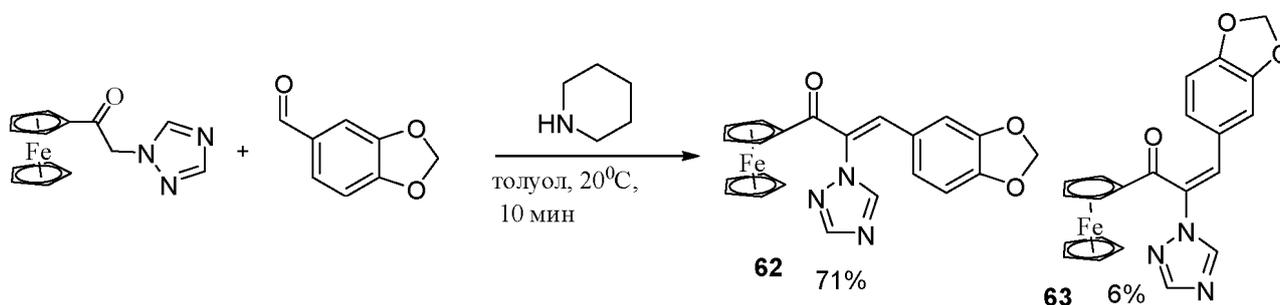
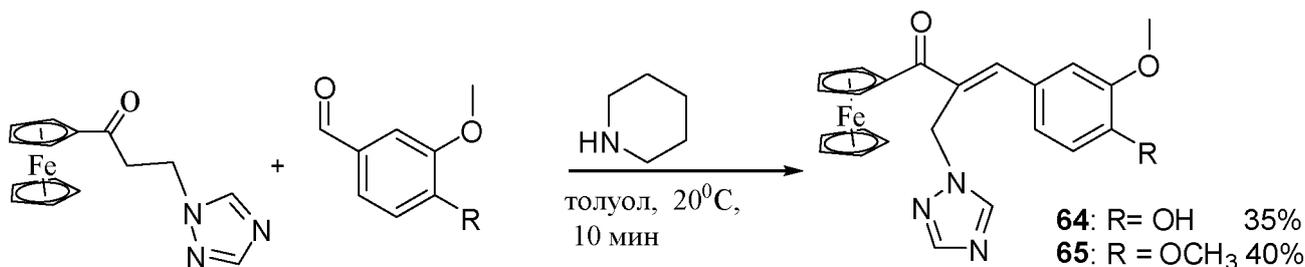
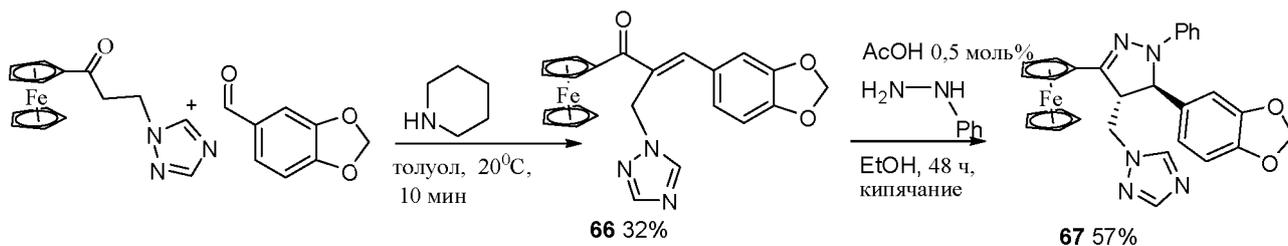


Схема 14

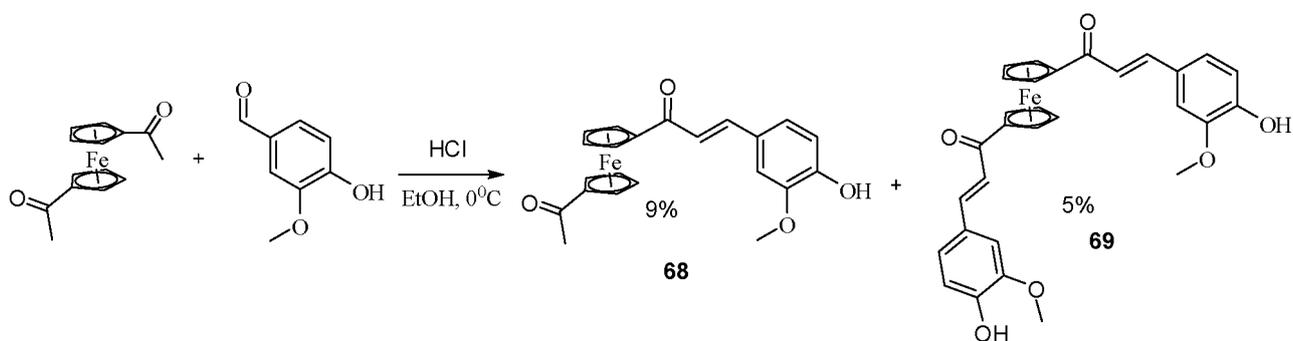




Халконы **68** и **69** [56, 33], полученные непосредственно из ванилина, активны против свободных радикалов и окисления ДНК (схема 16). Низкие выходы (5–9 %) можно объяснить

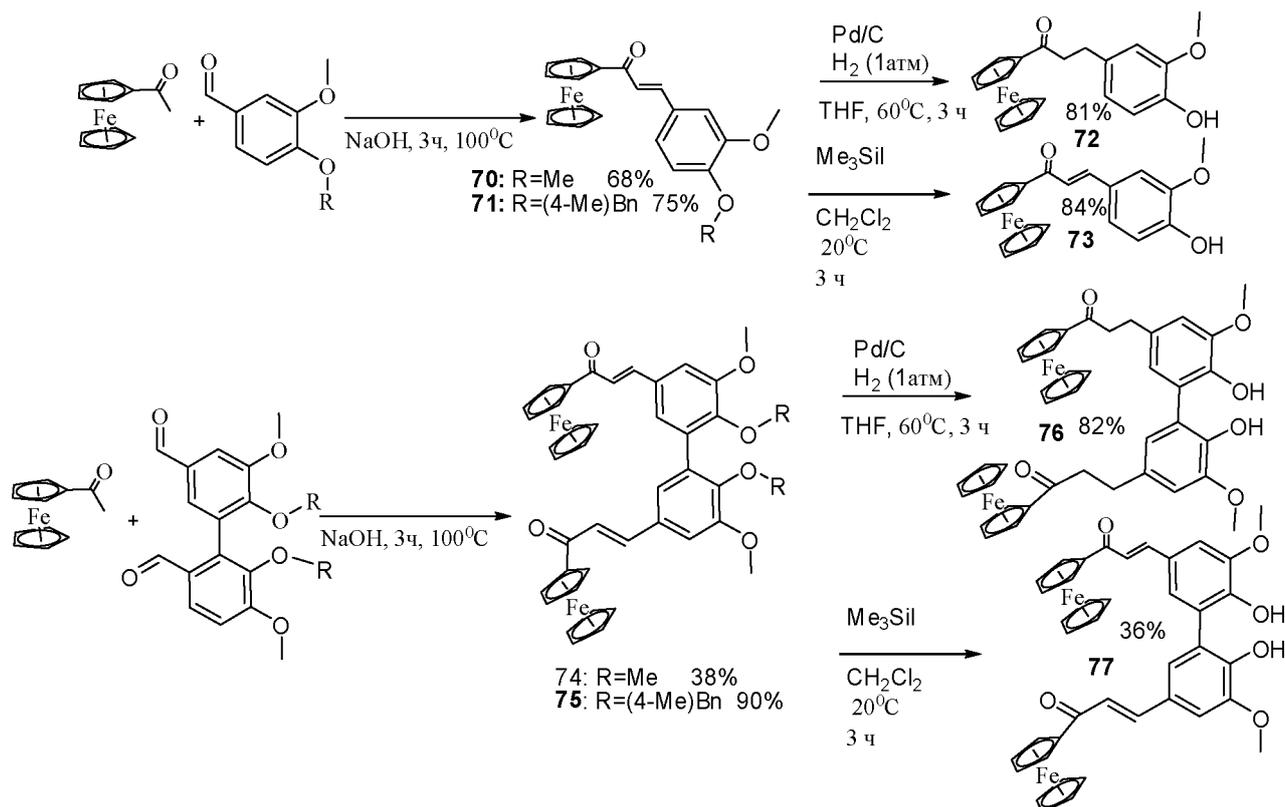
тем, что ацетильные группы в разных кольцах ферроцена мешают друг другу образовывать халконы, так как склонны реагировать с одной и той же молекулой альдегида [57].

Схема 16



Стоит упомянуть, что при основном катализе нежелательно наличие фенольного гидроксила из-за анионизации ванилинового фрагмента. Тем не менее можно основным катализом получить халконы с фенольным гидроксилом, если его предварительно защитить *p*-метилбензильной группой (схема 17). Для снятия защитной *p*-метилбензильной группы можно использовать как триметилсилан, так и палладий на угле.

Палладий в водородной атмосфере восстанавливает также кратную связь халкона. Если в качестве защитной группы использовать метил, то снять ее в указанных условиях не удастся. Полученные соединения **70–77** испытаны на цитотоксичность (она оказалась на уровне незамещенного ферроцена), проведены также цикловольтамперометрические (ЦВА) исследования [58].

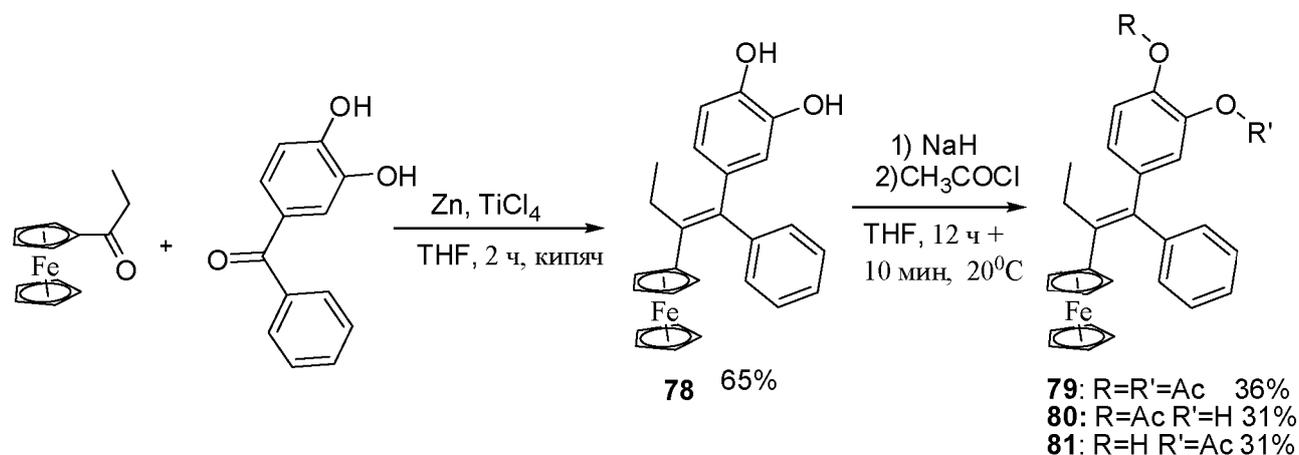


2. Превращения под действием металлоорганических реагентов

Радикальное деоксегенирование хлоридом титана (IV) с цинком как акцептором кислорода (схема 18) даст соединения **78–81**, активные против рака молочной железы

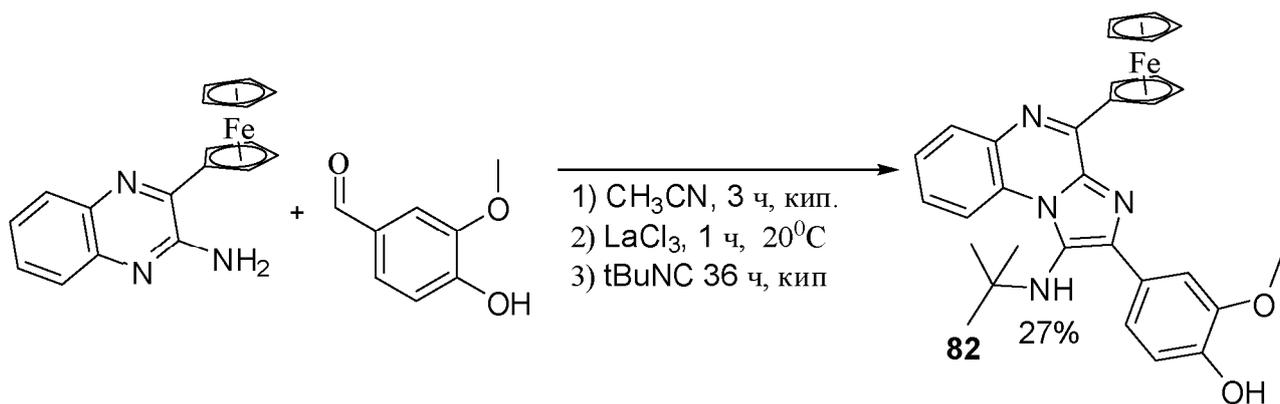
(особенно соединение **79**) [59], но **78** и **80** не содержат ванилинового фрагмента. Поведены ЦВА испытания для исследования метаболизма; региоселективность реакции (образование *E* изомеров) подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Схема 18



Использование хлорида лантана (III) (схема 19) позволяет вовлекать в реакцию ванилин непосредственно. Последующая циклизация с

изонитрилом дает имидазо[1,2-*a*]хиноксалин **82**, защищающий ДНК от окисления свободными радикалами [60].



3. Синтез через амины (анилины)

Проведены ЦВА испытания основания Шиффа **82** [61] (схема 20). Показано, что соединение **82** является антиоксидантом.

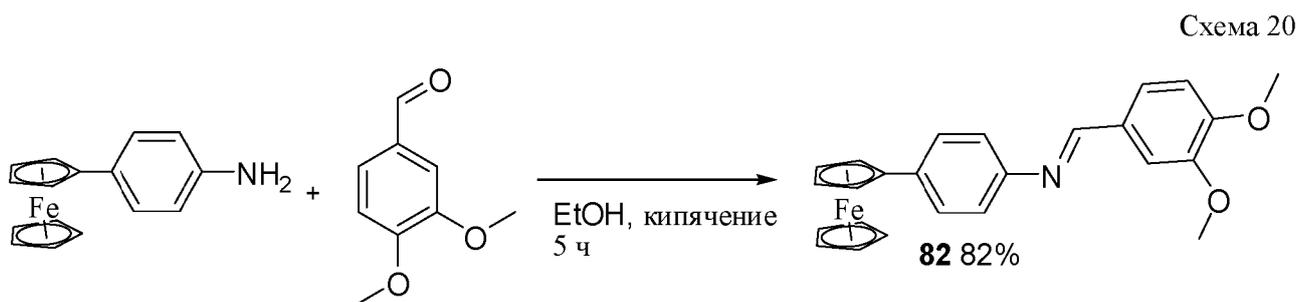


Схема 20

Соединение **83** (схема 21) получено путем заменой брома на йод, кватернизации амина алкилбромидной группой и циклизацией.

Вещество **83** активно против рака легких [62, 63].

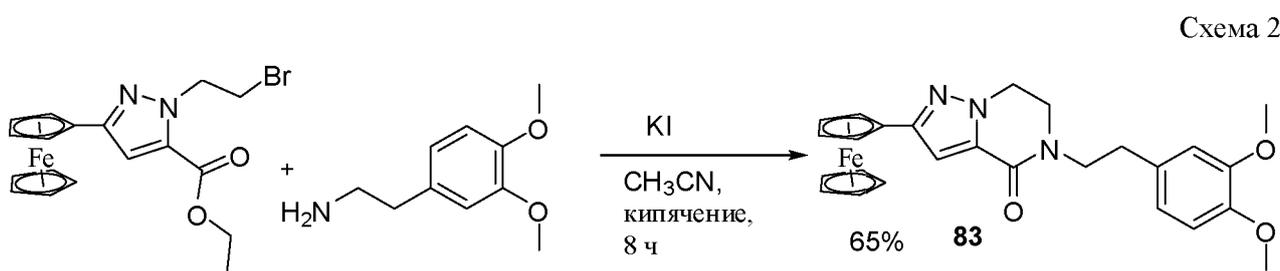
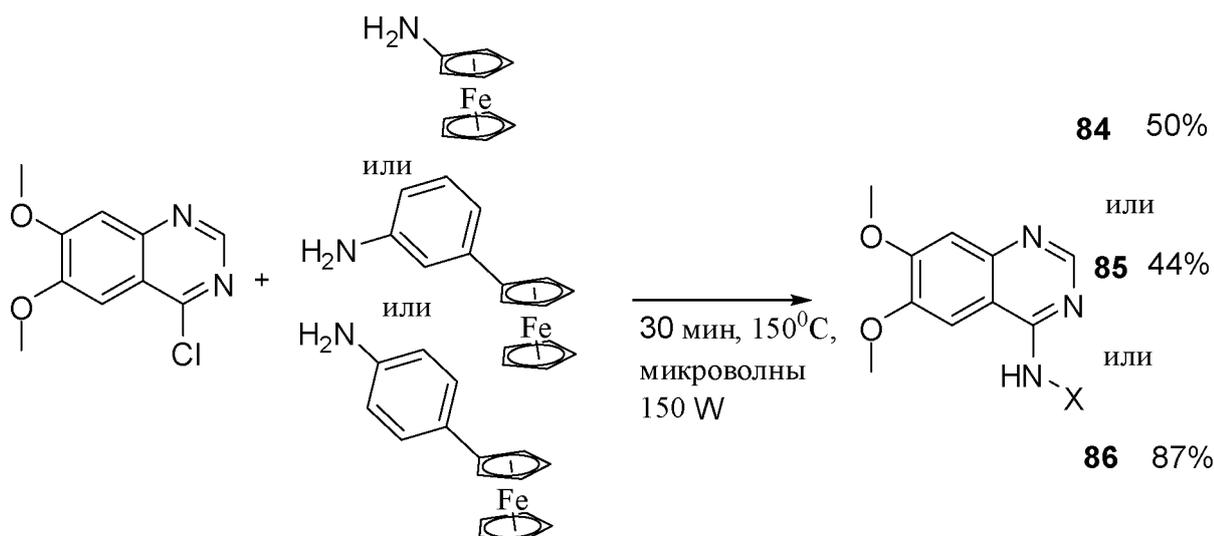


Схема 21

Три ингибитора киназы **84–86** получены реакцией нуклеофильного замещения хлора в

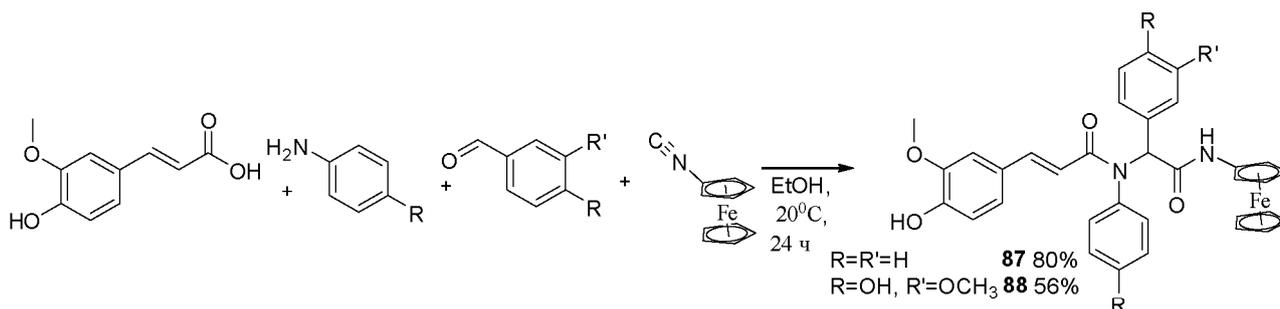
хлорхиназолине под действием микроволн [64] (схема 22).



Феруловая кислота содержит ванилиновый фрагмент. Она способна вступать в четырехкомпонентную реакцию Уги по схеме

23. Так получены ферроцен- и ванилин-замещенные пептидомиметики: **87**, **88**, защищающие ДНК от окисления [65].

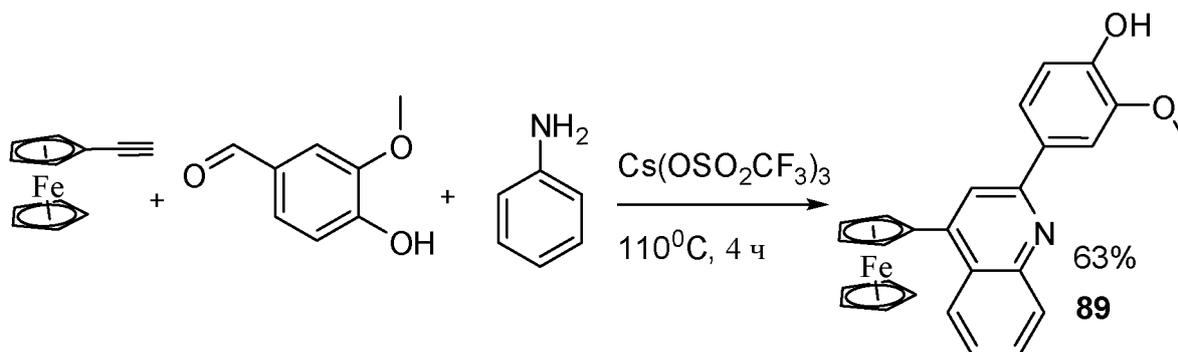
Схема 23



Ферроцензамещенный хинолин **89** получен по реакции Поварова непосредственно из ванилина и анилина (схема 24) без использования растворителя. Он –

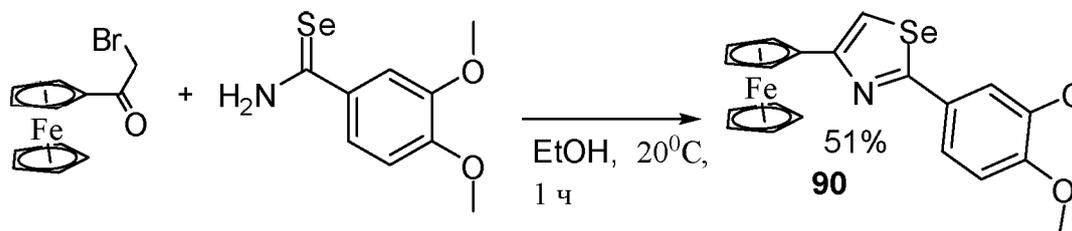
антиоксидант, активный против свободных радикалов [66]. Ферроцензамещенные хинолины могут быть получены также из анилинов реакцией Пфитцингера [67].

Схема 24



Селеноамид с ванилиновым фрагментом вступает в реакцию с ферроцензамещенным бромкетонном (схема 25). Таким образом был

получен антибиотик **90** класса селеназолов [68].

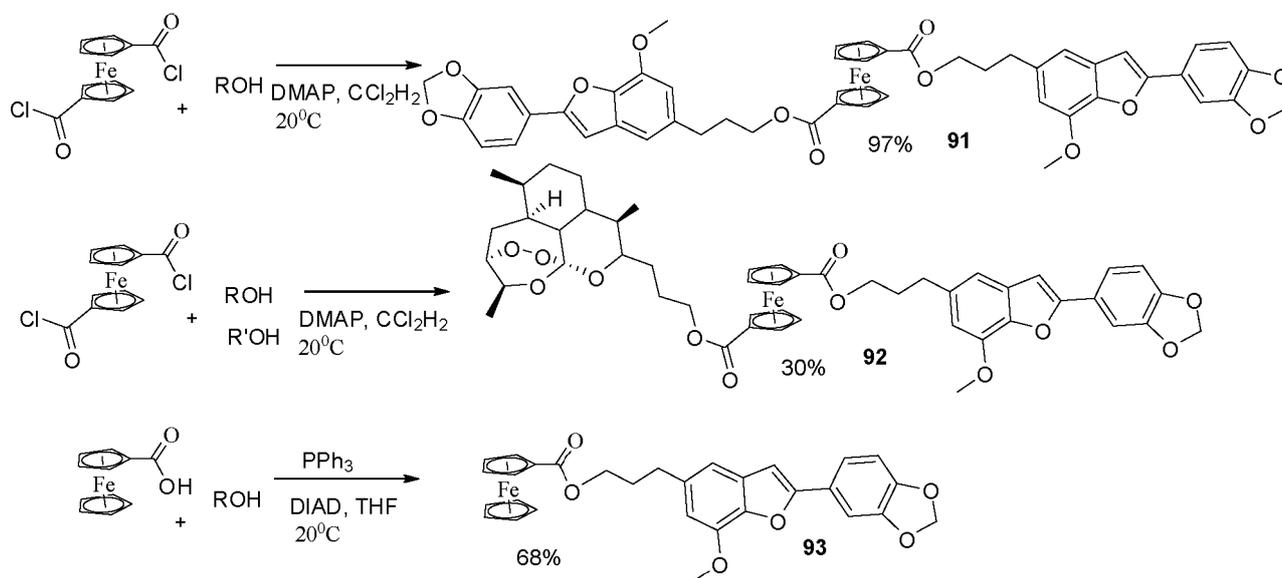


4. Этерификация

Хлорангидрид ферроцендикарбоновой кислоты вступает в реакцию этерификации со спиртами, содержащими ванилиновые фрагменты, с образованием эфиров **91** и **92** (схема 26). Ферроценкарбоновую кислоту не нужно предварительно превращать в хлорангидрид, если использовать

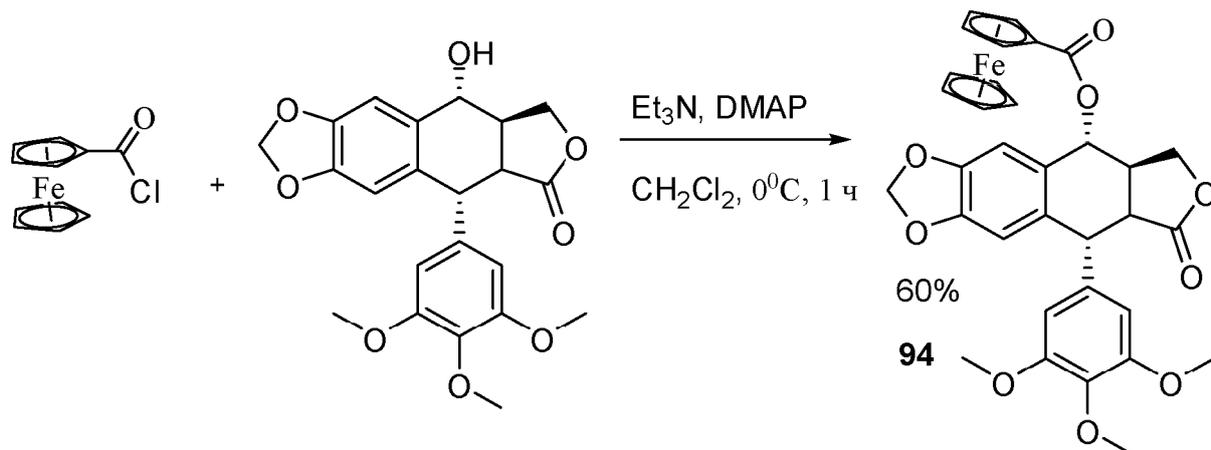
трифенилфосфин в качестве катализатора этерификации, так был получен эфир **93**. Эфиры **91–93** работают против лейкемии [69]. Стоит упомянуть, что синтез производных ферроценкарбоновой кислоты был разработан в 1950–1960-е годы в Институте элементоорганических соединений РАН в лаборатории академика А.Н. Несмеянова [70].

Схема 26



Эфир **94** с противоопухолевой активностью (действует на тубулин) [71] был получен тем же способом (схема 27).

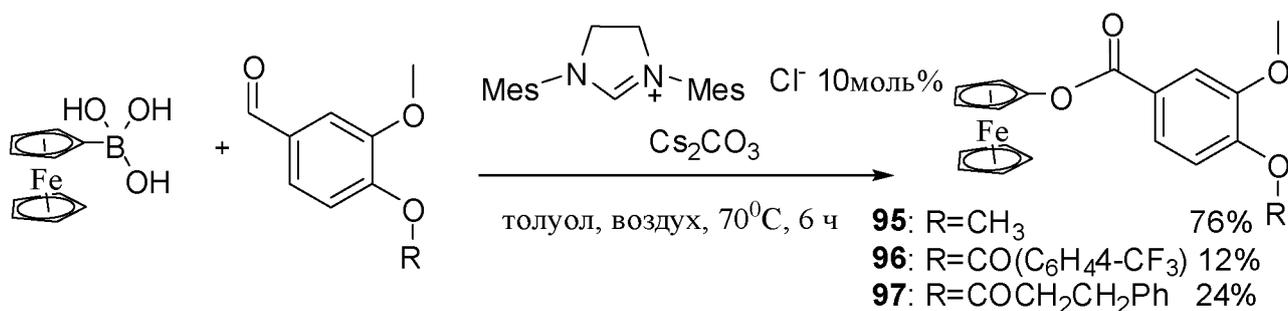
Схема 27



Как и в случае халконов, возможен противоположный подход, где ферроцен будет не в кислотном, а в спиртовом фрагменте сложного эфира. На схеме 28 изображен метод синтеза эфиров ферроценола **95–97** [72–75] путем органокатализа из ферроценборной кислоты, которая тоже синтезирована впервые академиком А.Н. Несмеяновым [76]. Традиционно N-гетероциклические карбены повторяют активность фосфинов: на схеме 28

N-гетероциклический карбен из соли имидазолия выполняет роль катализатора этерификации трифенилфосфина со схемы 26. Механизм превращения описан в работе [77]. Химические свойства эфиров ферроценола описаны в недавней работе [78]. Эфиры ферроценола **95–97** проверены на активность против рабдомиосаркомы и в отношении клеток карциномы толстой кишки [74].

Схема 28



5. Комплексообразование

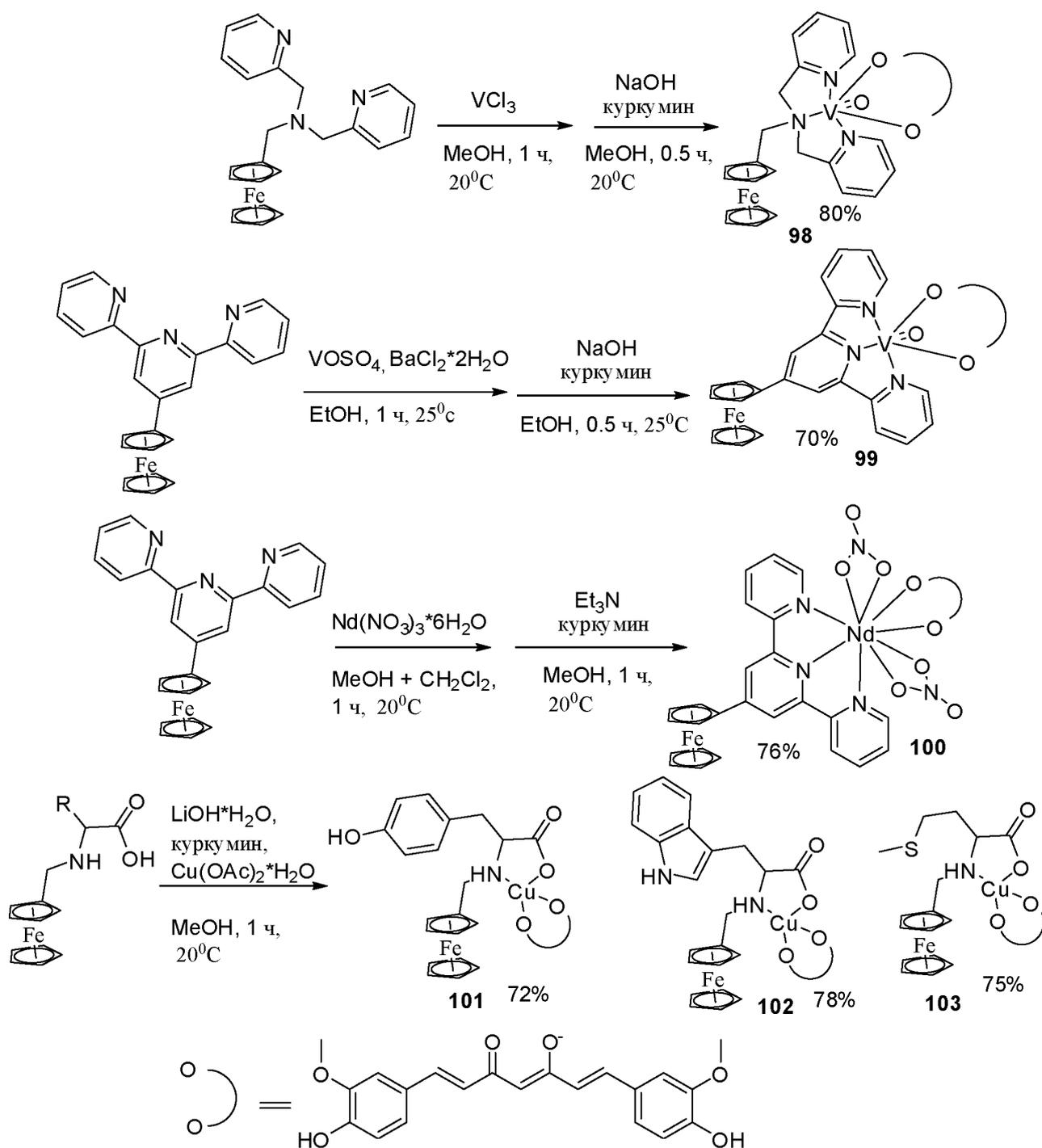
Куркумин содержит два ванилиновых фрагмента. Он проявляет себя как β -дикетон, и как бидентатный лиганд. Ферроценовый и ванилиновый фрагменты можно соединить путем координации на один и тот же металл. Таким образом из куркумина были получены ферроцензамещенные фотоактивируемые

противораковые комплексы ванадия **98** [79] и **99** [80], неодима **100** [81] и меди **101–103** [82]. Комплексы меди **101–103** в качестве лигандов имеют модифицированные ферроценом аминокислоты: тирозин, триптофан и метионин. Исследованы оптические свойства комплексов **98–103**. Для комплексов **98** и **100**

приведены структуры РСА, а для **100** – еще и

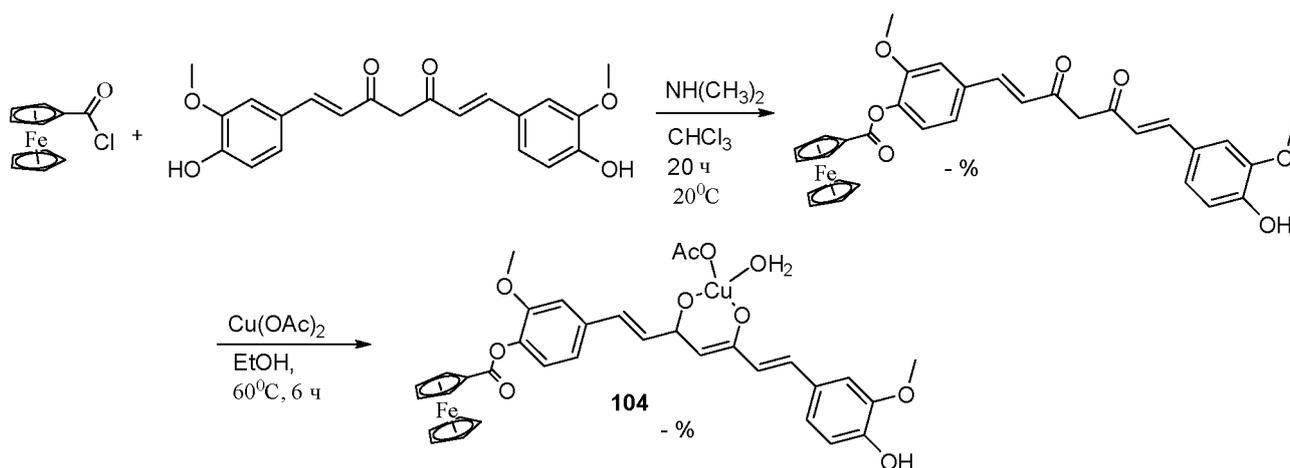
ЦВА–испытания.

