

На правах рукописи



Садовская Наталия Юрьевна

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЗОМЕТИНОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКРАУН-ЭФИРОВ И ИХ МЕДНЫХ КОМПЛЕКСОВ**

Специальность 2.6.10. Технология органических веществ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Волгоград - 2025

Работа выполнена в Курчатовском комплексе физико-химических технологий
НИЦ «Курчатовский Институт».

Научный руководитель

кандидат химических наук,
Ретивов Василий Михайлович

Официальные оппоненты:

Красных Евгений Леонидович,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет», кафедра
«Технология органического и
нефтехимического синтеза», заведующий;

Курганова Екатерина Анатольевна,
доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО
«Ярославский государственный технический
университет», кафедра «Биотехнология и
фармацевтический инжиниринг», профессор.

Ведущая организация

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «МИРЭА — Российский
технологический университет»**, г. Москва.

Защита диссертации состоится «17» декабря 2025 г. в 11-00 на заседании диссертационного совета 24.2.282.01, созданном на базе Волгоградского государственного технического университета по адресу: 400005, Волгоград, пр.им. В.И.Ленина, д.28, ауд.209.

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-библиотечном центре Волгоградского государственного технического университета и на официальном сайте по ссылке <https://www.vstu.ru/upload/iblock/dec/dec48559e904a28ee2972dd7b2e85a87.pdf>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент

Дрябина Светлана Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Краун-эфиры благодаря своим комплексообразующим свойствам применяются в качестве экстрагентов радиоактивных металлов в технологиях утилизации ядерного топлива, катализаторов межфазного переноса в органическом синтезе, хемосенсоров на катионы металлов в аналитической химии.

Азометины, синтезированные на основе краун-эфиров, представляют особый интерес из-за сочетания гетеролигандных группировок, каждая из которых способна проявлять биологическую активность, следовательно новые производные и их медные комплексы, вероятно, будут обладать более выраженными антибактериальными и противоопухолевыми свойствами.

В литературе описаны препаративные методы получения азометиновых производных краун-эфиров, нет углубленных исследований, необходимых для оптимизации и разработки технологических основ их получения.

Отсутствие на отечественном рынке технологии получения краун-эфиров и как следствие, их производных (азометинов, нитро-, аминокраун-эфиров) тормозит развитие технологий утилизации отработанного ядерного топлива, экстракции редкоземельных металлов, разработки новых соединений медицинского назначения.

В связи с этим актуальной задачей является разработка химии и основ эффективной технологии получения азометиновых производных бензокраун-эфиров и их медных комплексов. При этом полупродукты в синтезе азометинов - бензокраун-эфиры, являются востребованными в технологиях утилизации отработанного ядерного топлива.

Некоторые исследования были профинансированы в рамках государственного задания № ГК № 16.525.11.5014. по теме «Разработка технологии синтеза дибензо-18-краун-6, перспективного продукта многофункционального назначения для выделения и разделения металлов в ядерной и горно-химической промышленности».

Степень разработанности темы исследования.

Рост числа публикаций в последние два десятилетия по теме разработки методов синтеза новых производных на основе краун-эфиров можно объяснить усилением внимания к таким проблемам, как решение вопросов утилизации и хранения ядерного топлива, выделения металлов, в том числе лития, создание экспрессных хемосенсоров на катионы металлов, разработка новых лекарственных препаратов.

В России, среди научных коллективов, занимающихся синтезом и изучением сенсорных свойств производных краун-эфиров, можно выделить исследования акад. РАН, д.х.н. Цивадзе А. Ю. (Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН), чл. корреспондента

РАН, д.х.н. Громова С.П. (Центр фотохимии РАН), д.х.н. Федоровой О.А. (Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН).

Технология экстракции радиоактивных изотопов с применением краун-эфиров апробирована на предприятиях ГК «Росатома» акад. РАН, д.х.н. Мясоедовым Б.Ф., акад. РАН д.х.н. Коноваловым А.И., д.х.н. Якшиным В.В.

Данная работа является развитием многолетних исследований, выполненных на базе НИЦ «Курчатовский Институт», направленных на создание технологических основ получения производных краун-эфиров полного цикла, и изучение их прикладных свойств.

Цель диссертационной работы – разработка химии и технологических основ получения новых азометиновых производных бензокраун-эфиров и их медных комплексов; исследование хемосенсорных свойств и биологической активности полученных соединений.

В ходе работы решались следующие **задачи**:

1. Предложить химическую схему получения азометиновых производных бензокраун-эфиров из доступного сырья: пирокатехина и дихлоридов этиленгликолей;
2. Усовершенствовать процесс получения бензокраун-эфиров и стадию их выделения для получения целевых продуктов с чистотой не менее 98% (масс.);
3. Разработать процессы эффективного получения азометиновых производных бензокраун-эфиров и изучить влияние параметров технологического режима на конверсию сырья и выход целевого продукта;
4. Изучить кинетику процессов конденсации на примере реакции 4-аминобензо-15-краун-5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом и определить оптимальные условия синтеза;
5. Определить хемосенсорные, антибактериальные и противоопухолевые свойства азометиновых производных и их медных комплексов для поиска новых областей практического применения;
6. Разработать технологические основы и регламент получения бензо-15-крауна-5 и 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины на пилотной установке.

Научная новизна.

Впервые разработана эффективная (базовая) технология получения азометиновых производных краун-эфиров на основе доступного исходного сырья (пирокатехина и дихлоридов этиленгликолей) с конверсией по сырью на каждой из четырех стадий синтеза 90,0-95,1% и химическим выходом 81,2 - 94,5%.

Впервые установлены закономерности процесса получения бензокраун-эфиров и их азометиновых производных. Разработана кинетическая модель процесса получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины и определены кинетические и активационные параметры процесса, а также установлены факторы, влияющие на конверсию сырья.

Впервые установлены противоопухолевая и антибактериальная активности полученных азометинов, производных краун-эфиров и их медных комплексов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные результаты развивают теоретические представления в области синтеза бензокраун-эфиров и их химических превращений в азометиновые производные и их медные комплексы. Установлены закономерности процессов постадийного получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины, которые позволили установить оптимальные условия получения целевого продукта.

Предложена и реализована на пилотной установке эффективная технология получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины, которая обеспечивает получение целевого продукта высокой чистоты (более 98% масс.) и с высокими технологическими выходами по каждой стадии: **стадия 1** – бензо-15-краун-5 – 68,3%, **стадия 2** – 4-нитробензо-15-краун-5 – 87,0%, **стадия 3** – 4-аминобензо-15-краун-5 – 90,2%, **стадия 4** – 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимин – 91,0%.

Промежуточные соединения (бензокраун-эфиры, их нитро- и аминопроизводные) являются востребованными продуктами и применяются в качестве экстрагентов радиоактивных изотопов и создания высокоактивных сорбентов; продукты реакции проявляют хемосенсорные и биологически активные свойства.

Разработан технологический регламент получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины на пилотной установке.

Положения, выносимые на защиту.

Усовершенствование способов получения и выделения бензокраун-эфиров с последующим получением их нитро- и аминопроизводных с чистотой не менее 98% (масс.).

Процессы получения новых азометиновых производных бензокраун-эфиров и их медных комплексов с чистотой не менее 98% (масс.).

Кинетическая модель процесса конденсации 4-аминобензо-15-краун-5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом в 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимин.

Основы технологии получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины на пилотной установке, как наиболее перспективного продукта для применения в различных прикладных областях.

Хемосенсорные, противоопухолевые и антибактериальные свойства полученных азометинов, производных краун-эфиров и их медных комплексов.

Методология и методы исследования.

Методология работы заключается в разработке на основе экспериментальных данных химии и технологических основ получения азометиновых производных бензокраун-эфиров на основе доступного сырья: пирокатехина и дихлоридов этиленгликолей; в установлении взаимосвязи

параметров технологического режима с конверсией сырья, селективностью и выходом целевых и промежуточных продуктов. В работе использованы подходы и методы, принятые в химической технологии, аналитической химии и инструментальном физико-химическом анализе. Идентификацию структур полученных соединений проводили методами ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), инфракрасной спектроскопии (ИК), элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА), рентгенофазового анализа (РФА), газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для определения хемосенсорных свойств применяли метод УФ-спектроскопии. Исследование антимикробной активности проводили методом диффузии в агар в МГУ им. М.Ю.Ломоносова, исследование цитостатической активности проводили с помощью МТТ-теста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Достоверность научных результатов основана на статистической значимости, внутренней согласованности, воспроизводимости экспериментальных данных, полученных с помощью взаимодополняющих методов исследования, выполненных с использованием современной инструментальной базы, а также применением при обработке и интерпретации полученных данных подходов, принятых в современной мировой научной практике.

