

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

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

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель
кандидат химических наук
Ретивов Василий Михайлович

Москва - 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КЭ - краун-эфир

Б15К5 - бензо-15-краун-5

Б18К6 - бено-18-краун-6

ДМСО - диметилсульфоксид

ПК - пирокатехин

ДХТЭГ - дихлорид тетраэтиленгликоля

ДХПЭГ - дихлорид пентаэтиленгликоля

ИПС - изопропиловый спирт

ДМСО - диметилсульфоксид

ГЖ-МС - газовая хроматография масс-спектрометрия

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

ИК-спектроскопия - инфракрасная спектроскопия

ЯМР - спектроскопия ядерного магнитного резонанса

РСА - рентгеноструктурный анализ

РФА - рентгенофазовый анализ

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ КРАУН-ЭФИРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ (аналитический обзор научно-технической и патентной литературы)	12
1.1 Получение бензокраун-эфиров	13
1.2 Получение краун-содержащих азометинов.....	16
1.3. Получение металлокомплексов с краун-содержащими азометинами	23
1.4 Области применения краун-эфиров, их азометиновых производных и металлокомплексов	33
1.4.1 Экстрагенты и сорбенты многоцелевого назначения	33
1.4.2 Хемосенсоры на основе краун-эфиров.....	34
1.4.3 Биологическая активность азометиновых производных краун-эфиров и металлокомплексов	35
ГЛАВА 2. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ БЕНЗОКРАУН-ЭФИРОВ И СИНТЕЗ ИХ НИТРО- И АМИНОПРОИЗВОДНЫХ.	41
2.1 Химическая схема получения бензокраун-эфиров	42
2.2 Влияние параметров технологического режима на конверсию сырья, селективность и выход бензокраун-эфиров	48
2.2.1 Влияние продолжительности и температуры процесса на конверсию сырья, селективность и выход бензокраун-эфиров	48
2.2.2 Влияние начальной концентрации дихлорида тетраэтиленгликоля и способа его ввода в процесс на выход бензокраун-эфиров.....	50
2.2.3 Влияние метода выделения на выход бензокраун-эфиров	52
2.3 Получение нитро- и аминопроизводных бензокраун-эфиров.....	53
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ АЗОМЕТИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКРАУН-ЭФИРОВ И ИХ МЕДНЫХ КОМПЛЕКСОВ....	59
3.1 Синтез азометиновых производных бензокраун-эфиров	59
3.2 Влияние параметров технологического режима на конверсию сырья и выход азометиновых производных.....	62

3.2.1 Влияние растворителя, температуры, начальной концентрации и продолжительности синтеза на конверсию 4-аминоБ15К5 в реакциях с альдегидами.	62
3.2.2 Влияние применения осушителя и отгонки воды на выход 4-аминобензо-4-пиридинкарбоксальдимины.	65
3.3 Кинетика процесса получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины.	67
3.4 Синтез медных комплексов азометиновых производных бензокраун-эфиров .	70
ГЛАВА 4. ПОИСК ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ	76
4.1 Изучение комплексообразующих свойств с катионами металлов	76
4.2 Изучение токсичности и биологической активности полученных соединений	80
4.2.1 Токсичность синтезированных соединений	80
4.2.2 Биологическая активность полученных соединений <i>in vitro</i>	81
ГЛАВА 5. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ 4-(БЕНЗО-15-КРАУН-5)-4-ПИРИДИНКАРБОКСАЛЬДИМИНА	85
ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	89
6.1 Реактивы и материалы	89
6.2 Методы количественного анализа и идентификации синтезированных соединений .	89
6.3 Методики получения промежуточных и целевого продуктов в лабораторных условиях	91
6.3.1 Номенклатура синтезированных соединений	91
6.3.2 Методики синтеза бензокраун-эфиров и их нитро- и аминопроизводных .	94
6.3.3 Методики синтеза азометиновых производных краун-эфиров	99
6.3.4 Методики синтеза медных комплексов	105
6.4 Методика исследования кинетики получения 4-(бензо-15-краун-5) - 4 - пиридинкарбоксальдимины	107
6.5 Методики исследования биологической активности синтезированных соединений	110
6.6 Получение промежуточных и целевого продуктов на пилотной установке ...	112
6.6.1 Описание принципа работы пилотной установки	112

6.6.2 Технологические расчеты (материальный баланс, нормы загрузки, расчет оборудования).....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
СПИСОК ЦИТИРУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ И ПАТЕНТНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	122
ПРИЛОЖЕНИЕ А	140

ВВЕДЕНИЕ

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, разработки новых лекарственных препаратов.

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

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 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-пиридинкарбоксальдими́на 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-пиридинкарбоксальдими́на, которые позволили установить оптимальные условия получения целевого продукта.

Предложена и реализована на пилотной установке эффективная технология получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдими́на, которая обеспечивает получение целевого продукта высокой чистоты (более 98% масс.) и с высокими 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-пиридинкарбоксаль- дими́на 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), газовая хромато-масс-спектрометрия (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: XXVII Международная научно-техническая конференция «Реактив–2013» (Иркутск, 2013), Научная конференция «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы», (Москва, 2013), VII International research and practice conference European Science and Technology», (Мюнхен, Германия, 2014), третья Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», (Москва, 2014), V Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (Туапсе, 2014), VIII Международная научная конференция Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация как форма самоорганизации вещества (Иваново, 2014), IX Международная конференция молодых ученых по химии Менделеев-2015", (Санкт-Петербург, 2015), Международный конгресс по химии гетероциклических соединений "КОСТ-2015", (Москва, 2015), VI-я Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов, (2016), Кластер конференций 2021: XIV Международная научная конференция «Проблемы сольватации и

комплексобразования в растворах», (Иваново, 2021), XXVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии, (Туапсе, 2021), Международные конгрессы по химии гетероциклических соединений (КОСТ-2021), (Сочи, 2021), IX Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов, (Туапсе, 2022), The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», (Москва, 2022), 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, 2024).