Схема 29



Комплекс меди **104**, активный против стафилококка [83], имеет иную структуру. Тут ферроценовый фрагмент присоединен к куркумину не через металл, а по реакции этерификации (схема 30). Получение

исходного эфира куркумина и ферроценкарбоновой кислоты описано в работе [84]. Проведены ЦВА–испытания комплекса **104** и исходного эфира.



6. Прочее

По реакции Фаворского можно присоединить ферроцензамещенный алкин к функционализованному куркумину (схема 31). Ферроцензамещенный бромектон присоединяется к функционализованному куркумину в тех же условиях (схема 32).

Куркумин в обоих примерах должен быть функционализирован по фенольному гидроксилу, так как ионизация вещества в ходе реакции нежелательна. После превращения защиту можно снять. Таким образом получены соединения **105–109**, активные против меланомы [47].

Схема 31

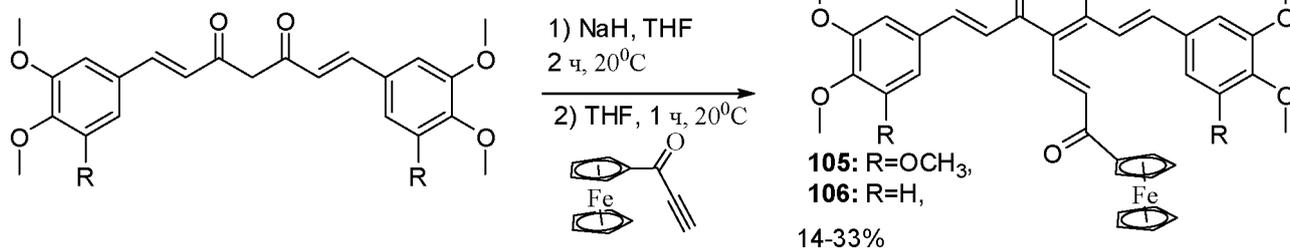
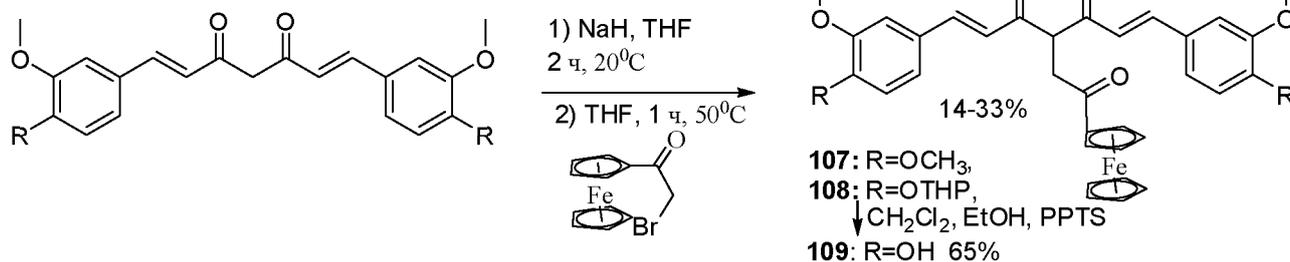


Схема 32



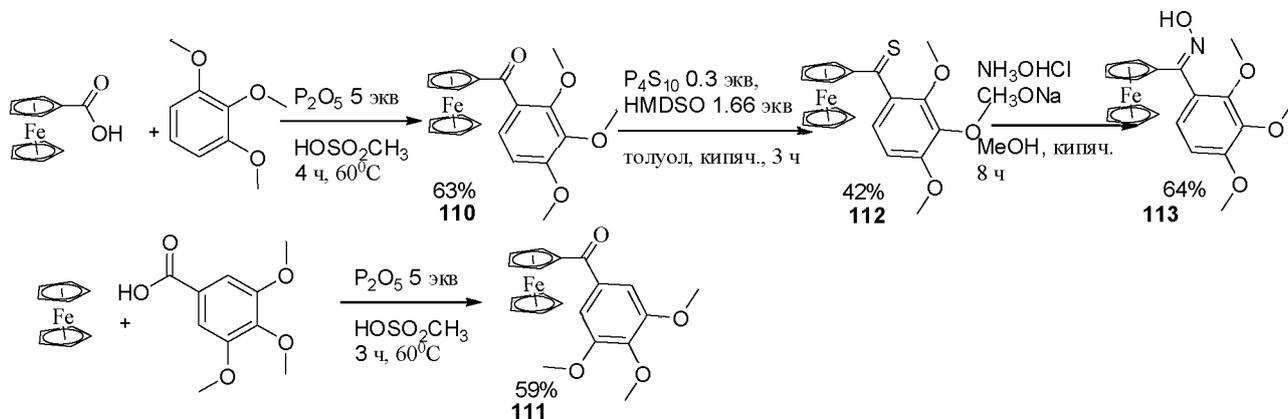
Карбоновая кислота – слабый электрофил. Ее электрофильные свойства повышаются при катализе оксидом фосфора (V) как кислоты Льюиса. Тем не менее, у активного интеремедиата электрофильности хватит

только для электрофильного замещения у электроноизбыточных ароматических систем (это как раз ванилин и ферроцен). Обе эти возможности сочетания фрагментов были реализованы (схема 33) и получены кетоны

110, 111. Просим обратить внимание, что во втором примере ферроцен не требует никакой предварительной модификации. Кетон 110 был

превращен в тиокетон 112, а затем в оксим 113. Соединения 110–113 испытаны против рака мозга и лейкоза [85].

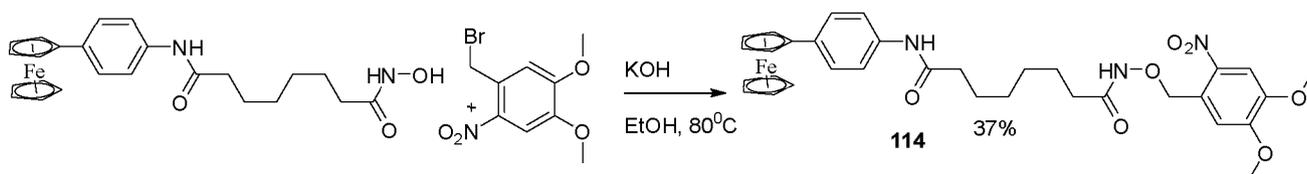
Схема 33



И в конце упомянем о сочетании ферроцензамещенного амидоксима и нитрозамещенного бензилбромида ванилинового типа (схема 34). Соединение 114 является, по сути, замещенным гидроксиламином. Оно фотоактивно против рака [86]. Механизм его действия объясняется в работе [86] следующим образом: наличие

ферроценового и нитрованилинового фрагментов позволяет ловить кванты и применять их для разрыва связи азот–кислород гидроксилamina, а образующийся ферроцензамещенный радикал присоединяется к рецепторам для цинка, что приводит к гибели опухолевой клетки.

Схема 34



Заключение

На основании вышеизложенных данных можно сделать следующие рекомендации для желающих создать биологически активное соединение, содержащее ферроценовый и ванилиновый фрагмент. Один и только один из атомов водорода ферроцена рекомендуется заместить на фрагмент с sp^2 -углеродом, непосредственно связанным с ферроценом. Для ванилина рекомендуется оставить атомы водорода

кольца, метокси- и карбонильную группы. Водород фенольной группы и карбонильный кислород можно как оставить, так и заместить, но в случае замещения карбонильного кислорода карбонильный углерод рекомендуется оставить в виде sp^2 -типа. Разумеется, совсем не модифицировать ванилин нельзя, так как его нужно соединить с линкером, который в свою очередь соединен с ферроценом. Наиболее благоприятные точки крепления линкера указаны на схеме 35.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, гранты: №№ 16-33-00147-мол_а, и 17-03-00456-а и программой УрО РАН «Биомолекулярная химия и органический синтез» № 15-21-3-2.

Библиографический список

1. Снегур Л.В., Сименел А.А., Родионов А.Н., и др. Ферроцен-модификация органических соединений для медицинского применения // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 1. С. 26–36.
2. Дикусар Е.А., Поткин В.И., Козлов Н.Г. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность. // Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. 2012. 612 С.
3. Зацепин Т.С., Андреев С.Ю., Гианик Т., и др. Нуклеиновые кислоты, содержащие остаток ферроцена: синтез и электрохимические свойства // Усп. хим. 2003. Т. 72, вып. 6. С. 602–621.
4. Снегур Л.В., Бабин В.Н., Сименел А.А., и др. Противоопухолевая активность соединений ферроцена // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 12. С. 2113–2124.
5. Снегур Л.В., Зыкова С.И., Сименел А.А., и др. Редокс-активные ферроцен-модифицированные пиримидины и аденин как противоопухолевые агенты: структура, разделение энантиомеров, ингибирование синтеза ДНК в опухолевых клетках // Изв. АН. Сер. хим. 2013. № 9. С. 2056–2064.
6. Островская Л.А., Варфоломеев С.Д., Воронков М.Г., и др. Полиметаллоакрилаты, ферроценсодержащие соединения и полисукцинимид как потенциальные противоопухолевые препараты // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 5. С. 1211–1218.
7. Бабин В.Н., Белоусов Ю.А., Борисов В.И., и др. Ферроцены как потенциальные противоопухолевые препараты: факты и гипотезы // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 11. С. 2405–2422.
8. Осипова Е.Ю., Родионов А.Н., Белоусов Ю.А., и др. Синтез ферроценилгетероциклических производных 5-(п-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина для сонодинамической терапии // ЖОрХ. 2016. Т. 52, вып. 1. С. 133–136.
9. Окулов В.Н. «Синтез ферроценсодержащих лигандов со стержнеобразной структурой и получение цитотоксичных комплексов рутения на их основе» автороферат дисс. канд. хим. н. // М., 2015. 23 С.
10. Simenel A.A., Dokuchaeva G.A., Snegur L.V., et al. Ferrocene-modified thiopyrimidines: synthesis, enantiomeric resolution, antitumor activity // Appl. Organometal. Chem. 2011. Vol. 25. P. 70–75.

11. Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Мелешонкова Н.Н., и др. Новый ингибитор гликозилирования белков на основе ферроцена // Изв. АН. Сер. хим. 2015. №. 9. С. 2195–2202.
12. Родионов А.Н., Снегур Л.В., Синмнел А.А., и др. Ферроцен-модификация аминокислот: синтез и биологическое действие на гиппокамп головного мозга // Изв. АН. Сер. хим. 2017. №. 1. С. 136–142
13. Антупьева А.Д., Кабелицкая Ю.М., Шкляева Е.В., и др. Ферроценсодержащие соединения для химии материалов I. Ферроценсодержащие полимеры // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. 2013. Вып. 4 (12). С. 59–81.
14. Гарифутдинов Р.Р., Сахабутдинова А.Р., Чемерис А.В., и др. Соединения-диады, содержащие в молекуле азогруппы и ядра ферроцена, и их использование в качестве тушителей флуоресценции // Пат. 2506293 С2 (2011). РФ // Б. И. 2014. № 4.
15. Антупьева А.Д., Жуланов В.Е., Дмитриев М.В., и др. Новые азотсодержащие гетероциклы, включающие ферроценовый фрагмент: исследование оптических и физико-химических свойств // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 3. С. 465–473.
16. Игнатенко Е.А. «Синтез, электрохимические и оптические исследования тетраиафульваленов, содержащих фрагменты сопряженных гетероциклических систем» автореф. дис. канд. хим. н. Пермь. 2015, 24 С.
17. Аникина Л.В., Шемякина Д.А., Павлоградская Л.В., и др. Синтез конъюгатов ферроцена с ди- и тритерпенами методом клик-химии // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 8. С. 1197–1200.
18. Глушков В.А., Аникина Л.В., Майорова О.А., и др. Синтез ферроценилхалконов ряда абиетана // ЖОрХ 2012. Т. 48. №. 6. С. 838–841.
19. Вацадзе С.З., Голиков А.Г., Кривенько А.П., и др. Химия кросс-сопряженных диенонов // Усп. хим. 2008. Т. 77. С. 707–727.
20. Дикусар Е.А., Поткин В.И., Жуковская Н.А., и др. Сложные эфиры бензойных, 5-арилизоксазол-3- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 6. С. 1000–1006.
21. Хабаров Ю.Г., Лахманов Д.Е., Косяков Д.С., и др. Изучение продуктов реакции гидролизного лигнина с азотной кислотой // Изв. АН. Сер. хим. 2016. №. 1. С. 237–244.
22. Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Клецов А.В., и др. Синтез функциональных производных изоксазола и изотиазола на основе [(5-арилизоксазол-3-ил)метокси]арилметанолов // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 1. С. 68–75.
23. Баходина Л.А., Хлебников А.И., Севодин В.П. Взаимодействие первичных спиртов с феруловой кислотой в мягких условиях // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 3. С. 449–451.
24. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Волкова Е.С., и др. Синтез диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 5. С. 740–743.

25. *Иевлев М.Ю., Ершов О.В., Миловидова А.Г., и др.* Синтез полифункциональных гликозилпроизводных 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октана // *ЖОрХ*. 2016. Т. 52. Вып. 8. С. 1226–1228.
26. *Дикусар Е.А., Козлов Н.Г.* Сложные эфиры ванилина и ванилаля и ароматических и функционально замещенных алкилкарбоновых кислот // *ЖОрХ*. 2005. Т. 41. Вып. 7. С. 1015–1019.
27. *Першина Л.А., Ефанов М.В.* Ванилин и его производные как потенциальное сырье для синтеза биологически активных соединений // *Химия растительного сырья*. 1997. №2. С. 42–45.
28. *Дикусар Е.А.* Новые сложные эфиры ванилина и ванилаля с рядом алкил- и арилкарбоновых кислот // *ЖПХ*. 2006. Т. 79. Вып. 6. С. 1043–1045.
29. *Дикусар Е.А., Жуковская Н.А., Мойсейчук К.Л., и др.* Препаративный синтез сложных эфиров оксимов вератрового альдегида и цитраля // *ЖПХ*. 2008. Т. 81, вып. 4. С. 606–611.
30. *Дикусар Е.А., Гаджилы Р.А., Поткин В.И., и др.* Синтез функционально замещенных изоксазолсодержащих бензальдегидов ванилинового ряда и их азометинов // *ЖОрХ*. 2013. Т. 49, вып. 10. С. 1537–1542.
31. *Моисеев Д.В.* «Взаимодействие альдегидов и α,β -ненасыщенных карбонильных соединений, содержащих фенилпропан-оидный скелет, с третичными и вторичными фосфинами» автореф. дис. д. хим. н. // Нижний Новгород. 2016. 50 С.
32. *Wu X., Wilairat P., Go M.-L.* Antimalarial Activity of Ferrocenyl Chalcones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. P. 2299–2302.
33. *Attar S., O'Brien Z., Alhaddad H., et al.* Ferrocenyl chalcones versus organic chalcones: A comparative study of their nematocidal activity // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. С. 2055–2073.
34. *Mukhtar S., Manasreh W.A., Parveen H., et al.* Synthesis, Characterization, Antiamoebic Activity and Toxicity of Ferrocenyl Chalcones // *Asian J. Chem.* 2014. Vol. 26, No. 24. С. 8407–8412.
35. *Parveen H., Hayat F., Salahuddin A., et al.* Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 6-ferrocenyl-4-aryl-2-substituted pyrimidine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. 3497–3503.
36. *Lim S.-Y., Kim H.-J.* Ratiometric detection of cysteine by a ferrocenyl Michael acceptor // *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52. P. 3189–3190.
37. *Ahmed N., Konduru N.K., Owais M.* Design, synthesis and antimicrobial activities of novel ferrocenyl and organic chalcone based sulfones and bis-sulfones // *Arabian Journal of Chemistry*. 2015.
38. *Parveen H., Mukhtar S., Azam A.* Novel Ferrocenyl Linked Pyrazoline Analogs as Potent Antiamoebic Agents // *J. Heterocyclic Chem.* 2016. Vol. 53. №. 2. P. 473–478.
39. *Дикусар Е.А., Поткин В.И., Козлов Н.Г., и др.* Тиосемикарбазиды сложных эфиров ванилина и ванилаля // *ЖОХ*. 2006. Т. 76. № 9. С. 1484–1486.

40. Muškinja J., Burmudžija A., Ratković Z., et al. Ferrocenyl chalcones with O-alkylated vanillins: synthesis, spectral characterization, microbiological evaluation, and single-crystal X-ray analysis // *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25. P. 1744–1753.
41. Burmudžija A., Ratković Z., Muškinja J., et al. Ferrocenyl based pyrazolines derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of its biological properties // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. C. 91420–91430.
42. Мартинес М., Климова Т.Б., Мелешонкова Н. Н., и др. 5-тиенилзамещенные пиразолины и пиразолы ферроценового ряда // *Вести Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия.* 1999. Т. 40. №. 4. С. 251–255.
43. Atta S.M.S., Farrag D.S., Sweed A.M.S., et al. Preparation of new polycyclic compounds derived from benzofurans and furochromones. An approach to novel 1,2,3-thia-, and selenadiazolofurochromones of anticipated antitumor activities // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. 4920–4927.
44. Li P.-Z., Liu Z.-Q. Ferrocenyl-substituted curcumin: can it influence antioxidant ability to protect DNA? // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 1821–1826.
45. Ахматзянова Д.Р., Антуфьева А.Д., Шкляева Е.В., и др. Новые халконы, включающие 1-азаиндолизиновый фрагмент, и их циклизация // *Вестник Пермского университета. Серия: Химия.* 2016. Вып. 4 (24). С. 61–71.
46. Li P.-Z., Liu Z.-Q. Asymmetrical mono-carbonyl ferrocenyldene curcumin and their dihydropyrazole derivatives: which possesses the highest activity to protect DNA or scavenge radical? // *Med. Chem. Res.* 2014. Vol. 23. No. 7. P. 3478–3490.
47. Arezki A., Chabot G.G, Quentin L., et al. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocenyl curcuminoid derivatives // *Med. Chem. Commun.* 2011. Vol. 2. 190–195.
48. Wu X., Tiekink E.R.T., Kostetski I., et al. Antiplasmodial activity of ferrocenyl chalcones: Investigations into the role of ferrocene // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. Vol. 27. P. 175–187.
49. Москаленко А. И., Боева А.В., Боев В.И. Особенность взаимодействия 1,1'-диацетилферроцена с диметилацеталем диметилформамида, приводящая к новой стратегии синтеза несимметричных 1,1'-дизамещенных ферроценов // *ЖОХ.* 2011. Т. 81. № 3. С. 439–455.
50. Москаленко А.И., Боева А.В., Боев В.И. Взаимодействие ацетилферроцена с диацеталем диметилформамида и некоторые превращения продукта реакции // *ЖОХ.* 2011. Т. 81. № 3. С. 425–432.
51. Швехгеймер М.-Г.А. Гетерилферроцены. Синтез и использование. // *Усп. хим.* 1996. Т. 65. № 1. С. 43–83.
52. Khan S.A., Asiri A.M., Al-Ghamdi N.S.M., et al. Optical properties of novel environmentally benign biologically active ferrocenyl substituted chromophores: A detailed insight via experimental and theoretical approach // *J. Mol. Struct.* 2017. Vol. 1139 P. 137–148.

53. Zhao C., Liu Z.-Q. Modification by ferrocene: An approach to enhance antioxidant ability of aianthoidol to protect DNA // *Biochimie*. 2012. Vol. 94. 1805–1811.
54. Fang J.-X., Jin Z., Li Z.-M., et al. Preparation, characterization and biological activities of novel ferrocenyl-substituted azaheterocycle compounds // *Appl. Organometal. Chem.* 2003. Vol. 17. P. 145–153.
55. Jin Z., Huo A., Liu T., et al. Synthesis, structures and biological activity research of novel ferrocenyl-containing 1*H*-1,2,4-triazole derivatives // *J. Organometal. Chem.* 2005. Vol. 690. P. 1226–1232.
56. Nabi G., Liu Z.-Q. Radical-scavenging properties of ferrocenyl chalcones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 944–946.
57. Клецков А.В., Колесник И.А., Дукусар Е.А., и др. Синтез новых производных ферроцена с фрагментом 4,5-дихлоризотиазола // *ЖОХ*. 2017. Т. 87. Вып. 6. С. 946–950.
58. Pedotti S., Patti A., Dedola S., et al. Synthesis of new ferrocenyl dehydrozingerone derivatives and their effects on viability of PC12 cells // *Polyhedron*. 2016. Vol. 117. P. 80–89.
59. Tan Y.L.K., Pigeon P., Top S., et al. Ferrocenyl catechols: synthesis, oxidation chemistry and anti-proliferative effects on MDA-MB-231 breast cancer cells // *Dalton Trans.* 2012. Vol. 41. P. 7537 – 7549.
60. Chen J.-F., Liu Z.-Q. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]quinoxalines by double Groebke reactions and inhibitory effects on radicals and DNA oxidation // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 72. P. 1850–1859.
61. Zaheer M., Shah A., Akhter Z., et al. Synthesis, characterization, electrochemistry and evaluation of biological activities of some ferrocenyl Schiff bases // *Appl. Organometal. Chem.* 2011. Vol. 25. P. 61–69.
62. Xie Y.-S., Pan X.-H., Zhao B.-X., et al. Synthesis, structure characterization and preliminary biological evaluation of novel 5-alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-one derivatives // *J. Organometal. Chem.* 2008. Vol. 693. P. 1367–1374.
63. Pan X.-H., Liu X., Zhao B.-X., et al. 5-Alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-one derivatives inhibit growth of lung cancer A549 cell by inducing apoptosis // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. No. 20. P. 9093–9100.
64. Amin J., Chuckowree I., Tizzard G.J., et al. Targeting Epidermal Growth Factor Receptor with Ferrocene-Based Kinase Inhibitors // *Organometallics*. 2013. Vol. 32. P. 509–513.
65. Wang R., Liu Z.-Q. Ugi Multicomponent Reaction Product: The Inhibitive Effect on DNA Oxidation Depends upon the Isocyanide Moiety // *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78. No. 17. P. 8696–8704.
66. Liu Z.-Q., Xi G.-L. Solvent-free Povarov reaction for synthesizing ferrocenyl quinolines: Antioxidant abilities deriving from ferrocene moiety // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 86. P. 759–768.
67. Москаленко А.И., Боева А.В., Боев В.И. Взаимодействие ацетил- и 1,1'-диацетилферроцена с изатином (реакция Пфитцингера) // *ЖОХ*. 2011. Т. 81. № 3. С. 421–425.

68. *Al-Rubaie A.Z., Al-Jadaan S.A.S, Muslim S.K., et al.* Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new ferrocenyl selenazoles and 3,5-diferrocenyl-1,2,4-selenadiazole // *J. Organometal. Chem.* 2014. Vol. 774. 43–47.
69. *Reiter C., Karagöz A.Ç., Fröhlich T., et al.* Synthesis and study of cytotoxic activity of 1,2,4-trioxane- and egonol-derived hybrid molecules against *Plasmodium falciparum* and multidrug-resistant human leukemia cells // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 75. 403–412.
70. *Перевалова Э.Г., Решетова М.Д., Грандберг К.И.* Железоорганические соединения. Ферроцен // *Методы элементоорганической химии под общей редакцией А. Н. Несмеянова и К. А. Кочешкова.* М: «Наука». 1983. 544 С.
71. *Beauperin M., Polat D., Roudesly F., et al.* Approach to ferrocenyl-podophyllotoxin analogs and their evaluation as anti-tumor agents // *J. Organometal. Chem.* 2017. Vol. 839. P. 83–90.
72. *Денисов М.С., Антупьева А.Д., Горбунов А.А., и др.* Сложные эфиры ферроценола: синтез, оптические свойства и электрохимическое поведение // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. № 12. С. 2034–2040.
73. *Денисов М.С., Павлоградская Л.В., Пегушина А.С., и др.* Превращения ароматических и гетероароматических альдегидов при катализе N-гетероциклическими карбенами в окислительных условиях // *Отчет НИОКР № ЦИТИС 01201451784.* Пермь. 2016. 120 С.
74. *Денисов М.С., Горбунов А.А., Небогатиков В.О., и др.* Двухстадийный синтез эфиров ферроценола и ванилиновой кислоты // *ЖОХ.* 2017. Т. 87. № 3. С. 457–464.
75. *Denisov M., Gorbunov A., Dmitriev M., et al.* Synthesis and Structure of Ferrocenol Esters // *Int. J. Org. Chem.* 2016. No. 6. P. 107–116.
76. *Несмеянов А.Н., Перевалова Э.Г., Головня Р.В., и др.* Реакции замещения водородов ферроцена // *Докл. АН СССР.* 1954. Том 97. № 3. С. 459.
77. *Денисов М.С., Горбунов А.А., Глушков В.А.* N-гетероциклические карбены. IX. Окислительная этерификация ароматических альдегидов аренбороновыми кислотами при катализе N-гетероциклическими карбенами // *ЖОрХ.* 2015. Т. 51. № 1. С. 89–93.
78. *Frenzel P., Lehrich S.W., Korb M., et al.* Ferrocenyloxysilanes: Synthesis, characterization and electrochemical investigations // *J. Organometal Chem.* 2017. Vol. 845. P. 98–106.
79. *Balaji B., Somyajit K., Banik B., et al.* DNA cleavage and anticancer activity of oxovanadium(IV) complexes of curcumin // *Inorg. Chim. Acta.* 2013. Vol. 400. P. 142–150.
80. *Balaji B., Balakrishnan B., Perumalla S., et al.* Photoactivated cytotoxicity of ferrocenyl-terpyridine oxovanadium(IV) complexes of curcuminoids // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 85. P. 458–467.

81. Sarkar T., Banerjee S., Mukherjee S., et al. Mitochondrial selectivity and remarkable photocytotoxicity of a ferrocenyl neodymium(III) complex of terpyridine and curcumin in cancer cells // Dalton Trans. 2016. Vol. 45. P. 6424–6438.
82. Goswami T.K., Gadadhar S., Gole B., et al. Photocytotoxicity of copper(II) complexes of curcumin and N-ferrocenylmethyl-L-amino acids // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 63. P. 800–810.
83. Huai Q., Yu J., Xu X., et al. Synthesis and Properties of Copper(II)-Ferrocene Formylated Curcumin // Asian J. Chem. 2014. Vol. 26. No. 1. P. 261–263.
84. Xu X.-S., Kong L.-K., Huai Q.-Y. Synthesis and Electrochemical Properties of Ferrocene Formylated Curcumin // Asian J. Chem. 2013. Vol. 25. No. 13. P. 7637–7638.
85. Ghinet A., Rigo B., Dubois J., et al. Discovery of ferrocene-containing farnesyltransferase inhibitors. Investigation of bulky lipophilic groups for the A₂ binding site of farnesyltransferase // Med. Chem. Commun. 2012. Vol. 3. P. 1147–1154.
86. Leonidova A., Mari C., Aebersold C., et al. Selective Photorelease of an Organometallic-Containing Enzyme Inhibitor // Organometallics. 2016. Vol. 35. No. 6. P. 851–854.
2. Dikusar, J.A. Potkin, V.I. and Kozlov, N.G. (2012) “Benzalidegidi vanilinovogo ryada. Sintez proizvodnikh, primenenije i biologicheskaja aktivnost” [Benzaldehyde vanillic series. The synthesis of derivatives, applied and biological activity] Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. 612 C. (In Russ.).
3. Zatsepin, T.S., Andreev, S.Yu., Hianik, T et al. (2003) “Ferrocene-containing nucleic acids. Synthesis and electrochemical properties” *Russ. Chem. Rev.* Vol. 72. No. 6. P. 537–554.
4. Snegur, L.V., Babin, V.N., Simenel, A.A., et al. (2010) “Antitumor activities of ferrocene compounds” *Russ. Chem. Bull.* No. 12. P. 2167–2178.
5. Snegur, L.V., Zykova, S.I., Simenel, A.A., et al. (2013) “Redox-active ferrocene-modified pyrimidines and adenine as antitumor agents: structure, separation of enantiomers, and inhibition of the DNA synthesis in tumor cells” *Russ. Chem. Bull.* No. 9. P. 2056–2064.
6. Ostrovskaya, L.A., Varfolomeev, S.D., Voronkov, M.G., et al. (2014) “Metal polyacrylates, ferrocene derivatives, and polysuccinimide as potential antitumor drugs” *Russ. Chem. Bull.* No. 5. P. 1211–1218.
7. Babin, V.N., Belousov, Yu.A., Borisov, V.I., et al. (2014) “Ferrocenes as potential anticancer drugs. Facts and hypotheses” *Russ. Chem. Bull.* No. 11. P. 2405–2422.
8. Osipova, E.Yu., Rodionov, A.N., Belousov, Yu.A., et al. (2016) “Synthesis of ferrocenyl-containing heterocyclic derivatives of 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin for sonodynamic therapy” *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 1. P. 127–130.

References

1. Snegur, L.V., Simenel, A.A., Rodionov, A.N. et al. (2014) “Ferrocene modification of organic compounds for medicinal applications” *Russ. Chem. Bull.* No 1. P. 26–36.

9. Okulov V.N. (2015) Abstract of dissertation “*Sintez ferrocensoderzhaschikh ligandov so sterzhneobraznoj strukturoj i poluchenie citotoksichnykh kompleksov ruteniya na ikh osnove*” [Synthesis of ferrocene ligands from a rod-like structure and formation of cytotoxic complexes of ruthenium based on them] candidate of chemical Sciences. Moscow. 23 P. (In. Russ.).
10. Simenel, A.A., Dokuchaeva, G.A., Snegur, L.V., *et al.* (2011) “Ferrocene-modified thiopyrimidines: synthesis, enantiomeric resolution, antitumor activity” *Appl. Organometal. Chem.* Vol. 25. P. 70–75.
11. Milaeva, E.R., Shpakovsky, D.B., Meleshonkova, N.N., *et al.* (2015) “Novel ferrocene-based inhibitor of proteins glycation” *Russ. Chem. Bull.* No. 9. P. 2195–2202.
12. Rodionov, A.N., Snegur, L.V., Simenel, A.A., *et al.* (2017) “Ferrocene-modified amino acids: synthesis and in vivo bioeffects on hippocampus” *Russ. Chem. Bull.* No. 1. P. 136–142.
13. Antufjeva, A.D., Kabelitskaya, Yu.M., Shklyayeva E.V. *et al.* (2013) “Ferrocene-Containing Compounds for Materials Chemistry. I. Ferrocene-Containing Polymers” *Bulletin of Perm University, Series “Chemistry”* No. 4 (12). P. 59–81. (In Russ.).
14. Garafutdinov R.R., Sakhabutdinova A.R., Chemeris A.V., *et al.* (2014) “*Soedineniya-diady, soderzhashije v molekule azogruppy i yadra ferrocena, i ikh ispol'zovanie v kachestve tushitelei flourescencii*” [Diad compounds containing azo groups and ferrocene nucleus in molecule, and use there of as fluorescence extinguishers]. Pat. 2506293 C2 (2011). *RU Bull.* № 4 (In Russ.).
15. Antufjeva, A.D., Zhulanov, V.E., Dmitriev, M.B., *et al.* (2017) “New nitrogen heterocycles containing a ferrocene fragment: Optical and physicochemical properties” *Russ. J. General Chem.* Vol. 87. No. 3. P. 470–478.
16. Ignatenko J.A. (2015) Abstract of dissertation “*Sintez, elektrohimicheskie i opticheskije issledovaniya tetraful`valenov, soderzhaschikh fragmenty sopryazhonnykh geterociklicheskich sistem*” [Synthesis, electrochemical and optical studies of tetrathiafulvalenes containing fragments conjugated heterocyclic systems] candidate of chemical Sciences. Perm. 24 P. (In. Russ.).
17. Anikina, L.V., Shemyakina, D.A., Pavlogradskaya, L.V., *et al.* (2014) “Synthesis of ferrocene conjugates with di- and triterpenes by click chemistry method” *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 50. No. 8. P. 1180–1183.
18. Glushkov, V.A., Anikina, L.V., Maiorova, O.A., *et al.* (2012) “Synthesis of ferrocenyl chalcones of the abietane series” *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 48. No. 6. P. 836–839.
19. Vatsadze, S.Z., Golikov, A.G., Kriven'ko, A.P. *et al.* (2008) “Chemistry of cross-conjugated dienones” *Russ. Chem. Rev.* Vol. 77. No. 8. P. 661–682.
20. Dikisar, E.A., Potkin, V.I., Zhukovskaya, N.A., *et al.* (2014) “Esters of benzoic, 5-arylisoxazole-3-carboxylic and 4,5-dichloroisothiazole-3-carboxylic acids” *Russ. J. General Chem.* Vol. 84. No. 6. P. 1197–1185.
21. Khabarov, Yu.G., Lakhmanov, D.E., Kosyakov, D.S. *et al.* (2016) “Studies of reaction products of hydrolytic lignin with nitric acid” *Russ. Chem. Bull.* No. 1. P. 237–244.