Личный вклад автора в диссертационную работу заключается в участии в постановке задач исследований, в проведении всех стадий экспериментов, в обсуждении и обработке результатов и формулировании выводов, подготовке публикаций и рукописи диссертации. Часть экспериментов по определению биологических свойств и обобщение результатов по ЯМР, ИК-спектроскопии, рентгеноструктурному, рентгенофазовому анализу выполнены в соавторстве.

Апробация работы.

Основные положения и результаты работы доложены на научных мероприятиях: Научная конференция «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы», (Москва, 2013), V, VI и IX Международные конференции по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (2014, 2016, 2022 г.), IX Международная конференция молодых ученых по химии, (Санкт-Петербург, 2015), Международный конгресс по химии гетероциклических соединений “КОСТ-2015”, (Москва, 2015), , XXVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии, (Туапсе, 2021), Международный конгресс по химии гетероциклических соединений (КОСТ-2021), (Сочи, 2021), I Междисциплинарная Всероссийская школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», (Казань, 2023), VII Северо-Кавказский симпозиум по органической химии NCOCS-2024, Ставрополь.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 22 работы, в том числе 9 статей, опубликованных в изданиях, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего

образования Российской Федерации, в изданиях, индексируемых в международных базах цитирования Web of Science и Scopus, получено 3 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка используемой литературы. Работа включает 42 рисунка, 20 схем и 28 таблиц.

Благодарности.

Автор выражает благодарность д.х.н. Аветисову И.Х., д.х.н. Бондаренко Н.А., д.х.н. Попову Ю.В., д.х.н. Бутову Г.М., к.х.н. Емельянову В.В., к.х.н. Архиповой А.А., ведущим экспертам Глушко В.Н., Блохиной Л.И., Белусь С.К., Усовой О.А. за обсуждение результатов и помощь в подготовке диссертационной работы. Работа выполнена при финансовой поддержке НИЦ «Курчатовский институт».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В главе 1 проведен аналитический обзор научно-технической и патентной литературы по методам и условиям синтеза краун-эфиров, их азометиновых производных и комплексов с катионами металлов, особенности структуры и области применения данных соединений.

В результате анализа научно-технической и патентной литературы нами была предложена химическая схема процессов получения азометиновых производных бензокраун-эфиров (схема 1), исходя из доступных реагентов – пирокатехина (ПК) и дихлоридов тетраэтиленгликоля (ДХТЭГ) и пентаэтиленгликоля (ДХПЭГ).

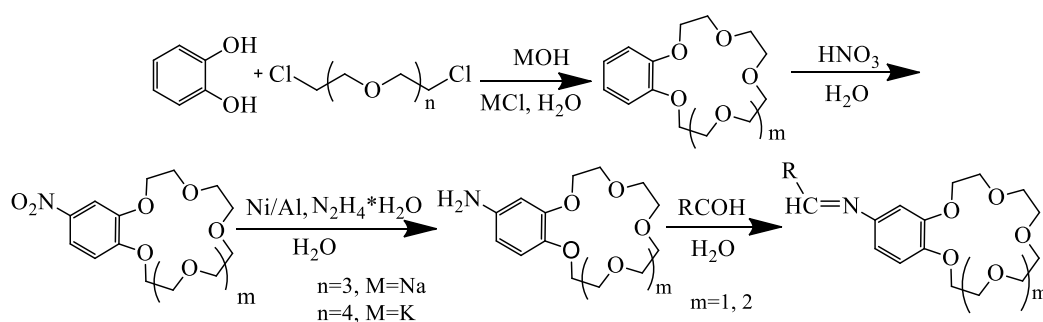


Схема 1

Для реализации этой химической схемы на практике необходимо было усовершенствовать стадию синтеза бензокраун-эфиров как малоэффективную из-за низких значений конверсии сырья и выхода целевых продуктов и разработать стадию получения азометиновых производных бензокраун-эфиров. Реакция нитрования бензокраун-эфиров в нитропроизводные и последующее их гидрирование с образованием аминобензокраун-эфиров не вызывает особых технологических затруднений.

Глава 2 Усовершенствование процессов получения бензокраун-эфиров и синтез их нитро- и аминопроизводных

Изначально в качестве прекурсоров синтеза азометиновых производных бензокраун-эфиров по схеме 1 нами были выбраны бензо-15-краун-5 (Б15К5) и бензо-18-краун-6 (Б18К6).

При получении Б15К5 в качестве темплатного агента использовался гидроксид натрия, для Б18К6 – гидроксид калия.

2.1 Химическая схема получения бензокраун-эфиров

Известно, что процесс получения бензокраун-эфиров проводят в ректоре смешения емкостного типа в бутаноле-1 при начальной концентрации сырья $C[\text{ПК}]=C[\text{ДХТЭГ}]=0,52$ моль/л, при температуре кипения реакционной смеси (106°C) в течение 30 ч по схеме 2:

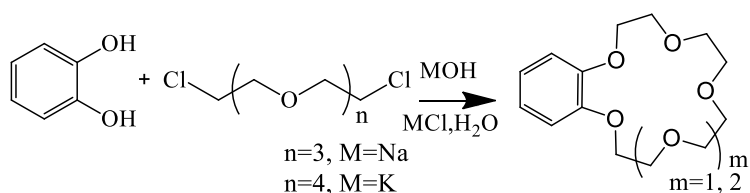


Схема 2

После завершения процесса синтеза и отгонки бутанола - 1 целевой продукт выделяли экстракцией гептаном с выходом 62% и чистотой 95%. Эти технологические характеристики оказались достаточно низкими, что требовало более детального изучения процесса получения Б15К5.

На примере получения Б15К5 в условиях приближенных к литературным методом ГХ-МС изучен состав реакционной массы (рис. 1) и его изменение во времени (рис. 2). Кроме исходных ПК (1), ДХТЭГ (2) и целевого Б15К5 (3) на хроматограмме реакционной массы были обнаружены 1-хлор-11-гидрокситетраэтиленгликоль (4) - 4% (масс.) и 2-(2-(2-(2-хлорэтокс)этокс)этокс)этокс)фенол (5) - 5% (масс.), а также - другие неидентифицированные продукты, суммарное количество которых не превышало 2,5%(масс.).

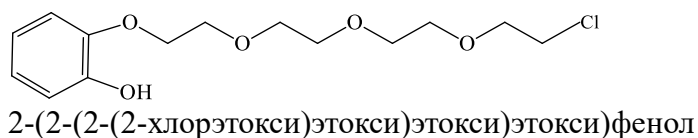
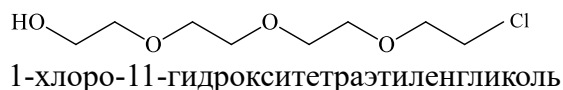
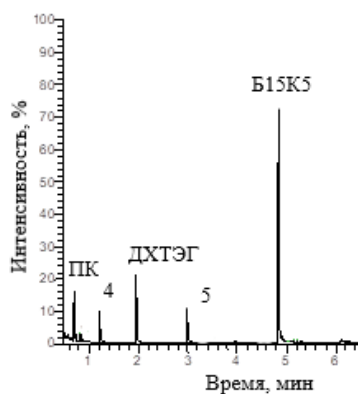


Рисунок 1 – Хроматограмма и идентифицированные продукты при синтезе Б15К5

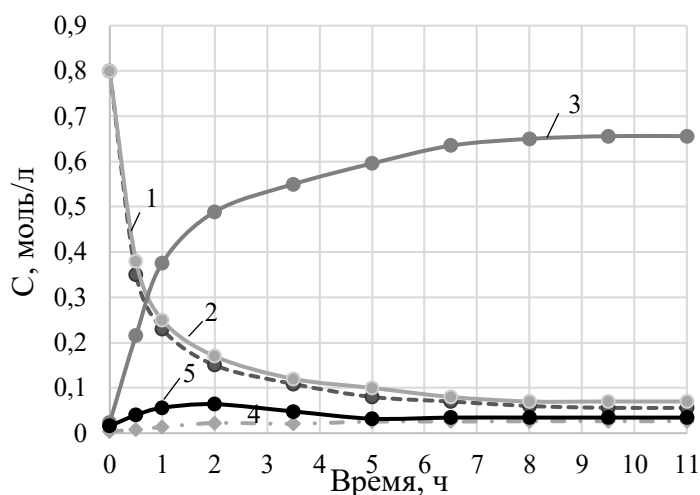


Рисунок 2 - Зависимость концентраций компонентов в реакционной массе (C) от времени синтеза Б15К5 в бутаноле-1:

1 - ПК, 2 - ДХТЭГ, 3 - Б15К5, 4 - 2-(2-(2-(2-хлорэтокс)этокс)этокс)этоксифенол, 5 - 1-хлоро-11-гидрокситетраэтиленгликоль.