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, методической 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».

ГЛАВА 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ КРАУН-ЭФИРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ (Аналитический обзор научно- технической и патентной литературы)

Производные краун-эфиров, обладают рядом полезных применений в качестве экстрагентов металлов, в том числе лития [1], что важно как для горнодобывающей промышленности, так и для технологий переработки аккумуляторов. Опираясь на высокие селективные коэффициенты экстракции производные краун-эфиров используют для создания сорбентов [2-4], полимеров и мембран [5-8]. Также данные соединения применяются в качестве катализаторов межфазного переноса в органическом синтезе [9].

Синтез и производство краун-эфиров (КЭ) является достаточно непростой задачей. Процесс их синтеза зачастую многостадийен, длителен, требует соблюдения специфических условий проведения реакций. Выделение и очистка получаемых КЭ так же представляет определенные трудности [10-11]. Этими факторами объясняется высокая цена этих продуктов и небольшие объемы производства.

Настоящая работа посвящена производным краун-эфиров, а именно нитро-, amino- и азометиновым производным бензокраун-эфиров. Данные соединения являются синтетическими аналогами природных мембраноактивных антибиотиков [12-13], подобно им захватывают в макроциклическую полость катионы металлов и могут проявлять противоопухолевые свойства. В случае же оснований Шиффа, комплексообразование может происходить за счет ион-дипольных взаимодействий атомов азота группировки $C=N$ либо донорных атомов заместителей. Введение различных заместителей посредством направленного синтеза позволяет менять индексы удерживания металлов при экстракции катионов металлов и влиять на проявляемые свойства новых производных, в том числе хемосенсорные при комплексообразовании и катионами металлов либо биологические.

1.1 Получение бензокраун-эфиров

Синтез КЭ осуществляется путем взаимодействия дигалогенидов (дитозилатов) полиэтиленгликолей с полиэтиленгликолями в присутствии оснований и темплатных агентов. Основоположником синтеза КЭ стал Ч.Педерсен [14].

Подавляющее большинство методов получения КЭ основано на реакции Вильямсона (Схема 1.1). В качестве оснований, как правило, используют гидроксиды, гидриды, карбонаты и реже фториды щелочных (иногда щелочноземельных) металлов. Растворителями обычно служат тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан, диметилсульфоксид, *n*-бутанол, *трет*-бутанол.

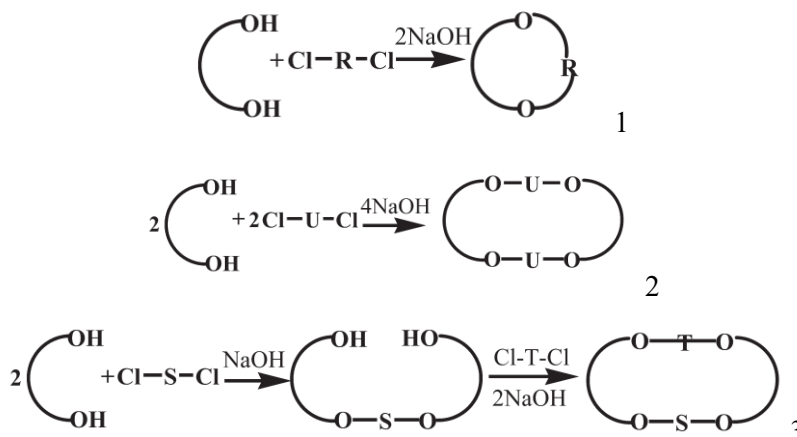


Схема 1.1

Схемы 1.1 (1) и (2) привлекают своей простотой и возможностью синтеза макроциклических соединений в одну стадию.

Образование макроциклических соединений всегда осложняется побочной реакцией линейной поликонденсации, так как промежуточное соединение может одинаково успешно вступать во внутри- и межмолекулярные реакции [15].

В идеальном случае скорость побочной реакции должна быть намного меньше скорости основной. Соотношение скоростей этих реакций определяется концентрацией реактантов, диффузионными факторами и скоростью взаимодействия функциональных групп. Отсюда представляется очевидной

необходимость проведения синтеза КЭ в условиях большого разбавления. При этом скорость взаимодействия функциональных групп должна быть достаточно высокой, для того чтобы внутримолекулярная циклизация прошла быстрее, чем начнется реакция между двумя разными молекулами. Однако это требование редко выполняется при синтезе макроциклических полиэфиров, так как формирование связи С–О происходит с относительно малой скоростью.

Итак, классическим методом синтеза бензокраун-эфиров является реакция (Схема 1.2) взаимодействия дихлоридов этиленгликолей и пирокатехина [14].