22. Dikusar, E.A., Petkevich, S.K., Kletskov, A.V., *et al.* (2016) "Synthesis of functional isoxazole and isothiazole derivatives from [(5-arylisoxazol-3-yl)methoxy]aryl-methanols" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 1. P. 61–68.
23. Bakholdina, L.A., Khlebnikov, A.I. and Sevodin, V.P. (2016) "Mild reaction of primary alcohols with ferulic acid" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 3. P. 441–443.
24. Gein, V.L., Zamaraeva, T.M., Volkova, E.S. *et al.* (2016) "Synthesis of diethyl 6-aryl-2-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4,5-dicarboxylates" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 5. P. 730–733.
25. Ievlev, M.Yu., Ershov, O.V., Milovidova, A.G., *et al.* (2016) "Synthesis of polyfunctional glycosyl derivatives of 2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 52. No. 8. P. 1220–1222.
26. Dikusar, E.A. and Kozlov, N.G. (2005) "Esters derived from vanillin and vanillal and aromatic and functionalized aliphatic carboxylic acids" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 41. No. 7. P. 992–996.
27. Pershina, L.A. and Jefanov, M.V. (1997) "Vanilin I ego proizvodnye kak potentsial'noe sir'jo dlya sinteza biologicheskii aktivnykh soedinenij" [Vanillin and its derivatives as a potential raw material for the synthesis of biologically active compounds] *Khimiya rastitel'nogo sir'ya* [Chemistry of plant raw materials] No. 2. P. 42–45. (In Russ.).
28. Dikusar, E.A. (2006) "New esters of vanillin and vanillal with some alkane- and arenecarboxylic acids" *Russ. J. Appl. Chem.* Vol. 79. No. 6. P. 1035–1037.
29. Dikusar, E.A., Zhukovskaya, N.A., Moiseichuk, K.L., *et al.* (2008) "Preparative synthesis of veratraldehyde and citral oxime esters" *Russ. J. Appl. Chem.* Vol. 81. No. 4. P. 643–646.
30. Dikusar, E.A., Potkin, V.I., Petkevich, S.K., *et al.* "Synthesis of functionally substituted isoxazole-containing benzaldehydes of the vanillin series and Schiff bases derived therefrom" *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. No. 10. P. 1517–1522.
31. Moiseev, D.V. (2016) Abstract of dissertation "Vzaimodejstviye al'degidov i a,b-nenasyschennykh karbonil'nykh soedinenij, sodержaschikh fenilpropananoidnyj skelet, s tretichnymi i vtorichnymi fosfinami" [The interaction of aldehydes and a,b-unsaturated carbonyl compounds containing phenylpropanoid skeleton, with tertiary and secondary phosphines] PhD chemistry. Nizhny Novgorod. 50 P. (In Russ.).
32. Wu, X., Wilairat, P. and Go, M.-L. (2002) "Antimalarial Activity of Ferrocenyl Chalcones" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12 C. 2299–2302.
33. Attar, S., O'Brien, Z., Alhaddad, H., *et al.* "Ferrocenyl chalcones versus organic chalcones: A comparative study of their nematocidal activity" *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19 C. 2055–2073.
34. Mukhtar, S., Manasreh, W.A., Parveen, H. *et al.* (2014) "Synthesis, Characterization, Antiamoebic Activity and Toxicity of Ferrocenyl Chalcones" *Asian J. Chem.* Vol. 26, No. 24. C. 8407–8412.

35. Parveen, H., Hayat, F., Salahuddin, A. *et al.* (2010) "Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 6-ferrocenyl-4-aryl-2-substituted pyrimidine derivatives" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 45. P. 3497–3503.
36. Lim, S.-Y. and Kim, H.-J. (2011) "Ratiometric detection of cysteine by a ferrocenyl Michael acceptor" *Tetrahedron Lett.* Vol. 52. P. 3189–3190.
37. Ahmed, N., Konduru, N.K. and Owais, M. (2015) "Design, synthesis and antimicrobial activities of novel ferrocenyl and organic chalcone based sulfones and bis-sulfones" *Arabian Journal of Chemistry*. In Press. doi: /10.1016/j.arabjc.2014.12.008
38. Parveen, H., Mukhtar, S. and Azam, A. (2016) "Novel Ferrocenyl Linked Pyrazoline Analogs as Potent Antiamoebic Agents" *J. Heterocyclic Chem.* Vol. 53. Iss. 2. P. 473–478.
39. Dikusar, E.A., Potkin, V.I., Kozlov, N.G. *et al.* (2006) "Thiosemicarbazones derived from vanillin and vanillal esters" *Russ. J. General Chem.* 2006. Vol. 76. No. 9. P. 1423–1424.
40. Muškinja, J., Burmudžija, A., Ratković, Z., *et al.* (2016) "Ferrocenyl chalcones with O-alkylated vanillins: synthesis, spectral characterization, microbiological evaluation, and single-crystal X-ray analysis" *Med. Chem. Res.* Vol. 25. P. 1744–1753.
41. Burmudžija, A., Ratković, Z., Muškinja, J., *et al.* (2016) "Ferrocenyl based pyrazolines derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of its biological properties" *RSC Adv.* Vol. 6. C. 91420–91430.
42. Martines, M., Klimova, T.B., M'el'enshonkova, N.N. *et al.* (1999) "5-tilenilzam'eschennije pirazolini i pirazoli ferrocenovogo r'ada" [5-thienyl-substituted pyrazolines and pyrazoles of the ferrocene series] *Moscow University Chemistry Bulletin*. Vol. 40. No. 4. P. 251–255. (In Russ.)
43. Atta, S.M.S., Farrag, D.S., Sweed, A.M.S. *et al.* (2010) "Preparation of new polycyclic compounds derived from benzofurans and furochromones. An approach to novel 1,2,3-thia-, and selenadiazolofurochromones of anticipated antitumor activities" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 45. P. 4920–4927.
44. Li, P.-Z. and Liu, Z.-Q. (2011) "Ferrocenyl-substituted curcumin: Can it influence antioxidant ability to protect DNA?" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 46. P. 1821–1826.
45. Ahmatzyanova, D.R., Antufieva, A.D., Shklyava, E.V. *et al.* (2016) "New chalcones including 1-azaindolizine unit and their cyclization." *Bulletin of Perm University Series "Chemistry"* No. 4 (24). pp. 61–71. (In Russ.).
46. Li, P.-Z. and Liu Z.-Q. (2014) "Asymmetrical mono-carbonyl ferrocenylidene curcumin and their dihydropyrazole derivatives: Which possesses the highest activity to protect DNA or scavenge radical?" *Med. Chem. Res.* Vol. 23. No. 7. P. 3478–3490.
47. Arezki, A., Chabot, G.G., Quentin, L., *et al.* (2011) "Synthesis and biological evaluation of novel ferrocenyl curcuminoid derivatives" *Med. Chem. Commun.* Vol. 2. 190–195.

48. Wu, X., Tiekink, E.R.T., Kostetski, I., *et al.* (2006) "Antiplasmodial activity of ferrocenyl chalcones: Investigations into the role of ferrocene" *Eur. J. Pharm. Sci.* Vol. 27. P. 175–187.
49. Moskalenko, A.I., Boeva, A.V. and Boev, V.I. (2011) "A feature of reaction of 1,1'-diacetylferrocene with dimethylformamide dimethyl acetal leading to a new strategy of the synthesis of asymmetrical 1,1'-disubstituted ferrocene" *Russ. J. General Chem.* Vol. 81. No 3. P. 529–534.
50. Moskalenko, A.I., Boeva, A.V. and Boev, V.I. (2011) "Reaction of acetylferrocene with dimethylformamide dimethyl acetal and some transformations of the reaction product" *Russ. J. General Chem.* Vol. 81. No 3. P. 521–528.
51. Schvekhgeimer M.-G.A. "Heterylferrocenes. The synthesis and applications" *Russ. Chem. Rev.* 1996. Vol. 65. No. 1. P. 81–83
52. Khan, S.A., Asiri, A.M., Al-Ghamdi, N.S.M., *et al.* (2017) "Optical properties of novel environmentally benign biologically active ferrocenyl substituted chromophores: A detailed insight via experimental and theoretical approach" *J. Mol. Struct.* Vol. 1139. P. 137–148.
53. Zhao, C. and Liu, Z.-Q. (2012) "Modification by ferrocene: An approach to enhance antioxidant ability of aianthoidol to protect DNA" *Biochimie.* Vol. 94. P. 1805–1811.
54. Fang, J.-X., Jin, Z., Li, Z.-M. *et al.* (2003) "Preparation, characterization and biological activities of novel ferrocenyl-substituted azaheterocycle compounds" *Appl. Organometal. Chem.* Vol. 17. P. 145–153.
55. Jin, Z., Huo, A., Liu, T., *et al.* (2005) "Synthesis, structures and biological activity research of novel ferrocenyl-containing 1H-1,2,4-triazole derivatives" *J. Organometal. Chem.* Vol. 690. P. 1226–1232.
56. Nabi, G. and Liu, Z.-Q. (2011) "Radical-scavenging properties of ferrocenyl chalcones" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 21. P. 944–946.
57. Kletskov, A.V., Kolesnik, I.A., Dikusar, E.A., *et al.* (2017) "Synthesis of new ferrocene derivatives with a 4,5-dichloroiso-thiazole fragment" *Russ. J. General Chem.* 2017. Vol. 87. No. 6. P. 1167–1171.
58. Pedotti, S., Patti, A., Dedola, S., *et al.* (2016) "Synthesis of new ferrocenyl dehydrozingerone derivatives and their effects on viability of PC12 cells" *Polyhedron.* Vol. 117. P. 80–89.
59. Tan, Y.L.K., Pigeon, P, Top, S., *et al.* (2012) "Ferrocenyl catechols: synthesis, oxidation chemistry and anti-proliferative effects on MDA-MB-231 breast cancer cells" *Dalton Trans.* Vol. 41. P. 7537 – 7549.
60. Chen, J.-F. and Liu, Z.-Q. (2006) "Synthesis of imidazo[1,2-a]quinoxalines by double Groebke reactions and inhibitory effects on radicals and DNA oxidation" *Tetrahedron.* Vol. 72. P. 1850–1859.
61. Zaheer, M., Shah, A., Akhter, Z., *et al.* (2011) "Synthesis, characterization, electrochemistry and evaluation of biological activities of some ferrocenyl Schiff bases" *Appl. Organometal. Chem.* Vol. 25. P. 61–69.

62. Xie, Y.-S., Pan, X.-H., Zhao B.-X., *et al.* (2008) “Synthesis, structure characterization and preliminary biological evaluation of novel 5-alkyl-2-ferrocenyl-6,7- dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one derivatives” *J. Organometal. Chem.* Vol. 693. P. 1367–1374.
63. Pan, X.-H., Liu, X., Zhao, B.-X., *et al.* (2008) “5-Alkyl-2-ferrocenyl-6,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-one derivatives inhibit growth of lung cancer A549 cell by inducing apoptosis” *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 16. No. 20. P. 9093–9100.
64. Amin, J., Chuckowree, I., Tizzard, G.J., *et al.* (2013) “Targeting Epidermal Growth Factor Receptor with Ferrocene-Based Kinase Inhibitors” *Organometallics.* Vol. 32. P. 509–513.
65. Wang, R. and Liu, Z.-Q. (2013) “Ugi Multicomponent Reaction Product: The Inhibitive Effect on DNA Oxidation Depends upon the Isocyanide Moiety” *J. Org. Chem.* Vol. 78. No. 17. P. 8696–8704.
66. Liu, Z.-Q. and Xi, G.-L. (2014) “Solvent-free Povarov reaction for synthesizing ferrocenyl quinolines: Antioxidant abilities deriving from ferrocene moiety” *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 86. P. 759–768.
67. Moskalenko, A.I., Boeva, A.V. and Boev, V.I. (2011) “Reaction of acetyl- and 1,1'-diacetylferrocene with isatin (Pfitzinger reaction)” *Russian Journal of General Chemistry.* Vol. 81. No. 3. P. 535–541.
68. Al-Rubaie, A.Z., Al-Jadaan, S.A.S, Muslim, S.K., *et al.* (2014) “Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new ferrocenyl selenazoles and 3,5-diferrocenyl-1,2,4-selenadiazole” *J. Organometal. Chem.* Vol. 774. P. 43–47.
69. Reiter, C., Karagöz, A.Ç., Fröhlich, T., *et al.* (2014) “Synthesis and study of cytotoxic activity of 1,2,4-trioxane- and egonol-derived hybrid molecules against Plasmodium falciparum and multidrug-resistant human leukemia cells” *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 75. P. 403–412.
70. P'er'evalova, E.G., R'eshetova, M.D. and Grandb'erg, K.I. (1983) “Zhelezoorganicheskie soedineniya. Ferrocen” [Iron organic compounds. Ferrocene] “Metodi tl'ementoorganicheskoi khimii pod redakciej A.N. Nesmejanova i K.A. Kocheshkova” [Methods of element-organic chemistry under the General editorship of A. N. Nesmeyanov and K. A. Kocheshkov]. Moscow. “Nauka” [Science]. 544 P. (In Russ.).
71. Beauperin, M., Polat, D., Roudesly, F., *et al.* (2017) “Approach to ferrocenyl-podophyllotoxin analogs and their evaluation as anti-tumor agents” *J. Organometal. Chem.* Vol. 839. P. 83–90.
72. Denisov, M.S., Antuf'eva, A.D., Gorbunov, A.A., *et al.* (2015) “Esters of ferrocenol: Synthesis, optical properties, and electrochemical behavior” *Russ. J. General Chem.* Vol. 85. No. 12. P. 2765–2770.
73. Denisov, M.S., Pavlogradskaya, L.V., Pegushina, A.S. *et al.* (2016) “Prevrashcheniya aromaticheskikh i geteroaromaticheskikh al'degidov pri katalize N-geterociklicheskim karbenami v okislitel'nykh usloviyakh” [The transformation of aromatic and heteroaromatic aldehydes under the catalysis of N-heterocyclic carbenes in oxidizing conditions]. Report NRTCD, 2016. № CITSEA 01201451784. 120 p (In Russ.).

74. Denisov, M.S., Gorbunov, A.A., Nebogatikov, V.O., *et al.* (2017) "Two-step synthesis of ferrocenyl esters of vanillic acid" *Russ. J. General Chem.* Vol. 87. No. 3. P. 463–469.
75. Denisov, M., Gorbunov, A., Dmitriev, M.V., *et al.* (2016) "Synthesis and Structure of Ferrocenol Esters" *Int. J. Org. Chem.* No. 6. P. 107–116.
76. Nesmeyanov, A.N., Kochetkov, N.K. and Rybinskaya, M.I. "Rearrangement of 2-phenoxyvinyl ketones" *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science.* 1954. Vol. 3. No. 3. P. 353–359.
77. Denisov, M.S., Gorbunov, A.A. and Glushkov, V.A. (2015) "N-heterocyclic carbenes: IX. Oxidative esterification of aromatic aldehydes with arylboronic acids catalyzed by N-heterocyclic carbenes" *Russ. J. Org. Chem.* Vol. 51. No. 1. P. 86–90.
78. Frenzel, P., Lehrich, S.W., Korb, M., *et al.* (2017) "Ferrocenyloxysilanes: Synthesis, characterization and electrochemical investigations" *J. Organometal. Chem.* Vol. 845. P. 98–106.
79. Balaji, B., Somyajit, K., Banik, B., *et al.* (2013) "Photoactivated DNA cleavage and anticancer activity of oxovanadium(IV) complexes of curcumin" *Inorg. Chim. Acta.* Vol. 400. P. 142–150.
80. Balaji, B., Balakrishnan, B., Perumalla, S., *et al.* (2014) "Photoactivated cytotoxicity of ferrocenyl-terpyridine oxovanadium(IV) complexes of curcuminoids" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 85. P. 458–467.
81. Sarkar, T., Banerjee, S., Mukherjee, S. *et al.* (2016) "Mitochondrial selectivity and remarkable photocytotoxicity of a ferrocenyl neodymium(III) complex of terpyridine and curcumin in cancer cells" *Dalton Trans.* Vol. 45. P. 6424–6438.
82. Goswami, T.K., Gadadhar, S., Gole, B., *et al.* (2013) "Photocytotoxicity of copper(II) complexes of curcumin and N-ferrocenylmethyl-L-amino acids" *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 63. P. 800–810.
83. Huai, Q., Yu, J., Xu, X., *et al.* (2014) "Synthesis and Properties of Copper(II)-Ferrocene Formylated Curcumin" *Asian J. Chem.* Vol. 26. No. 1. P. 261–263.
84. Xu, X.-S., Kong, L.-K. and Huai, Q.-Y. (2013) "Synthesis and Electrochemical Properties of Ferrocene Formylated Curcumin" *Asian J. Chem.* Vol. 25. No. 13. P. 7637–7638.
85. Ghinet, A., Rigo, B., Dubois, J., *et al.* (2012) "Discovery of ferrocene-containing farnesyltransferase inhibitors. Investigation of bulky lipophilic groups for the A₂ binding site of farnesyltransferase" *Med. Chem. Commun.* Vol. 3. P. 1147–1154.
86. Leonidova, A., Mari, C., Aebbersold, C. *et al.* (2016) "Selective Photorelease of an Organometallic-Containing Enzyme Inhibitor" *Organometallics.* Vol. 35. No. 6. P. 851–854.

Об авторах

Денисов Михаил Сергеевич,
кандидат химических наук, младший научный
сотрудник лаборатории биологически активных
соединений
«Институт технической химии Уральского
отделения Российской академии наук» – филиал
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Пермского федерального
исследовательского центра Уральского
отделения Российской академии наук
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3;
m189@mail.ru; (342)2378266

Павлоградская Людмила Владиславовна,
аспирант
«Институт технической химии Уральского
отделения Российской академии наук» – филиал
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Пермского федерального
исследовательского центра Уральского
отделения Российской академии наук
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3;
luciapavlogradsk@list.ru; (342)2378266

Глушков Владимир Александрович,
доктор химических наук, доцент, старший
научный сотрудник лаборатории биологически
активных соединений
«Институт технической химии Уральского
отделения Российской академии наук» – филиал
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Пермского федерального
исследовательского центра Уральского
отделения Российской академии наук
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3;
glusha@gmail.ru; (342)2378266

About the authors

Denisov Mikhail Sergeevich,
Candidate of Chemistry, Junior Research Fellow at
the Laboratory of Biologically Active Compounds;
Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of
the RAS;
Academician Korolev St., 3, 614013 Perm, Russia
m189@mail.ru
Tel. (342) 237 82 66

Pavlogradskaya Ludmila Vladislavovna,
Postgraduate Student;
Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of
the RAS; Academician Korolev St., 3, 614013 Perm,
Russia
luciapavlogradsk@list.ru;
Tel. (342) 237 82 66

Glushkov Vladimir Aleksandrovich,
Doctor of Chemistry, Associate Professor, Senior
Researcher, Laboratory of Biologically Active
Compounds; Institute of Technical Chemistry of
Ural Branch of the RAS;
Academician Korolev St., 3, 614013 Perm, Russia
glusha@gmail.ru
Tel. (342) 237 82 66

Информация для цитирования

Денисов М.С., Павлоградская Л.В., Глушков В.А. Синтез биологически активных веществ с ферроценовым и ванилиновым фрагментами (обзор литературы)// Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 429-457. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-429-457.

Denisov M.S., Pavlogradskaya L.V., Glushkov V.A. Sintez biologicheski aktivnykh veshchestv s ferrotsenovym i vanilinovym fragmentami (obzor literatury) [Synthesis and evaluation of biological activities of ferrocene-modified vanillins (review)] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 429-457 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-429-457.

УДК 547.745 + 547.867.8 + 547.898 + 548.737

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-458-462

Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-БЕНЗОИЛПИРРОЛО[2,1-с][1,4]БЕНЗОКСАЗИН-1,2,4-ТРИОНА
С *транс*-СТИЛЬБЕНОМ**

3-Бензоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трион диастереоселективно реагирует с транс-стильбеном с образованием (1S,16R*,17S*)-14,16,17-трифенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-триона, структура которого подтверждена РСА.*

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дионы; гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы; 1,4-бензоксазин; гетеро-реакция Дильса-Альдера; *транс*-стильбен; диастереоселективность; РСА

E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets

Perm State University, Perm, Russia

**INTERACTION OF 3-BENZOYLPYRROLO[2,1-*c*][1,4]BENZOXAZINE-1,2,4-TRIONE
WITH *trans*-STILBENE**

*3-Benzoylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione interacts with trans-stilbene to result in (1S*,16R*,17S*)-14,16,17-triphenyl-3,15-dioxa-10-azatetracyclo[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]heptadeca-4,6,8,13-tetraene-2,11,12-trione. The reaction proceeds in a diastereoselective manner. The structure of the product was confirmed by XRD.*

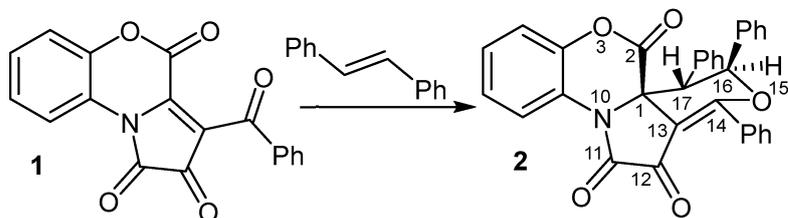
Keywords: 1*H*-pyrrole-2,3-diones; hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones; 1,4-benzoxazine; Hetero-Diels-Alder reaction; *trans*-stilbene; diastereoselectivity; XRD.

Синтезы, основанные на реакции Дильса-Альдера, в последнее время привлекают все большее внимание в связи с «12 принципами зеленой химии» [1].

3-Ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы легко вступают в реакцию Дильса-Альдера в качестве гетеродиенов фрагментом $O=C-C^3=C^{3a}$ по $C=C$ связи алкилвиниловых эфиров с образованием соответствующих [4+2]-циклоаддуктов, причем преимущественно образуются *экзо*-циклоаддукты [2]. Взаимодействие ароилпирролобензоксазинтрионов с винилацетатом протекает по аналогичной схеме, причем диастереоселективно [3]. При взаимодействии ароилпирролобензоксазинтрионов со стирилом реализуется та же схема,

но доминирующим продуктом является *эндо*-циклоаддукт [4, 5]. С целью дальнейшего изучения влияния строения диенофила на направление и стереоселективность этой реакции нами изучено взаимодействие ароилпирролобензоксазинтрионов с *транс*-стильбеном.

Взаимодействием 3-бензоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона **1** с *транс*-стильбеном, проводимом кипячением реагентов в соотношении 1:2 в безводном толуоле в течение 11 ч, получен (*1S**,*16R**,*17S**)-14,16,17-трифенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион **2**, структура которого подтверждена РСА:



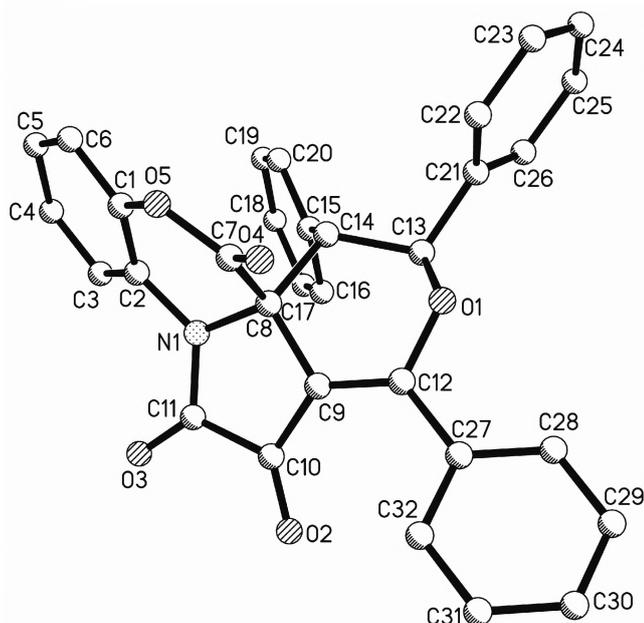
Соединение **2** – желтое кристаллическое вещество, плавящееся с разложением при 221–222°C, труднорастворимое в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах, этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, нерастворимое в алканах и воде.

В ИК-спектре соединения **2**, записанного в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний лактонной карбонильной группы $C^2=O$ при 1784 см^{-1} , лактамной карбонильной группы $C^{11}=O$ и кетон-

ной карбонильной группы $C^{12}=O$ при 1722 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H соединения **2**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец присутствуют дублет метинового протона $C^{17}\text{H}$ при 4,18 м.д. ($^3J\ 7,6\ \text{Гц}$) и дублет метинового протона $C^{16}\text{H}$ при 5,89 м.д. ($^3J\ 7,6\ \text{Гц}$).

Структура соединения **2** доказана методом РСА.



Общий вид молекулы соединения **2** по данным РСА. (Атомы водорода не приводятся для облегчения восприятия)

Соединение **2** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Все длины связей и валентные углы в молекуле близки к стандартным. Пиррольный цикл плоский в пределах 0,02 Å. Оксазиновый цикл находится в конформации *искаженная софа* с максимальным отклонением атома С8 от плоскости остальных пяти атомов на 0,64 Å. Пирановый цикл принимает конформацию *искаженная ванна*: атомы С8 и О1 выходят из среднеквадратичной плоскости С9С12С13С14 на 0,39 и 0,55 Å соответственно. Фенильные заместители при атомах С13 и С14 находятся в *псевдо*-экваториальном положении. Межмолекулярные водородные связи и иные значимые укороченные контакты в кристалле отсутствуют.

Образование циклоаддукта **2** происходит вследствие участия бензоилпирролобензоксазинтриона **1** сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически иницируемой реакции [4+2]-циклоприсоединения к $C=C$ связи *транс*-стильбена. Образование соединения **2** протекает стереоспецифично. Относительные конфигурации хиральных центров определены с помощью данных РСА (см. рисунок). Следует отметить, что описанное взаимодействие протекает селективно в отношении *эндо*-циклоаддукта (относительно заместителя в положении *1b*), как и в случае со стиролом [4, 5].

Описанное взаимодействие является первым примером реакции термически иницируемого [4+2]-циклоприсоединения симметричного диенофила к 3-бензоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триону.

Экспериментальная часть

Спектр ЯМР 1H записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектр синтезированного соединения записывали на спектрофотометре Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Оптимизацию условий реакций проводили методами *ультра*-ВЭЖХ-МС (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0,3–0,6 мл/мин, масс-детектор Xevo TQD, УФ-детектор ACQUITY UPLC PDA eλ Detector) и ЯМР 1H спектроскопии (на приборе Bruker Avance III HD 400). Индивидуальность синтезированного соединения подтверждали методом ТСХ на пластинках Silufol, элюенты – бензол-

этилацетат, 5:1, бензол, этилацетат; проявляли парами иода.

(1S*,16R*,17S*)-14,16,17-Трифенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (2). К раствору пирролобензоксазинтриона **1** (1,00 г, 3,1 ммоль) в 20 мл безводного толуола добавляли *транс*-стильбен (1,08 г, 6,2 ммоль), кипятили 11 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали. Маточный раствор упаривали досуха. Сухой остаток промывали 100 мл горячего тетрахлорметана, нерастворившийся осадок соединения **2** перекристаллизовывали из толуола. Выход: 0,19 г (12%), т.пл. 221–222°C (разл., толуол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1784 ($C^2=O$), 1722 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4,18 (1H, д, J 7,6 Гц, $C^{17}H$); 5,89 (1H, д, J 7,6 Гц, $C^{16}H$); 6,86–8,06 (19H, гр.с, H^{4r}). Найдено, %: С 76,81; Н 4,23; N 2,89. $C_{32}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: С 76,94; Н 4,24; N 2,80.

Рентгеноструктурное исследование соединения 2. Для рентгеноструктурного анализа использован желтый кристалл размером 0,34×0,18×0,07 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $I2/a$, a 20.263(4), b 10.309(2), c 23.703(7) Å, β 102.95(3)°, V 4826(2) Å³, $C_{32}H_{21}NO_5$, Z 8. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°) [6]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [6]. Структура определена прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL-97 [7]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения: R_1 – 0.0656, wR_2 – 0.1374 [для 3196 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 – 0.1290, wR_2 – 0.1644 (для всех 5733 независимых отражений), S – 1.019.

Результаты структурных экспериментов депонированы в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 1585143.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проекты № 4.6774.2017/8.9, 4.5894.2017/7.8) и РФФИ (гранты № 17-43-590035, 16-43-590613).

Библиографический список

1. Anastas P.T., Kirchhoff M.M. Origins, current status, and future challenges of green chemistry // *Accounts of Chemical Research*. 2002. Vol. 35. No. 9. P. 686–694.
2. Степанова Е.Е., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. ХСVIII. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароил-1H-пирроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам. Новый подход к синтезу гетероаналогов 13(14→8) абео стероидов // *Журнал органической химии*. 2013. Т. 49. Вып. 12. С. 1781–1786.
3. Степанова Е.Е., Масливец А.Н. [4+2]-Циклоприсоединение винилацетата к пирролобензоксазинтрионам – диастереоселективный синтез ангулярно аннелированных пирано[4,3-b]пирролов // *Журнал органической химии*. 2016. Т. 52. Вып. 6. С. 892–895.
4. Степанова Е.Е., Масливец А.Н. [4+2]-Циклоприсоединение стирола к 3-ароилпирроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам // *Журнал органической химии*. 2014. Т. 50. Вып. 9. С. 1396–1397.
5. Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. Гетеро-реакция Дильса-Альдера 3-ароилпирроло[2,1-c][1,4]бензоксазинов со стиролом. Синтез пирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-c][1,4]бензоксазинов // *Журнал органической химии*. 2018. Т. 54. В печати.
6. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
7. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallographica Section A*. 2008. Vol. A64. No. 1. P. 112–122.
2. Stepanova E.E., Aliev Z.G., Maslivets A.N. Five-Membered 2,3-Dioxo Heterocycles: XCVIII. [4 + 2]-Cycloaddition of Alkyl Vinyl Ethers to 3-Aroyl-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones. A New Synthetic Approach to Heteroanalogues of 13(14→8)-Abeo Steroids // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2013. Vol. 49. No. 12. P. 1762–1767.
3. Stepanova E.E., Maslivets A.N. [4 + 2]-Cycloaddition of Vinyl Acetate to Pyrrolobenzoxazinetriones. Diastereoselective Synthesis of Angularly Fused Pyrano[4,3-b]pyrroles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2016. Vol. 52. No. 6. P. 879–882.
4. Stepanova E.E., Maslivets A.N. [4 + 2]-Cycloaddition of Styrene to 3-Aroylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2014. Vol. 50. No. 9. P. 1382–1383.
5. Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Hetero-Diels-Alder reaction of 3-aroilpyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazines with styrene. Synthesis of pyrano[4',3':2,3]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 54. In print.
6. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
7. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallographica Section A*. 2008. Vol. A64. No. 1. P. 112–122.

References

1. Anastas P.T., Kirchhoff M.M. Origins, current status, and future challenges of green chemistry // *Accounts of Chemical Research*. 2002. Vol. 35. No. 9. P. 686–694.

Об авторах

About the authors

Степанова Екатерина Евгеньевна
кандидат химических наук, научный сотрудник
научно-исследовательской части
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
caterina.stepanova@yandex.ru

Stepanova Ekaterina Evgenievna
Candidate of Chemical Sciences, Researcher of the
Department of Scientific Research
614990, Perm State University, 15, Bukireva St.,
Perm, Russia
caterina.stepanova@yandex.ru

Дмитриев Максим Викторович
кандидат химических наук, старший
преподаватель кафедры органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

Dmitriev Maksim Viktorovich
Candidate of Chemical Sciences, Senior Lecturer of
the Department of Organic Chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva St.,
Perm, Russia
maxperm@yandex.ru

Масливец Андрей Николаевич
доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koh2@psu.ru

Maslivets Andrey Nikolaevich
Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the
Department of Organic Chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva St.,
Perm, Russia
koh2@psu.ru

Информация для цитирования

Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. Взаимодействие 3-бензоилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с транс-стильбеном // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 458-462. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-458-462.

Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Vzaimodeistvie 3-benzoilpirrolo[2,1-c][1,4]benzoksazin-1,2,4-triona s trans-stilbenom [Interaction of 3-benzoylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-1,2,4-trione with trans- stilbene] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 458-462 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-458-462

В.Л. Чечулин, Н.В. Ли

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

О ПРИМЕРЕ СВОЙСТВА ПЛОСКОСТНОСТИ ПРИ НАЛИЧИИ ТОЛЬКО МОНОВАРИАНТНЫХ РАВНОВЕСИЙ

Рассмотрен частный случай коллигативного свойства плоскостности многократно насыщенных растворов. Если в общем случае плоскостность координат составов насыщенных растворов наблюдалась при наличии неинвариантного и моновариантных равновесий, в том числе и при добавлении к данным о растворимости данных о физических параметрах раствора (плотности, показателя преломления и т. п.), то в рассматриваемом случае насыщенных растворов имеются только моновариантные равновесия; плоскостность данных о моновариантных равновесиях сохраняется и при добавлении данных о плотности и вязкости растворов.

Ключевые слова: свойство плоскостности линий моновариантного равновесия; физические параметры насыщенных растворов; плоскостность линий моновариантного равновесия; физическое взаимодействие компонентов

V. L. Chechulin, N.V. Li

Perm State University, Perm, Russia

ABOUT THE EXAMPLE OF PROPERTY OF PLANENESS WITH ONLY MONO-VARIANT BALANCES

The special case of colligative property of planeness of repeatedly saturated solutions was considered if generally the planeness of coordinates of compositions of saturated solutions was observed in the presence of nonvariant and monovariant balances including at addition to data on solubility and data on physical parameters of solution (density, index of refraction and etc.), in the case under consideration saturated solutions there were only monovariant balances; planeness of data on monovariant balances will remain also at addition of data on density and viscosity of solutions.