Условия проведения процесса: мольное соотношение ПК:ДХТЭГ – 1:1, температура – 106 °С.

Опираясь на состав реакционной массы процесса, нами предложена схема получения Б15К5, состоящая из 3 основных химических стадий (схема 3):

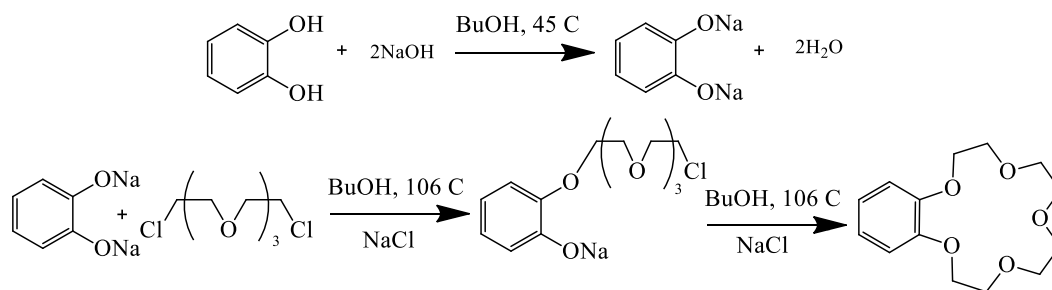


Схема 3

Продукт 5 является промежуточным соединением, который образуется на первоначальном этапе, достигающий максимума через 1,5 ч и затем циклизуется в целевой продукт - бензокраун-эфир Б15К5. Наличие соединения 4, вероятно, связано с щелочным гидролизом ДХТЭГ. Образование натриевой соли пирокатехина происходит *in situ* в бутаноле-1 в течение 40-60 минут до момента подачи ДХТЭГ в реактор.

По аналогичной химической схеме в тех же условиях протекает процесс взаимодействия ПК с ДХПЭГ с получением Б18К6. Разница состоит лишь в том, что в процессе конденсации при получении Б18К6 в качестве темплатного агента вместо гидроксида натрия использовался, гидроксид калия; промежуточного соединения 2-(2-(2-(2-(2-хлорэтокс)этокс)этокс)этокс)этоксифенола образовалось больше, чем в случае получения Б15К5 и составило 12% (масс.). Это обусловлено стерическим фактором, который проявляется на стадии циклизации промежуточного соединения в целевой продукт. Побочный продукт - 1-хлоро-14-гидрокситетраэтиленгликоль в случае Б18К6 образуется в соизмеримых количествах.

2.2 Влияние параметров технологического режима на конверсию сырья, селективность и выход бензокраун-эфиров

2.2.1 Влияние продолжительности и температуры процесса на конверсию сырья, селективность и выход бензокраун-эфиров

Установлено, что при увеличении продолжительности получения Б15К5 от 1 до 8 ч выход его увеличился до 81,2% (таблица 1). При этом закономерно возрастают конверсия ПК с 65,5 до

92,2% и селективность реакции с 70,2 до 88,2%. Дальнейшее увеличение времени реакции до 11 ч не дало существенного прироста в выходе Б15К5, конверсии ПК и селективности по Б15К5 (таблица 1).

Таблица 1 – Зависимости конверсии сырья, селективности и химического выхода Б15К5 при различном времени процесса

Время, ч	Конверсия ПК, %	Селективность по Б15К5, %	Выход Б15К5, %
1	65,5	70,2	46,0
2	77,2	77,9	60,1
5	89,4	86,7	77,6
8	92,2	88,1	81,2
11	92,3	88,4	81,7

Таким образом, оптимальным временем получения Б15К5 в указанных условиях является 8 ч, что меньше на 22 ч по сравнению с известным методом, опубликованным в научной литературе. Аналогичным образом было установлено, что в случае получения Б18К6 для достижения той же конверсии по сырью 92,0% необходимо время 12 ч. Однако, селективность по Б18К6 оказалась ниже, чем в случае Б15К5 на 10 %, что связано с теми же причинами - меньшей реакционной способностью ДХПЭГ в процессе циклизации промежуточного соединения при получении Б18К6.

Для определения влияния температуры на безразмерные характеристики материального баланса синтез бензокраун-эфира Б15К5 проводили в пропанол-2 или бутанол-1 при одинаковых условиях: соотношение реагентов пирокатехин:ДХТЭГ=1:1, время синтеза 8 ч и различных температурах 80, 106 °С. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Конверсия ПК, селективность и выход Б15К5 при различных температурах синтеза в спиртах.

№	Растворитель	Т, С	Время, ч	Конверсия ПК, %	Селективность по Б15К5, %	Выход Б15К5, %
1	Пропанол-2	80	8	83,6	88,2	73,7
2	Бутанол-1	106	8	92,2	88,1	81,2

Как видно из данных таблицы 2 выход Б15К5 в пропанол-2 составил 73,7% при конверсии 83,6% и в бутанол-1 – 81,2% при конверсии ПК 92,2%. Вероятно, повышение выхода Б15К5 связано с более высокой скоростью процесса взаимодействия ПК и ДХТЭГ при повышении температуры от 80 до 106 °С.

В случае получения Б18К6 наблюдаются те же закономерности: наибольшая конверсия по ПК (92,0%) и селективность по Б18К6 (78,3%) достигается также при 106 °С.

2.2.2 Влияние начальной концентрации дихлорида тетраэтиленгликоля и способа его ввода в процесс на выход бензокраун-эфиров

Из литературных данных известно, что для подавления побочных реакций в процессах получения бензокраун-эфиров обычно используют метод высокого разбавления. Начальные

концентрации ПК и ДХТЭГ в бутаноле-1 не превышали $C_{исх}[ДХТЭГ]=C_{исх}[ПК]=0,52$ моль/л, что значительно увеличивает расход растворителя.

С целью оптимизации расхода растворителя проведены эксперименты по влиянию концентрации сырья на выход Б15К5 при следующих условиях: мольное соотношение ПК:ДХТЭГ = 1:1, бутанол-1, время процесса 8 ч. Массовое соотношение ДХТЭГ:бутанол-1 изменяли в интервале 1:4-1:12, что соответствовало концентрациям ДХТЭГ в реакционной массе 0,52-1,6 моль/л.

Установлено, что при проведении синтеза Б15К5 в бутаноле-1 оптимальная начальная концентрация, при которой наблюдается наибольший выход целевого продукта 81,2 %, составляет 0,63 моль/л (ДХТЭГ:бутанол-1 = 1:9), выше которой, выход Б15К5 падает. Для процесса получения Б18К6 наибольший выход 72,0% достигается при той же начальной концентрации ДХПЭГ.

Это позволило нам сократить объем растворителя – бутанола – 1, а следовательно, и объем реакционного оборудования на стадии получения бензокраун-эфиров на 20% по сравнению с известными данными.

Изучено три способа дозирования исходного реагента ДХТЭГ: капельная подача (со скоростью ~60 мл/мин); дробная подача - добавление 1/3 количества ДХТЭГ через каждые 10 мин; разовая подача всего количества ДХТЭГ. Подача ДХТЭГ в реакционную массу во всех случаях происходит после загрузки спирта, ПК и раствора NaOH в воде и нагревании реакционной массы до заданной температуры. Полученные данные приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Химический выход Б15К5 в зависимости от способа дозирования ДХТЭГ в реактор.