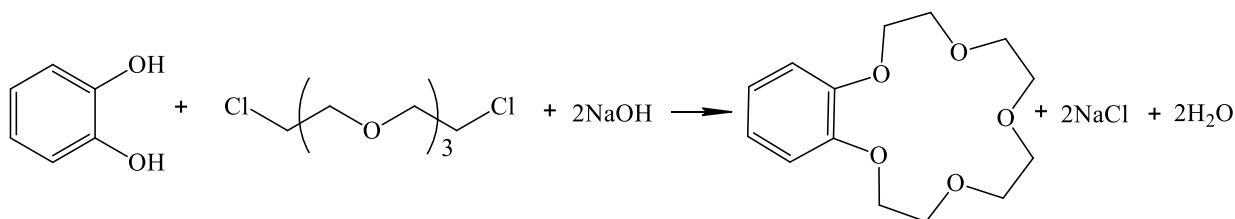


Схема 1.2

Технологически выход составил 61% (химический выход в публикации не приводится) и чистота - 95%. Эти параметры достигаются взаимодействием пирокатехина и ДХТЭГ в среде н-бутанола с выделением продукта экстракцией гептаном.

Из тех же исходных соединений бензо-15-краун-5 (Б15К5) синтезирован в следующих работах [16-18]. В работе [16] получен выход целевого бензокраун-эфира 62%, синтез проводили в присутствии гидроксида калия в диметилсульфоксиде при кипении в течение 30 часов.

Авторы статьи [17] проводили синтез в ацетонитриле в течение 48 часов, получали продукт с выходом 59%. В работе [18] схожий синтез Б15К5 из дибромида этиленгликоля в среде толуола при кипении в течение 16 часов, получен выход 52%.

Взаимодействием пирокатехина и дитозилата тетраэтиленгликоля был получен целевой Б15К5 в работах [18-20] при следующих условиях:

[18] при кипении в толуоле в течение 16 часов в присутствии йодида аммония; [19] при кипении в толуоле 16 часов в присутствии гидроксида натрия; [20] с гидроксидом натрия в тетрагидрофуране. Выход Б15К5 в [18-20] составил 58, 52 и 40 % соответственно.

В работах [21, 22] Б15К5 синтезирован в две стадии из тетраэтиленгликоля. На первой стадии получали ДХТЭГ взаимодействием ТЭГ с хлористым тионилем и затем полученный ДХТЭГ вводили в реакцию взаимодействия с пирокатехином.

Как видно из приведенных статей, технологический выход бензокраун-эфира составляет 40-62%, описание синтезов представляет собой лабораторные методики с получением граммовых количеств целевого вещества. Высоких выходов 90-92% в реакционной массе удалось достичь авторам публикаций [23-24], однако в качестве исходных соединений были использованы тозил хлорид и производные пирокатехина, которые необходимо дополнительно синтезировать и выделять, что значительно снизит суммарный постадийный выход целевого продукта. Синтез бензокраун-эфиров в работе [18] проводили согласно схеме 1.3 ($n=1-5$) в толуоле при 70-75°C при выдержке 10-16 часов. Целевые продукты были получены с выходами от 5 до 77% в зависимости от условий синтеза и размера краун-кольца (Схема 1.3).

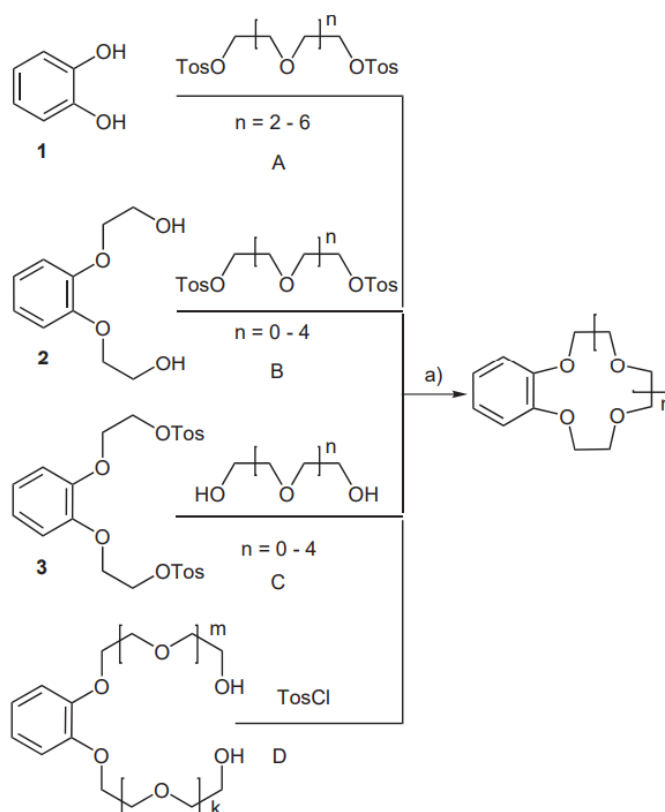


Схема 1.3

Для получения азометиновых производных краун-эфиров логично пойти путем конденсации альдегидов с аминопроизводными краун-эфиров, которые в свою очередь получают восстановлением нитрокраун-эфиров. Нитро- и аминопроизводные краун-эфиров синтезированы в работах [25-28].

Нитрование проводят азотной кислотой или смесью азотной и серной кислот в среде ацетонитрила, тетрагидрофурана или хлороформа. В работе [28] нитрование бензо- и дибензокраун-эфиров проводят многократным избытком разбавленной (3,3 и 27%) азотной кислотой в течение 15-48 часов при комнатной температуре получены высокие выходы продуктов - 90%.

Восстановление нитрогруппы проводят гидразином на катализаторе Pd/C [26] в диоксане.