Keywords: flatness property of monovariant equilibrium lines; physical parameters of saturated solutions; planarity of lines of a monovariant equilibrium; physical interaction of components

Коллигативное свойство плоскостности составов растворов в многокомпонентных водно-солевых системах, находящихся в невариантном и моновариантных равновесиях с двумя или более твердыми фазами описано в [2-5]. Наличие такого свойства плоскостности линий моновариантного равновесия указывает на преимущественно физическое взаимодействие в многократно насыщенных растворах (см. [1], [6], [7]). Однако наличие такого свойства проверялось ранее только для водных систем, имеющих невариантные точки (эвтонику, перитонику).

Соображение об общности указанного коллигативного свойства насыщенных растворов указывает и на возможность его выполнения в водных системах при отсутствии невариантного равновесия и наличии только моновариантных равновесий. В качестве примера свойство плоскостности исследовано для системы,

содержащей моновариантные равновесия при добавлении параметров плотности и вязкости. Данные по системе NaCl-HCl-H₂O при 25°C приведены в табл. 1 (см. также рис. 1), сама система как трехкомпонентная по определению обладает нулевой неплоскостностью (рис. 2, табл. 1). Вклад в неплоскостность вносят добавляемые данные о плотности растворов и о их вязкости.

Данных о растворимости и физических параметрах при вычислении меры неплоскостности обработаны стандартным методом главных компонент, причем для нивелирования разномасштабности данных по осям в методе использована матрица корреляций. Результаты статистического анализа приведены в табл. 2-5.

Таблица 1

Данные о растворимости и физических параметрах в системе NaCl-HCl-H₂O при 25°C, масс. %, [8, с. 157]

	HCl	NaCl	H ₂ O	ρ , г/см ³	η , пуаз
	1	2	3	4	5
1	41,12	0	58,88	1,198	0,02266
2	40,85	0,083	59,067	1,197	0,02111
3	29,39	0,464	70,146	1,1458	0,01582
4	25,73	0,817	73,453	1,1302	0,01463
5	23	1,53	75,47	1,1213	0,014
6	19,93	2,85	77,22	1,1158	0,01357
7	17,16	4,75	78,09	1,116	0,01353
8	14,65	6,96	78,39	1,12	0,01358
9	12,38	9,31	78,31	1,1282	0,01391
10	11,24	10,74	78,02	1,1319	0,01405
11	10,23	11,89	77,88	1,1352	0,01419
12	7,17	15,99	76,84	1,1511	0,01492
13	2,74	22,24	75,02	1,1781	0,01641
14	1,54	24,03	74,43	1,1867	0,01694
15	0	26,51	73,49	1,1981	0,01779
Неплоскостность при добавлении одного физпараметра, %				0,01	0,21

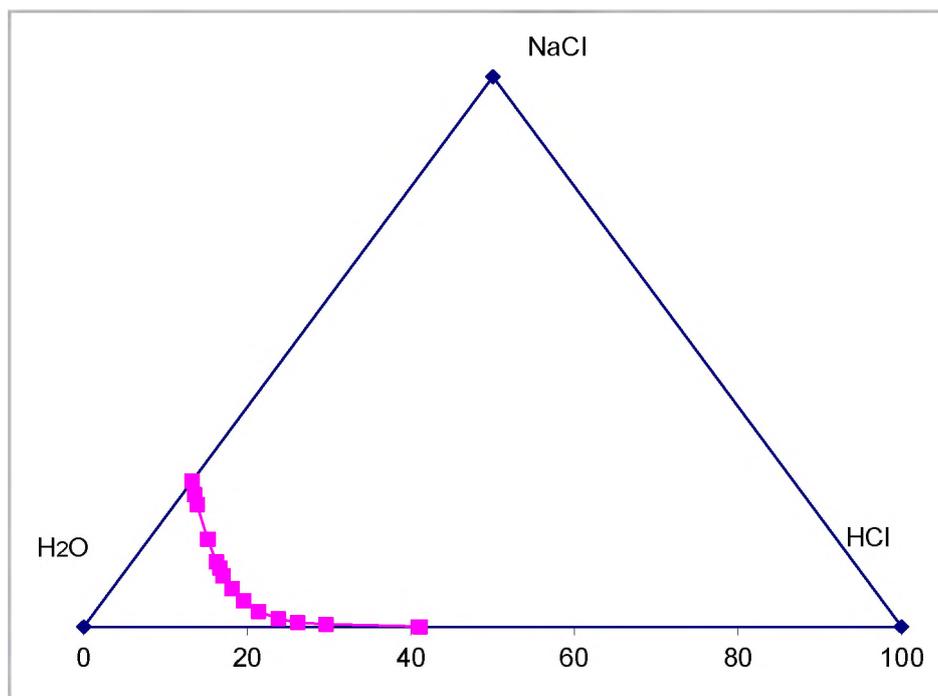


Рис. 1. Линия моновариантных равновесий в системе NaCl–HCl–H₂O при 25°C

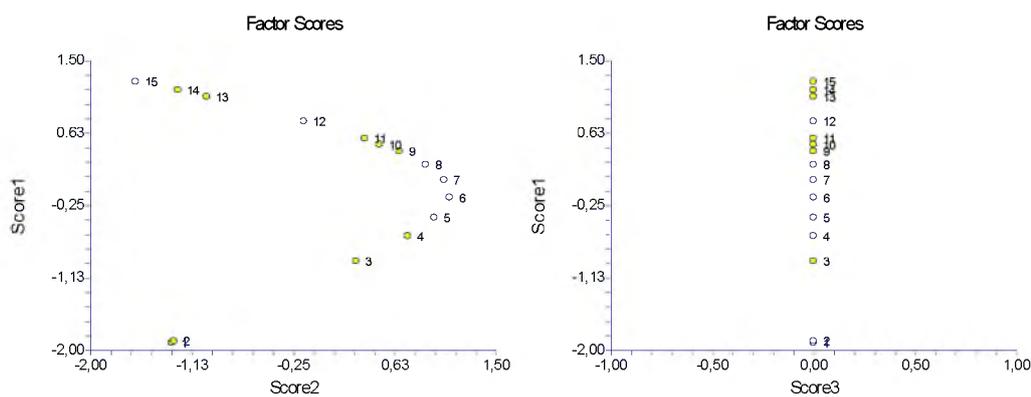


Рис. 2. Исходная линия моновариантных равновесий в пространстве первых трёх главных компонент (плоская) вне масштаба

Таблица 2

Плоскостность системы (без физпараметров)

№ главной компоненты	Собственные значения	Процент дисперсии	Накопленный процент	Графическое изображение
1	2,359363	78,65	78,65	
2	0,640637	21,35	100,00	
3	0,000000	0,00	100,00	

Таблица 3

Плоскостность системы с добавлением параметра плотности

№ главной компоненты	Собственные значения	Процент дисперсии	Накопленный процент	Графическое изображение
1	2,388143	59,70	59,70	
2	1,611495	40,29	99,99	
3	0,000361	0,01	100,00	
4	0,000000	0,00	100,00	

Таблица 4

Плоскостность системы с добавлением параметра вязкости

№ главной компоненты	Собственные значения	Процент дисперсии	Накопленный процент	Графическое изображение
1	2,780045	69,50	69,50	
2	1,211537	30,29	99,79	
3	0,008418	0,21	100,00	
4	0,000000	0,00	100,00	

Таблица 5

Плоскостность системы с добавлением параметров плотности и вязкости

№ главной компоненты	Собственные значения	Процент дисперсии	Накопленный процент	Графическое изображение
1	3,072281	61,45	61,45	
2	1,913911	38,28	99,72	
3	0,013522	0,27	99,99	
4	0,000287	0,01	100,00	
5	0,000000	0,00	100,00	

Результаты статистической обработки данных (табл. 2–5) показывают, что плоскостность системы, содержащей только моновариантные равновесия, сохраняется при добавлении физических параметров, кроме того, это указывает на преимущественно физическое взаимодействие компонент в многократно насыщенных растворах, а это означает, что формулировка коллигативного свойства насыщенных растворов шире, чем приведенная в [4],— коллигативное свойство плоскостности наличествует при насыщении не только относительно твердых фаз, но и газов (HCl в рассмотренной системе).

Таким образом, плоскостность составов многократно насыщенных водных растворов, наблюдается для моновариантных и невариантных равновесий.

Библиографический список

1. Носков М. Н. Фазовые равновесия в многокомпонентных водных системах, содержащих ионы K^+ , NH_4^+ , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , Cl^- и карбамид // дис. на соиск. канд. хим. наук., Пермь, 2015. 310 с.

2. Мазунин С. А., Чечулин В. Л. О плоскостности составов невариантных и моновариантных растворов, их показателя преломления в многокомпонентных водно-солевых системах // Известия высших учебных заведений: Химия и химическая технология 2015, т. 58, №. 3, с. 42–44.

3. Чечулин В. Л., Мазунин С. А. О плоскостности координат точек моно- и невариантных равновесий в 4-х и более компонентных водно-солевых системах // Известия высших учебных заведений: Химия и химическая технология. 2010, т. 53, №. 3 с. 152–154.

4. Чечулин В. Л., Мазунин С. А. О плоскостности моно- и невариантных равновесий как коллигативном свойстве многократно насыщенных водных растворов // Журнал Общей химии, 2012, т. 82, №. 2, с. 202–204.

5. Чечулин В. Л., Мазунин С. А., Моисеенков М. С. Плоскостность линий моновариантного равновесия в водно-солевых системах и её приложение: монография / Перм. гос. нац. исслед. ун-т. — Пермь, 2012.— 116 с.

6. Чечулин В. Л., Мазунин С. А., Заколоткина О. А. О плоскостности линий моновариантных

равновесий с учётом параметра плотности раствора // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. 2014. №2, с. 106–111.

7. Чечулин В. Л. Об одном примере преимущественно физического взаимодействия компонентов в многократно насыщенных водных

растворах // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. 2017. №3, с. 337–342.

8. Экспериментальные данные по растворимости многокомпонентных водно-солевых систем: Справочник. В 2-х т. 4-х кн. 3-е изд, перераб. и доп. СПб.: ХИМИЗДАТ, 2003. Т. 1., кн. 1.— 608 с.

Об авторах

Чечулин Виктор Львович,
старший преподаватель,
кафедра неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
chechulinvl@mail.ru

Ли Наталья Владимировна,
студентка,
кафедра неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

About the authors

Chechulin Victor Lvovich,
Senior Teacher,
Department of Inorganic Chemistry, Chemical Technology and Technosphere Safety
Perm State University,
Russia, 614990, Perm, Bukirev St., 15.
chechulinvl@mail.ru

Li Nataliya Vladimirovna,
student,
Department of Inorganic Chemistry, Chemical Technology and Technosphere Safety
Perm State University,
Russia, 614990, Perm, Bukirev St., 15.

Информация для цитирования

Чечулин В.Л., Ли Н.В. О примере свойства плоскостности при наличии только моновариантных равновесий // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 463-467. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-463-467.

Chechulin V.L., Li N.V. O primere svoistva ploskostnosti pri nalichii tolko monovariantnykh ravnovesii [About the example of property of planeness with only monovariant balances.] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 463-467 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-463-467.

УДК 547.724

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-468-475

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

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ
5-ТИЕНИЛ-4-(ТРИФТОРАЦЕТИЛ)ФУРАН-2,3-ДИОНА, ТРИФЕНИЛФОСФИНА И
АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Показано, что трехкомпонентный синтез между 5-тиенил-4-(трифторацетил)фуран-2,3-дионом, трифенилфосфином и ацетиленовой компонентой, в зависимости от природы ацетиленового соединения, приводит к высоко функционализированным фуранам или циклопентадиенам.

Ключевые слова: трехкомпонентная реакция; 5-тиенил-4-(трифторацетил)фуран-2,3-дион; трифенилфосфин; ацетиленовые соединения; высоко функционализированные фураны

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

Perm State University, Perm, Russia

**THREE-COMPONENT REACTION OF 5-THIENYL-4-(TRIFLUOROACYL)FURAN-2,3-DIONE
TRIPHENYLPHOSPHINE AND ACETYLENE COMPOUNDS.**

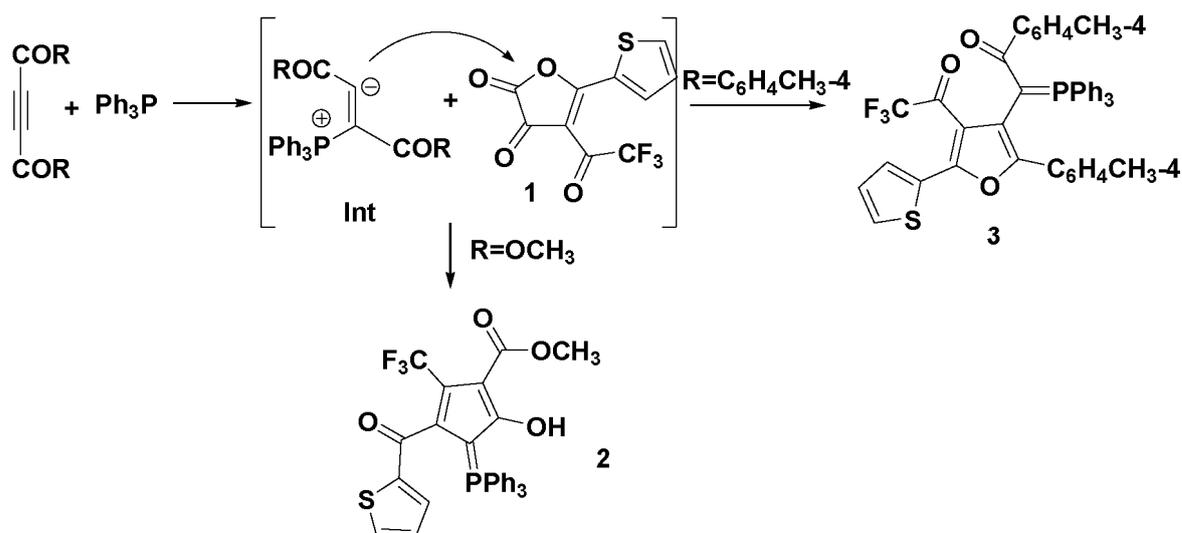
Demonstrated, what the three-part synthesis between 5-thienyl-4-(trifluoroacyl) furan-2,3-dione triphenylphosphine and acetylenic component leads, depending on the nature of acetylene compounds, highly functionalized furans or cyclopentadiene.

Keywords: three-component reactions; triphenylphosphine; 5-thienyl-4-(trifluoroacyl) furan-2,3-dione; acetylene compounds; highly functionalized furans

В настоящее время многокомпонентные реакции занимают отдельное направление исследования и открывают доступ к разнообразным гетероциклическим структурам [1]. Они, как правило, непродолжительны, атомэкономичны, просты по исполнению, кроме того, варьированием заместителей можно создать большие библиотеки органических соединений. Важное место в этом классе реакций занимает трехкомпонентный синтез на основе эфиров ацетилендикарбоновой кислоты, карбонильных соединений и различных нуклеофилов. В литературе описаны немногочисленные примеры использования в

трехкомпонентном синтезе в качестве карбонильной компоненты замещенных фуран-2,3-диононов [2,3]. Недавно нами были показаны трехкомпонентные реакции на основе 5-арил-4-хиноксалин-2-илфуран-2,3-диононов, ацетиленовых соединений и изонитрилов или трифенилфосфина [4, 5].

Продолжая исследования в этой области, мы обнаружили, что трехкомпонентный синтез между 5-тиенил-4-(трифторацетил)фуран-2,3-дионом **1**, трифенилфосфином и ацетиленовой компонентой приводит, в зависимости от природы ацетиленового соединения, к тетразамещенным фуранам **2** или к тетразамещенным циклопентадиенам **3**.



Соединения **2**, **3** – желтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ацетоне, этилацетате, плохо растворимые в этиловом спирте и не растворимые в гексане и воде.

Механизм исследуемых реакций находится на стадии обсуждения. Мы предполагаем, что на начальных стадиях из трифенилфосфина и диметилового эфира ацетилендикарбоновой

кислоты образуется цвиттер-ионный интермедиата **Int**, который нуклеофильно атакует лактонный карбонил фуран-2,3-дионона, с последующим раскрытием дигидрофуранового цикла и циклизацией в продукты **2** или **3**.

Спектральные характеристики соединений **2**, **3** малоинформативны, поэтому их структуры были подтверждены методом РСА (рис. 1, 2).

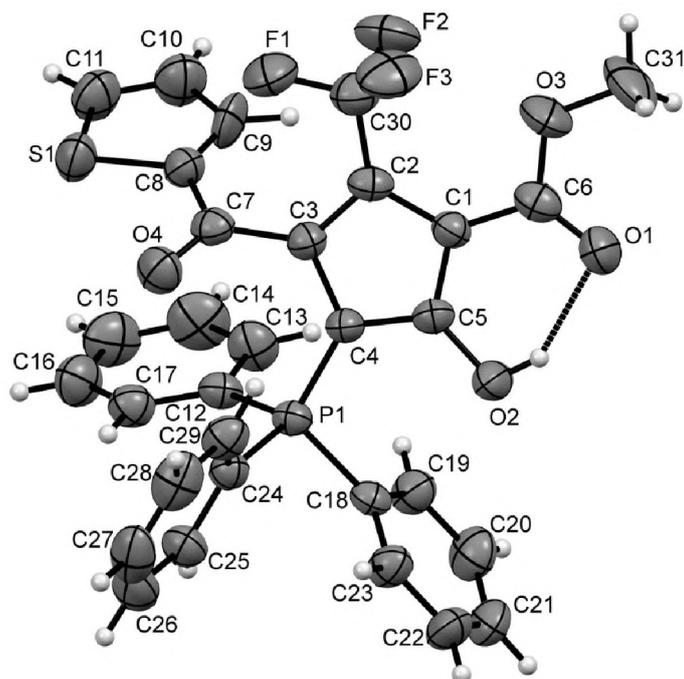


Рис. 1. Структура соединения **2** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50 % вероятностью.

Соединение **2** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Циклопентадиеновое кольцо плоское в пределах 0,01 Å. Положение метоксикарбонильного заместителя, лежащего в плоскости циклопентадиена, зафиксировано внутримолекулярной водородной связью $O^2-H^2 \cdots O^1$ [O^2-H^2 0,83(4), $H^2 \cdots O^1$ 1,96(4), $O^2 \cdots O^1$ 2,694(3) Å, угол $O^2-H^2-O^1$ 146(3)°]. Тиеноильный заместитель развернут под большим углом к плоскости карбоцикла. Тиофеновый фрагмент испытывает разупорядочение по двум позициям, которое может быть представлено вращением цикла на 180° вдоль связи C^7-C^8 ,

заселенность минорной компоненты 0,147(4) (на рис. 1 атомы минорной компоненты не представлены). Кратные связи в циклопентадиеновом фрагменте в значительной степени делокализованы (см. таблицу). Так, длина формально двойной связи $C^5=C^1$ оказывается больше, чем длина формально одинарной связи $C^4=C^5$. Помимо внутримолекулярной ВС, енольная гидроксильная группа образует межмолекулярную ВС с карбонильной группой метоксикарбонильного заместителя соседней молекулы, в результате этого молекулы в кристалле связаны в centrosymmetric димеры.

Избранные длины связей в молекуле соединения 3

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
C ³ C ⁴	1,450(4)	C ⁶ C ¹	1,429(4)
C ⁴ C ⁵	1,402(4)	C ⁶ O ¹	1,225(4)
C ⁵ C ¹	1,407(4)	P ¹ C ⁴	1,736(3)
C ² C ¹	1,438(3)	C ³ C ⁷	1,489(4)
C ² C ³	1,378(4)	C ⁵ O ²	1,356(3)

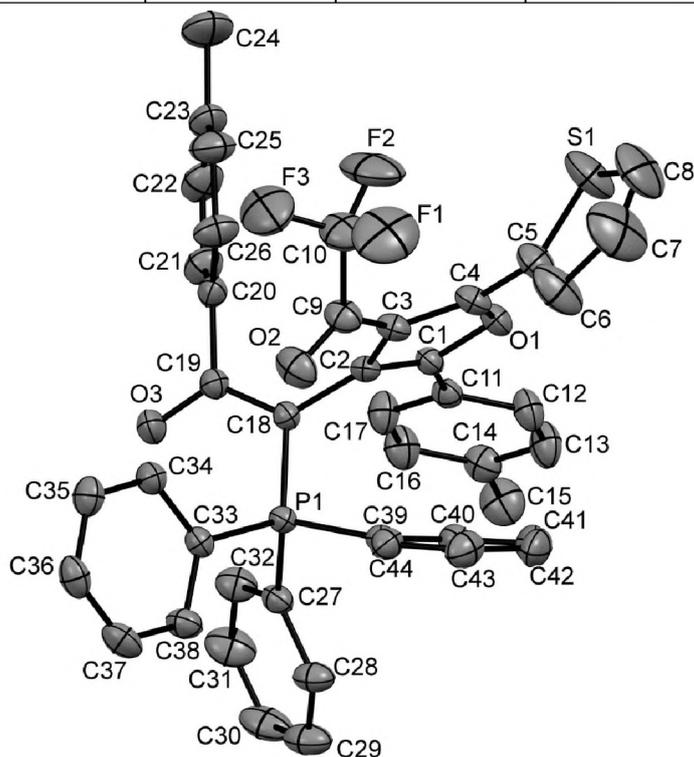


Рис. 2. Структура соединения 3 по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30 % вероятностью. Атомы водорода не изображены для облегчения восприятия

Соединение 3 кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Все длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные значения; кратные связи локализованные. Фурановый цикл плоский в пределах 0,01 Å. За счет стерической перегруженности молекулы все четыре заместителя развернуты под большими углами к плоскости фуранового цикла. Значимые укороченные контакты в кристаллической упаковке отсутствуют.

В этом исследовании мы показали новый подход к синтезу высокофункционализированных фуранов и циклопентандиенов с использованием трехкомпонентной реакции на основе 5-замещенных 4-трифторацетилфуран-2,3-диононов, трифенилфосфина и ацетиленовой компоненты.

Экспериментальная часть

ИК-спектры полученных соединений записаны на спектрометре ФСМ-1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на спектрометре Bruker Avance III

HD 400 [400 МГц (^1H), 100 МГц (^{13}C), 376 МГц (^{19}F), 162 МГц (^{31}P)], внутренний стандарт – ТМС, шкалу δ калибровали относительно сигналов растворителей – CDCl_3 (δ_{H} 7,26, δ_{C} 77,2 м.д.) и $\text{DMCO}-d_6$ (δ_{H} 2,50, δ_{C} 39,5 м.д.). Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Температуры плавления определяли на приборе ПТП-2. Однородность полученных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинах Solrbfil-TLC-A-UV в этилацетате, а также в смеси гексан–этилацетат, 5:3, 5:4, проявляли парами иода и УФ–лампой. В работе использовали растворители: хлороформ, этилацетат, гексан квалификации «х.ч.» после дополнительной очистки [6].

Рентгеноструктурное исследование соединений 2 и 3. Набор экспериментальных отражений образцов соединений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [7]. Структуры определены с помощью программы SHELXS-97 [8] и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [9]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атома водорода группы OH, уточненного независимо в изотропном приближении).

Для анализа соединения **2** использован желтый кристалл размером 0,57×0,28×0,05 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/c$, a 12,374(3), b 9,660(2), c 23,170(6) Å, β 104,67(2)°, V 2679,4(11) Å³, M 578,51, $d_{\text{выч}}$ 1,434 г/см³, $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_4\text{PS}$, Z 4. Окончательные параметры уточнения: R_1 0,0607, wR_2 0,1122 [для 3122 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0,1435, wR_2 0,1501 (для всех 6391 независимых отражений), S 0,989.

Для анализа соединения **3** использован желтый кристалл размером 0.50×0.20×0.20 мм. Кристалл триклинный, пространственная группа $P-1$, a 9,6002(9), b 13,6579(13), c 14,5612(14) Å, α 88,059(8), β 79,269(8), γ 82,569(8)°, V 1860,0(3) Å³, M 728,73, $d_{\text{выч}}$ 1,301 г/см³, $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{O}_3\text{PS}$, Z 2. Окончательные параметры уточнения: R_1 0,0599, wR_2 0,1648 (для 6242 отражений с $I > 2\sigma(I)$), R_1 0,0828, wR_2 0,1858 (для всех 8714 независимых отражений), S 1,088.

Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджской базе структурных данных под номерами CCDC 1583967 (**2**), 1583968 (**3**) и может быть запрошен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.

Общая методика синтеза соединений (2, 3)

К 1 ммоль 5-тиенил-4-(трифторацетил)-фуран-2,3-диона [10] в 10 мл абсолютного 1,2-дихлорэтана прикапали 1 ммоль ацетиленовой компоненты и охладили до -10°C, затем прикапали 1 ммоль охлажденного до -10°C раствора трифенилфосфина в 5 мл абсолютного 1,2-дихлорэтана. Раствор

перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. (следили методом ТСХ, элюент гексан-этилацетат 5:4). Растворитель удаляли, остаток затирали из гексана. Синтезированные соединения очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент гексан-этилацетат-5:4.

Метилловый эфир 2-гидрокси-4-(2-тиенилкарбонил)-5-(трифторметил)-3-(трифенилфосфоранилиден)-1,4-циклопентадиенкарбоновой кислоты 2. Синтезирован из 5-(тиен-2-ил)-4-(трифторацетил)фуран-2,3-диона **1** трифенилфосфина и метилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты. Выход: 0,21г (37 %), желтое кристаллическое вещество, т. разл. – 210–212 °С (гексан-этилацетат 5:4). ИК–спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=O), 1621 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.д.: 3,86 с (3H, OCH₃), 7,11 м (18H, 3C₆H₅+C₄H₃S), 10,11 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 50,3, 95,7, 121,9, 122,8, 126,6, 128,0, 128,1, 132,4, 132,5, 133,1, 133,7, 133,8, 146,9, 147,0, 163,0, 168,5, 186,2. Спектр ЯМР ^{19}F , (CDCl_3), δ , м.д.: -50,9 с (3F, CF₃). Спектр ЯМР ^{31}P , (CDCl_3), δ , м.д.: 11,5 (PPh₃). Найдено, %: C – 64,00; H – 3,52; S – 5,12. C₃₁H₂₂F₃O₄PS. Вычислено, %: C – 64,36; H – 3,83; S – 5,54. M – 578,54.

2,2,2-трифтор-1-[5-(4-метилфенил)-2-оксо-1-(трифенилфосфоранилиден)этил]-2-(2-тиенил)-3-фурилэтан-1-он 3 Синтезирован из 5-(тиен-2-ил)-4-(трифторацетил)фуран-2,3-диона **1** трифенилфосфина и ди(*n*-толуоил)ацетилен. Выход: 0,41г (33 %), желтое кристаллическое вещество, т. пл. 215-217 °С (гексан-этилацетат 5:4). ИК

спектр, ν , см^{-1} : 1704 (C=O), 1594 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.д. 2,29 с (3H, CH₃), 2,35 с (3H, CH₃), 7,66 м (26H, 3C₆H₅+2C₆H₄+C₄H₃S). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 20,6, 20,7, 113,0, 115,9, 119,2, 119,3, 120,5, 126,5, 126,8, 127,4, 127,6, 127,8, 128,2, 130,8, 133,5, 133,6, 149,2, 153,4, 180,0, 185,1. Спектр ЯМР ^{19}F , (CDCl_3), δ , м.д.: -72,5 с (3F, CF₃). Спектр ЯМР ^{31}P , (CDCl_3), δ , м.д.: 16,6 с (PPh₃). Найдено, %: C – 72,95; H – 4,33; S – 4,44. C₁₃H₇F₃O₅. Вычислено, %: C – 72,52; H – 4,43; S – 4,40. M – 728,77

Библиографический список

1. *J. Zhu, H. Bienayme*, Multicomponent Reactions, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
2. *Koca I., Yildirim I., Sahin E.* Multicomponent Reactions of Furan-2,3-diones: Synthesis and Characterizations of Furo[3,2-*c*]pyran-4-ones // *Helvetica Chimica Acta*. 2010. Vol. 93. P. 1336-1343.
3. *Esmaili A. A., Nasseri M. A., Vesalipoor H., Bijanzadeh H. R.* Triphenylphosphine promoted addition of acetylenic esters to benzofuran-2,3-dione: one-pot synthesis of Novel γ -Spirolactones // *ARKIVOC*. 2008. P. 343-349.
4. *Лисовенко Н.Ю., Дряхлов А.В., Дмитриев М.В.* Трехкомпонентный синтез на основе 5-арил-4-хиноксалин-2-илфуран-2,3-дионов, диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты и трифенилфосфина // *Журнал органической химии*. 2016. Т. 52. С.1190-1194.
5. *Lisovenko N.Yu., Dryahlov A.V., Dmitriev M.V.* Synthesis of stable 1,4-diionic

- organophosphorus compounds from the reaction between triphenylphosphine and diacylacetylene in the presence of 5-aryl-4-quinoxalin-2-ylfuran-2,3-diones // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. 2017. Vol. 192, no 8. pp. 950-953.
6. Органикум. М.: Мир, 2008. т. 2. 488 с.
7. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
8. *Sheldrick G.M.* A short History of SHELX // *Acta Cryst.* 2008. Vol. A64. pp. 112-122.
9. *Sheldrick G.M.* Crystal structure refinement with *SHELXL* // *Acta Cryst.* 2015. Vol. C71. pp. 3-8.
10. Лисовенко Н.Ю., Меркушев А.А., Насибуллина Е.Р., Слепыхин П.А., Рубцов А.Е. Первый пример синтеза фуран-2,3-диона с трифторацильным заместителем в положении 4 // *Журнал органической химии*. 2014. Т. 50. Вып. 5. С. 769-771.

References

1. J. Zhu, H. Bienayme, (2005), *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim/
2. Коса I., Yildirim I., Sahin E. (2010), «Multicomponent Reactions of Furan-2,3-diones: Synthesis and Characterizations of Furo[3,2-c]pyran-4-ones», *Helvetica Chimica Acta*, vol. 93, pp. 1336-1343.
3. Esmaili A. A., Nasserli M. A., Vesalipoor H., Bijanzadeh H. R. «Triphenylphosphine promoted addition of acetylenic esters to

- benzofuran-2,3-dione: one-pot synthesis of Novel γ -Spirolactones», (2008), *ARKIVOC*, pp. 343-349.
4. Lisovenko N.Yu., Dryahlov A.V., Dmitriev M.V. (2016), «Three-Component reaction of 5-Aryl-4-(quinoxalin-2-yl)-furan-2,3-diones, Acetylenedicarboxylic Acid Dimethyl Ester, and Triphenylphosphine», *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 52, pp. 1183-1187.
5. Lisovenko N.Yu., Dryahlov A.V., Dmitriev M.V. Synthesis of stable 1,4-diionic organophosphorus compounds from the reaction between triphenylphosphine and diacylacetylene in the presence of 5-aryl-4-quinoxalin-2-ylfuran-2,3-diones (2017), *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, vol.192, no 8, pp. 950-953.
6. *Organikum*, (2008) М.: Мир, vol. 2, 488 p.
7. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
8. *Sheldrick G.M.* (2008), «A short History of SHELX», *Acta Cryst.*, vol. A64, pp. 112-122.
9. *Sheldrick G.M.* (2015), «Crystal structure refinement with *SHELXL*», *Acta Cryst.*, vol. C71, pp. 3-8.
10. Lisovenko N. Yu., Merkushev A.A., Nasibullina E.R., Slepukhin P.A., Rubtsov A.E. (2014), First Case of Synthesis of Furan-2,3-dione with Trifluoroacetyl Substituent in Position 4, *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 50, no 5, pp. 759-761.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ-17-43-590653.

Об авторах

About the authors

Лисовенко Наталья Юрьевна,
Кандидат химических наук, доцент
Кафедра фармакологии и фармации
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
lisovn@mail.ru

Lisovenko Natalya Yurevna
Candidate of Chemistry, Associate Professor
Department of pharmacology and pharmacy
614990, Perm State University.
15, Bukireva st., Perm, Russia.
lisovn@mail.ru

Козлова Екатерина Павловна
Магистр кафедры фармакологии и фармации
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
katrink94@yandex.ru

Kozlova Ekaterina Pavlovna
Student, Department of pharmacology and pharmacy
614990, Perm State University.
15, Bukireva st., Perm, Russia.
katrink94@yandex.ru

Дмитриев Максим Викторович
Кандидат химических наук, старший
преподаватель
Кафедра органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
maxperm@yandex.ru

Dmitriev Maksim Viktorovich,
Candidate of Chemistry, Lecturer,
Department of Organic Chemistry
614990, Perm State University.
15, Bukireva st., Perm, Russia.
maxperm@yandex.ru

Информация для цитирования

Лисовенко Н.Ю., Козлова Е.П., Дмитриев М.В. Трехкомпонентный синтез на основе 5-тиенил-4-(трифторацетил)фуран-2,3-диона, трифенилфосфина и ацетиленовых соединений // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 468-475. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-468-475.

Lisovenko N.Yu., Kozlova E.P., Dmitriev M.V. Trekhkomponentnyi sintez na osnove 5-tienil-4-(trifloratsetil)furan-2,3-diona, trifenilfosfina i atsetilenovykh soedinenii [Three-component reaction of 5-thienyl-4-(trifluoroacyl)furan-2,3-dione triphenylphosphine and acetylene compounds.] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 468-475 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-468-475.