Способ дозирования ДХТЭГ	Выход Б15К5, %	
	45 °С	106 °С
Капельная подача	81,2	72,9
Дробная подача	80,2	65,5
Разовая подача	78,4	58,9

Из таблицы 3 видно, что при температуре 106 °С для всех способов подачи ДХТЭГ в реактор химический выход Б15К5 составляет 58,9-72,9%. В то же время выход Б15К5 при тех же способах смешения реагентов в реакторе, но при 45 °С оказался выше и составил 78,4-81,2%. Это различие связано с развитием в реакционной системе при высоких температурах побочных реакций, к которым можно отнести окисление исходного ПК в о-хинон и поликонденсацию промежуточных веществ 1-хлоро-11-гидрокситетраэтиленгликоля и 2-(2-(2-(2-хлорэтокс)этокс)этокс)этокс)фенола.

В тех же условиях (температура 106 °С, мольное соотношение реагентов 1:1, время 12 ч) при капельной подаче ДХПЭГ в реактор химический выход Б18К6 составил 72,0%, что на 5% выше, чем при разовой подаче.

2.2.3 Влияние метода выделения на выход бензокраун-эфиров

Использованы два основных метода выделения и очистки Б15К5 – экстракция гексаном и вакуумная перегонка. В случае двукратной экстракции Б15К5 гексаном при кипении 68 °С и последующем упаривании гексана до насыщенного раствора, фильтрации выпавшего осадка и его перекристаллизации из пропанола-2 технологический выход составил 68,0%, а при вакуумной перегонке – 71,0% при 0,5 торр и 80-84 °С.

При очистке Б18К6 также использовали метод вакуумной перегонки. Технологический выход Б18К6 после выделения составил 61,0% при 0,2 торр и 118-120 °С.

Для последующего переноса методики выделения бензокраун-эфиров на пилотную установку выбран метод вакуумной перегонки, как наиболее технологичный для данного процесса.

Таким образом, после проведенных исследований по усовершенствованию метода синтеза и выделения Б15К5 вакуумной перегонкой нам удалось повысить выход Б15К5 до 71,0%, а чистоту - до 98% относительно известной методики.

Синтез Б18К6 проведен в аналогичных условиях. Конверсию исходных ПК и ДХПЭГ 90-92% удалось достичь за 12 ч проведения процесса. Селективность по Б18К6 оказалась ниже, чем в случае Б15К5 на 10 %, что связано меньшей реакционной способностью ДХПЭГ в процессе конденсации промежуточного вещества при получении Б18К6. Технологический выход Б18К6 после выделения составил – 61,0%.

2.3 Получение нитро- и аминопроизводных бензокраун-эфиров

Получение нитро- и аминопроизводных бензокраун-эфиров проводили по методике, ранее разработанной в НИЦ «Курчатовский Институт» по схеме 4:

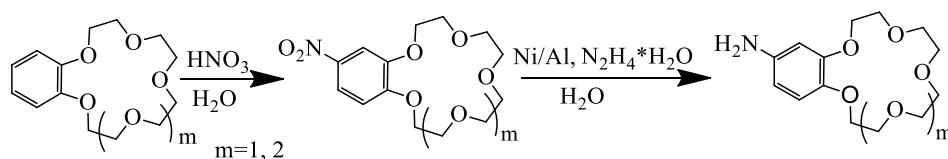


Схема 4

Нитрование бензокраун-эфиров проводили 58%-ной азотной кислотой в среде ацетонитрила с выделением нитропроизводных высаживанием в воду. Время синтеза составило 10-15 мин с выходом целевого продукта после выделения и сушки 90-91%.

Последующее восстановление нитрогруппы гидразин гидратом проводили на Ni/Al -катализаторе с получением аминопроизводных краун-эфиров в среде метанола при 64-65°С. Технический продукт выделяли методом упаривания растворителя, очистку проводили перекристаллизацией из пропанола-2, технологический выход составил 93-94%.

Глава 3 Разработка процессов получения азометиновых производных бензокраун-эфиров и их медных комплексов

3.1 Синтез азометиновых производных бензокраун-эфиров

С целью поиска эффективных способов получения новых азометинов ряда бензокраун-эфиров изучено взаимодействие аминопроизводных краун-эфиров с гетероциклическими и ароматическими альдегидами в различных условиях реакции конденсации при мольном соотношении исходных реагентов 1:1 (схема 5). В качестве исходных объектов для синтеза выбраны 4-аминобензо-15-краун-5 и 4-аминобензо-18-краун-6, а также ароматические и гетероароматические альдегиды: бензальдегид, 4-метоксибензальдегид, 4-пиридинкарбоксальдегид, 3-пиридинкарбоксальдегид, 5-нитро-2-фуранакролеин, 4-бифенилкарбоксальдегид. Выбор альдегидов обусловлен тем, что соединения с данными функциональными группами часто проявляют биологическую активность и хемосенсорные свойства.

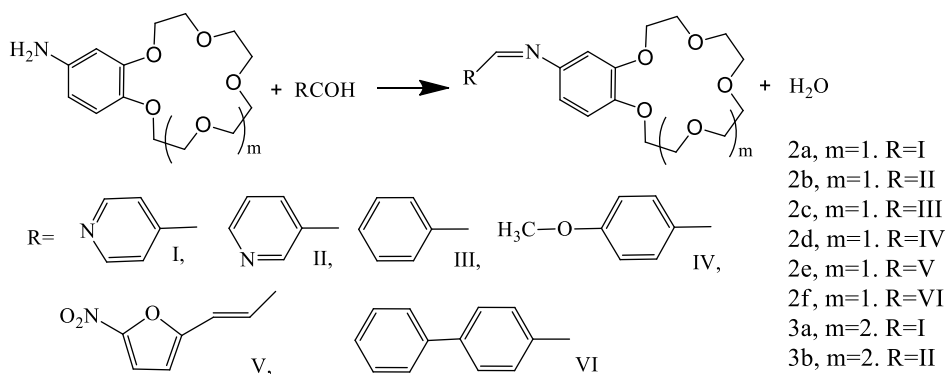


Схема 5

Полученные азометиновые производные **2a-2f** и **3a-3b** выделяли фильтрованием или упариванием растворителя с последующей перекристаллизацией из пропанола-2. После выделения производные **2a-2b**, **3a-3b** представляют собой кристаллические вещества зеленого цвета, **2c**, **2d**, **2f** - желтого цвета, **2e** - красного цвета с температурой плавления 75-153 °С, которая в основном определяется строением заместителя у азометиновой группы.

Идентификацию азометинов осуществляли с применением спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии, элементного анализа, РСА, РФА. Спектр ЯМР ^1H показывает наличие характерных для алифатических Н сигналов в диапазоне 3.6-4.2 м.д., $\text{CH}_{\text{аром}}$ - в диапазоне 7,0-7.8, и ^1H сигнал на 8.72-8.74 м.д принадлежат протону $\text{HC}=\text{N}$ - .

В ИК-спектрах азометинов ряда краун-эфиров наблюдается полоса поглощения, отвечающая колебаниям связей С-Н в краун-эфирном фрагменте 2970-2820 cm^{-1} и С-О-С 1170-1030 cm^{-1} . Полоса поглощения 1630-1590 cm^{-1} , отвечает валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{N}$.

3.2 Влияние параметров технологического режима на конверсию сырья и выход азометиновых производных

3.2.1 Влияние растворителя, температуры, начальной концентрации и продолжительности синтеза на конверсию 4-аминоБ15К5 в реакциях с альдегидами

Выбор растворителя для синтеза азометиновых производных Б15К5 и Б18К6 проводили исходя из растворимости исходного сырья и продуктов реакции. Исходные вещества хорошо растворимы в спиртах, в то время как целевые продукты плохо растворимы спиртах. Этот факт с одной стороны, способствует лучшему протеканию реакции, с другой стороны требуется эффективное перемешивание для получения устойчивой суспензии.

Результаты наших исследований по влиянию растворителя на конверсию 4-аминоБ15К5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом показали, что при проведении реакции конденсации 4-аминоБ15К5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом в метаноле, этаноле и пропаноле-1 при температуре 40 °С и мольном соотношении 4-аминоБ15К5:4-пиридинкарбоксальдегид – 1:1 конверсия 4-аминоБ15К5 за 2,5-3 ч достигает 95,1% только в метаноле. В этой связи дальнейшие исследования проводились в среде метанола.