При получении КЭ определенную трудность представляет стадии выделения и очистки целевых веществ. Процедура выделения КЭ сводится, как правило, к кристаллизации из органических растворителей, нередко применяется колоночная хроматография, вакуумная перегонка, высаживание, в ряде случаев используется малая растворимость КЭ в определенных растворителях, когда очистка производится путем суспендирования и кипячения в среде ацетона [29-34].

1.2 Получение краун-содержащих азометинов

Основания Шиффа (азометины, имины) – органические соединения, содержащие функциональную группу $-N=C-$. Впервые азометины были получены итальянским химиком Г. Шиффом в 1864 году, открывшим реакцию конденсации ароматических аминов с альдегидами.

Являются слабыми основаниями, pK_a обычно на 2-3 единицы меньше, чем для исходного амина. ИК спектр имеет характерную полосу поглощения (группа $-C=N-$) в области $1690-1590\text{ см}^{-1}$.

Известно, что основным способом получения оснований Шиффа является конденсация альдегидов или кетонов с первичными аминами согласно схеме 1.4.

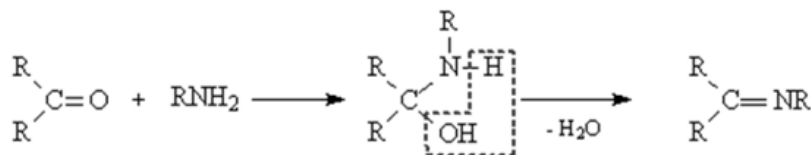


Схема 1.4

Обычно для смещения равновесия в сторону продукта реакции, синтез проводят с азеотропной отгонкой воды или с использованием осушителей, [35], однако есть данные и о стабильных азометинах, синтезированных без дополнительного отведения воды.

Азометины, синтезированные на основе ароматических и гетероциклических аминов представляют особый интерес за счет своей устойчивости, доступности исходных реактивов для синтеза и проявляемого широкого спектра биологического действия.

Основания Шиффа находят широкое применение в медицине и фармакологии в качестве противовоспалительных обезболивающих, гипотензивных, иммунопротекторных препаратов [36-37], химии хемосенсоров [38-40], играют важную роль в биологических процессах [41-42]. Многие из этих соединений обладают таутомерными свойствами.

Таутомерные превращения в основаниях Шиффа могут быть различных видов. Наиболее распространённый тип – внутримолекулярный перенос протона между гидроксениминной (ОН) и кетонаминной (NH) формами, сопровождающийся перераспределением π-электронной плотности внутри молекулы, что приводит к образованию двух таутомеров с различными спектрами поглощения и вызывает изменение окраски раствора [43-44]. Описанные взаимопревращения были найдены для оснований Шиффа в газовой фазе, растворах, твёрдом состоянии и в пленках Ленгмюра – Блоджетт.

Наибольший интерес представляют краунсодержащие имины, а именно пиридинилметиленаминобензокраун-эфиры и их комплексы, которые благодаря наличию высокочувствительной селективной сенсорной способности на катионы

металлов могут применяться в медицине, сельском хозяйстве и в ряде других областей [45-46].

Интерес к изучению процессов синтеза, строения и физико-химических свойств азометиновых производных КЭ, в частности, Б15К5 возрос только в последние два десятилетия. Авторы работы [47] синтезировали основания Шиффа с выходами 61-68% в метаноле, используя в качестве исходных Б15К5 и *о*-ванилин, 2-гидрокси-4-метоксибензальдегид и 2-гидрокси-5-метоксибензальдегид (Схема 1.5). Синтез проводили при кипении в метаноле в течение 3 часов и последующей выдержке при комнатной температуре в течение 2 ч. Исходная загрузка составила 0,7 ммоль КЭ в 50 мл метанола, следовательно синтез проводился в высоком разбавлении. Продукт перекристаллизовывали из метанола.

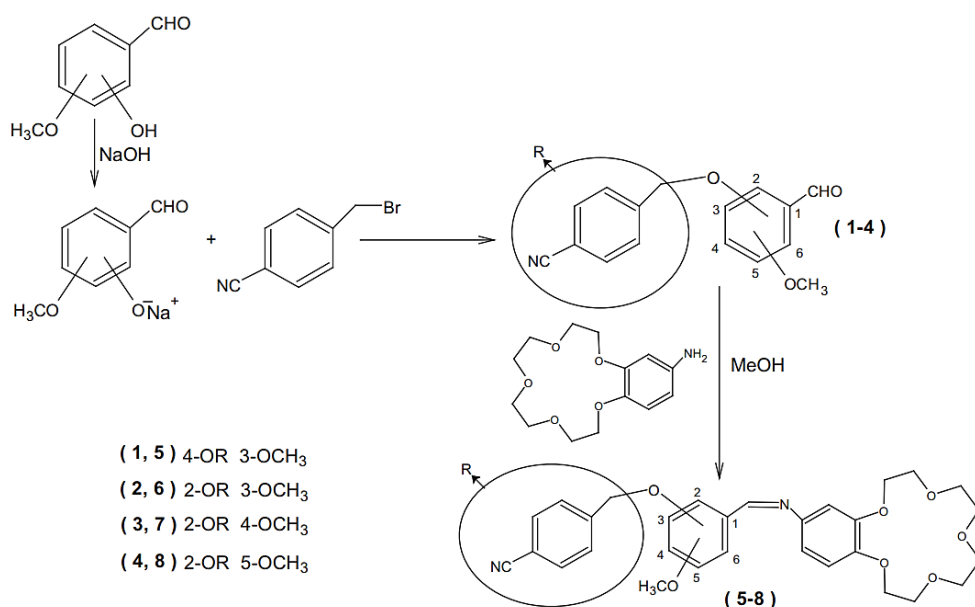


Схема 1.5

В работе [48] реакцию 4-аминобензо-15-крауна-5 с 2,3,4-триметоксибензальдегидом проводили в сухом хлороформе при кипении, используя насадку Дина-Старка, для отвода воды из реакции в течение 4 ч, далее раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и упаривали в вакууме, перекристаллизовывали из смеси *n*-гексан/хлороформ (Схема 1.6).