УДК 547.745 + 547.867.8 + 547.898 + 548.737 + 548.737 + 615.211

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-476-482

Е.Е. Степанова¹, П.А. Слепухин², Р.Р. Махмудов¹, М.В. Дмитриев¹, А.Н. Масливец¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ (10R*,11aR*)-8-АРИЛ-10-ФЕНИЛ-10,11-ДИГИДРОПИРАНО[4',3':2,3]ПИРРОЛО[2,1-с][1,4]БЕНЗОКСАЗИН-6,7,12-ТРИОНОВ

Исследована молекулярная структура (10R,11aR*)-8-арил-10-фенил-10,11-дигидропирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-6,7,12-трионов методом РСА. У изученных соединений обнаружена антиноцицептивная активность.*

Ключевые слова: РСА; антиноцицептивная активность; 1H-пиррол-2,3-дионы; аналоги природных соединений; ангулярные полигетероциклы; пирано[4,3-*b*]пиррол.

E.E. Stepanova¹, P.A. Slepukhin², R.R. Makhmudov¹, M.V. Dmitriev¹, A.N. Maslivets¹

¹Perm State University, Perm, Russia

²Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

MOLECULAR STRUCTURE AND ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF (10R*,11aR*)-8-ARYL-10-PHENYL-10,11-DIHYDROPYRANO[4',3':2,3]PYRROLO[2,1-*c*][1,4]BENZOXAZINE-6,7,12-TRIONES

Molecular structure of (10R,11aR*)-8-aryl-10-phenyl-10,11-dihydropyrano[4',3':2,3]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-6,7,12-triones was studied by XRD. The investigated compounds were found to exhibit an antinociceptive activity.*

Keywords: XRD; antinociceptive activity; 1H-pyrrole-2,3-diones; analogues of natural compounds; angular polyheterocycles; pyrano[4,3-*b*]pyrrole.

Сегодня для создания новых лекарственных средств широко используются методы молекулярного моделирования, в том числе молекулярный докинг, позволяющий на основе данных о пространственном строении активного центра белка и геометрии лиганда проводить расчет прочности комплексов белок–лиганд.

Одной из самых распространенных проблем, возникающих при проведении молекулярного докинга, является недоступность информации о конформационной подвижности исследуемых молекул. Эту проблему можно решить методом квантово-химических расчетов, однако этот способ является длительным

и ресурсоемким, и поэтому он не подходит для экспресс-методов скрининга больших библиотек белков и лигандов. Другим решением этого вопроса является сбор и анализ данных о пространственном строении известных молекул и создание прогнозов о конформационной подвижности их ближайших аналогов.

Недавно было обнаружено, что соединения, содержащие фрагмент пирано[4,3-*b*]пиррола, аннелированного по стороне [*a*] гетероциклическим фрагментом (1,4-бензоксазиновым (А, Б) или хиноксалиновым (В, Г)) (рис. 1), проявляют выраженную антиинфицирующую активность [1–4].

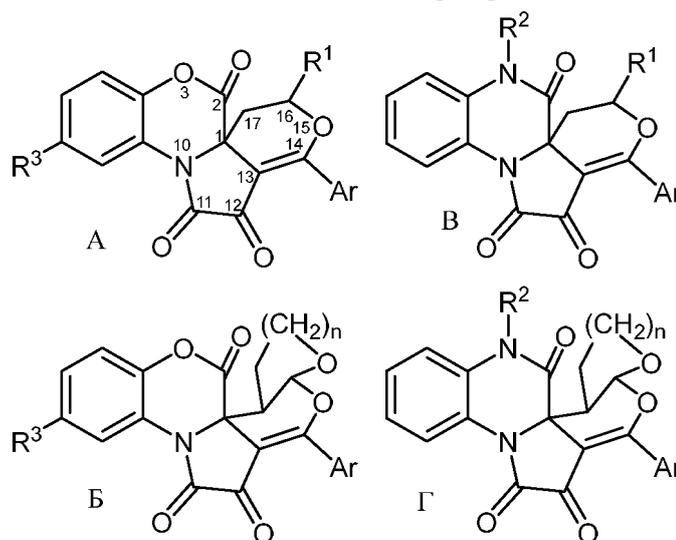


Рис. 1. R¹=OEt, OBu; R²=H, Ph; R³=H, Cl; Ar=Ph, C₆H₄OMe-4, C₆H₄OEt-4, C₆H₄Br-4, C₆H₄Br-3, C₆H₄Cl-4, C₆H₄NO₂-4

Кроме того, соединения этих классов являются гетероциклическими аналогами труднодоступных природных соединений 13(14→8)абео-стероидов – данкастерона Д [5]

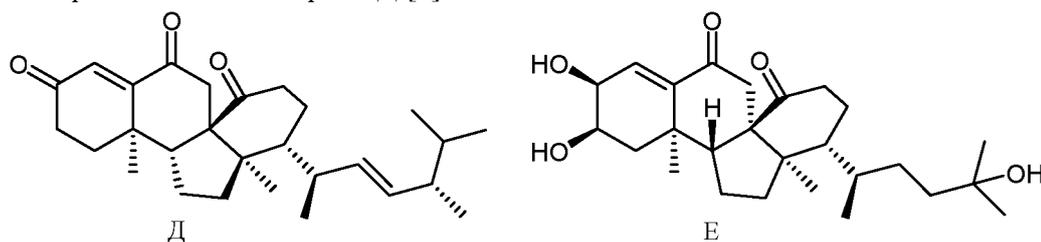


Рис. 2. 13(14→8)Абео-стероиды – данкастерон Д, абеохюстерон Е

Несмотря на очевидный практический потенциал пирано[4,3-*b*]пирролов, аннелированных по стороне [*a*] гетероциклическим фрагментом, доступных данных о их пространственном строении немного [7–9].

Наиболее конформационно-подвижным фрагментом соединений типа А и В (рис. 1) является дигидропирановый цикл, содержащий неаннелированные насыщенные связи. Протоны C¹⁶H и C¹⁷H₂ образуют сильносвяз-

и абеохюстерона Е [6] (рис. 2), обладающих редко встречающимся скаффолдом и проявляющих выраженную противоопухолевую активность.

зную трехспинную AA'X систему, в которой трудно определить КССВ, вследствие чего невозможно сделать выводы о пространственном строении этого фрагмента на основании только ЯМР–спектров. Точную информацию о пространственном строении таких соединений позволяет получить РСА.

Ранее нами были опубликованы данные РСА некоторых представителей пирано[4,3-*b*]пирролов, аннелированных по стороне [*a*] гетероциклическим фрагментом [7–9], а также

их ближайших неаннелированных аналогов [13, 14]. В этой работе мы представляем данные о пространственном строении и антиноцицептивной активности (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 – пирано[4,3-*b*]пирролов, аннелированных по стороне [a] 1,4-бензоксазиновым фрагментом,

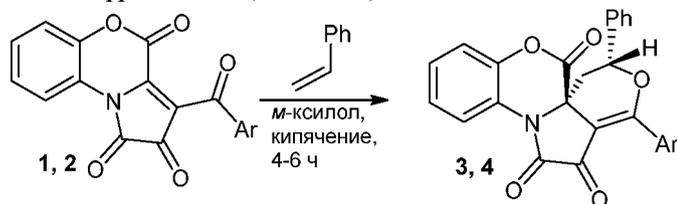


Схема 1. Ar=Ph (1, 3), C₆H₄Br-4 (2, 4)

Структура соединений 3 и 4 изучена методом РСА (рис. 3, 4).

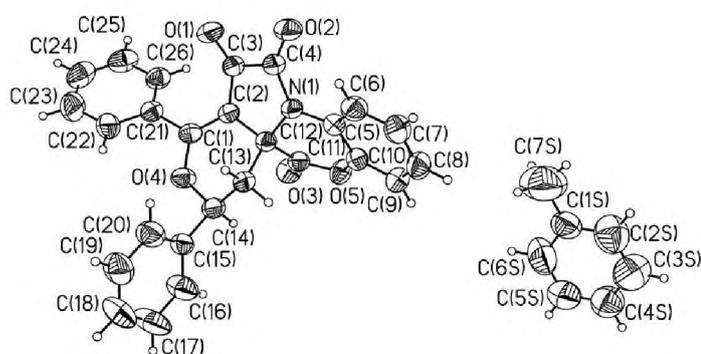


Рис. 3. Соединение 3 в тепловых эллипсоидах (50 % вероятности)

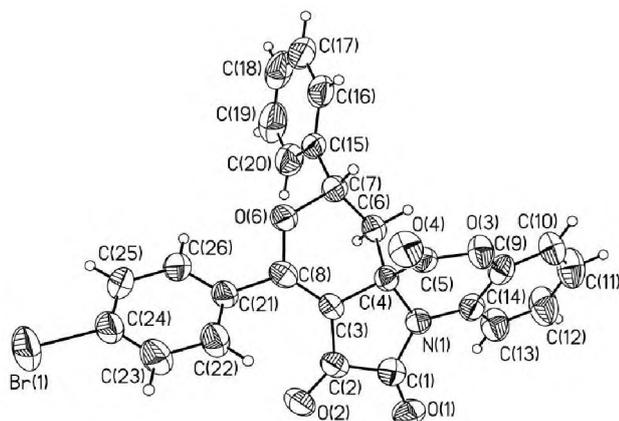


Рис. 4. Соединение 4 в тепловых эллипсоидах (50 % вероятности). Молекулы сольвата не приводятся

Соединение 3 кристаллизуется в виде сольвата с толуолом (1:1). По данным РСА, длины С=О связей 1,2-дикарбонильного фрагмента близки к стандартным, длина связи С(4)–С(3) превышает 1,5 Å, что указывает на практически полное отсутствие эффекта сопряжения в 1,2-дикарбонильном фрагменте. Валентные углы узлового sp³-атома углерода С(12), вследствие возмущений со стороны тетрациклического фрагмента, лежат в пределах 103–

содержащих фенильный заместитель в положении 16 (R¹=Ph) (структура А, рис. 1).

По методике, описанной нами ранее [8], взаимодействием пирролобензоксазинтрионов 1, 2 со стиролом синтезированы искомые (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-трионы 3, 4 (схема 1).

115°. Пирролдионовый цикл тетрациклической системы практически плоский. Дигидропирановый цикл находится в конформации *sofa* с выведением атома С(13) из плоскости цикла. Кристаллическая упаковка без ярко выраженного мотива, какие-либо специфические межмолекулярные взаимодействия отсутствуют.

Соединение 4 по структуре в целом аналогично соединению 3. Кристаллизуется в виде сольвата с *n*-ксилолом (1:1). При этом 2 кри-

сталлографически независимые молекулы *m*-ксилола располагаются в частных позициях, а плоскости циклов ориентированы под углом 87°.

Исследование антиноцицептивной активности соединений **3** и **4** проводили методом термического раздражения «горячая пластинка» (см. таблицу) [12].

Антиноцицептивная активность синтезированных соединений

Соединение	Время оборонительного рефлекса через 2.5 ч
Анальгин	16,30±3,0, p<0,1
Ибупрофен	24,60±1,26, p<0,1
Контроль	10,76±1,63
3	19,10±3,88, p<0,05
4	16,23±4,88, p<0,25

Исследованные соединения достоверно проявляют антиноцицептивный эффект.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектр синтезированных соединений записывали на спектрофотометре Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Silufol, элюенты – бензол-этилацетат, 5:1, бензол, этилацетат; проявляли парами иода.

(10*R,11*aR**)-8,10-Дифенил-10,11-дигидропирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-6,7,12-трион (3)** [8]. К раствору пирролобензоксазинтриона **1** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 15 мл безводного *m*-ксилола добавляли стирол (3.23 г, 31.0 ммоль), кипятили 4 ч (до исчезновения зеленой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок отфильтровывали и дважды перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.89 г (61 %), т.пл. 278–279°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1776 (C²=O), 1729 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,47 (1H, д.д., ²J 13,7, ³J_{aa} 13,2 Гц, C¹⁷H_a); 2,60 (1H, д.д., ²J 13,7, ³J_{ae} 4,4 Гц, C¹⁷H_e); 5,53 (1H, д.д., J_{ae} 4,4, J_{aa} 13,2 Гц, C¹⁶H); 7,31–7,99 (14H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С – 75,45; Н – 4,33; N – 2,90. 2C₂₆H₁₇NO₅ · C₇H₈. Вычислено, %: С – 75,47; Н – 4,51; N – 2,98.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3. Исследование проведено на автоматическом дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoK-излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при T= 295(2)K), решение и уточнение структур осуществлено с использованием программного пакета SHELXTL [13] в анизотропном (изотропном

для атомов водорода) приближении. Основные кристаллографические параметры и результаты уточнений: желтые пластины 0,17×0,10×0,03 мм. Система триклинная, *a* 9,1085(12) Å, *b* 12,6240(14) Å, *c* 13,9760(16) Å, α 73,197(10)°, β 79,958(10)°, γ 69,208(11)°, пространственная группа P-1, V – 1433,6(3) Å³, Z – 2, *d* – 1,410 г/см³, μ – 1,477 мм⁻¹. На углах отражений 2,62 < Θ < 26.37° собрано 7323 отражений, из них независимых 5725 (*R*_{int} 0,0423), в том числе 2110 с *I* > 2 σ (*I*). Комплектность 97,5%. Введена аналитическая поправка на поглощение. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ – 0,0465, *wR*₂ – 0,1152 (для отражений с *I* > 2 σ (*I*)), *R*₁ – 0,1490, *wR*₂ – 0,1231 (для всех отражений), GooF – 1,003, $\Delta\rho$ – 0,534/–0,362 eÅ⁻³.

Результаты структурных экспериментов депонированы в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 1585142.

(10*R,11*aR**)-8-(4-Бромфенил)-10-фенил-10,11-дигидропирано-4',3':2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-6,7,12-трион (4)** [8]. Синтезировали аналогично. Выход: 0,92 г (54 %), т.пл. 274–276°C (толуол, разл.). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1769 (C²=O), 1730 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,47 (1H, м, C¹⁷H_a); 2,59 (1H, д.д., ²J 13,3, ³J_{ae} 3,9 Гц, C¹⁷H_e); 5,53 (1H, д.д., J_{aa} 12,5, J_{ae} 3,5 Гц, C¹⁶H); 7,31–7,92 (13H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С – 64,66; Н – 3,72; N – 2,53. 2C₂₆H₁₆BrNO₅ · C₇H₈. Вычислено, %: С – 64,61; Н – 3,68; N – 2,55.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4. Исследование проведено на автоматическом дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoK-излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при T=295(2)K), решение и уточнение структур осуществлено с

использованием программного пакета SHELXTL [13] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Основные кристаллографические параметры и результаты уточнений: бесцветные кристаллы 0,25×0,20×0,15 мм. Система триклинная, a 10,4525(11) Å, b 10,9548(12) Å, c 12,6755(7) Å, α 86,709(7)°, β 68,242(8)°, γ 71,151(10)°, пространственная группа $P-1$, V 1272,5(2) Å³, Z 2, d 1,345 г/см³, μ 0,091 мм⁻¹. На углах отражений $3,29 < \Theta < 26,37^\circ$ собрано 11121 отражений, из них независимых 5079 (R_{int} 0,0236), в том числе 2743 с $I > 2\sigma(I)$. Комплектность 97,7 %. Поправка на поглощение не вводилась. Окончательные параметры уточнения: R_1 – 0,0438, wR_2 – 0,1092 (для отражений с $I > 2\sigma(I)$), R_1 – 0,0882, wR_2 – 0,1190 (для всех отражений), $Goof$ – 1,001, $\Delta\rho_e$ – 0,353/–0,221 eÅ⁻³.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проекты № 4.6774.2017/8.9, 4.5894.2017/7.8) и РФФИ (гранты № 17-43-590035, 16-43-590613).

Библиографический список

1. Масливец А.Н., Степанова Е.Е., Махмудов Р.Р. 16-Алкокси-14-арил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы и способ их получения. Патент РФ 2435777. заявл. 04.05.2010.
2. Масливец А.Н., Степанова Е.Е., Махмудов Р.Р. 16-Алкокси-14-арил-15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы и способ их получения. Патент РФ 2556999. заявл. 04.06.2013.
3. Масливец А.Н., Степанова Е.Е., Махмудов Р.Р. 9-Арил-6,8,20-триокса-13-азапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]-генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трионы и способ их получения. Патент РФ 2556998. заявл. 04.06.2013.
4. Масливец А.Н., Степанова Е.Е., Махмудов Р.Р. Способ получения 9-арил-6,8-диокса-13,20-дiazапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трионов. Патент РФ 2581271. заявл. 06.03.2015.
5. Amagata T., Doi M., Tohgo M., Minoura K., Numata A. Dankasterone, a New Class of Cytotoxic Steroid Produced by a *Gymnascella* Species from a Marine Sponge // Chemical Communications. 1999. P. 1321–1322.
6. Miyata Y., Diyabalanage T., Amsler C.D., McClintock J.B., Valeriotte F.A., Baker B.J. Ecdysteroids from the Antarctic Tunicate *Synoicum adareanum* // Journal of Natural Products. 2007. Vol.70. №12. P. 1859–1864.
7. Степанова Е.Е., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. ХСVIII. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароил-1H-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам. Новый подход к синтезу гетероаналогов 13(14→8) абео стероидов // Журнал органической химии. 2013. Т. 49. Вып. 12. С. 1781–1786.
8. Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. Гетеро-реакция Дильса-Альдера 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазинов со стирилом. Синтез пирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазинов // Журнал органической химии. 2018. Т. 54. В печати.
9. Касаткина С.О., Титов М.С., Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. Синтез пирано[4',3':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалинов взаимодействием ароилпирролохиноксалинов с алкилвиниловыми эфирами // Журнал органической химии. 2018. Т. 54. В печати.
10. Бубнов Н.В., Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. Циклоприсоединение алкенов к 4-ароил-1H-пиррол-2,3-дионам. Кристаллическая и молекулярная структура замещенного пирано[4,3-*b*]пиррола // Журнал органической химии. 2015. Т. 51. Вып. 10. С. 1436–1439.
11. Силайчев П.С., Кудреватых Н.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Пятичленные 2,3-

диоксогетероциклы. LXXXIV. [4+2]-Циклоприсоединение стирила к 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионам. Кристаллическая и молекулярная структуры 7а-(2,5-диметилбензоил)-4-(2,5-диметилфенил)-1-(4-метоксифенил)-6-фенил-7,7а-дигидропирано[4,3-*b*]пиррол-2,3(1*H*,6*H*)-диона // Журнал органической химии. 2012. Т.48. Вып.2. С.263–266.

12. Eddy N.B., Leimbach D.J. Synthetic Analgesics. II. Dithienylbutenyl- and Dithienylbutylamines // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1953. Vol.107. P.385–393.
13. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX // Acta Crystallographica Section A. 2008. V.64. №1 P.112–122.
14. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта // 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медгиз. 1963.

References

1. Maslivets A.N., Stepanova E.E., Makhmudov R.R. 16-Alkoxy-14-aryl-3,15-dioxa-10-azatetracyclo[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]heptadeca-4,6,8,13-tetraene-2,11,12-triones and a method thereof. Patent RU 2435777. claim. 04.05.2010.
2. Maslivets A.N., Stepanova E.E., Makhmudov R.R. 16-Alkoxy-14-aryl-15-oxa-3,10-diazatetracyclo[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]heptadeca-4,6,8,13-tetraene-2,11,12-triones and a method thereof. Patent RU 2556999. claim. 04.06.2013.
3. Maslivets A.N., Stepanova E.E., Makhmudov R.R. 9-Aryl-6,8,20-trioxa-13-azapentacyclo[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]hencosa-9,14,16,18-tetraene-11,12,21-triones and a method thereof. Patent RU 2556998. claim. 04.06.2013.
4. Maslivets A.N., Stepanova E.E., Makhmudov R.R. 9-Aryl-6,8-dioxa-13,20-diazapentacyclo[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]hencosa-9,14,16,18-tetraene-11,12,21-triones and a method thereof. Patent RU 2581271. claim. 06.03.2015.
5. Amagata T., Doi M., Tohgo M., Minoura K., Numata A. Dankasterone, a New Class of Cytotoxic Steroid Produced by a *Gymnascella* Species from a Marine Sponge // Chemical Communications. 1999. P. 1321–1322.
6. Miyata Y., Diyabalanage T., Amsler C.D., McClintock J.B., Valeriote F.A., Baker B.J. Ecdysteroids from the Antarctic Tunicate *Synoicum adareanum* // Journal of Natural

Products. 2007. Vol.70. №12. P. 1859–1864.

7. Stepanova E.E., Aliev Z.G., Maslivets A.N. Five-Membered 2,3-Dioxo Heterocycles: XCVIII. [4 + 2]-Cycloaddition of Alkyl Vinyl Ethers to 3-Aroyl-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones. A New Synthetic Approach to Heteroanalogs of 13(14→8)-Abeo Steroids // Russian Journal of Organic Chemistry. 2013. Vol. 49. No. 12. P. 1762–1767.
8. Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Hetero-Diels-Alder reaction of 3-aroypyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazines with styrene. Synthesis of pyrano[4',3':2,3]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2018. Vol. 54. In print.
9. Kasatkina S.O., Titov M.S., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Synthesis of Pyrano[4',3':2,3]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines via Interaction of Aroylpyrroloquinoxalines with Alkyl Vinyl Ethers // Russian Journal of Organic Chemistry. 2018. Vol. 54. In print.
10. Bubnov N.V., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Cycloaddition of alkenes to 4-Aroyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones. Crystal and molecular structure of substituted pyrano[4,3-*b*]pyrrole // Russian Journal of Organic Chemistry. 2015. V. 51. №. 10. PP. 1404–1407.
11. Silaichev P.S., Kudrevatykh N.V., Aliev Z.G., Maslivets A.N. Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: LXXXIV. [4+2]-Cycloaddition of styrene to 4,5-diaroyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones. Crystal and molecular structures of 7а-(2,5-dimethylbenzoyl)-4-(2,5-dimethylфенил)-1-(4-methoxyphenyl)-6-phenyl-7,7а-dihydropyrano[4,3-*b*]pyrrole-2,3(1*H*,6*H*)-dione // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol.48. №.2. P.253–256.
12. Eddy N.B., Leimbach D.J. Synthetic Analgesics. II. Dithienylbutenyl- and Dithienylbutylamines // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1953. Vol.107. P.385–393.
13. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX // Acta Crystallographica Section A. 2008. V.64. №1 P.112–122.
14. Belenkii M.L. Elements of Quantitative Evaluation of Pharmacological Effect // 2-nd edit., Medgiz. 1963.

Об авторах

Степанова Екатерина Евгеньевна
кандидат химических наук, научный сотрудник
научно-исследовательской части
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
caterina.stepanova@yandex.ru

Слепухин Павел Александрович
кандидат химических наук, руководитель группы
рентгеноструктурного анализа
ФГБУН «Институт органического синтеза им.
И.Я. Постовского» УрО РАН, 620041 г.
Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22, ул.
Академическая, 20
slepukhin@ios.uran.ru

Махмудов Рамиз Рагибович
кандидат фармацевтических наук, доцент
кафедры экологии человека и безопасности
жизнедеятельности
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
bav@psu.ru

Дмитриев Максим Викторович
кандидат химических наук, старший
преподаватель кафедры органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
maxperm@yandex.ru

Масливец Андрей Николаевич
доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой органической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
koh2@psu.ru

About the authors

Stepanova Ekaterina Evgenievna
Candidate of Chemical Sciences, Researcher of the
Department of Scientific Research
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia
caterina.stepanova@yandex.ru

Slepukhin Pavel Aleksandrovich
Candidate of Chemical Sciences, Head of XRD
group
620990, Postovsky Institute of Organic Synthesis,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences,
S. Kovalevskoi/Akademicheskaya st. 22/20,
Yekaterinburg, Russia
slepukhin@ios.uran.ru

Makhmudov Ramiz Ragibovich
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate
Professor of the Department of Human Ecology and
Safety
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia
bav@psu.ru

Dmitriev Maksim Viktorovich
Candidate of Chemical Sciences, Senior Lecturer of
the Department of Organic Chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia
maxperm@yandex.ru

Maslivets Andrey Nikolaevich
Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the
Department of Organic Chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia
koh2@psu.ru

Информация для цитирования

Степанова Е.Е., Слепухин П.А., Махмудов Р.Р., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. Молекулярная структура и антиноцицептивная активность (10r*,11ar*)-8-арил-10-фенил-10,11-дигидропирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-c][1,4]бензоксазин-6,7,12-трионов // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 476-482. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-476-482.

Stepanova E.E., Slepukhin P.A., Makhmudov R.R., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Molekuliarnaia struktura i antinotsitseptivnaia aktivnost (10r*,11ar*)-8-aril-10-fenil-10,11-digidro-pirano[4',3':2,3]-pirrolo[2,1-c][1,4]benzoksazin-6,7,12-trionov [Molecular structure and antinociceptive activity of (10r*,11ar*)-8-aryl-10-phenyl-10,11-dihydropyrano[4',3':2,3]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazine-6,7,12-triones] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 476-482 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-476-482.

УДК 678.686; 691.175.3

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-483-491

И.В. Осоргина¹, А.Л. Свистков^{1,2}, А.Г. Пелевин^{1,2}, В.С. Чудинов¹, В.Н. Терпугов.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь, Россия

²Институт механики сплошных сред УрО РАН, г. Пермь, Россия

ОСОБЕННОСТИ ОТВЕРЖДЕНИЯ ЭПОКСИДНЫХ СМОЛ В ВАКУУМЕ

Исследована возможность горячего (ангидридного) отверждения эпоксидных смол в условиях вакуума. Получены данные о возможности и скорости отверждения в зависимости от отвердителя, наличия тканевого наполнителя и его структуры.

Ключевые слова: эпоксидные композиты; горячее отверждение; вакуум

I.V. Osorgina¹, A.L. Svistkov^{1,2}, A.G. Pelevin^{1,2}, V.S. Chudinov¹, V.N. Terpugov¹

¹Perm State National Research University, Perm, Russia

²Institute of Continuum Mechanics, UrD of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

PARTICULARITY OF CURING THE EPOXY RESIN IN VACUUM

The possibility of hot (anhydride) curing of epoxy resins under vacuum conditions is investigated. Data are obtained on the possibility and rate of curing depending on the curing agent, the presence of a tissue filler and its structure.

Keywords: epoxy composites; hot cure; vacuum

Отверждение эпоксидных смол на воздухе хорошо изучено, практически на каждый вариант смола-отвердитель существуют стандартные методики. Иное дело – отверждение в вакууме: информации катастрофически мало. При том, что такая информация необходима при разработке конструкций, разворачивающихся и отверждающихся на околоземной орбите, в т.ч. малых космических антенн. В статье [1] предложены такие требования к подобным конструкциям: «Возможность строить большие конструкции в космосе зависит от использования технологии полимеризации наполненных волокном композитов с отверждаемой в космической среде полимерной матрицей. Например, ткань, пропитанная смолой с длительным сроком службы (препрег), может быть подготовлена в наземных условиях и, после складывания в контейнер, отправлена на орбиту, где развернута путем раздувания. Затем инициируется реакция полимеризации с получением прочного композиционного материала. С использованием такого подхода нет ограничений на размер и форму конструкций. В космической среде материал подвергается воздействию высокого вакуума, резким изменениям температуры, плазмы из-за космических лучей, солнечного облучения и атомного кислорода (на околоземной орбите),

микрометеоритов, электрического заряда и микрогравитации. Для разработки соответствующих полимерных матричных композитов требуется понимание химических процессов отверждения полимерных матриц в конкретных космических условиях».

Работы [2, 3] посвящены изучению отверждения композитов в условиях стратосферы на высоте 40 км.

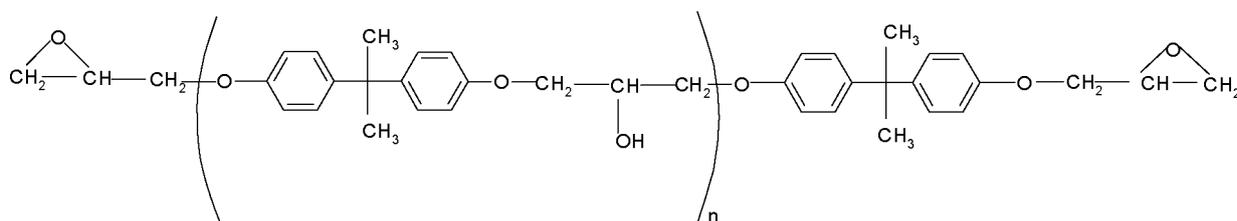
Мы изучали возможность создания малых полимерных космических антенн. Материал такой антенны должен удовлетворять следующим условиям:

1. Изготовленный на Земле препрег, состоящий из ткани, пропитанной смолой с отвердителем, должен сохранять живучесть время, достаточное для доставки его к месту старта. Этому условию не удовлетворяют эпоксидные смолы с отвердителями холодного отверждения (аминного) – их период живучести не превышает 7–10 дней.

2. Газовыделение при отверждении в вакууме должно быть сведено к минимуму, в идеальном случае – отсутствовать.

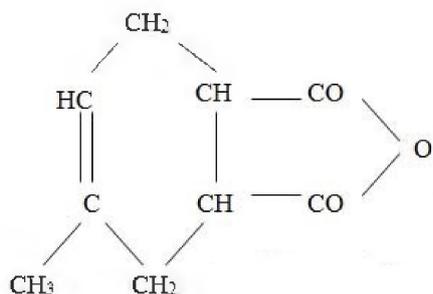
3. Отверждение должно происходить в разумные сроки при температуре, не превышающей 160 градусов.

Для изучения горячего отверждения эпоксидов в вакууме была выбрана классическая смола ЭД-20:

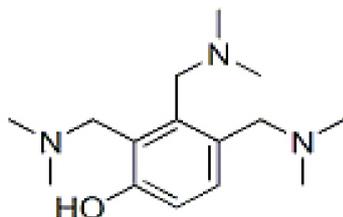


Из множества ангидридных отвердителей выбраны:

а) **МТГФА** (изометил тетрагидрофталевый ангидрид) без ускорителя

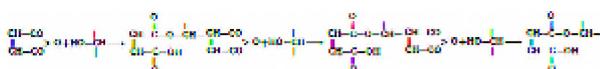


б) и с ускорителем отверждения **УП 606/2** (алкофен) (2,4,6 -трис(диметиламинометил)-фенол)

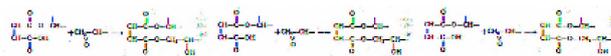


в) а также **ТЭАТ** (триэтанол аминотитанат), представляющий собой смесь продуктов 1-(н-бутокси)триэтаноламинтитаната и 1-(бис-(2-оксиэтил)-1-аминоэтокси)триэтаноламинтитаната и др.

Изучение отверждения эпоксидных смол ангидридами производится химическими и спектроскопическими методами. В настоящее время установлено, что процесс отверждения определяется в основном двумя реакциями. Сначала ангидрид реагирует с ОН-группой эпоксидной смолы; при этом раскрывается кольцо ангидрида и образуется карбоксильная группа:



затем карбоксильная группа раскрывает эпоксидное кольцо другой молекулы смолы:



Вновь образовавшаяся гидроксильная группа взаимодействует с молекулой ангидрида и т.д. В результате таких реакций образуется твердая смола трехмерной структуры.

В качестве тканевого наполнителя использовались: чехлы для строп (материал – 100 % полиэстер и углеродная ткань различной плотности и переплетения: саржевое плотное, саржевое разреженное и полотняное переплетение ленты-ровницы.



Рис. 1 . Образцы тканей наполнителя

Методика исследований

По стандартной рецептуре готовилась смесь смолы и отвердителя. Этой смесью пропитывались тканевые наполнители (изготовление препрегов), затем эти препреги укладывались на подложку из фольги, взвешивались и помещались в вакуумный термошкаф. Часть смеси выливалась в силиконовую емкость, также взвешивалась и

помещалась в термошкаф. Температура в шкафу устанавливалась и повышалась по стандартной методике. Препреги и смесь взвешивались каждый час до отверждения. Работа велась параллельно в двух шкафах. В термошкафу ВТШ-К24-250 Актан и в шкафу

сушильном вакуумном СНВС-25/3,5. Результаты взвешивания представлены в таблицах и на графиках. При длительном отверждении (более 8 часов) препреги и смесь оставались на ночь под вакуумом.

Таблица 1

ЭД-20 + МТГФА в соотношении 100:80.

Режим 1 час при 100С + 3 часа при 120С + 7 часов при 150С

Образец	Описание наполнителя	Время суток						
		11.00	12.40	14.15	16.00	10.00 (след. день)	12.00	15.00
1	Стропа	1.339	1.278	1.279	1.279	1.319	1.329	1.329
2	Стропа	1.389	1.349	1.319	1.319	1.359	1.359	1.359
3	Стропа (круг)	2.389	2.209	2.189	2.199	2.259	2.259	2.259

Стандартного времени отверждения по методике оказалось недостаточно,

отверждение препрегов (стабилизация веса, жесткость) произошло только через сутки.

Таблица 2

ЭД-20 + 85% МТГФА + 0,8% УП 606/2. Режим 2 часа при 80с + 10 часов при 120С.

образец	Описание наполнителя	Время суток					
		11.30	12.30	14.00	15.30	10.00 след. день	13.00
1	Стропа	1.599	1.509	1.469	1.459	1.409	1.339
2	Стропа	1.239	1.159	1.119	1.109	1.079	2.069
3	Стропа круг	2.419	2.289	2.239	2.219	2.199	2.199

Для полного отверждения препрегов потребовалось четверо суток на воздухе после окончания стандартного времени по методике.

Полагаем, причиной этого явилась повышенная летучесть ускорителя.

Таблица 3

ЭД-20 + ТЭАТ ускоренный режим 4 часа при 100С + 2 часа при 120С + 2 часа при 140С

Образец	Описание наполнителя	Время суток					
		12.00	13.00	14.00	16.00	10.00 (след. День)	10.00 (через день)
1	стропа	2,009	1,999	1,999	1,999	2,009	2,009
2	стропа	1,939	1,929	1,929	1,929	1,939	1,939
3	стропа круг	2,119	2,109	2,109	2,109	2,119	2,109
4	стропа круг	3,509	3,499	3,399	3,499	3,499	3,519
5	плотная углеродная ткань	1,979	1,969	1,969	1,969	1,969	1,979

Для отверждения препрегов потребовалось около двух суток.