С целью подбора оптимальной температуры получения азометиновых производных Б15К5 была проведена серия экспериментов в интервале температур 24-64 °С при мольном соотношении исходных реагентов 1:1 в метаноле. Установлено, что конверсия 4-аминоБ15К5 достигает 95,1% в интервале температур синтеза 40-50°С. Дальнейшее повышение температуры синтеза до температуры кипения метанола (64 °С), не привело к увеличению выхода продукта реакции. При длительном кипении у реакционной массы наблюдалось появление коричневой окраски, предположительно имело место осмоление исходных веществ. Поэтому дальнейшее повышение температуры было не целесообразным. При этой температуре оптимальное время синтеза 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина, которое необходимо для достижения максимальной конверсии 95,1% составило 2,5-3 ч (рис.3).

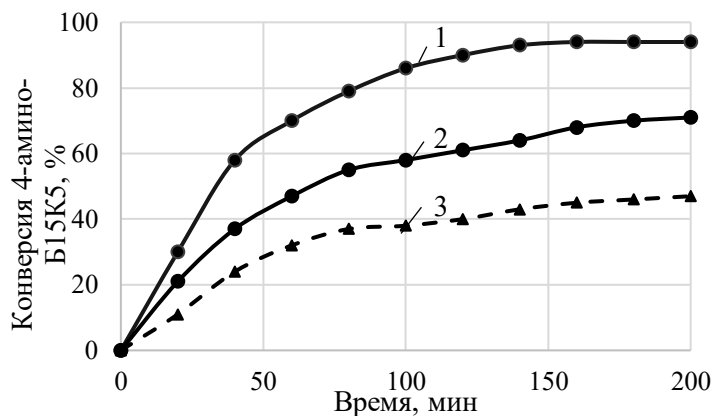


Рисунок 3 – Зависимость конверсии 4-аминоБ15К5 от времени проведения процесса при разных температурах. Условия проведения процесса: мольное соотношение 4-аминоБ15К5: 4-пиридинкарбоксальдегид = 1:1, растворитель-метанол, 1 - 40 °С, 2 - 30°С, 3 - 24°С.

Характер зависимостей конверсии 4-аминоБ15К5 от времени реакции при синтезе оснований Шиффа **2b-f**, **3a-b** идентичен зависимости, полученной для **2a**. Технологические выходы продуктов составили 88,0 - 93,9% при конверсии 4-аминоБ15К5 после 2,5 - 3 ч синтеза для **2b-f**, **3a-b** 90,0 - 95,1%.

Результаты исследования влияния начальной концентрации 4-аминоБ15К5 на скорость реакции 4-аминоБ15К5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом представлены на рисунке 4.

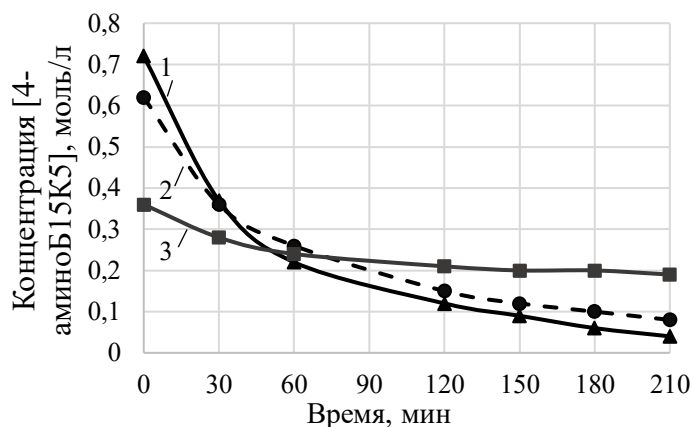


Рисунок 4 – Зависимость концентрации 4-аминоБ15К5 от времени при различной начальной концентрации 4-аминоБ15К5: **1** – 0,72 моль/л; **2** – 0,62 моль/л; **3** – 0,32 моль/л. Условия проведения процесса: мольное соотношение 4-аминоБ15К5:4-пиридинкарбоксальдегид – 1:1, температура – 40 °С.

Как видно из представленных данных, наблюдается закономерное снижение начальной скорости реакции при снижении концентрации 4-аминоБ15К5. Установлена эффективная концентрация 4-аминоБ15К5 в растворе, которая составляет 0,72 моль/л. Дальнейшее повышение начальной концентрации ограничено растворимостью исходного 4-аминоБ15К5 в метаноле.

3.2.2 Влияние применения осушителя и отгонки воды на выход 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина

Осуществлены традиционные методы синтеза оснований Шиффа, которые представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Химический выход азометиновых производных бензокраун-эфиров в зависимости от условий синтеза.

Продукт	Химический выход продукта при различных условиях синтеза, %		
	В метаноле при 40°С	В смеси этанол-бензол с отгонкой воды при 65°С	В этаноле в присутствии сульфата магния при 40°С
2a	93,9	95,1	84,3
2c	93,7	95,1	84,4
3a	92,0	93,3	78,1
3b	93,0	93,2	82,6

Из таблицы 5 видно, что, используя насадку Дина-Старка, можно незначительно повлиять на выход азометиновых производных бензокраун-эфиров. Однако, для улучшения технологичности процесса при последующем масштабировании, целесообразно проводить синтез в метаноле при выбранной оптимальной температуре – 40°С, не используя в процессе дополнительного оборудования или стадии фильтрования от осушителей.

Таким образом, при проведении процесса в оптимальном режиме: 40°С, соотношение аминокраун-эфир:альдегид=1:1, метанол, без применения дополнительных методов отвода воды

в течение 2,5-3 ч, достигнуты конверсии аминокраун-эфира 90,0 - 95,1%. При этом после очистки азометиновых производных методом перекристаллизации из пропанола-2 получены продукты с выходами 88,0 - 93,9% и чистотой не менее 98%(масс.).

3.3 Кинетика процесса получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина

Для получения информации об особенностях протекания процесса синтеза 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина и изменении скорости взаимодействия 4-аминоБ15К5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом в зависимости от температуры была разработана кинетическая модель этого процесса.

Кинетика процесса получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина была изучена в емкостном реакторе смешения при температурах 24-40°С при мольном соотношении 4-аминоБ15К5 и 4-пиридинкарбоксальдегида = 1:1 в метаноле и интенсивном перемешивании (1000 об/мин), что обуславливает протекание процесса в кинетической области. Идентификацию состава реакционной массы во времени проводили методом ВЭЖХ. Полученные результаты представлены на рисунке 5.

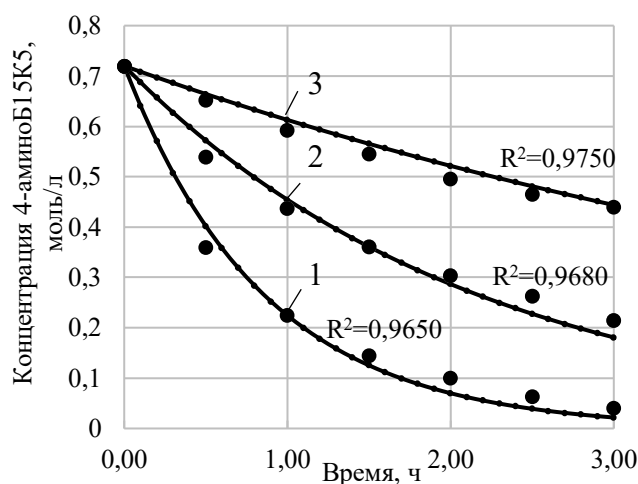
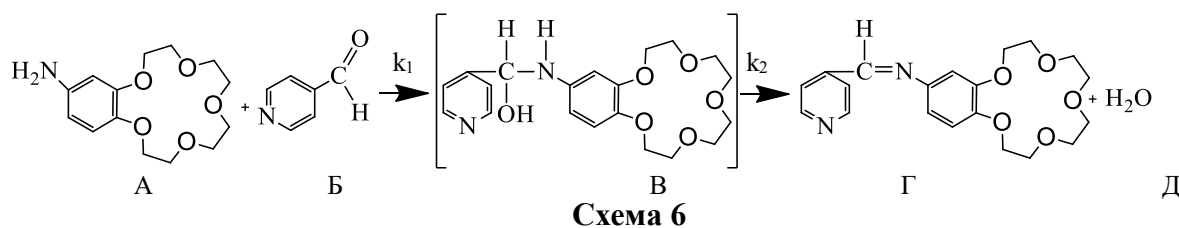


Рисунок 5 – Экспериментальные (•) и расчетные (—) кинетические кривые для концентрации исходного 4-аминоБ15К5 от времени при следующих температурах: 1- 40°С, 2- 30°С, 3- 24°С.