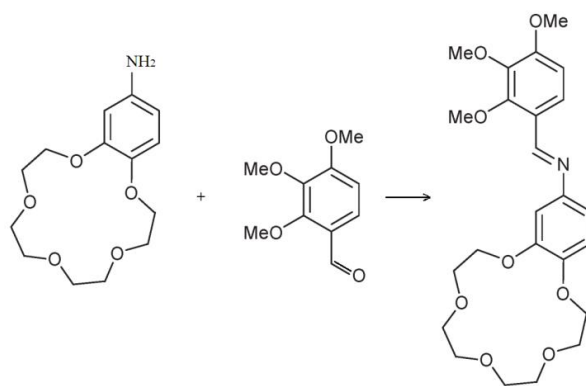


Схема 1.6

Изучены [49] термохромные свойства азометиновых производных КЭ, полученных путем взаимодействия замещенных салицилальдегидов в этаноле при нагревании в течение 2 ч (Рисунок 1.1). При охлаждении до комнатной температуры выделяли порошок, фильтровали и промывали этанолом 10 мл и 150 мл *n*-гексана. Выход соединений 1-4 составил 94, 86, 91 и 80% соответственно.

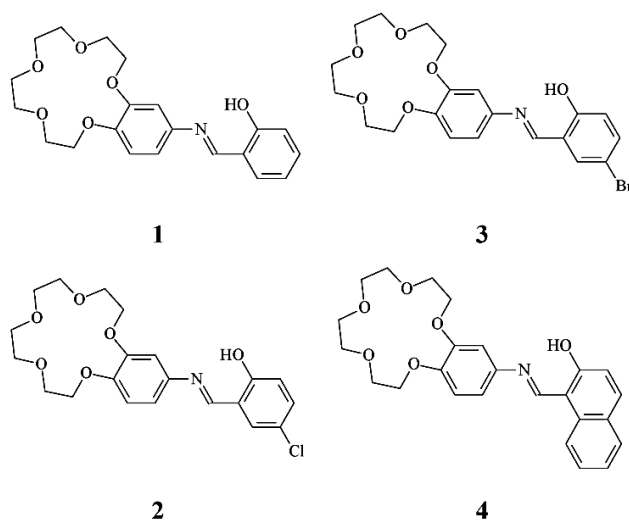


Рисунок 1.1 – Азометиновые производные КЭ, исследованные в работе [49].

В работе [50] к этанольному раствору (50 мл) 4-аминобензо-15- краун-5 (1,71 ммоль) прибавляли *n*-октилоксибензальдегид (1,71 ммоль) и пять капель уксусной кислоты в качестве катализатора (Рисунок 1.2). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, затем добавляли MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат упаривали досуха и остаток промывают метанолом, с получением имида в виде белого твердого вещества. Выход: 68%.

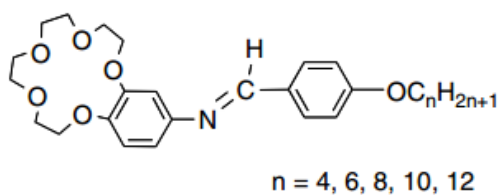


Рисунок 1.2 – Азометины, полученные в работе [50].

Пирен- и антрацен-содержащие производные Б15К5 получали [51] перемешиванием 1-аминопирена и 4-формилбензо-15-краун-5 в соотношении 1:1 в течение 12 ч в 10 мл этанола (Рисунок 1.3). Выпавший осадок фильтровали.

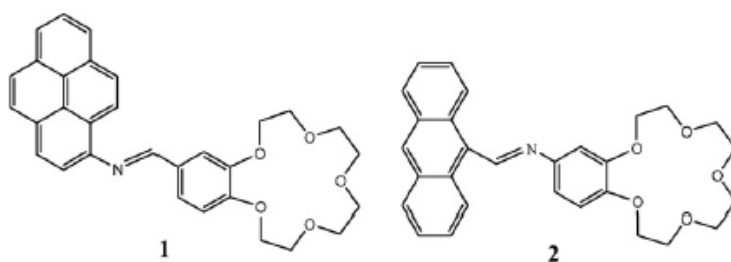


Рисунок 1.3 – Пирен- и антраценсодержащие производные Б15К5 [51].

Обычно в качестве исходных веществ в работах исследователей сразу используются аминопроизводные КЭ, однако в работе [52], предложены методики синтеза краун-содержащих иминов из доступных тетраэтиленгликоля и пирокатехина с получением всех промежуточных продуктов (Схема 1.7).

Для получения краун-содержащего ими́на на последней стадии приводят во взаимодействие формильное производное гидроксобензо-15-краун-5 с анилином в среде абсолютного этанола, выпариванием растворителя получают желтые кристаллы, которые дважды пререкристаллизуют из диэтилового эфира.