Таблица 4

ЭД-20 + МТГФА в соотношении 100:85 после 2 суток выдержки на воздухе при комнатной температуре. (Режим аналогичен таблице 2)

Образец	Описание наполнителя	Время суток					
		13.00 (начальный вес)	11.00 (через 2 суток)	14.30 100С	10.30 (след. день)	13.30 120С	10.20 (след. день)
1	разреженная углеродная ткань	0,799	0,799	0,729	0,719	0,709	0,709 отв.
2	плотная углеродная ткань	1,019	1,019	0,899	0,899	0,899	0,909 отв.
3	углеродная лента	0,519	0,509	0,449	0,449	0,439	0,439
4	стропа	1,539	1,539	1,469	1,469	1,459 отв.	1,469 отв
5	стропа	1,429	1,429	1,379	1,378	1,369 отв.	1,379 отв

В промежутках между нагревом образцы хранились под вакуумом.

В первую очередь отвердились самые плотные препреги – со стропой, при этом их масса снизилась в начале высокотемпературного отверждения и в дальнейшем не менялась.

Примерно так же вел себя препрег с плотной углеродной тканью, но отверждение наступило на сутки позже.

Отверждение препрега с рыхлой углеродной тканью наступило одновременно с плотной, но потеря массы была более значительна.

Препрег с углеродной лентой за это время полностью не отвердился.

При исследовании процессов отверждения смолы с отвердителем в вакууме без наполнителя использовались те же

отвердители и методики, как и при исследовании препрегов. Отверждение проводилось в тонком слое (2 мм) и в толстом слое (10 мм). Результаты показаны на рис. 2 – 4.

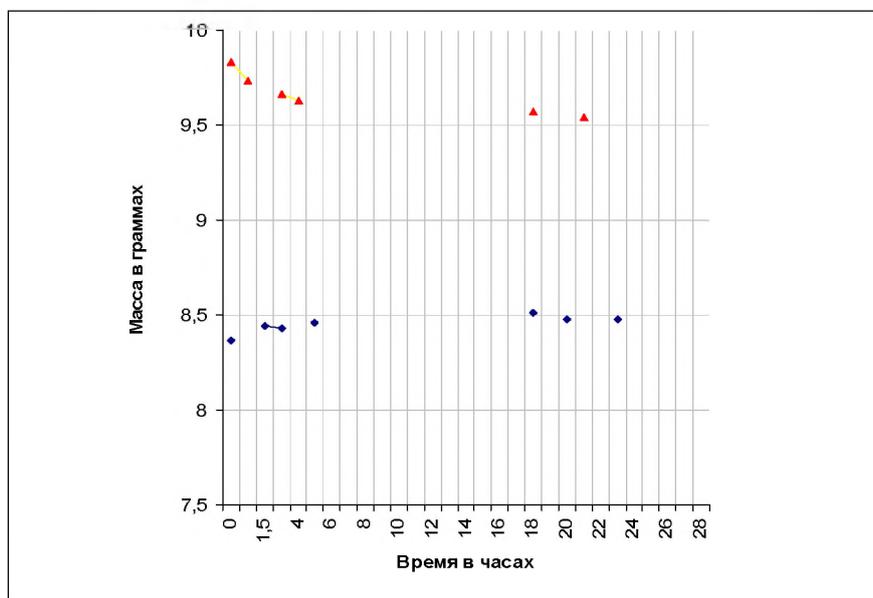


Рис. 2. Отверждение в тонком слое. Треугольники – ЭД-20+ МТГФА+ УП 606/2, квадраты – ЭД+МТГФА

Отверждение смолы с отвердителем МТГФА в тонком слое заняло более суток.

Смола с отвердителем МТГФА + 0,8% УП 606/2 не отвердилась вообще.

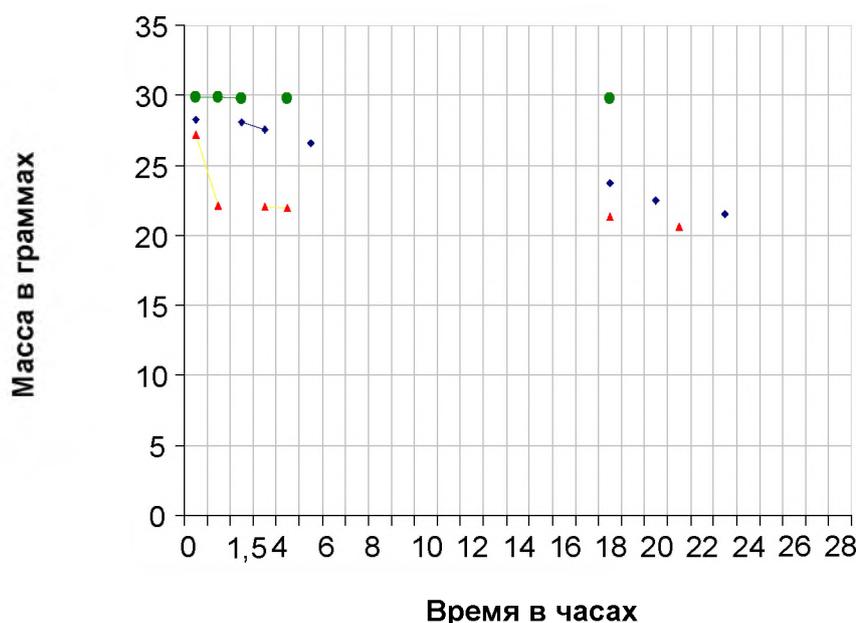


Рис. 3. Отверждение в толстом слое. Треугольники – ЭД-20+ МТГФА+ УП 606/2, квадраты – ЭД+МТГФА, звездочки – ЭД-20 + ТЭАТ

Итак, смола с отвердителем МТГФА и МТГФА+ УП 606/2 в толстом слое не отвердилась, более того – ее отверждение уже на воздухе без нагревания не произошло и через месяц.

Смола с отвердителем ТЭАТ отвердилась через двое суток – это единственный случай полного отверждения смолы без наполнителя.

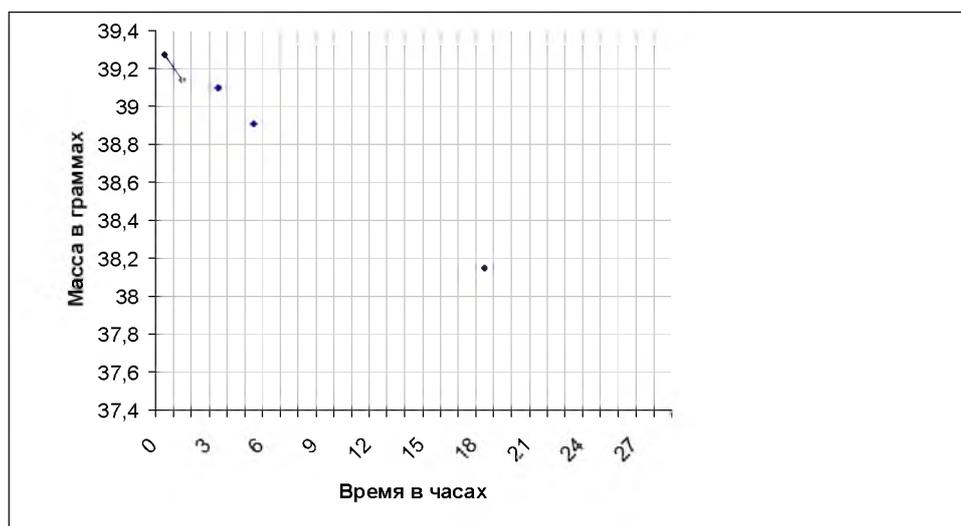


Рис. 4. Отверждение в толстом слое ЭД-20+ МТГФА+ УП 606/2 после выдержки в вакууме без нагревания в течении двух суток.

Отверждения не произошло, наблюдалось равномерное уменьшение массы.

Исходя из того, что не происходило химического взаимодействия между полимером и наполнителем, следовательно, речь может идти о межфазном взаимодействии связующего с поверхностью наполнителя, возникающего на границе раздела фаз. [4, 5].

Сейчас специалистами во всем мире признается, что армированные системы включают три составных компонента: волокнистые армирующие материалы, полимерные связующие (или матрицы) и фазу их раздела, на которой происходят явления, во многом определяющие свойства этих систем и их поведение при различных эксплуатационных воздействиях.

При создании ПКМ (полимерных композиционных материалов) в реакции участвуют два компонента, то есть любой композит представляет собой совокупность как минимум двух, предназначенных для совместной работы твердых тел, полимерной матрицы и наполнителя, а также межфазного слоя. При этом полимеры состоят из макромолекул, а неорганические наполнители – из атомов. В формировании свойств ПКМ важную роль играет интенсивность межфазного взаимодействия. Прилегающий непосредственно к границе раздела полимер – наполнитель объем полимера-матрицы имеет структуру и свойства, отличающиеся от таковых в объеме.

Физико-механические свойства наполненных материалов, в первую очередь, определяются их структурой, элементами которой являются полимерные связующие – матрица, наполнитель и межфазный слой (зона), при этом граница раздела двух разнородных фаз представляет собой не поверхность, а межфазную зону, включающую в себя несколько слоев – разрыхленный слой матрицы, межфазный слой и приповерхностный слой.

Выводы

1. Эпоксидные смолы горячего отверждения ведут себя в вакууме иначе, чем на воздухе и стандартные схемы отверждения для этих условий непригодны. В вакууме происходит интенсивное испарение отвердителя; реакция ангидрида с ОН-группой эпоксидной смолы с раскрытием кольца ангидрида и образованием карбоксильной группы происходит медленно, что прерывает или замедляет всю цепочку реакций. В результате смола не отверждается из-за недостаточного количества отвердителя.

2. При наличии тканевого наполнителя (препрега) отверждение в вакууме происходит медленнее, чем на воздухе, но, тем не менее, может быть доведено до конца. Испарение отвердителя незначительно, и его количества достаточно для запуска реакций. Это можно объяснить либо межфазным взаимодействием связующее – наполнитель, либо кавитационными эффектами.

Библиографический список

1. Alexey Kondyurin. Direct Curing of Polymer Construction Material in Simulated Earth's Moon Surface Environment JOURNAL OF SPACECRAFT AND ROCKETS Vol. 48, No. 2, March–April 2011 University of Sydney,

Sydney 2006, Australia DOI: 10.2514/1.A32001

2. Alexey Kondyurin, Irina Kondyurina, and Marcela Bilek. Composite Materials With Uncured Epoxy Matrix Exposed in Stratosphere During NASA Stratospheric Balloon Flight. The University of Sydney Sydney, NSW 2006, Australia. Kim K. de Groh. National Aeronautics and Space Administration Glenn Research Center Cleveland, Ohio 44135, May 2013
3. Alexey V. Kondyurin,* Marcela M. M. Bilek,† and Irina V. Kondyurina First Stratospheric Flight of Preimpregnated Uncured Epoxy Matrix, JOURNAL OF SPACECRAFT AND ROCKETS Vol. 53, No. 6, November–December 2016
4. Зеленский Э.С., Куперман А.М., Горбаткина Ю.А., и др. Российский химический журнал, 2001, т. XLV, № 2, стр. 56 – 74
5. Соппротивление материалов. Электронный учебный курс для студентов очной и заочной формы обучения. <http://detalmach.ru/composit2.htm>.

References

1. Alexey Kondyurin. Direct Curing of Polymer Construction Material in Simulated Earth's Moon Surface Environment JOURNAL OF SPACECRAFT AND ROCKETS Vol. 48, No. 2, March–April 2011 University of Sydney, Sydney 2006, Australia DOI: 10.2514/1.A32001
2. Alexey Kondyurin, Irina Kondyurina, and Marcela Bilek. Composite Materials With Uncured Epoxy Matrix Exposed in Stratosphere During NASA Stratospheric Balloon Flight. The University of Sydney Sydney, NSW 2006, Australia. Kim K. de Groh. National Aeronautics and Space Administration Glenn Research Center Cleveland, Ohio 44135, May 2013
3. Alexey V. Kondyurin,* Marcela M. M. Bilek,† and Irina V. Kondyurina First Stratospheric Flight of Preimpregnated Uncured Epoxy Matrix, JOURNAL OF SPACECRAFT AND ROCKETS Vol. 53, No. 6, November–December 2016
4. E.S. Zelensky, A.M. Kuperman, Yu.A. Gorbatkina, et al. Russian Chemical Journal, 2001, v. XLV, No. 2, pp. 56 – 74. (In Russ.)
5. Strength of materials. Electronic training course for full-time and part-time students. <http://detalmach.ru/composit2.htm> (In Russ.)

Работа выполнена при содействии грантов РФФИ № 16-48-590844 р а и №15-01-07946.

Об авторах

Свистков Александр Львович,
доктор физико-математических наук
заведующий Кафедрой механики сплошных
сред и вычислительных технологий
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
svistkov@icmm.ru

Осоргина Ирина Викторовна,
инженер кафедры механики сплошных
сред и вычислительных технологий
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
osorgina@psu.ru

Пелевин Александр Георгиевич,
инженер кафедры механики сплошных сред и
вычислительных технологий
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
smile3k@ya.ru

Чудинов Вячеслав Сергеевич,
инженер кафедры механики сплошных сред и
вычислительных технологий
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
8363926@mail.ru

Терпугов Виктор Николаевич,
кандидат технических наук, доцент, инженер
кафедры механики сплошных сред и
вычислительных технологий
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
terpugov@psu.ru

About authors

Svistkov Alexander Lvovich,
Doctor of Physical and Mathematical Sciences,
Head of the Chair of Continuous Mechanics
Environments and computing technologies
Perm State University
614990, Perm, 15, Bukirev st.
A-svistkov@yandex.ru

Ossorgina Irina Viktorovna,
Engineer of the Department of Continuum
Mechanics Environments and computing
technologies
Perm State University
614990, Perm, 15, Bukirev st.
Osorgina@psu.ru

Pelevin Alexander Georgievich,
Engineer of the Department of Continuum
Mechanics Environments and computing
technologies
Perm State University
614990, Perm, 15, Bukirev st.
Smile3k@ya.ru

Chudinov, Vyacheslav Sergeevich,
Engineer of the Department of Continuum
Mechanics Environments and computing
technologies
Perm State University
614990, Perm, 15, Bukirev st.
8363926@mail.ru

Terpugov Viktor Nikolaevich,
Candidate of Technical Sciences, Associate
Professor Engineer of the Department of Continuum
Mechanics Environments and computing
technologies
Perm State University
614990, Perm, 15, Bukirev st.
Terpugov@psu.ru

Информация для цитирования

Осоргина И.В., Свистков А.Л., Пелевин А.Г., Чудинов В.С., Терпугов В.Н. Особенности отверждения эпоксидных смол в вакууме // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 483-491. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-483-491.

Osorgina I.V., Svistkov A.L., Pelevin A.G., Chudinov V.S., Terpugov V.N. Osobennosti otverzheniia epoksidnykh smol v vakuume [Particularity of curing the epoxy resin in vacuum] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 483-491 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-483-491.

УДК 549.74

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-492-497

А.А. Кетов^{1,2}, Ю.И. Некрасова¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

²Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЯЖУЩИХ СВОЙСТВ СУЛЬФАТНЫХ МАГНЕЗИАЛЬНО-КАЛЬЦИЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ДОЛОМИТОВЫХ ОТВАЛОВ

Исследованы вяжущие свойства композиций на основе гидратированного каустического доломита и растворов серной кислоты. Выявлены условия образования композиционных материалов.

Ключевые слова: доломит; термическое разложение; двойной гидроксид; серная кислота; вяжущие свойства

A.A. Ketov, Yu.I. Nekrasova

Perm State University, Perm, Russia

THE STUDY OF BINDING PROPERTIES OF SULFATE MAGNESIUM-CALCIUM COMPOSITIONS PREPARED FROM DOLOMITE DUMPS

Binding properties of compositions based on hydrated caustic dolomite and sulphuric acid solutions were investigated. The conditions for formation of composite materials were found.

Keywords: dolomite; thermal decomposition; double hydroxide; sulfuric acid; binding properties

Введение

В г. Сатка в отвалах комбината «Магнезит» скопилось свыше 150 млн тонн вскрышных доломитовых пород, занимающих огромные площади плодородных земель, что оказывает отрицательное воздействие на окружающую среду, к тому же содержание отвалов связано с огромными затратами [1]. Наиболее рациональным методом снижения воздействия отходов производства и потребления на объекты окружающей среды можно считать переработку таких отходов в экологически безопасные строительные материалы, основанные на концепции зеленого строительства [2, 3].

Доломит представляет собой двойной карбонат магния и кальция. На Саткинском месторождении магнезита, карбоната магния, доломит представляет собой отход производства. Технически чистые оксид магния и эквимолярная смесь оксидов магния и кальция могут быть получены соответственно из магнезита и доломита Саткинского месторождения. Оксид магния без примесей карбонатов из магнезита образуется при термообработке выше $760\div 770^{\circ}\text{C}$. Термическое разложение карбоната магния и карбоната кальция в доломите происходит при отличающихся температурах, но технически остановить процесс на стадии получения смеси карбоната кальция и оксида магния не представляется возможным. Эквимолярная смесь оксидов кальция и магния из доломита без примесей карбонатов образуется при термообработке выше 912°C [4].

В литературе имеется описание ряда технических решений получения вяжущих композиций на основе доломита. Так совместный обжиг измельченного доломита с дисперсным алюмосиликатным компонентом в виде глины

всего при 750°C приводит к образованию высокоосновных силикатов, склонных гидравлическому твердению [5].

Вместе с тем, наиболее известным вариантом получения вяжущих композиций на основе доломита является обжиг минерала при температурах, недостаточных для термической диссоциации карбоната кальция, но обеспечивающих образование карбоната магния. Дальнейшая переработка полученного материала производится по схеме магнезиального вяжущего, а карбонат кальция играет роль инертного заполнителя. В рамках этой схемы предполагается, что оксид кальция, образующийся при термическом разложении кальциевой составляющей доломита, в дальнейшем приводит к разрушению камня из такого вяжущего. С целью максимального разделения этапов термического разложения доломита предлагается применение добавок-интенсификаторов обжига [6, 7]. Использование таких добавок при обжиге доломита и магнезитов позволяет снизить температуру разложения MgCO_3 и увеличить интервал между декарбонизацией магниевой и кальциевой составляющих при обжиге доломита. В результате температура обжига может варьироваться не менее, чем на 50°C .

В связи с технической сложностью поддержания в реальных промышленных условиях такого узкого температурного интервала и необходимостью дополнительного помола получающегося продукта, представляется целесообразным рассмотреть возможность получения вяжущих композиций из доломита, обожженного при температурах выше интервала разложения двойного карбоната, то есть получения вяжущих композиций на основе эквимо-

лярного двойного оксида магния-кальция. Для решения этой задачи предложено затворение суспензии гидроксидов магния-кальция раствором серной кислоты. Предполагается, что в этом случае твердение композиции происходит для магниевой составляющей по магниезиальному типу через образование основных сульфатов магния, а кальциевой составляющей – по гипсовому типу через формирование гидратов сульфата кальция. Поэтому задачей настоящей работы являлось исследование взаимодействия гидроксидов магния и кальция с раствором серной кислоты с целью получения вяжущей композиции.

Экспериментальная часть

Исследовали магнезит и доломит Саткинского месторождения, химический состав которого приведен ранее [4]. Титрометрические исследования проводили с помощью прибора АНИОН-7000. Прессование образцов и определение прочности на сжатие осуществляли на прессе испытательном гидравлическом малогабаритном ПГМ-1500МГ4.

Результаты и обсуждение

Доломит Саткинского месторождения с размером кусков 1÷5 см подвергли термообработке в муфельной печи при 950°C в течение двух часов. Полученный каустический доломит, представляющий собой эквимольную смесь оксидов магния и кальция, затворили

водой в соотношении 1:0,5 (мас.), что на 33 % (мас.) превышает стехиометрическую потребность оксидов в воде для процесса гидратации. Реакция гидратации протекала с активным экзотермическим эффектом вследствие чего избыток воды удалился в виде пара и в результате был получен рыхлый порошок белого цвета. Отклонение от стехиометрии полученной эквимольной смеси гидроксидов оказалось 1,1% (мас.), поэтому, с учетом имеющихся в сырье примесей, можно считать полученный порошок эквимольной смесью гидроксидов магния и кальция.

Для получения магниезиально-гипсовой вяжущей композиции предложено затворение раствором серной кислоты полученной смеси гидроксидов. В данном случае компоненты композиции имеют существенно отличающуюся кислотность среды, в отличие от традиционных вяжущих композиций, когда затворение происходит водой или растворами солей. Поэтому было высказано предположение о решающей роли кислотности получаемой среды на прочностные свойства готового композиционного материала. Для проверки этого предположения проведено титрование раствора серной кислоты порошком двойного гидроксида магния-кальция. Результаты исследования представлены на рис. 1.

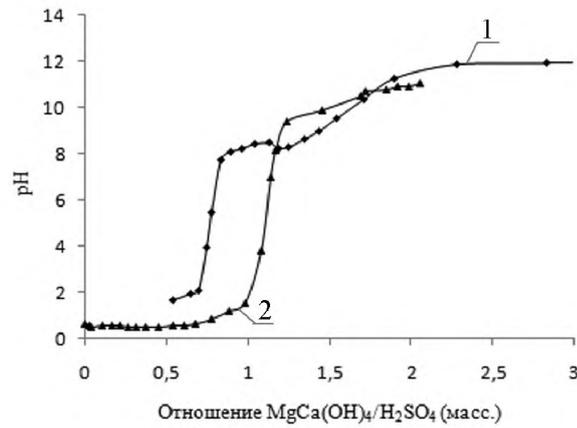


Рис. 1. Зависимость кислотности среды pH от соотношения (% мас.) двойного гидроксида магния-кальция и серной кислоты при титровании суспензии двойного гидроксида кислотой (кривая 1) и раствора кислоты порошком двойного гидроксида (кривая 2).

Образование петли гистерезиса вероятно связано с торможением реакции нейтрализации вследствие образования на поверхности частиц двойного гидроксида нерастворимых соединений. Другой особенностью полученных зависимостей является медленное изменение кислотности среды при значениях массового отношения двойного гидроксида к серной кислоте выше $0,8 \div 1,2$, что может быть связано с образованием буферных растворов на основе сильной кислоты и слабого основания.

На кривых также наблюдается слабо выраженная ступень при pH $8,2 \div 10,4$. Возможно,

эта особенность может быть связана с образованием основных сульфатов, которые являются основой для получения вяжущих композиций по магнезиальному механизму. Для проверки этого предположения исследовали прочность композиций с различным соотношением двойного гидроксида магния-кальция и серной кислоты. Пасты с содержанием свободной воды 20 % (мас) выдерживали в течение 2 суток при $80^\circ C$, после чего определяли предел прочности на сжатие. Результаты исследований представлены на рис. 2.

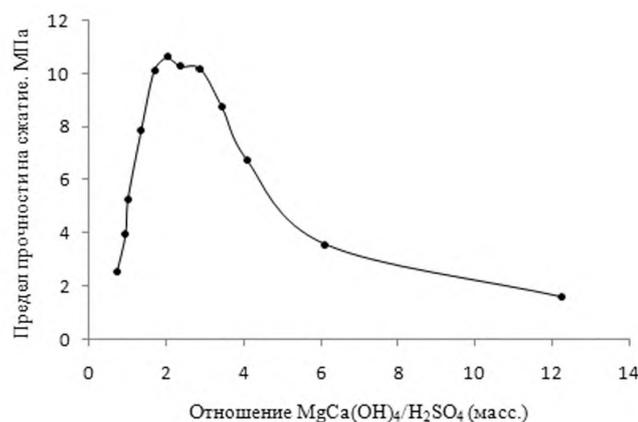


Рис. 2. Зависимость предела прочности на сжатие (МПа) композиций от соотношения (% мас) двойного гидроксида магния-кальция и серной кислоты после выдержки в течение 2 суток при $80^\circ C$

Зависимость прочности от соотношения компонентов имеет ярко выраженный максимум в области соотношения 1,5÷3,0, что соотносится с образованием основных солей при pH выше 10. Дальнейшее увеличение количества гидроксидов в композиции приводит к снижению прочности, что может быть объяснено отсутствием у чистых гидроксидов вяжущих свойств.

Заключение

Показано, что технически чистая эквимоллярная смесь оксидов магния и кальция может быть получена термическим разложением доломита при 950°C с последующим затворением каустического доломита водой в отношении 1:0,5 (% мас). Для создания вяжущих композиций из полученной смеси возможно затворение ее раствором серной кислоты при соотношениях, обеспечивающих образование основных солей в слабощелочной области

Полученные вяжущие композиции обеспечивают создание вяжущих композиций при соотношении двойного гидроксида магния-кальция и серной кислоты 1,5÷3,0. Образование этих композиций происходит при pH выше 10, вероятно вследствие образования основных сульфатов.

Получаемые композиционные материалы на основе доломита обладают прочностью, позволяющей рекомендовать их для производства строительных материалов, а предложенный метод может быть положен в основу технологии переработки вскрышных доломитовых пород.

Библиографический список

1. Носов А.В., Черных Т.Н., Крамар Л.Я. Комплексное использование доломитов при производстве твердеющих закладочных

смесей // Университетский комплекс как региональный центр образования, науки и культуры: сб. статей. Оренбург. 2014. С. 740-744.

2. Теличенко В.И. От принципов устойчивого развития к «зеленым» технологиям // Вестник МГСУ. 2016. № 11. С. 5-6.
3. Теличенко В.И. От экологического и «зеленого» строительства к экологической безопасности строительства // Промышленное и гражданское строительство. 2011. № 2. С. 47-51.
4. Красновских М.П., Кетов А.А., Кетов Ю.А., Вайсман Я.И. Термическое разложение магнезита и доломита Саткинского месторождения // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. № 2. С. 145-151.
5. Ширинзаде И.Н. Малоэнергетическая технология глино-доломитовых композиционных материалов // Химическая промышленность сегодня. 2010. № 3. С. 26-30.
6. Носов А.В., Черных Т.Н., Крамар Л.Я., Гамалий Е.А. Высокопрочное доломитовое вяжущее // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Строительство и архитектура. 2013. Т. 13. № 1. С. 30-37.
7. Черных Т.Н., Носов А.В., Гамалий Е.А., и др. Способ получения доломитового вяжущего // Патент РФ 2506235. МПК С04В9/20. Заявл. 14.08.2012. Опубл. 10.02.2014

References

1. Nosov A.V., Shernih T.N., Kramar L.I. (2014) "Comprehensive using of dolomite in the production of the hardening filling mixtures", *University complex as a regional center of education, science and culture: collection of articles*, Orenburg, pp. 740-744. (In Russ.).
2. Telichenko V.I. (2016) "From the principles of sustainable development to "green" technologies", *Vestnik MGSU*, no 11, pp. 5-6. (In Russ.)
3. Telichenko V.I. (2011) "From Ecological and Green Construction to Ecological Safety of Construction", *Industrial and Civil Engineering*, no 2, pp. 47-51. (In Russ.)

4. Krasnovskikh M.P., Ketov A.A., Ketov I.A., Vaisman I.I. (2017) "Thermal decomposition of Satka field magnesite and dolomite", *Bulletin of Perm University. Series "Chemistry"*, no 2, pp. 145-151. (In Russ.)
5. Sirinzade I.N. (2010) "An energy-saving technology clay-dolomite composite materials", *Chemical industry today*, no. 3, pp. 26-30. (In Russ.)
6. Nosov A.V., Chernih T.N., Kramar L.I., Gamalii E.A. (2013) "Extra strong dolomitic bonding substance", *Bulletin of South Ural State University. Series "Construction and architecture"*, no. 1, pp. 30-37. (In Russ.)
7. Chernih T.N., Nosov A.V., Gamalii E.A., Kramar L.I., Orlov A.A., Zimitch V.V., Trofimov B.I. "A method of producing of a dolomitic binder" *Patent RU 2506235*. МПК C04B9/20. (In Russ.)

Об авторах

А.А. Кетов
д.т.н., профессор,
кафедра неорганической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский универ-
ситет»
614990, г.Пермь, ул. Букирева 15

Ю.И. Некрасова
магистр, кафедра неорганической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский универ-
ситет»
614990, г.Пермь, ул. Букирева 15

About the authors

A.A. Ketov
Doctor of Science, Professor,
Department of inorganic chemistry.
Perm State University,
614990, 15, Bukireva st., Perm, Russia

Iu.I. Nekrasova
master's degree, Department of inorganic chem-
istry Perm State National Research University,
614990, 15, Bukireva st., Perm, Russia

Информация для цитирования

Кетов А.А., Некрасова Ю.И. Исследование вяжущих свойств сульфатных магниезально-кальциевых композиций, получаемых из доломитовых отвалов // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 492-497. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-492-497.

Ketov A.A., Nekrasova Iu.I. Issledovanie vyzhushchikh svoistv sulfatnykh magnezialno-kaltsievyykh kompozitsii, poluchaemykh iz dolomitovykh otvalov [The study of binding properties of sulfate magnesium-calcium compositions prepared from dolomite dumps] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 492-497 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-492-497.

УДК 547.1

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-498-501

Д.В. Байбародских, Ю.С. Голышева

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

НЕКОТОРЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЭТИЛЕНДИАМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

В статье приведен обзор литературы по некоторым комплексным соединениям этилендиамина и его производных с различными металлами.

Ключевые слова: комплексные соединения; этилендиамин; металлы

D.V. Baibarodskikh, Yu.S. Golysheva

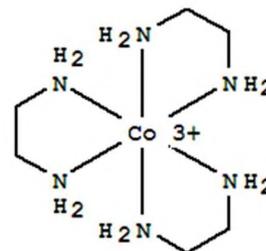
Perm State University, Perm, Russia

SOME COMPLEX ETHYLENEDIAMINE COMPOUNDS

The article is a review of the literature on some complex compounds ethylenediamine and its derivatives with various metals.

Keywords: complex compounds; ethylenediamine; metals

Этилендиамин – бесцветная жидкость, растворимая в воде. Образует комплексные соединения со многими металлами, выступая в качестве лиганда. Этилендиамин используется в исследованиях неорганических соединений, так как он легко образует комплексные соединения с теми катионами, которые дают комплексные катионы. Некоторые соединения токсичны и вызывают раздражение на коже, так же некоторые комплексы взрывоопасны, ввиду чего требуют соблюдения осторожности при работе с ними.

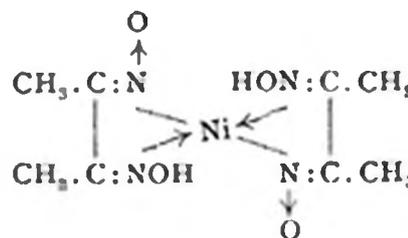


Соединения кобальта

В последнее время все больший интерес проявляется к комплексным соединениям кобальта(III), что связано с биохимической активностью кобальта в высоких степенях окисления. Установлено, что ионы кобальта(III) являются коферментом ряда жизненно важных ферментов, оказывают влияние на процессы метаболизма гема, обладают противоопухолевыми свойствами, вызывая одонитевые разрывы ДНК в новообразованиях. Известно также, что ионы кобальта (III) с N- и N,O- координацией лигандов при наличии в системе молекулярного кислорода образуют в растворах оксигенированные координационные частицы, способные катализировать окислительно-восстановительные процессы с участием пероксид- и супероксид-ионов. Установление закономерностей, определяющих механизмы переноса молекулярного кислорода биологически активными молекулами, затруднено из-за высокой молекулярной массы белковой части металлоферментов. Поэтому геометрические особенности строения и реакционную способность этих соединений наиболее удобно рассматривать с использованием азот- и кислородсодержащих комплексообразующих реагентов как модельных систем, имитирующих активные центры природных соединений и обеспечивающих транспорт кислорода в тканях живых объектов.

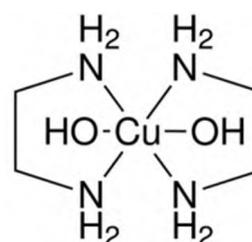
Соединения никеля

Никель образует комплексы с тетраэдрической и с плоской квадратной структурой. Комплексы никеля являются самыми распространенными катализаторами олигомеризации олефинов и проявляют наибольшую активность и селективность по отношению к олефинам.



Соединения меди.

Наиболее устойчивы комплексы меди, что позволяет использовать это обстоятельство для хроматографического отделения меди от кобальта, никеля и цинка. Для этого было проведено исследование алвирования металлов, поглощенных катионитом, винной кислотой.



Соединения хрома

Комплексы хрома хемосорбируются на отрицательно заряженной стеклянной поверхности, приводя к уменьшению адсорбционной способности. В качестве полифункциональных гидрофобно-адгезионных соединений, способных взаимодействовать не с одним, а с многими типами полимеров, применяются так называемые универсальные аппретуры.

Соединения тория

Торий образует прочные комплексы с белками, аминокислотами и органическими кислотами. Очень мелкие частицы тория могут адсорбироваться на поверхности клеток мягких тканей.

Библиографический список

1. Brandenburg, K. (2006). Diamond. Crystal Impact gbr, Bonn, Germany. Bruker (2003). SMART and SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
2. Cullen, D. L. & Lingafelter, E. C. (1970). Inorg. Chem. 9, 1858–1864. Daniels, L. M., Murillo, C. A. & Rodriguez, K. G. (1995). Inorg. Chim. Acta, 229, 27–32.
3. Katz, J.J., Seaborg, G.T. : “The Chemistry of the Actinide Elements”, (1957), John Wiley and Sons Inc., New York.
4. Keller, C. : “The Chemistry of the Trans-uranium Elements”, (1971), Verlag Chemie gmbh.
5. Sill N, L.G., Martell, A.E. (compiled) : “Stability Constants of Metal-Ion Complexes”, (1964), The Chem. SOC., London.
6. S. P. Tripethi, R. C. Shetma Dnd G. K. Chlll:'urvedi, J. Inst , Chern. (India), 52, 211(1980).
7. M. Tllnllka, J. Inorg. Nuder Chem, ,36,151 (1974).
8. K. B.Ylltsimirskii and V.f. Vasiler, Instability Constants of Complex Compounds. Pergaman Press, New York (1960)
9. D. M. L. Goodgame, M. Goodgame, and G. W. Rayner-Canham. Inorg. Chim. Acta, 3, 406 (1969) and references therein.