В литературе описана реакция конденсации аминов с альдегидами, которая идет через образование карбиноламина и описывается уравнением скорости первого порядка. Опираясь на эти данные, схему конденсации 4-аминобензо-15-краун-5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом можно представить следующим образом (схема 6):



Для математического описания этого процесса воспользовались известным уравнением скорости первого порядка:

$$r = -\frac{dC_A}{dt} = k_2 \cdot C_A, \quad (3.1)$$

где C_A – текущее экспериментальное значение концентрации 4-аминоБ15К5, моль/л, τ – продолжительность реакции, ч, k_1 , k_2 – соответственно константа скорости образования промежуточного соединения и разложение его в продукты реакции, ч^{-1} .

Интегрирование уравнения (3.1) в пределах $[C_{A0}, C_A]$ дает:

$$\ln C_{A0}/C_A = k_2 \cdot \tau, \quad (3.2)$$

где C_{A0} – начальная концентрация 4-аминоБ15К5, моль/л.

Уравнение (3.2) совместно с экспериментальными значениями функции $C_A(\tau)$ было нами положено в основу графического метода расчета константы скорости процесса жидкофазного получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины. Для этого уравнение (3.2) было линеаризовано на графике в координатах $[\ln(C_{A0}/C_A), \tau]$, а константу скорости процесса рассчитывали как тангенс угла наклона прямых к оси времени $\text{tg } \alpha = k_2$ (рис.6).

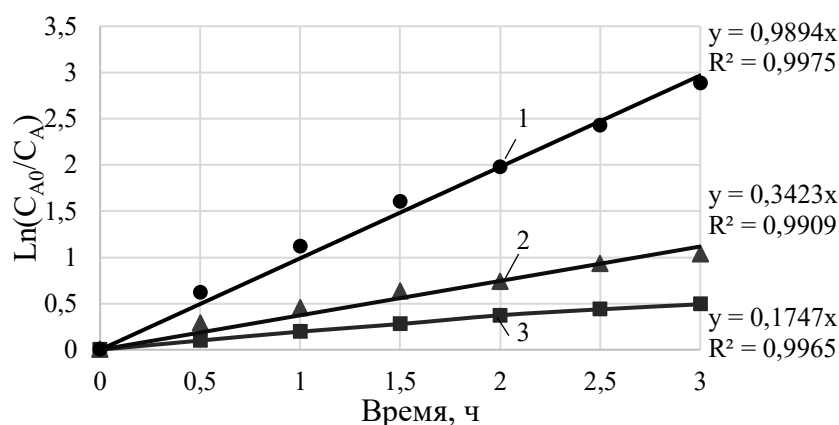


Рисунок 6 – Зависимости $\ln(C_0/C)$ от времени реакции при различных температурах: 1 - 40°C, 2 - 30°C, 3 - 24°C.

Полученные графическим методом значения констант скоростей процесса получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Значения энергии активации и констант скоростей процесса получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины

Константа скорости	Температура реакции, К			Энергия активации E_a , кДж/моль
	297	303	313	
$k_2, \text{ч}^{-1}$	0,175	0,342	0,989	$82,61 \pm 5,54$

Адекватность кинетической модели экспериментальным данным приведена на рисунке 8.

Для расчета теоретической зависимости $C(\tau)$ воспользовались экспоненциальной зависимостью уравнения (3.1) $C_A = C_{A0} \cdot e^{-k \cdot \tau}$. Достоверность аппроксимации R^2 для корреляции экспериментальных и расчетных данных концентрации 4-аминоБ15К5 составила – 0,9650 (313К), 0,9680 (303К), 0,9750 (297К) соответственно.

Для определения энергии активации E_a процесса конденсации 4-пиридинкарбоксальдегида и 4-аминоБ15К5 в 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины воспользовались уравнением:

$$\ln(k_2'/k_1') = -E_a \cdot (1/T_2 - 1/T_1) / R, \quad (3.3)$$

где k_2'' , k_1' - константы скорости химической реакции при температурах T_2 и T_1 соответственно, R – универсальная газовая постоянная Дж/моль·К.

Рассчитанное по уравнению (3.3) значения E_a приведено в таблице 6.

В ходе проведенных кинетических исследований получено полное уравнение скорости (r), которое удовлетворительно описывает процесс конденсации 4-аминоБ15К5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом:

$$r = 60,57 \cdot 10^{12} \cdot e^{-82610/RT} \cdot C_A, \quad (3.4)$$

где $60,57 \cdot 10^{12}$ – предэкспоненциальный множитель (A), рассчитанный по уравнению Аррениуса $k = A \cdot e^{-82610/RT}$, ч⁻¹.

Таким образом, из приведенных кинетических данных следует, что конденсация 4-аминоБ15К5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом с образованием 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина, как и ожидалось, протекает через стадию образования интермедиата В и лимитируется скоростью его разложения в целевой продукт.

Установлено, что реакцию необходимо проводить при температуре 40 °С в течение 2,5-3 ч, при мольном соотношении реагентов 1:1. Для этих условий химический выход целевого продукта составил 93,9% при конверсии исходного сырья 95,1%.

3.4 Синтез медных комплексов азометиновых производных бензокраун-эфиров

Медные комплексы впервые были получены добавлением к соответствующему азометину эквимольного количества ацетата меди в метаноле с последующей выдержкой при кипении в течение 2 ч (схема 7).

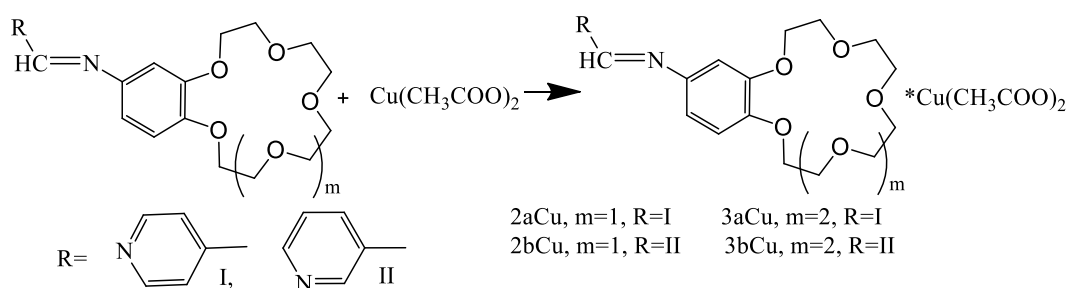


Схема 7

Синтез проводили в лабораторных условиях в емкостном реакторе смешения. Контроль хода реакции осуществляли методом ВЭЖХ. Установлено, что при повышении температуры от 40 °С до 64 °С -температуры кипения метанола время синтеза уменьшается с 3-4 ч до 2 ч при этом химический выход не меняется и составляет 94,0-96,0%.

Для выделения солей реакционную массу упаривали до насыщенного раствора, а выпавший осадок фильтровали и перекристаллизовывали из пропанола-2. Выход на стадии выделения – 87,1-93,0%.

Вещества охарактеризованы методами элементного анализа, ИК-спектроскопии, ¹H ЯМР спектрами, методом РФА.

Глава 4 посвящена поиску областей применения полученных азометиновых производных краун-эфиров.