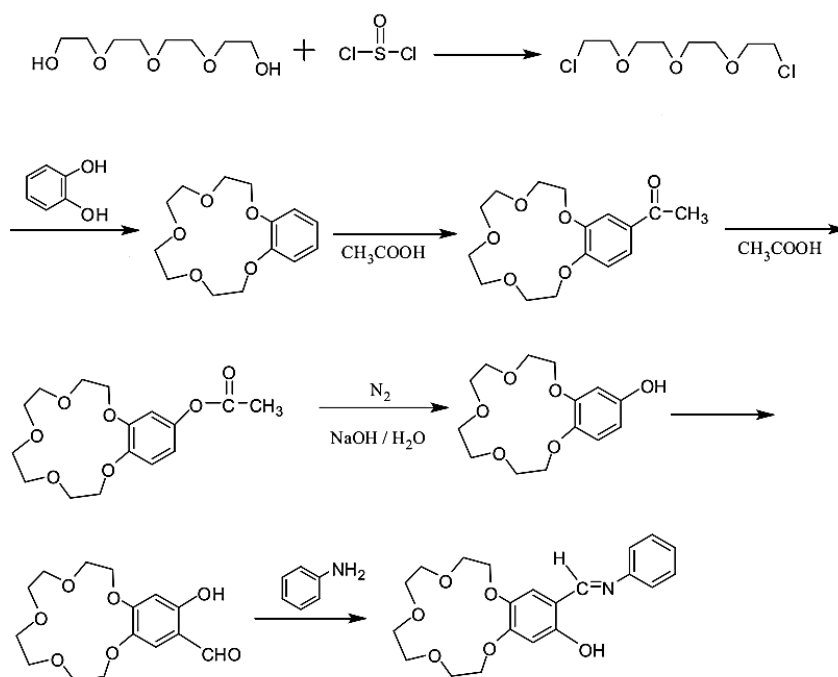


Схема 1.7

Получение различных азометиновых производных аналогичными методами на основе 4-аминобензо-15-крауна-5 и различных альдегидов описано в ряде работ [5, 9, 53, 54].

Исследование комплексообразующих свойств оснований Шиффа, производных КЭ, предполагает изучение спектров поглощения растворов данных соединений до и после прибавления солей того или иного катиона [53-54]. В работе [55] изучены свойства новых краун-содержащих производных 9,10-антрахинона и 1,4-нафтохинона, обладающих способностью к изменению спектральных характеристик в видимой области спектра при комплексообразовании с ионами металлов Li, Na, K, Mg, Ba, Ca, Sr, Cs, Cd и аммония. Оказалось, что при добавлении к растворам соединений в сухом ацетонитриле перхлоратов Li, Na, K, Mg, Ba, аммония и нитратов Ca, Sr, Cs, Cd происходит гипсохромное смещение длинноволновой полосы поглощения красителя. Изучены [56] сенсорные свойства и изменение максимумов полос поглощения при комплексообразовании 4-(5-бромсалицилал)аминобензо-15-краун-5 и 4-(2-тозиламинобензал)аминобензо-15-краун-5 с катионом цинка. Для комплексов, полученных в результате

взаимодействия металла и лигандов зафиксированы батохромные сдвиги полос поглощения.

В работе [57] исследованы спектральные характеристики бензо-12-краун-4- и фенилаза-15-краун-5-содержащих иминов, полученных путем конденсации 4-аминобензо-12-краун-4 и 4-аминофенилаза-15-краун-5 с 5-гидрокси-2,3-дифенилбензо[β]фуран-4-карбальдегидом и его 6-бром- и 6-нитропроизводными (Схема 1.8).

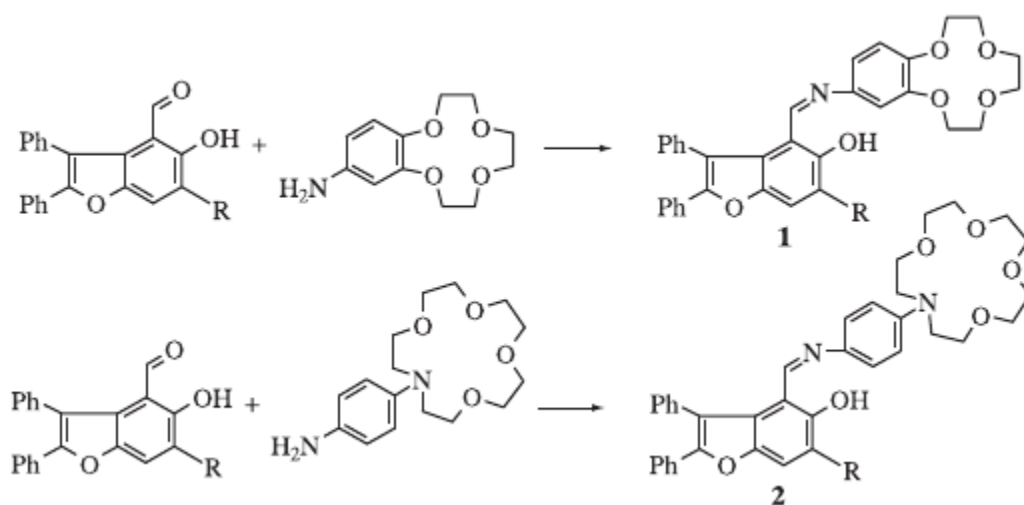


Схема 1.8

Анализ данных, описанных в литературных источниках, позволяет сделать вывод об актуальности поиска новых сенсоров из класса КЭ и разработки методик их синтеза.

Литературные данные по кинетическим исследованиям реакции конденсации альдегидов с аминокраун-эфирами найдены не были, однако, изучение кинетических характеристик реакции конденсации альдегидов и замещенными ароматическими аминами в неводных средах (бензоле, толуоле и ДМФА) представлены в работах [58-61].