10. M. K. Lowery, A. J. Starshak, T. N. Esposito, R. C. Kreuger. And M. E. Kenney. Inora. Chem. - 4, 128 (1965).
11. Natsuo Sawa and Masahiro Yasuda. Japan Patent No. 24 965 (1964); Chern. Abstr. 62, 11820 (1965). Idem, Japan Patent No. 1548 (1967); Chem. Abstr. 66, 95042 (1967).
12. D. L. Klayman And G. W. A. Milne. J. Org. Chern. 31.2349 (1966); D. L. Klayman. A. Senning. And G. W.A. Milne. ' Acta Chern. ~cand. 21, 217 (1967).
13. G.S.Vigee and P. Ng, J. Horg. Nucl. Chem., 33, 2477 (1971).
14. H. K. J. Powell and N. F. Curtis, J. Chem. SOC. A, 1441 (1967).
15. C. R. Bertsch, et al., J. Phys. Chem.. 62, 444 (1958)
16. A. Mcauiey and J, tlll, Quart. Rev., Chern. Soc., 23, 18 (1969).
17. J. P. Hunt, Caord. Chem. Rev., 7, 1(1971).
18. F. Basoio and R. G. Pearson, “Mechanisms of Inorganic Reactions”, 2nd ed, Wiley, New York, N.Y., 1967.
19. R. A. Bernhelm, et ai., J, Chem. Phys.. 30, 950 (1959).
20. K. R. Magnell, J. Chem. Educ.. 50,619 (1973).

References

1. Brandenburg, K. (2006). Diamond. Crystal Impact gbr, Bonn, Germany. Bruker (2003). SMART and SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
2. Cullen, D. L. & Lingafelter, E. C. (1970). Inorg. Chem. 9, 1858–1864. Daniels, L. M., Murillo, C. A. & Rodriguez, K. G. (1995). Inorg. Chim. Acta, 229, 27–32.
3. Katz, J.J., Seaborg, G.T. : “The Chemistry of the Actinide Elements”, (1957), John Wiley and Sons Inc., New York.
4. Keller, C. : “The Chemistry of the Trans-uranium Elements”, (1971), Verlag Chemie gmbh.
5. Sill N, L.G., Martell, A.E. (compiled) : “Stability Constants of Metal-Ion Complexes”, (1964), The Chem. SOC., London.
6. S. P. Tripethi, R. C. Shetma Dnd G. K. Chlll:'urvedi, J. Inst , Chern. (India), 52, 211(1980).

7. M. TlInllka, J. Inorg. Nuder Chem, ,36,151 (1974).
8. K. B.Ylltsimirskii and V.f. Vasiler, Instability Constants of Complex Compounds. Pergaman Press, New York (1960)
9. D. M. L. Goodgame, M. Goodgame, and G. W. Rayner-Canham. Inorg. Chim. Acta, 3, 406 (1969) and references therein.
10. M. K. Lowery, A. J. Starshak, T. N. Esposito, R. C. Kreuger. And M. E. Kenney. Inora. Chem. - 4, 128 (1965).
11. Natsuo Sawa and Masahiro Yasuda. Japan Patent No. 24 965 (1964); Chern. Abstr. 62, 11820 (1965). Idem, Japan Patent No. 1548 (1967); Chem. Abstr. 66, 95042 (1967).
12. D. L. Klayman And G. W. A. Milne. J. Org. Chern. 31.2349 (1966); D. L. Klayman. A. Senning. And G. W.A. Milne.' Acta Chern. ~cand. 21, 217 (1967).
13. G.S.Vigee and P. Ng, J. Horg. Nucl. Chem., 33, 2477 (1971).
14. H. K. J. Powell and N. F. Curtis, J. Chem. SOC. A, 1441 (1967).
15. C. R. Bertsch, et al., J. Phys. Chem.. 62, 444 (1958)
16. A. Mcauiey and J, tlill, Quart. Rev., Chem. Soc., 23, 18 (1969).
17. J. P. Hunt, Caord. Chem. Rev., 7, 1(1971).
18. F. Basoio and R. G. Pearson, "Mechanisms of Inorganic Reactions", 2nd ed, Wiley, New York, N.Y., 1967.
19. R. A. Bernhelm, et ai., J, Chem. Phys.. 30, 950 (1959).
20. K. R. Magnell, J. Chem. Educ.. 50,619 (1973).

Об авторах

Байбародских Даниил Владимирович,
ассистент кафедры неорганической химии,
химической технологии и техносферной
безопасности
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский
университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
daniil.bay@gmail.com

Гольшева Юлия Сергеевна,
студент
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский
университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

About the authors

Baibarodskikh Daniil Vladimirovich
Assistant of Inorganic Chemistry, Chemical
Technology and Technosphere Security Dept.
614990, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm,
Russia.
daniil.bay@gmail.com

Golysheva Iuliia Sergeevna,
student
614990, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm,
Russia.

Информация для цитирования

Байбародских Д.В., Гольшева Ю.С. Некоторые комплексные соединения этилендиамина и его производных // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 498-501. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-498-501.

Baibarodskikh D.V., Golysheva Iu.S.. Nekotorye kompleksnye soedineniia etilendiamina i ego proizvodnykh [Some complex ethylenediamine compounds] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 498-501 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-498-501.

УДК 661.321:541.123

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-502-514

М.П. Зубарев

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ИЗУЧЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ В КВАЗИЧЕТВЕРНОЙ СИСТЕМЕ
KCl – NaHCO₃ – S₁(76 % мас. (C₂H₅)₂NH₂Cl, 24% мас. NaCl) – H₂O ПРИ 10°C**

Исследована растворимость в квазичетверной системе NaHCO₃ – KCl – S₁(76 % мас. (C₂H₅)₂NH₂Cl, 24% мас. NaCl) – H₂O при 10°C. Определен ход линий моновариантных равновесий, проведено исследование дивариантных равновесий в системе KCl – NaCl – (C₂H₅)₂NH₂Cl – NaHCO₃ – H₂O при 10°C путем построения двух первичных разрезов. Данные по растворимости в системе использованы для определения оптимальных концентрационных условий получения NaHCO₃ из сильвинита, диэтиламина, диоксида углерода при мольном соотношении диэтиламина и хлорида натрия равном 0,63.

Ключевые слова: водно-солевые системы; прогностический метод изучения; сильвинит; сода; поташ; диэтиламин; оптимальные условия синтеза

M.P. Zubarev

Perm State University, Perm, Russia

STUDY OF SOLUBILITY IN THE QUASI-TERNARY KCl – NaHCO₃ – S₁(76 % wt (C₂H₅)₂NH₂Cl, 24% wt NaCl) – H₂O SYSTEM AT 10°C

The solubility in the quasi-ternary KCl – NaHCO₃ – S₁(76 % wt (C₂H₅)₂NH₂Cl, 24% wt NaCl) – H₂O system and contouring systems has been studied. The compositions of monovariant and divariant solutions was determined. Solubility data in the system has used been for determine the optimal conditions of obtaining the sodium hydrocarbonate from sylvite, diethylamine, carbon dioxide at 0.63 molar ratio diethylamine and sodium chloride.

Keywords: water-salt systems; predictive method for studying; sylvinit; soda; potash; diethylamine; the optimal synthesis conditions

Введение

Приоритетным направлением развития науки в настоящее время является разработка безотходных и малоотходных технологий. Не менее важной является проблема глубокой и комплексной переработки минерального сырья, в частности утилизация хлорида натрия в производстве соды.

В Пермском крае на базе Верхнекамского месторождения калийных солей осуществляется добыча и переработка сильвинита с целью получения хлорида калия, который в основном используется в качестве минерального удобрения. Но неэффективность существующей схемы переработки порождает многочисленные технологические, экологические и экономические проблемы, так как основным способом разделения хлоридов калия и натрия сильвинита является флотационный метод. При этом получается хлорид калия низкого качества, а большая часть хлорида натрия, загрязненного флотоагентами, идет в отвал, вызывая загрязнение окружающей среды.

Некоторая часть этого хлорида натрия затем используется для получения соды по методу Сольве, для которого также характерны крупнотоннажные отходы.

На кафедре неорганической химии Пермского государственного университета была предложена схема глубокой комплексной переработки сильвинита на соду и поташ, внедрение которой позволило бы решить многие экологические проблемы.

Для получения индивидуальных солей необходимо вести процессы в областях их кристаллизации. Именно диаграмма растворимости позволяет определить концентрационные условия кристаллизации той или иной твердой фазы.

Физико-химической основой предложенного способа получения соды и поташа из сильвинита, диэтиламина и углекислого газа является растворимость в пятерной взаимной водно-солевой системе K^+ , Na^+ , $(C_2H_5)_2NH_2^+ // HCO_3^-$, $Cl^- - H_2O$ (1). Настоящее исследование посвящено изучению разрезов системы $KCl - NaCl - (C_2H_5)_2NH_2Cl - NaHCO_3 - H_2O$, которая является частью пятерной взаимной системы, а также определению оптимальных концентрационных условий получения гидрокарбоната натрия из смеси хлоридов натрия и калия (сильвинита), диоксида углерода и диэтиламина при различных соотношениях исходных компонентов: от избытка хлорида натрия до стехиометрического соотношения хлорида

натрия и диэтиламина. Нонвариантные и моновариантные равновесия в системе были изучены ранее [1–4].

Исследование растворимости в системе проводили прогностическим методом. Основным методом определения состава равновесной твердой фазы являлся видоизмененный метод остатков [5, 6]. Поскольку в процессе насыщения гидрокарбонат натрия в растворе подвергается частичной декарбонизации, опыты проводили в токе диоксида углерода. Исходную навеску помещали в сосуд, снабженный термостатируемой рубашкой, механической мешалкой и приспособлением для барботирования диоксида углерода.

Установление равновесия определяли по постоянству трех измерений показателя преломления насыщенного раствора, производимых с интервалом 30 мин на рефрактометре RL1. Плотность раствора определяли пикнометрическим методом. Плотность и показатель преломления использовались в качестве дополнительных параметров, позволяющих следить за изменением концентрации каждого из ионов в насыщенном растворе на линии моновариантного равновесия и которые служат критерием отброса возникших случайно ошибок в аналитических определениях.

Содержание ионов натрия и калия в насыщенных растворах определяли пламенно-фотометрическим методом. Определение содержания хлорид-ионов проводили аргентометрическим потенциометрическим титрованием. Содержания карбонат- и гидрокарбонат-ионов определяли прямым потенциометрическим ацидометрическим титрованием [2,3,5]. Концентрацию иона диэтиламмония вычисляли, используя уравнение ионного баланса.

Экспериментальная часть

Изотерма растворимости квазичетверной системы $NaHCO_3 - KCl - S_1$ (76 % мас. $(C_2H_5)_2NH_2Cl$, 24% мас. $NaCl$) – H_2O построена по данным о растворимости в оконтуривающей тройной системе $NaHCO_3 - KCl - H_2O$, а также в оконтуривающих квазитройных системах $KCl - S_9 - H_2O$ и $NaHCO_3 - S_9 - H_2O$. Тройная система $NaHCO_3 - KCl - H_2O$ описана ранее [2, 3]. Изотермы растворимости оконтуривающих квазитройных систем $KCl - S_1 - H_2O$ и $NaHCO_3 - S_1 -$

H_2O построены по данным растворимости в системах $KCl - NaCl - (C_2H_5)_2NH_2Cl - H_2O$ и $NaCl - NaHCO_3 - (C_2H_5)_2NH_2Cl - H_2O$ с использованием математической модели изотермы растворимости четверной взаимной водно-солевой системы [7].

Поверхность кристаллизации гидрокарбоната натрия исследована путем изучения двух разрезов, исходящих из вершины кристаллизации гидрокарбоната натрия: $NaHCO_3 - S_2$ (69,3 % мас. $(C_2H_5)_2NH_2Cl$, 21,9 % мас. $NaCl$, 8,8 % мас. KCl) - H_2O и $NaHCO_3 - S_3$ (56,2 % мас. $(C_2H_5)_2NH_2Cl$, 17,8 % мас. $NaCl$, 26,0 % мас. KCl) - H_2O . Для определения структуры фазовых областей разрезов использовали данные по растворимости в пятерной системе $KCl - NaCl - NaHCO_3 - (C_2H_5)_2NH_2Cl - H_2O$ [2, 3]

Изотерма растворимости разреза $NaHCO_3 - KCl - S_1 - H_2O$ построена на основании исследований моновариантных и дивариантных равновесий (путем исследования вторичных разрезов) в данном разрезе, а также по экспериментальным данным по растворимости в невариантных точках и линиях моновариантного равновесия в системе $KCl - NaCl - (C_2H_5)_2NH_2Cl - NaHCO_3 - H_2O$ [2,3].

Данные исследований моновариантных равновесий в разрезе $KCl - NaHCO_3 - S_9 - H_2O$ при $10^\circ C$ приведены в табл. 1 и рис. 1. На рис. 1 изображена комбинированная проекция изотермы растворимости данного разреза. На изотерме растворимости выявлены следующие поверхности – обширная поверхность кристаллизации гидрокарбоната натрия, слабовыраженная поверхность кристаллизации хлорида калия, поверхность кристаллизации хлорида натрия. Определен ход моновариантных линий двойного насыщения относительно солей гидрокарбоната натрия и хлорида калия, хлоридов калия и натрия, хлорида и гидрокарбоната натрия.

На рис. 3 показана удовлетворительная зависимость результатов аналитических определений содержания ионов в насыщенном растворе, плотности и показателя преломления в экспериментальных точках от состава (содержания хлорид-ионов). Исправленные значения содержания ионов натрия в насыщенных растворах, исходя из содержания хлорид- и гидрокарбонат-анионов, катионов калия и соотношения солей в конкретном условном компоненте, не превышают ошибок аналитических определений.

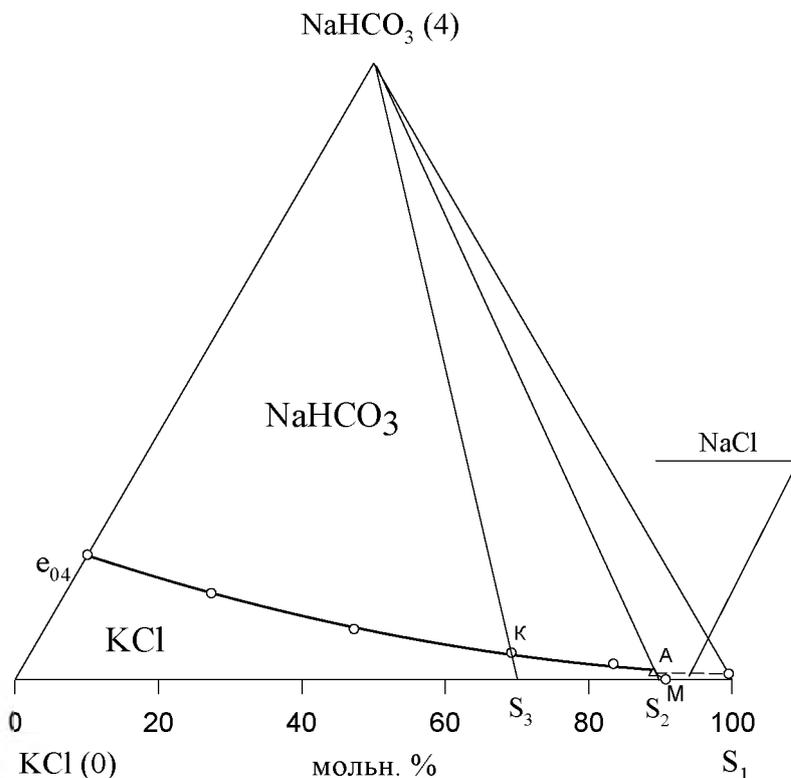
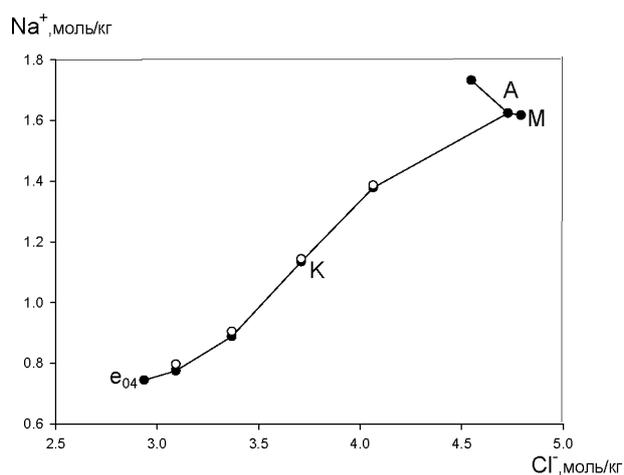
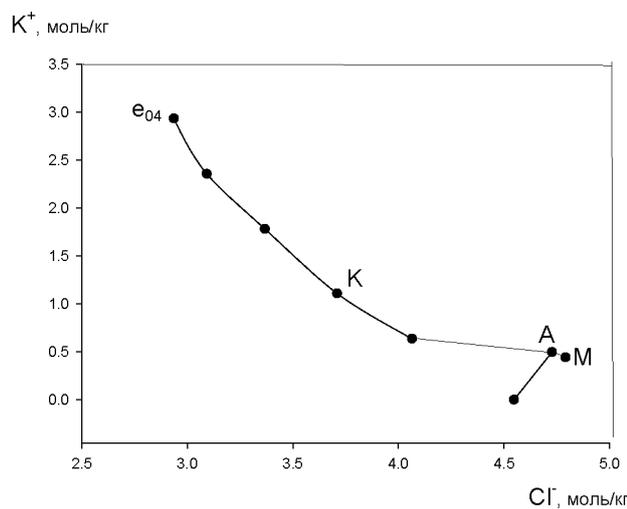
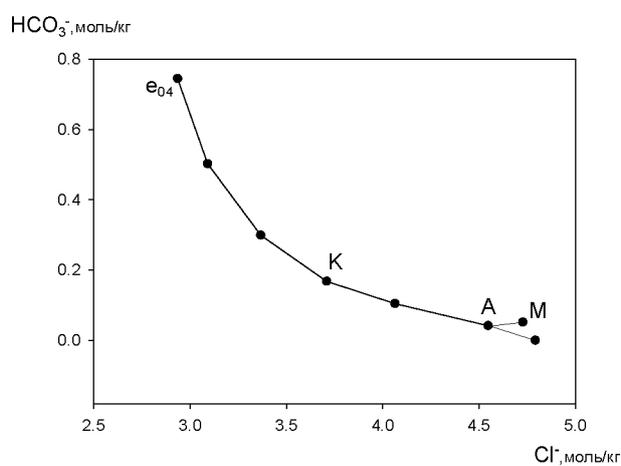
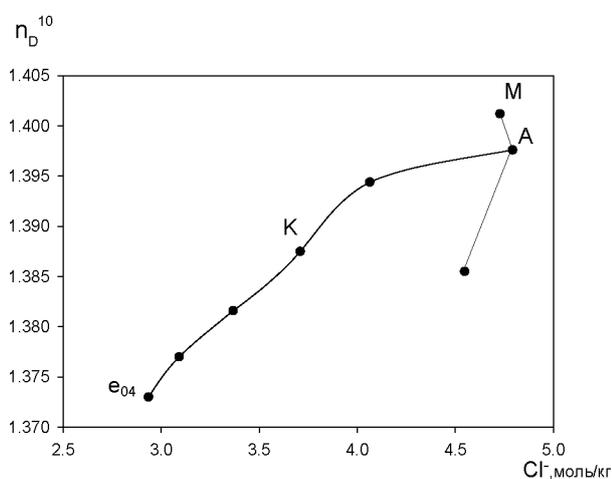


Рис. 1. Перспективная проекция изотермы в квазичетверной системе $NaHCO_3 - KCl - S_1 - H_2O$ при $10^\circ C$

Таблица 1
 Растворимость в квазичетверной системе $\text{KCl} - \text{NaHCO}_3 - \text{S}_1 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C

№ п/п	Плотность, Г/мл	$10 n_D$	Состав насыщенного раствора, % мас,					Твердая фаза
			KCl	NaCl	$\text{Et}_2\text{NH}_2\text{Cl}$	NaHCO_3	H_2O	
1	1,202	1,3730	21,9	–	–	6,3	71,9	$\text{NaHCO}_3 + \text{KCl}$
2	1,153	1,3770	17,6	1,6	5,0	4,2	71,6	"-
3	1,115	1,3816	13,3	3,4	10,9	2,5	69,8	"-
4	1,096	1,3875	8,3	5,6	17,9	1,4	66,8	"-
5	1,097	1,3944	4,7	7,4	23,6	0,88	63,3	"-
6	1,106	1,4012	3,7	9,2	29,1	0,43	57,5	$\text{NaHCO}_3 + \text{KCl} + \text{NaCl}$
7	1,095	1,3985	–	9,9	31,3	0,35	58,5	$\text{NaHCO}_3 + \text{NaCl}$
8	1,125	1,3976	3,3	9,5	30,0	–	57,3	$\text{KCl} + \text{NaCl}$



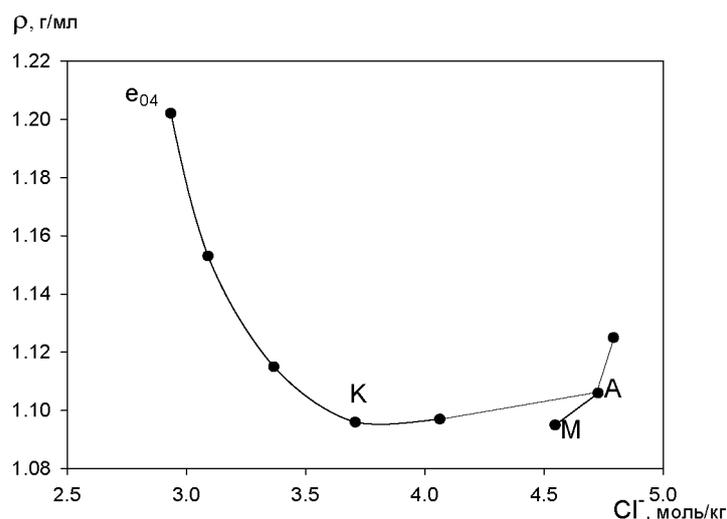


Рис. 2. Зависимость концентрации ионов и физических свойств раствора от состава квазичетверной системы $\text{NaHCO}_3 - \text{KCl} - \text{S}_1 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C

Данные по растворимости в разрезе $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_2 - \text{H}_2\text{O}$ представлены в табл. 2 и изображены на рис. 3, 4. На изотерме растворимости разреза $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_2 - \text{H}_2\text{O}$ (рис. 3) изображены составы следующих характерных точек:

1) А – экспериментальная точка на линии тройного насыщения относительно гидрокарбоната натрия и хлоридов натрия и калия в пятерной системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{NaHCO}_3 - \text{H}_2\text{O}$;

2) D – вычисленная по экспериментальным данным точка на поверхности кристаллизации хлорида калия в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{H}_2\text{O}$;

3) B – точка пересечения предельной ноды, соединяющей смесь твердых хлоридов натрия и калия с четверным эвтоническим раствором, насыщенным относительно гидрокарбоната натрия, хлоридов натрия, калия, диэтиламмония в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{NaHCO}_3 - \text{H}_2\text{O}$;

4) C – точка пересечения предельной ноды, соединяющей смесь твердых хлоридов натрия и калия с тройконасыщенным относительно хлоридов натрия, калия и диэтиламмония раствором в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{H}_2\text{O}$;

На изотерме растворимости разреза $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_2 - \text{H}_2\text{O}$ выявлены следующие поля и фазовые области:

1) поле ненасыщенных растворов $\text{H}_2\text{O} - R_4 - A - F - \text{H}_2\text{O}$;

2) поле кристаллизации гидрокарбоната натрия $\text{NaHCO}_3 - R_4 - A - \text{NaHCO}_3$;

3) квазиполе кристаллизации хлорида калия $F - A - D - F$;

4) трехфазная область (квазиполе) совместного существования насыщенного раствора и кристаллов хлорида натрия и калия $A - B - C - D$;

5) квазиполе совместного существования насыщенного раствора, кристаллов гидрокарбоната натрия, хлоридов калия и натрия $\text{NaHCO}_3 - A - B - \text{NaHCO}_3$;

6) четырехфазная область (квазиполе) совместного существования насыщенного раствора и кристаллов хлоридов калия, натрия и диэтиламмония $\text{S}_2 - B - C - \text{S}_{10}$;

7) пятифазная область (квазиполе) совместного существования кристаллов гидрокарбоната натрия, хлоридов калия, натрия, диэтиламмония и четверного эвтонического раствора, насыщенного относительно этих солей $\text{NaHCO}_3 - B - \text{S}_2 - \text{NaHCO}_3$.

Растворимость в разрезе $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_2 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C

№ п/п	Плотность, г/мл	$10 n_D$	Состав насыщенного раствора, % мас.					Твердая фаза
			KCl	NaCl	$\text{Et}_2\text{NH}_2\text{Cl}$	NaHCO_3	H_2O	
1	1,054	1,3488	–	–	–	7,3	92,7	NaHCO_3
2	1,051	1,3528	0,47	1,2	3,7	5,9	88,8	"-
3	1,056	1,3668	1,6	3,9	12,5	2,7	79,3	"-
4	1,064	1,3770	2,1	5,3	16,7	1,8	74,0	"-
5	1,080	1,3909	2,9	7,1	22,6	0,84	66,5	"-
6	1,106	1,4012	3,7	9,2	29,1	0,43	57,5	$\text{KCl} + \text{NaHCO}_3$
7	1,143	1,3835	3,7	9,2	29,3	–	57,7	KCl

На рис. 4 показана удовлетворительная зависимость результатов аналитических определений содержания ионов в насыщенном растворе, плотности и показателя преломления в экспериментальных точках от состава (содержания хлорид-ионов). Исправленные

значения содержания ионов натрия в насыщенных растворах, исходя из содержания хлорид- и гидрокарбонат-ионов и соотношения солей в конкретном условном компоненте, не превышают ошибок аналитических определений.

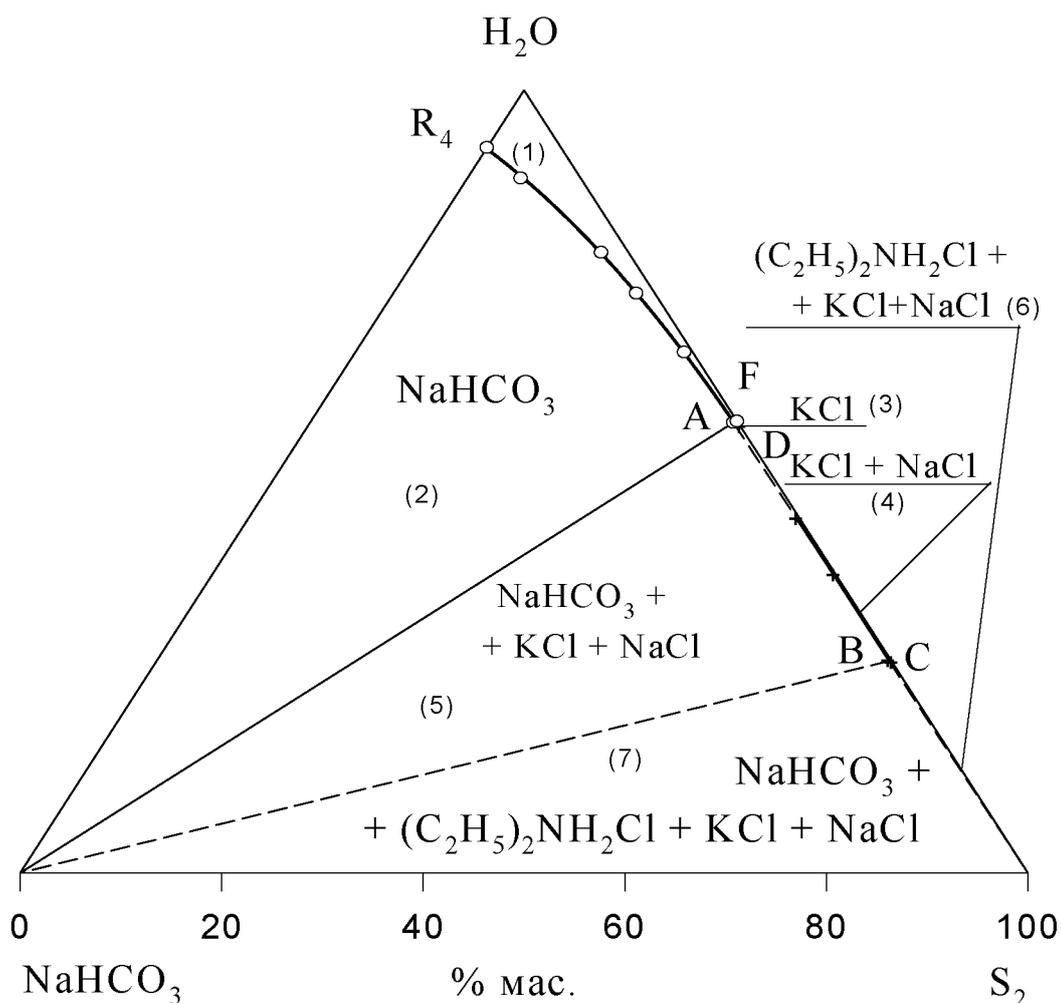


Рис. 3. Перспективная проекция изотермы растворимости разреза $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_2 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C

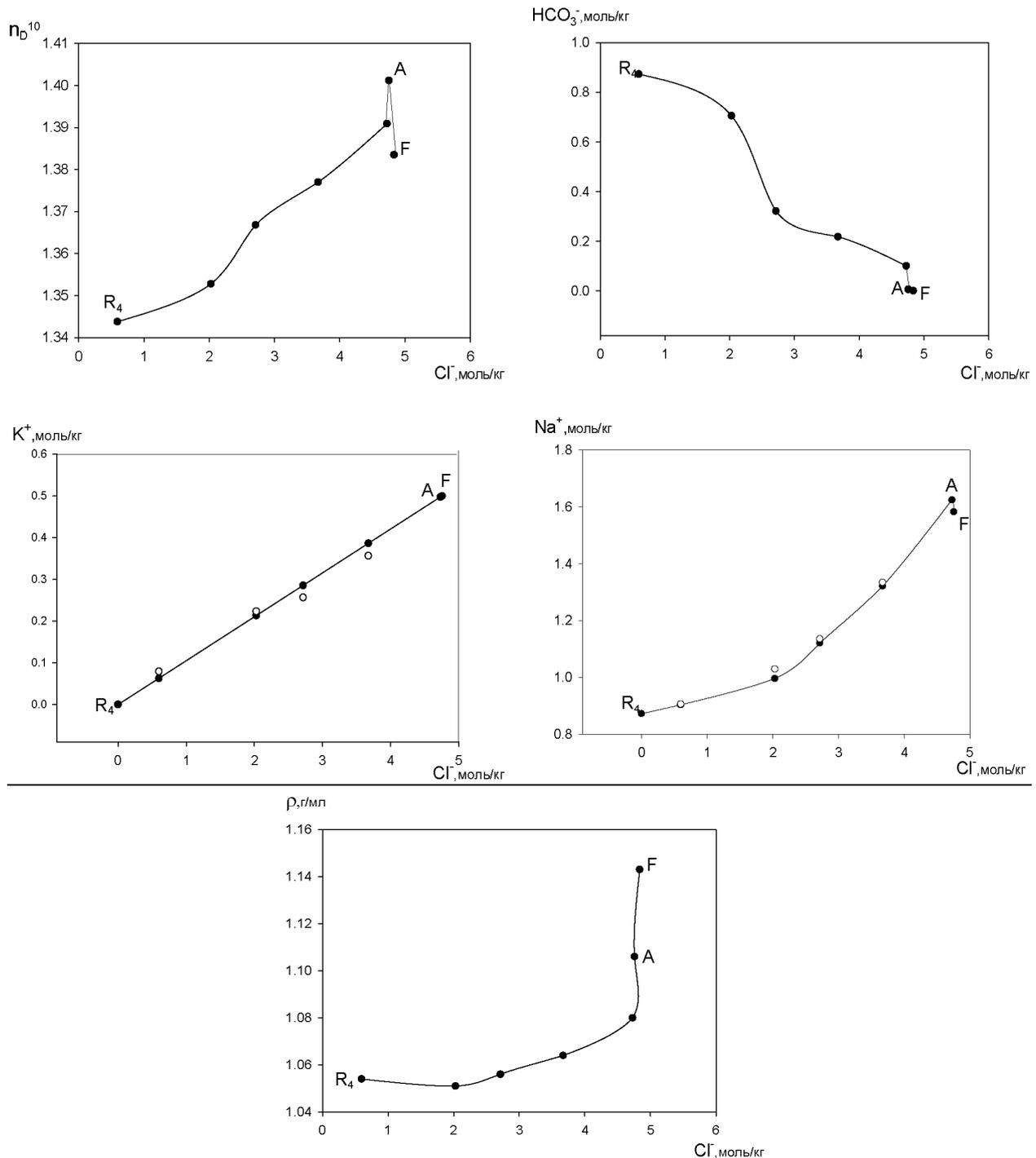


Рис. 4. Зависимость концентрации ионов и физических свойств раствора от состава системы $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_2 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C

Данные по растворимости в квазитройной системе $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_3 - \text{H}_2\text{O}$ представлены в табл. 3 и изображены на рис. 5, 6. На изотерме растворимости квазитройной системы $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_{11} - \text{H}_2\text{O}$ (рис. 5) изображены составы следующих характерных точек:

1) G – экспериментальная точка на линии двояконасыщенных относительно гидрокарбоната натрия и хлорида калия

растворов в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{NaHCO}_3 - \text{H}_2\text{O}$;

2) F – вычисленная по экспериментальным данным точка на поверхности кристаллизации хлорида калия в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{H}_2\text{O}$.

3) B – точка пересечения предельной ноды, соединяющей смесь твердых хлоридов натрия и калия с четверным эвтоническим раствором, насыщенным относительно

гидрокарбоната натрия, хлоридов натрия, калия, диэтиламмония в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{NaHCO}_3 - \text{H}_2\text{O}$;

4) С – точка пересечения предельной ноды, соединяющей смесь твердых хлоридов натрия и калия с тройконасыщенным относительно хлоридов натрия, калия, диэтиламмония раствором в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{H}_2\text{O}$;

5) L – точка пересечения предельной ноды, соединяющей смесь твердых гидрокарбоната натрия, хлоридов натрия и калия с точкой на линии тройконасыщенных растворов относительно гидрокарбоната натрия, хлоридов натрия, калия в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{NaHCO}_3 - \text{H}_2\text{O}$;

6) D – точка пересечения с плоскостью разреза ноды, исходящей из точки на линии двойконасыщенных относительно хлоридов натрия и калия растворов в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{H}_2\text{O}$ к смеси хлоридов калия и натрия.