4.1 Изучение комплексообразующих свойств с катионами металлов

Установлено, что при добавлении 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины или 4-(бензо-15-краун-5)-3-пиридинкарбоксальдимины с концентрацией $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л в метаноле к раствору, содержащему катионы Cu^{2+} наблюдается, так называемый «naked-eye» эффект, визуальное изменение окраски раствора. Получены электронные спектры поглощения комплексов азометинов **2a,b** со следующими катионами переходных металлов: Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ni^{2+} . На спектре комплексов с Cu^{2+} наблюдается появление полосы поглощения с максимумами 581, 585 нм соответственно. Отсутствие изменений в спектре для Zn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ni^{2+} позволяет предположить, что нахождение в анализируемом растворе этих катионов, не будет мешать точному детектированию катионов меди в растворах с концентрацией Cu^{2+} более $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Следовательно, полученные соединения **2a**, **2b** могут успешно применяться в качестве селективных сенсоров на катионы меди.

4.2 Изучение биологической активности *in vitro*.

С целью оценки противоопухолевой активности полученных соединений *in vitro* использовали МТТ-тест. Определены зависимости активности от структуры полученных азометиновых производных краун-эфиров и их медных комплексов на клеточных линиях (карцинома толстой кишки НСТ-116; карцинома простаты РС-3; карцинома легкого А549; аденокарцинома молочной железы МСF-7; лимфобластный лейкоз Jurkat). Показано, что при концентрации 100 мкМ/л вещества **2a**, **3a**, **2aCu**, **3aCu**, **2bCu**, **3bCu** проявили цитотоксическую активность при подавлении роста клеток более чем на 50%.

Исследована антимикробная активность оснований Шиффа **2a-f**, **3 a-b** и медных комплексов **2aCu**, **3aCu**, **2bCu**, **3bCu** *in vitro* методом диффузии в агар. Выявлено, что все исследованные соединения проявляют наибольшую активность против грамположительных бактерий *Micrococcus luteus* и *Staphylococcus aureus* (диаметры полного подавления роста колоний более 20 мм).

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать синтезированные соединения для дальнейшего исследования биологической активности *in vivo* и возможности использования в качестве противоопухолевых и/или антибактериальных агентов.

Глава 5 Технологические основы и масштабирование процессов получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины.

Для масштабирования и отработки технологии получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины была использована универсальная пилотная установка, принципиальная технологическая схема которой была разработана нами и представлена на рисунке 7.

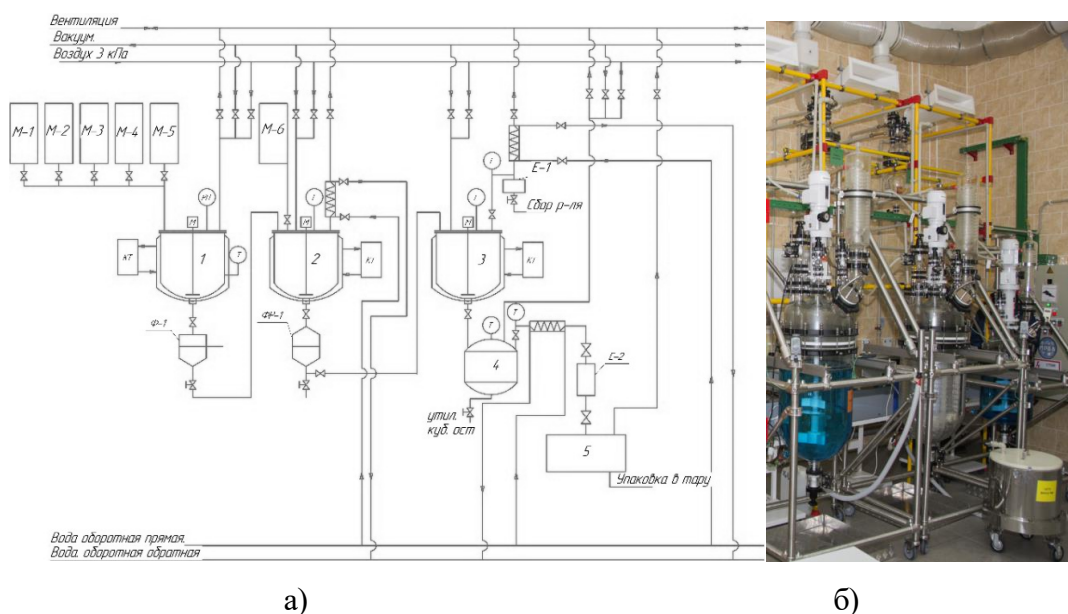


Рисунок 7 - Схема универсальной пилотной установки - а) 1, 2 – реакторы, 3 – упариватель, 4 – перегонный аппарат, 5 – сушильный аппарат, Ф – нутч - фильтр, КТ – контроллер температуры, М- 1,2,3,4,5,6 – мерная ёмкость, Е-1,2– ёмкость, РН – рН-метр, Т – термометр, М – мешалка (приводится в сокращенном виде); б) - фотография пилотной установки.

Пилотная установка позволяет последовательно-параллельно реализовать на ней 4 технологические стадии - получение Б15К5; 4-нитроБ15К5; 4-аминоБ15К5 и четвертая стадия – получение азометиновых производных Б15К5. Каждая из этих технологических стадий в свою очередь состоит из узлов синтеза и выделения.

Для каждого узла синтеза и выделения экспериментально найдены параметры технологического режима, применение которых на лабораторном оборудовании дает возможность получать промежуточные и целевые продукты с высокими технико-экономическими показателями.

Значения этих параметров и безразмерные характеристики материального баланса (X , S , f) для узлов синтеза промежуточных и целевого продуктов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Параметры технологического режима и характеристики материального баланса процесса получения 4-(Б15К5)-4-пиридинкарбоксальдимина в узлах синтеза по стадиям.

Получение целевых продуктов в узлах синтеза по технологическим стадиям	Параметры технологического режима				Безразмерные характеристики материального баланса,		
	Температура, С	Время, ч	Мольное соотношение реагентов	Растворитель	X, %	S, %	f, %
1 - Б15К5	106	8,0	1:1	Бутанол-1	92,2	88,1	81,2
2 - 4-нитроБ15К5	78	0,2	1:1,5	Ацетонитрил	93,1	97,9	91,1
3 - 4-аминоБ15К5	64	1,0	1:3	Метанол	96,1	97,6	93,8
4 - 4- (Б15К5)-4-пиридинкарбоксальдимин	40	3,0	1:1	Метанол	95,1	98,7	93,9

С целью оценки возможности осуществления приведенных в таблице 6 процессов в узлах синтеза большого масштаба нами проведено их масштабирование - переход с лабораторной на универсальную пилотную установку.

Масштабный переход процессов получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины в узлах синтеза проводился по каждой технологической стадии. В качестве критериев оценки результатов масштабирования использовали конверсию сырья X и селективность по продуктам S (таблица 7).

Таблица 7 – Масштабные переходы конверсии сырья и селективности по продуктам в узлах синтеза по технологическим стадиям.

Стадия масштабирования	Стадия 1		Стадия 2		Стадия 3		Стадия 4	
	X, %	S, %	X, %	S, %	X, %	S, %	X, %	S, %
Лабораторная установка	92,2	88,1	93,1	97,9	96,1	97,6	95,1	98,7
Пилотная установка	91,1	87,6	92,6	96,3	96,0	97,2	94,7	98,1

Масштабирование узлов выделения на каждой технологической стадии проводилось с использованием технологических выходов, полученных в лабораторных условиях и на пилотной установке (табл. 8).

Таблица 8 – Масштабные переходы технологических выходов в узлах выделения по стадиям.

Уровень масштабирования	Выход, %			
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4
Лабораторная установка	71,0	90,0	93,0	93,2
Пилотная установка	68,3	87,0	90,2	91,0

Примечание: узел выделения на стадии 1 состоит из фильтрации, отгонки растворителя, вакуумной перегонки; узел выделения на стадии 2 включает в себя фильтрацию и перекристаллизацию, узел выделения на стадии 3 – отгонку растворителя, фильтрацию и перекристаллизацию, узел выделения на стадии 4 – фильтрацию и перекристаллизацию.

Как следует из приведенных данных по масштабированию узлов синтеза и выделения при неизменных параметрах технологического режима и коэффициенте масштабирования $K=100$, конверсия сырья и селективность по продуктам при переходе от лабораторного узла синтеза к пилотному большого масштаба практически не изменяются, а технологические выходы при использовании пилотного узла выделения на 3,2-4,3% ниже, чем выходы этих же продуктов, полученных на лабораторном узле выделения. Это свидетельствует об эффективности разработанной технологии получения азометиновых производных бензокраун-эфиров при данном коэффициенте масштабирования и не требует корректировки разработанных параметров технологического режима и конструкции узлов синтеза и выделения.