Проведение кинетических исследований реакции связана с необходимостью расширения представлений о механизме образования оснований Шиффа.

В [58] реакция бензальдегида с анилином в толуоле изучена спектрофотометрическим методом в избытке анилина, что позволило провести

реакцию по псевдопервому порядку, при температурах 40, 60, 70°C. Определены значения величин энтальпии и энтропии активации.

В [61] обзор литературных данных показал, что реакция конденсации ароматических альдегидов с ароматическими аминами проходит через стадию образования карбиноламина. Исследование кинетики реакции конденсации проводили изотермическим дифференциально-калориметрическим методом. Автор указывает, что реакция получения карбиноламина является реакцией второго порядка, а вторая реакция (дегидратация карбиноламина) - реакцией первого порядка. Кроме того, установлено, что конечный продукт является катализатором первой реакции. Иными словами, стадия образования карбиноламина во всех случаях является автокаталитической.

1.3. Получение металлокомплексов с краун-содержащими азометинами

Металлокомплексы с краун-лигандами представляют собой уникальный тип координационных соединений, обладающих широким спектром свойств, в том числе способностью имитировать свойства природных веществ. Важнейшие процессы жизнедеятельности живых организмов протекают с участием комплексных соединений.

КЭ образуют устойчивые липофильные комплексы с катионами металлов, особенно щелочных и щелочноземельных. При этом катион металла включается во внутримолекулярную полость КЭ и удерживается благодаря ион-дипольному взаимодействию с гетероатомами. Причем, наиболее устойчивыми являются комплексы, у которых размер иона металла близок к размеру полости молекулы КЭ.

Комплексы, в отличие от образующих их неорганических солей, часто растворимы в органических растворителях, что позволяет создать гомогенную среду для многих химических реакций (например, в качестве окислителя

используется раствор перманганата калия в бензоле в присутствии КЭ - «пурпурный бензол»).

Сочетание азометинового и краун-эфирного фрагментов в одной молекуле открывает широкие перспективы для получения моно- и полиядерных комплексов с различными по своей природе металлами [10].

С одной стороны, наличие иминогруппы в гетеролигандной системе позволяет связывать катионы переходных металлов, лантаноидов, а с другой - краун-эфирный фрагмент склонен к комплексообразованию с щелочными и щелочноземельными металлами. Таким образом, одновременное присутствие в молекуле различных по своей природе донорных центров дает возможность синтезировать гетероядерные комплексы с катионами различных металлов, обладающие каталитическими, магнитными, ионселективными и другими свойствами.

Амино- и диаминопроизводные КЭ способны к дальнейшей функционализации. Возможна их иммобилизация на различные органические и неорганические носители и дальнейшее использование для создания новых азотсодержащих структур, в частности полимеров на основе краун-эфиров [62-68]. Так, краун-полиамид послужил для создания мембраны для обратного осмоса, что позволяет сделать вывод о том, что полимеры с включением КЭ могут применяться для протонпроводящего катионного транспорта в качестве катионообменных мембран [67]. Макроциклические лиганды вводят в состав многих мембран с целью разделения ионов металлов и создания ион-селективных электродов [68].

Используя соответствующую методику синтеза, возможно получение краун-соединения с заданными свойствами. Выбор методики синтеза зависит от природы краун-соединения (термодинамической устойчивости, кинетической инертности или лабильности) и в соответствии с этим основывается на термодинамических или на кинетических подходах [69].

Термодинамическая возможность осуществления синтеза определяется отношением констант устойчивости образующегося и исходного комплексов к

концентрации лигандов [70]. Возможность осуществления синтеза во многом определяется свойствами растворителя.

Применение растворителя с меньшей сольватирующей способностью, который оказывает меньшее конкурирующее действие вводимому лиганду, делает возможным получение комплексов, не образующихся в растворителях с высокой донорной способностью [71].

Реакции комплексообразования оснований Шиффа с ионами металлов лежат в основе многих аналитических методов определения металлов в различных биологических объектах, а сами комплексные соединения нередко проявляют антибактериальную и противоопухолевую активность, превосходящую активность оснований Шиффа.

Комплексы переходных металлов с различными производными краун-эфиров, в том числе с азометиновыми производными, могут стать весьма перспективными соединениями для катализа, моделирования активных центров ферментов и для создания на их основе биологически активных соединений [72-77].

В работе [78] проведен синтез и изучена кристаллическая структура комплексов меди (I) с основанием Шиффа, производных бензо-15-краун-5 и его тиа-, селено- и теллурупроизводными (Рисунок 1.4).

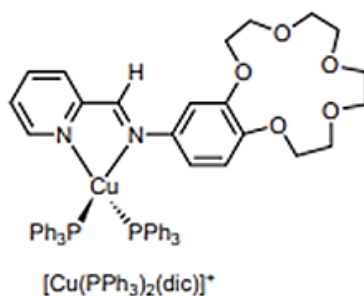


Рисунок 1.4 – Комплекс меди (II) с азометиновым производным Б15К5.

Синтез комплексов проводили путем добавления к раствору соответствующего КЭ в дихлорметане эквимольного количества раствора $[Cu(PPh_3)(MeCN)_2]BF_4$ в дихлорметане и перемешивания в течение часа. После

испарения растворителя продукт растворяли в дихлорметане и диффузией в раствор паров диэтилового эфира получали кристаллические продукты.