На изотерме растворимости разреза $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_3 - \text{H}_2\text{O}$ выявлены следующие поля и фазовые области:

1) поле ненасыщенных растворов $\text{H}_2\text{O} - \text{R}_4 - \text{G} - \text{F} - \text{H}_2\text{O}$;

2) поле кристаллизации гидрокарбоната натрия $\text{NaHCO}_3 - \text{R}_4 - \text{G} - \text{NaHCO}_3$;

3) квазиполе кристаллизации хлорида калия $\text{G} - \text{L} - \text{D} - \text{F}$;

4) трехфазная область (квазиполе) совместного существования насыщенного раствора и кристаллов гидрокарбоната натрия и хлорида калия $\text{NaHCO}_3 - \text{G} - \text{L} - \text{NaHCO}_3$;

5) область совместного существования насыщенного раствора и кристаллов хлорида натрия и хлорида калия $\text{L} - \text{B} - \text{C} - \text{D}$;

6) четырехфазная область (квазиполе) совместного существования насыщенного раствора и кристаллов гидрокарбоната натрия, хлорида калия и натрия $\text{NaHCO}_3 - \text{L} - \text{B} - \text{NaHCO}_3$;

7) квазиполе кристаллизации хлорида диэтиламмония, хлорида калия и натрия $\text{S}_3 - \text{B} - \text{C} - \text{S}_{11}$;

8) пятифазная область (квазиполе) совместного существования кристаллов гидрокарбоната натрия, хлоридов калия, натрия, диэтиламмония и четвертого эвтонического раствора, насыщенного относительно этих солей $\text{NaHCO}_3 - \text{B} - \text{S}_3 - \text{NaHCO}_3$.

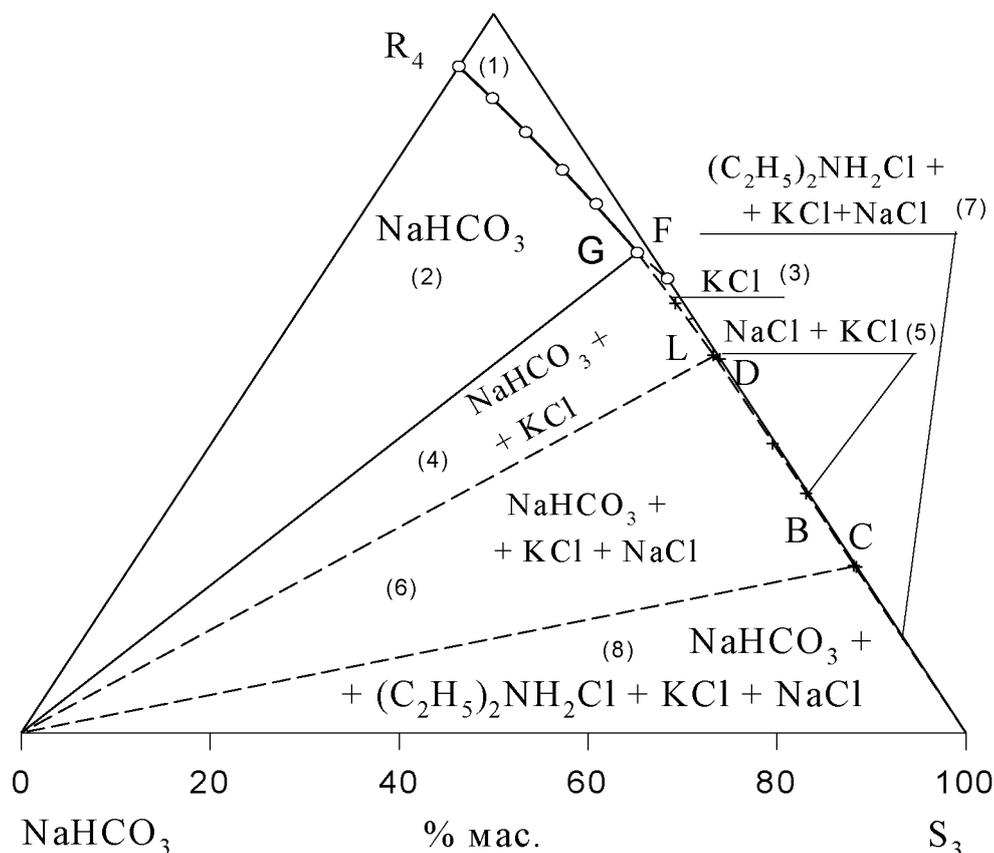


Рис. 5. Перспективная проекция изотермы растворимости разреза $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_3 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C

На рис. 6 показана удовлетворительная зависимость результатов аналитических определений содержания ионов в насыщенном растворе, плотности и показателя преломления в экспериментальных точках от состава (содержания хлорид-ионов). Исправленные

значения содержания ионов натрия в насыщенных растворах, исходя из содержания хлорид- и гидрокарбонат-ионов и соотношения солей в конкретном условном компоненте, не превышают ошибок аналитических определений.

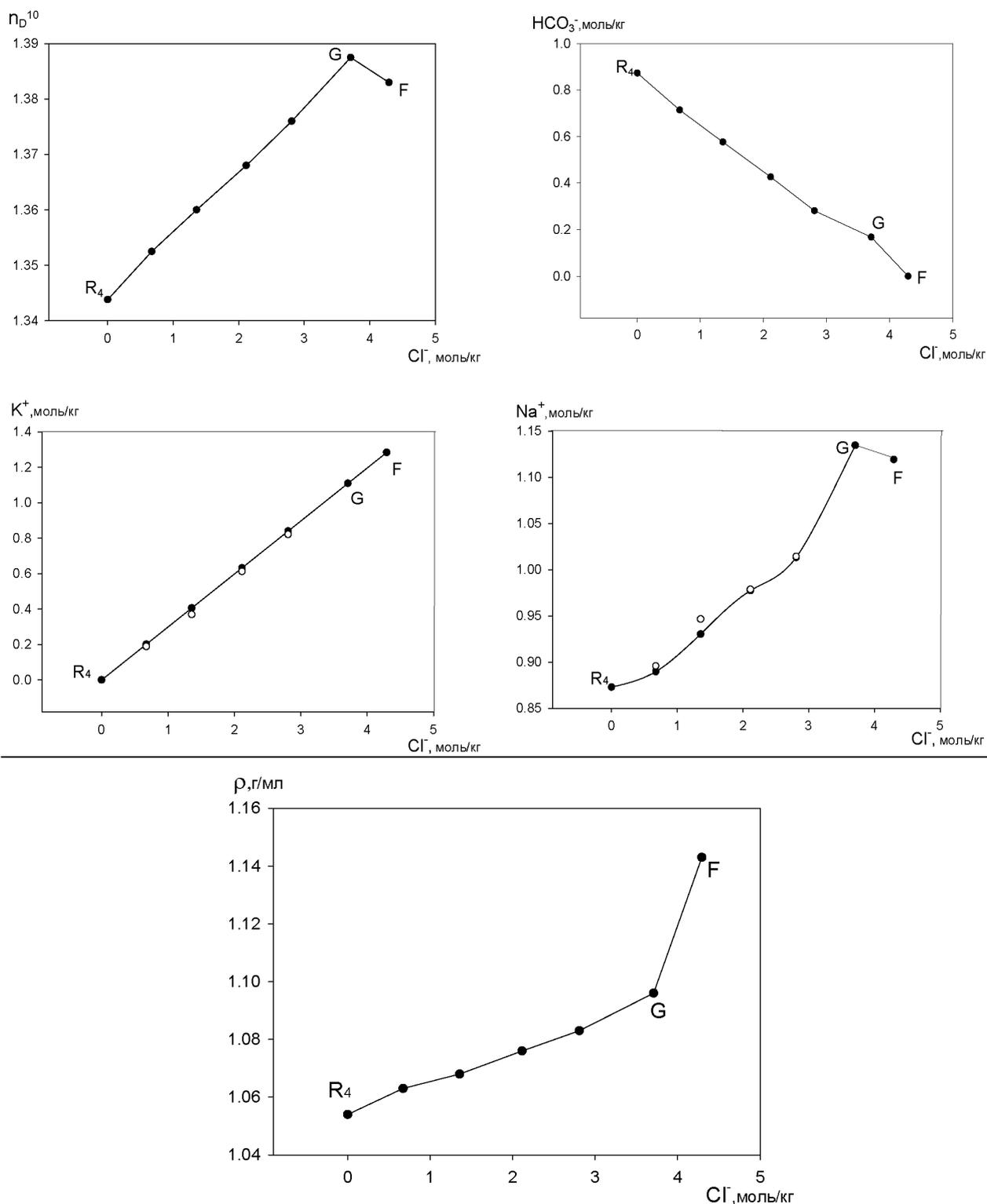


Рис. 6. Зависимость концентрации ионов и физических свойств раствора от состава системы $NaHCO_3 - S_{11} - H_2O$ при $10^\circ C$

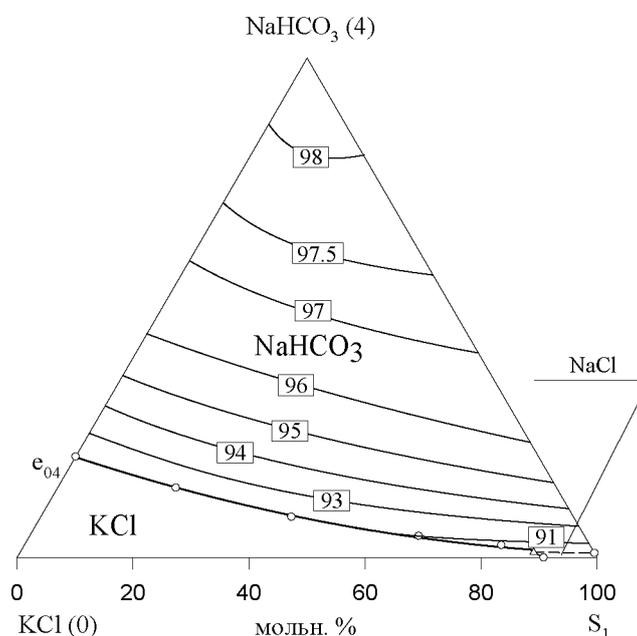
Таблица 3

Растворимость в разрезе $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_3 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C

№ п/п	Плотность, г/мл	n_D^{10}	Состав насыщенного раствора, % мас.					Твердая фаза
			KCl	NaCl	$\text{Et}_2\text{NH}_2\text{Cl}$	NaHCO_3	H_2O	
1	1,054	1,3438	–	–	–	7,3	92,7	NaHCO_3
2	1,063	1,3525	1,5	1,0	3,2	6,0	88,2	–
3	1,068	1,3600	3,0	2,1	6,6	4,8	83,5	–
4	1,076	1,3680	4,7	3,2	10,2	3,6	78,3	–
5	1,083	1,3760	6,3	4,3	13,6	2,4	73,5	–
6	1,096	1,3875	8,3	5,6	17,9	1,4	66,8	$\text{KCl} + \text{NaHCO}_3$
7	1,143	1,3835	9,6	6,5	20,7	–	63,2	KCl

На рис. 7 изображена комбинированная проекция изотермы растворимости квазичетверной системы $\text{NaHCO}_3 - \text{KCl} - \text{S}_1$ (76 % мас. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl}$, 24 % мас. NaCl) –

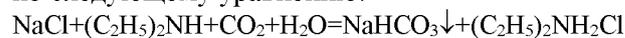
H_2O с нанесенными изогидрическими линиями. Содержание воды на изогидрической линии указано в квадратных скобках.



Использование данных о растворимости для технологических прогнозов.

Данные о растворимости в разрезе $\text{NaHCO}_3 - \text{KCl} - \text{S}_1 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C могут быть использованы для расчета коэффициента утилизации иона натрия при получении гидрокарбоната натрия из смеси хлоридов

калия и натрия при мольном отношении диэтиламина и хлорида натрия, равном 0,6282 по следующему уравнению:



Коэффициент использования ионов натрия (выраженный в %) при получении гидрокарбоната натрия из сильвинита может быть рассчитан по формуле [3]:

$$U_{Na^+} = \frac{[Cl^-] - [Na^+] - [K^+]}{[Cl^-] - [K^+]} \cdot 100$$

Для вывода уравнения изолиний коэффициента использования ионов натрия в разрезе $NaHCO_3 - KCl - S_1 - H_2O$ используем формулу (2).

Учитывая, что общее содержание ионов хлора в насыщенном растворе равно сумме молярных концентраций хлоридов диэтиламмония, натрия и калия, концентрация ионов натрия равна сумме молярных концентраций гидрокарбоната натрия и хлорида натрия, а концентрация ионов калия равна молярной концентрации хлорида калия, получим формулу для определения коэффициента использования ионов натрия:

$$U_{Na^+} = \frac{[(C_2H_5)_2NH_2Cl] - [NaHCO_3]}{[NaCl] + [(C_2H_5)_2NH_2Cl]} \cdot 100$$

Учитывая также, что условный компонент S состоит из хлоридов натрия и диэтиламмония. Обозначим мольную долю хлорида натрия как α . (Для данного разреза $\alpha=0,372$) Тогда количество хлорида диэтиламмония можно рассчитать по формуле

$$[(C_2H_5)_2NH_2Cl] = (1 - \alpha) \cdot [S],$$

а количество хлорида натрия:

$$[NaCl] = \alpha \cdot [S]$$

Из формул получаем:

$$[NaHCO_3] = (1 - \alpha - U_{Na^+}) \cdot [S].$$

Из уравнения следует, что изолинии коэффициентов использования ионов натрия представляют собой прямые линии, исходящие из вершины хлорида калия к стороне гидрокарбонат натрия – условный компонент S.

Выведем уравнения для изолиний постоянного содержания хлорида калия в сильвините. Природный сильвинит содержит от 17 до 40 % мас. хлорида калия или от 14 до 34,3 % моль. Мольная доля хлорида калия в сильвините равна:

$$N(KCl) = \frac{[KCl]_s}{[KCl]_s + [NaCl]_s},$$

где $[KCl]_s$ и $[NaCl]_s$ – соответственно количество хлорида калия и хлорида натрия в сильвините (моль).

Количество хлорида калия в сильвините пропорционально мольной доле хлорида калия в насыщенном растворе:

$$[KCl]_s = [KCl],$$

а количество хлорида натрия в сильвините пропорционально сумме мольных долей хлоридов диэтиламмония и натрия в насыщенном растворе:

$$[NaCl]_s = [(C_2H_5)_2NH_2Cl] + [NaCl]$$

Из уравнений получаем следующее уравнение:

$$N(KCl) = \frac{[KCl]}{[KCl] + [(C_2H_5)_2NH_2Cl] + [NaCl]} \quad (3)$$

Учитывая состав условного компонента S, получаем для изолиний содержания хлорида калия в сильвините следующее уравнение:

$$[S] = \frac{[KCl] - N(KCl) \cdot [KCl]}{N(KCl)}$$

Таким образом, изолинии содержания хлорида калия в сильвините представляют собой прямые линии и исходят из вершины солевого треугольника состава, отвечающей гидрокарбонату натрия на сторону $KCl - S$.

На рис. 4 изображена изотерма растворимости разреза $NaHCO_3 - KCl - S_1 - H_2O$ при $10^\circ C$ с нанесенными на нее изолиниями коэффициента использования ионов натрия пунктирными линиями и изолиний содержания хлорида калия в сильвините штрихпунктирными линиями.

Сопоставляя сетки изолиний с солевой проекцией квазичетверной системы можно сделать вывод, что максимальный равновесный коэффициент использования ионов натрия возрастает от 52,8 до 60,1 % с уменьшением концентрации хлорида калия в сильвините от 40 до 17 % мас. соответственно. Мольное соотношение диэтиламин / суммарное содержание хлоридов натрия и калия в сильвините при этом возрастает от 0,41 до 0,54.

Выводы

Исследована растворимость в двух квазитройных системах: $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_2$ (69.3 % мас. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl}$, 21.9 % мас. NaCl , 8.8 % мас. KCl) – H_2O , $\text{NaHCO}_3 - \text{S}_3$ (56.2 % мас. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl}$, 17.8 % мас. NaCl , 26 % мас. KCl) – H_2O , при 10°C , которые являются разрезами квазичетверной системы. $\text{KCl} - \text{NaHCO}_3 - \text{S}_1$ (76 % мас. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl}$, 24 % мас. NaCl) – H_2O при 10°C . Определена структура фазовых областей данных разрезов. Зависимость результатов аналитических определений содержания ионов в насыщенном растворе, плотности и показателя преломления в экспериментальных точках от состава (содержания хлорид-ионов) носит удовлетворительный характер. Исправленные значения содержания ионов натрия и калия в насыщенных растворах, исходя из содержания хлорид- и гидрокарбонат-ионов и соотношения солей в условном компоненте не превышают ошибок аналитических определений.

Исследована растворимость в одной квазичетверной системе: $\text{KCl} - \text{NaHCO}_3 - \text{S}_1$ (76 % мас. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl}$, 24 % мас. NaCl) – H_2O при 10°C . Определены составы невариантных растворов и ход линий моновариантных равновесий. Исследована поверхность кристаллизации гидрокарбоната натрия путем построения вторичных разрезов, проходящих через вершину NaHCO_3 . Показана удовлетворительная зависимость результатов аналитических определений содержания ионов в насыщенном растворе, плотности и показателя преломления в экспериментальных точках от состава (содержания хлорид-ионов). Исправленные значения содержания ионов натрия в насыщенных растворах, исходя из содержания хлорид- и гидрокарбонат-ионов и соотношения солей в конкретном условном компоненте, не превышают ошибок аналитических определений.

Исследована поверхность кристаллизации гидрокарбоната натрия в системе, путем изучения растворимости двух квазитройных и одного квазичетверного разреза пирамиды состава. На солевой проекции изотермы растворимости построены изогдирические линии.

Выведены уравнения для изолиний коэффициентов использования ионов натрия и содержания хлорида калия в сильвините для изотермы растворимости квазичетверной системы $\text{KCl} - \text{NaHCO}_3 - \text{S}_1$ (76 % мас. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl}$, 24 % мас. NaCl) – H_2O . Определены оптимальные концентрационные

условия получения гидрокарбоната натрия из сильвинита, диэтиламина и углекислого газа с максимальным равновесным коэффициентом использования ионов натрия при мольном отношении диэтиламина и хлорида натрия, равном 0,63. Максимальный равновесный коэффициент использования ионов натрия возрастает от 52.8 до 60.1% с уменьшением концентрации хлорида калия в сильвините от 40 до 17% мас. соответственно. Мольное соотношение диэтиламин / суммарное содержание хлоридов натрия и калия в сильвините при этом возрастает от 0.41 до 0.54.

Автор выражает благодарность Корешковой Е.Н. и Горкуновой К.А. за помощь, оказанную при проведении экспериментов.

Библиографический список

1. Зубарев М.П., Мазунин С.А., Ушаков А.В., Шульгина Н.П. Фазовые равновесия в системе $\text{NaCl} - \text{KCl} - \text{NaHCO}_3 - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C . // Перспективы развития естественных наук в высшей школе: тр. межд. научн. конференции. Т.П. Пермь, 2001. С. 155-159.
2. Зубарев М.П., Мазунин С.А. Изучение невариантных и моновариантных равновесий в системе $\text{KCl} - \text{NaCl} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2\text{Cl} - \text{NaHCO}_3 - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2013. Вып. 2(10). С. 53-66
3. Зубарев М. П. Фазовые равновесия в системе $\text{K}^+, \text{Na}^+, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2^+/\text{Cl}^-, \text{HCO}_3^- - \text{H}_2\text{O}$: дис... канд. хим. наук. Пермь, 2000. 183с.
4. Мазунин С.А., Зубарев М.П., Панасенко В.А. Растворимость в системе $\text{Na}^+, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2^+ // \text{HCO}_3^-, \text{Cl}^- - \text{H}_2\text{O}$ при 10°C // Журнал неорганической химии. 2001 Т.46 №4 С. 669-679.
5. Мазунин С.А. Прогностический метод исследования многокомпонентных водно-солевых систем // Вестник Пермского университета. Серия Химия. 2012. Вып. 2(6). 73 с.
6. Мазунин С.А. Растворимость в системе $\text{Na}^+, \text{NH}_4^+, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2^+ // \text{HCO}_3^-, \text{Cl}^- - \text{H}_2\text{O}$: дис ... докт. хим. наук. Пермь, 2000. 201 с.

7. Зубарев М.П., Движанинова Н.Б., Косолапов А.С., Кистанова Н.С. Математическое моделирование изотермы растворимости пятерной водно-солевой системы простого эвтонического типа // Проблемы теоретической и экспериментальной аналитической химии: Материалы и тезисы докладов III региональной научной конференции/ Перм. ун-т. - Пермь, 2004. С. 140-141.

References

1. Zubarev M.P., Mazunin S.A., Ushakov A.V., Shulgina N.P. Fazovye равновесия в системе NaCl – KCl – NaHCO₃ – (C₂H₅)₂NH₂Cl – H₂O при 10°S. // Perspektivy razvitiia estestvennykh nauk v vysshei shkole: tr. mezhd. nauchn. konferentsii. T.II. Perm, 2001. S. 155-159.
2. Zubarev M.P., Mazunin S.A. Izuchenie nonvariantnykh i monovariantnykh равновесий в системе KCl – NaCl – (C₂H₅)₂NH₂Cl – NaHCO₃ – H₂O при 10°S // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya Khimiia. 2013. Vyp. 2(10). S. 53-66

Об авторах

Зубарев Михаил Павлович, кандидат химических наук, доцент, кафедра неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15. zubarev@psu.ru

Информация для цитирования

Зубарев М.П. Изучение растворимости в квазичетверной системе KCl – NaHCO₃ – S₁(76 % мас. (C₂H₅)₂NH₂Cl, 24% мас. NaCl) – H₂O при 10°С // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7. Вып. 4. С. 502-514. DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-502-514.

Zubarev M.P. Izuchenie rastvorimosti v kvazichetvernoi системе KCl – NaHCO₃ – S₁(76 % мас. (C₂H₅)₂NH₂Cl, 24% мас. NaCl) – H₂O при 10°S [Study of solubility in the quasi-ternary KCl – NaHCO₃ – S₁(76 % wt (C₂H₅)₂NH₂Cl, 24% wt NaCl) – H₂O SYSTEM AT 10°C] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 502-514 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-4-502-514.

3. Zubarev M. P. Fazovye равновесия в системе K⁺, Na⁺, (C₂H₅)₂NH₂⁺//Cl⁻, HCO₃⁻—H₂O: dis...kand. khim. nauk. Perm, 2000. 183s.
4. Mazunin S.A., Zubarev M.P., Panasenko V.A. Rastvorimost v системе Na⁺, (C₂H₅)₂NH₂⁺ // NSO₃⁻, Cl⁻ - H₂O при 10°S // Zhurnal neorganicheskoi khimii. 2001 T.46 №4 S. 669-679.
5. Mazunin S.A. Prognosticheskii metod issledovaniia mnogokomponentnykh vodno-solevykh sistem// Vestnik Permskogo universiteta. Seriya Khimiia. 2012. Vyp. 2(6). 73 s.
6. Mazunin S.A. Rastvorimost v системе Na⁺, NH₄⁺, (C₂H₅)₂NH₂⁺ // HCO₃⁻, Cl⁻ - H₂O : dis ... dokt. khim. nauk. Perm, 2000. 201 s.
7. Zubarev M.P., Dviniyaninova N.B., Kosolapov A.S., Kistanova N.S. Matematicheskoe modelirovanie izotermi rastvorimosti piatnoi vodno-solevoi sistema prostogo evtonicheskogo tipa // Problemy teoreticheskoi i eksperimentalnoi analiticheskoi khimii: Materialy i tezisy dokladov III regionalnoi nauchnoi konferentsii/ Perm. un-t. - Perm, 2004. S. 140-141.

About the authors

Zubarev Mikhail Pavlovich, Candidate of Chemistry, Associate Professor of Inorganic Chemistry, Chemical Technology and Technosphere Security Dept. Perm State University 614990, 15, Bukireva st., Perm, Russia. zubarev@psu.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ И ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК ПЕРМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА. СЕРИЯ ХИМИЯ»

В журнале «Вестник Пермского университета. Серия «Химия» печатаются работы сотрудников высших учебных заведений РФ и РАН, а также стран СНГ и других иностранных авторов.

Журнал публикует представленные в редакцию на русском и английском языках актуальные исследовательские работы, выполненные с применением современных методов, отвечающие профилю журнала, обладающие несомненной новизной, имеющие прикладное значение и теоретическое обоснование.

Вопрос об опубликовании статьи, ее отклонении решает редакционная коллегия журнала, и ее решение является окончательным.

Статьи должны представлять сжатое, четкое изложение полученных автором результатов, без повторения одних и тех же данных в тексте статьи, таблицах и рисунках. К статье должны быть приложены: заключение о возможности открытого опубликования, сведения об авторах (полное имя и отчество, фамилия, ученая степень, звание, домашний адрес, номер телефона служ., дом., e-mail), документация, подтверждающая возможность ее открытого опубликования в РИНЦ.

В статье должны сжато и четко излагаться современное состояние вопроса, цель работы, описание методики исследования и обсуждение полученных данных. Заглавие статьи должно полностью отражать ее содержание. Статьи должны быть тщательно отредактированы. Рекомендуется стандартизировать структуру статьи, используя подзаголовки **Введение, Экспериментальная часть, Результаты и обсуждение, Заключение/выводы.**

Статьи представляются в двух экземплярах в распечатанном и в электронном виде на CD, flash-носителе или по электронной почте (chemvestnik@psu.ru). В последнем случае необходимо указать, что бумажная версия статьи, сопроводительные документы и авторский договор высланы обычной почтой (адрес редакции: Редакция журнала «Вестник Пермского университета. Серия «Химия», Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, ул. Букирева, 15. 614990). Рукопись должна быть подписана всеми авторами.

Статьи, подготовленные без соблюдения указанных требований, редакцией не рассматриваются и не возвращаются!

ОФОРМЛЕНИЕ СТАТЬИ

Статья должна быть отпечатана на компьютере в текстовом редакторе Microsoft Word версии 2007 или ниже. Формулы набираются в редакторе Microsoft Equation версии 3.0 или ниже.

Размер страницы, используемый для написания статьи, – А4. Поля – 2 см со всех сторон. Расстояние до верхнего и нижнего колонтитулов – 1,25 см. Не допускается заполнения колонтитулов – они должны быть пустыми. Интервал до и после абзаца – 0 пт.

Основной текст статьи набирается шрифтом Times New Roman, кегль (размер шрифта) – 11 пт, междустрочный интервал – полуторный. Обязательно нужно поставить автоматическую расстановку переносов.

При оформлении статьи необходимо различать знаки дефис (-) и тире (–), знаки ноль (0) и букву О, английскую букву l (L) и единицу (1). Между числами ставится знак тире без отбивки (пробелов), напр.: 12–15.

В материалах должны использоваться физические единицы и обозначения, принятые в Международной системе единиц СИ (ГОСТ 9867-61), и относительные атомные массы элементов по шкале ¹²C. В расчетных работах необходимо указывать используемые программы. При названии соединений следует использовать терминологию ИЮПАК. Все сокращения должны быть расшифрованы, за исключением небольшого числа общеупотребительных.

Таблицы и рисунки подлежат нумерации в случае, если их больше 1. Названия таблиц набираются прямым полужирным шрифтом, названия рисунков – прямым светлым шрифтом, на один кегль меньше (10 пт).

В начале статьи слева курсивом набирается УДК, под индексом УДК полужирным шрифтом **И.О. Фамилия** авторов, следующей строкой – название организации (места работы), город, страна.

Заглавие статьи набирается прописными (большими) буквами полужирным шрифтом и форматировается по центру. Под этой информацией помещается аннотация статьи на русском языке, набранная

светлым курсивом. После текста аннотации следует указать 4–6 ключевых слов (словосочетаний), характеризующих проблематику статьи (набрав их светлым прямым шрифтом).

Сразу после русского текста титульные данные на английском языке. Далее следует текст статьи.

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 542.8

Е.Н. Аликина, О.Ю. Александрова, П.М. Староверова, Э.С. Заплата

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ В СИСТЕМЕ ЖЕЛЕЗО (III) – САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА – ДИФЕНИЛГУАНИДИН В ВОДНО-АЦЕТОНОВЫХ И ВОДНО-ЭТАНОЛЬНЫХ РАСТВОРАХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Исследовано комплексобразование ионов железа (III) с салициловой кислотой и дифенилгуанидином в водно-органических растворах. Найдены оптимальные условия спектрофотометрического определения железа. Различными методами установлены соотношения компонентов в комплексных соединениях.

Ключевые слова: салициловая кислота; дифенилгуанидин; комплексные соединения железа (III); водно-органические растворы.

E.N. Alikina, O.Yu. Aleksandrova, P.M. Staroverova, E.S. Zaplatina

Perm State University, Perm, Russia

THE INVESTIGATION OF COMPLEXATION IN THE SYSTEM IRON (III) – SALYCILIC ACID – DIPHENYLGUANIDINE IN WATER-ACETONE AND WATER-ETHANOL SOLUTIONS BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD

The complexation of iron (III) with salicylic acid and diphenylguanidine in an aqueous-organic solutions was investigated. The optimal conditions for the spectrophotometric determination of iron were found. The ratio of components in complex compounds were defined by various methods.

Keywords: salicylic acid; diphenylguanidine; complex compounds of iron (III); aqueous-organic solutions.

ОФОРМЛЕНИЕ БИБЛИОГРАФИЧЕСКОГО СПИСКА

Библиографический список должен быть расположен в порядке цитирования. В тексте статей упоминание на источник, помещенный в библиографическом списке, осуществляется следующим образом: в квадратных скобках указываются номер источника из библиографического списка. Например: [5], [5, 6], [7–10], [1, 3–5], [1, 3, 4].

Источники в библиографическом списке оформляются в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5–2008.

Примеры:

1. Басоло Ф., Пирсон Р. Механизмы неорганических реакций. М.: Мир, 1972. С. 52.
2. Yungnickel I.L., Peter E.D., Polgar A. et al. Organic Analysis. New York, 1953. Vol. 1. P. 127.
3. Булах А.Г., Булах К.Г. Физико-химические свойства минералов и компонентов растворов. Л.: Недра, 1978. 167 с.
4. Неводные растворители / под ред. Т. Ваддингтона. М.: Химия, 1971. 369 с.
5. Стрижов Н.К., Тюрина Л.В. Экстракция металлов // Журнал органической химии. 1980. Т. 50, вып. 5. С. 1143–1147.

Сразу после библиографического списка размещается переводной пристатейный список литературы (**References**), оформленный в соответствии со стандартом Harvard (образец доступен на сайте ПГНИУ www.psu.ru в разделе Наука – Научные журналы – Методические материалы).

Пример:

References

1. Zabolotnykh, S.A., Denisova, S.A. and Lesnov, A.E. (2015), "Perm Liquid Extraction School: Formation and Development, *Bulletin of Perm Science Centre*, no. 3, pp. 51–60. (In Russ.).

2. *Diantipirilmethan i ego gomologi kak analiticheskie reagenty. Uchenye zapiski Permskogo universiteta* [Diantipyrylmethane and its homologues as analytical reagents. The researchers note. № 324]. (1974) Perm, SU. (In Russ.)
3. Petrov, B.I., Lesnov, A.E. and Denisova S.A. (2015), "Phase and extraction equilibrium in aqueous systems with stratified proteolytic interaction", *Journal of Analytical Chemistry*. Vol. 70, no. 6. pp. 563–576. (In Russ.)
4. Lesnov, A.E. and Denisova, S.A. (2014), "Gel Extraction by surfactants", *Bulletin of Perm University. Series "Chemistry"*. no. 1 (13). pp. 79–93. (In Russ.).

После библиографических списков размещаются сведения об авторах статьи, содержащие следующие данные: Фамилия, Имя, Отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, адрес, контактные телефон и(или) адрес электронной почты на русском и английском языках.

Пример:

Об авторах

Аликина Екатерина Николаевна,
кандидат химических наук, доцент
кафедра аналитической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
alikina-en@yandex.ru

About the authors

Alikina Ekaterina Nikolaevna,
candidate of chemistry, associate professor of the
Department of analytical chemistry
614990, Perm State University. 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.
alikina-en@yandex.ru

Александрова Ольга Юрьевна,
студент,
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

Aleksandrova Ol'ga Jur'evna,
student,
614990, Perm State University. 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

К статье следует приложить лицензионный договор, а также справку об авторах, содержащую следующие сведения:

- Фамилия, имя, отчество.
- Место работы (полное название вуза, кафедры).
- Должность.
- Ученая степень и ученое звание.
- Адрес, по которому следует выслать авторский экземпляр.
- Номер контактного телефона.
- Адрес электронной почты.
- Подтверждение согласия на размещение безвозмездно полнотекстового варианта статьи в системе РИНЦ.

Научное издание

Вестник Пермского университета. Серия «Химия» =

= Bulletin of Perm University. CHEMISTRY

Том 7 (2017)

Выпуск 4

Редактор *Е.В. Шумилова*

Корректор *В.Е. Пирожкова*

Компьютерная верстка *Д.В. Байбародских*

Дизайн обложки *И.В. Машевская*

Адрес учредителя и издателя:
614990, Пермский край, г. Пермь,
ул. Букирева, д. 15

Адрес редакции:
614990, Пермский край, г. Пермь,
ул. Букирева, д. 15,
Химический факультет
Тел. +7 (342) 239-65-19;
e-mail: chemvestnik@psu.ru

Подписано в печать 11.12.2017. Выход в свет
Формат 60x84¹/₈. Усл. печ. л. 17,67. Тираж 500 экз. Заказ



Издательский центр

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

Типография

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

Подписной индекс журнала в каталоге «Пресса России» 41026

Распространяется бесплатно и по подписке