С целью определения расходов сырья и вспомогательных материалов на процесс получения 4-(Б15К5)-4-пиридин-карбоксальдимины нами был составлен материальный баланс универсальной пилотной установки по стадиям на производительность по целевому продукту – 4,08 кг/опер. Материальный баланс представлен в диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований разработаны научные и технологические основы получения азометиновых производных бензокраун-эфиров и их медных комплексов. Предложены пути практического применения полученных новых соединений в качестве биологически активных веществ, хемосенсоров на катионы меди (II) и экстрагентов радиоактивных изотопов.

На основании полученных результатов сделаны следующие **выводы**:

1. Предложена и разработана химическая схема получения азометиновых производных бензокраун-эфиров из доступного сырья: пирокатехина и дихлоридов этиленгликолей с химическими выходами целевых продуктов на каждой стадии 81,2-94,5% и чистотой более 98% (масс).

2. Усовершенствованы параметры процесса получения бензо-15-крауна-5: мольное соотношение компонентов пирокатехин:ДХТЭГ (1:1), температура синтеза - 106°C, капельная подача ДХТЭГ в подогретую массу, темплатный агент - NaOH, время синтеза - 8 ч, $C_{исх}[ПК]=0,63$ моль/л, которые позволили получить целевой продукт с выходом 81,2% при конверсии 92,2%. Разработан оптимальный метод выделения и очистки бензо-15-крауна-5 - метод вакуумной перегонки, которая позволяет получать продукт с выходом 71,0%, чистотой более 98% (масс.), что превосходит показатели известных методов.

3. Разработана эффективная технология получения азометиновых производных бензокраун-эфиров (бензо-15-краун-5, бензо-18-краун-6). Установлены оптимальные условия: температурный интервал 40-50°C, стехиометрическое соотношение аминокраун-эфир:альдегид=1:1, среда - метанол, время синтеза 2,5 - 3 ч без применения дополнительных методов отвода реакционной воды. Достигнуты следующие технологические показатели: конверсии аминокраун-эфиров – 90,0-95,1%, технологические выходы 88,0-93,9%, чистота продуктов - не менее 98% (масс.);

4. Изучена кинетика реакции 4-аминобензо-15-краун-5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом и подтверждено, что процесс конденсации исходных веществ протекает через стадию образования карбиноламина. Установлено полное уравнение скорости реакции: $r = 60,57 \cdot 10^{12} \cdot e^{-82610/RT} \cdot C_A$.

5. Впервые для полученных азометиновых производных бензокраун-эфиров установлена антибактериальная (при минимальной концентрации 50 мкг/мл против бактерий *Micrococcus luteus* и *Staphylococcus aureus*) и противоопухолевая активность (при концентрации 100 мкМ/л против следующих клеточных линий: карцинома толстой кишки НСТ-116; карцинома простаты РС-3; карцинома легкого А549; аденокарцинома молочной железы MCF-7; Т-клеточный лимфобластный лейкоз Jurkat). Спектрофотометрическим методом анализа подтверждена возможность применения полученных соединений в качестве селективных хемосенсоров на катионы меди.

6. Предложена технологическая схема пилотной установки для получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины и его прекурсоров, установлены условия работы пилотной установки для синтеза, обеспечивающие производительность 4 кг/опер. Разработан технологический регламент получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины в четыре стадии.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

Статьи, входящие в перечень ВАК и, индексируемые в международных базах цитирования Web of Science и Scopus:

1. **Садовская Н.Ю.**, Глушко В.Н., Белусь С.К., Кожухова Е.И., Ретивов В.М., Чердынцева Т.А., Влияние фуран- и пиридинсодержащих заместителей на антибактериальную активность азометинов, производных моно- и дибензокраун-эфиров//Макрогетероциклы, 2025, Т.18, № 1, 37-42
2. Дробышев А.В., **Садовская Н.Ю.**, Глушко В.Н., Кожухова Е.И., Белусь С.К., Ретивов В.М., Акимов А.В., Шмаков А.С. Оценка структуры и биологической активности комплекса ацетата меди(II) с 4-(аминобензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимином//Химическая безопасность, 2024, Т. 8, № 2, с. 40-56
3. Глушко В.Н., Блохина Л.И., **Садовская Н.Ю.**, Чигорина Е.А., Ковтун И.Д., Ретивов В.М. Масштабирование процесса получения бензо-15-краун-5 в условиях опытного производства // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология, 2023. Т. 66. № 4, с. 101-109
4. **Садовская Н.Ю.**, Глушко В.Н., Блохина Л.И., Белусь С.К., Ретивов В.М., Жила М.Ю., Чердынцева Т.А. Синтез и исследование антимикробной активности азометиновых производных краун-эфиров и их комплексов // Известия Академии наук. Серия химическая, 2022. № 6, с. 1300-1304
5. **Садовская Н.Ю.**, Глушко В.Н., Блохина Л.И., Ретивов В.М. Биологическая активность краун-эфиров и их металлокомплексов // Химическая безопасность, 2020. Т. 2, № 4, с. 80-90
6. **Садовская Н.Ю.**, Глушко В.Н., Барышникова М.А., Афанасьева Д.А., Жила М.Ю., Белусь С.К. Синтез и исследование медных комплексов некоторых азометиновых производных монобензокраун-эфиров // Журнал общей химии, 2019, Т. 89. № 3, с. 412-418
7. Glushko V.N., **Sadovskaya N.Y.**, Kozhuhov V.I., Blokhina L.I., Antropova I.A., Petina E.S., Retiviov V.M., Melnikova E.Y. Production of macrocyclic polyether benzo-15-crown-5 and its functional derivatives // Oriental Journal of Chemistry, 2017. V. 33, № 4, p. 1689-1697
8. Глушко В.Н., **Садовская Н.Ю.**, Блохина Л.И., Ананьев И.В. Кристаллическая и молекулярная структура бензоаза-12-краун-4 гидрохлорида // Журнал структурной химии, 2015. Т. 56. № 1, с. 149-154
9. **Садовская Н.Ю.**, Глушко В.Н., Ретивов В.М., Белусь С.К., Гроховский В.В. Синтез и свойства макрогетероциклических азометинов на основе 4-аминобензо-15-крауна-5 // Журнал общей химии, 2015. Т. 85. № 12, с. 2041-2048

Патенты:

1. Патент № 2661871 С1 Российская Федерация, МПК C07D323/00, C07F1/08, A61K31/555, A61P35/00. Медные комплексы пиридинилметиленамино-бензо-15-крауна-5 и способ их получения: № 2012113375:

заявл.18.04.2017: опубл. 20.07.2018 / Глушко В.Н., **Садовская Н. Ю.**; заявитель и патентообладатель – НИЦ "Курчатовский институт – ИРЕА». - 12 с.

2.Патент № 2655166 С1 Российская Федерация, МПК C07D 405/12, C07D 323/00. Пиридинилметиленамино-бензо-18-крауны-6 и их медные комплексы: №2017113374: заявл. 18.04.2017: опубл. 24.05.2018 / Глушко В.Н., **Садовская Н.Ю.**; заявитель и патентообладатель – НИЦ "Курчатовский институт – ИРЕА». - 16 с.

3.Патент № RU 2529730 С1 Российская Федерация, МПК G01N 30/00. Способ количественного определения органических примесей в бензокраун-эфирах: № 2013124016/28: заявл. 27.05.2013: опубл. 27.09.2014 / Глушко В.Н., Певцова Л.А., Цирульников Н.В., Шульц А.М., Блохина Л.И., **Садовская Н.Ю.**, Фетисова Т.С.; заявитель и патентообладатель - Министерство образования и науки российской федерации, ФГУП "Государственный ордена трудового красного знамени научно-исследовательский институт химических реактивов и особо чистых химических веществ" – 9с.

Подписано в печать _____.2025 г. Формат 60 x 84 1/16. Бумага офсетная.
Печать трафаретная. Печ. л. 1,0. Тираж ____ экз. Заказ № ____

Отпечатано в издательском центре РХТУ им Д.И. Менделеева.
125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9