Основание Шиффа [79] синтезировали путем прямого взаимодействия аза-КЭ и соответствующего альдегида в сухом ацетонитриле, содержащем безводный карбонат натрия. Реакционную смесь нагревали кипения в атмосфере азота в течение 15 дней. После охлаждения твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетонитрилом, фильтрат выпаривали досуха на роторном испарителе. Остаток же растворяли в дихлорметане и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием CHCl_3 в качестве элюента.

Комплекс с кобальтом получали путем взаимодействия, растворенных лиганда и ацетата кобальта в этаноле. Смесь кипятили в течение 8 ч в атмосфере азота. После испарения растворителя красно-коричневый остаток растворяли в дихлорметане, а раствор фильтровали через целит для удаления металлического кобальта. Фильтрат уменьшали в объеме до 5 мл с последующей диффузией паров диэтилового эфира в концентрированный раствор. Получали чистый Co(L1) в виде красных кристаллов (Рисунок 1.5).

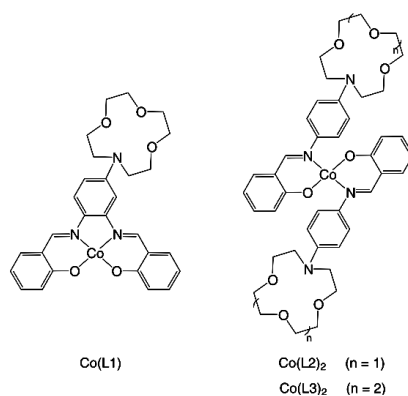


Рисунок 1.5 – Комплекс Co (II) с азометиновым производным краун-эфира.

По аналогичным методикам получены комплексы CoL2 и CoL3 , в соотношении лиганд:металл=2:1. Авторы также приводят методики синтеза предпродуктов (Схема 1.9).

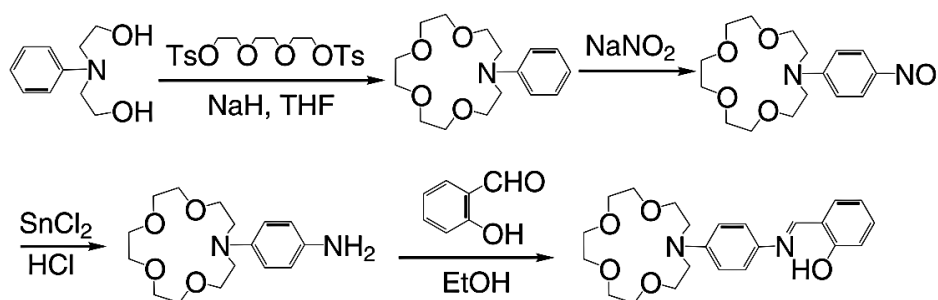


Схема 1.9

Краун-эфир получали циклизацией дийодидов и дитодилатов гликолей. Монокристаллы Co(L) были получены диффузией пара диэтилового эфира в концентрированный дихлорметановый раствор комплекса.

Описаны моно- и биядерные комплексы меди (II) с основанием Шиффа (4',5'-бис(салицилальдимино)бензо-15-краун-5) [80] (Рисунок 1.6). Синтез мооядерного комплекса с перхлоратом меди осуществляли добавлением суспензии лиганда в этаноле к раствору $\text{Cu(ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в этаноле. Комплексы с ацетат- и формиат-ионами получали аналогично, добавляя дополнительно ацетат или формиат натрия. При синтезе мооядерного комплекса с роданид-ионами к спиртовому раствору $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ добавляли насыщенный раствор KSCN до окончания осаждения KCl , после удаления осадка приливали раствор лиганда. Биядерный комплекс синтезировали по той же методике, что и мооядерный, используя хлорид меди (II) и лиганд в соотношении 2:1.

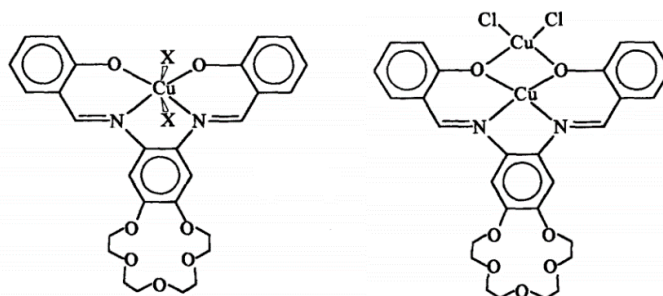


Рисунок 1.6 – Моно- и биядерные комплексы меди 4',5'-бис(салицилиденимино)бензо-15-краун-5.

Образование комплексов приводит к определенным изменениям в их ИК-спектрах по сравнению со спектром свободного лиганда. Так, исчезает полоса,

соответствующая валентным колебаниям $\nu(\text{OH-})$, наблюдается понижение частот колебаний $\nu(\text{Ph-O})$, $\nu(\text{Ph-N})$ и $\nu(\text{C=N})$ на $20\text{--}50\text{ см}^{-1}$, что связано с участием в координации атомов азота азометиновой группы и кислорода фенольного фрагмента.

Известна методика получения комплексов азометиновых производных КЭ с кобальтом [81] (Рисунок 1.7). Раствор соответствующего основания Шиффа (2,0 ммоль) и $\text{Co}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1,1 ммоль) в этаноле (15 см^3) перемешивали в течение 2 ч в атмосфере азота при 70°C , а затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали. Чистый продукт был получен после перекристаллизации из этанола. Выход 76-84%.

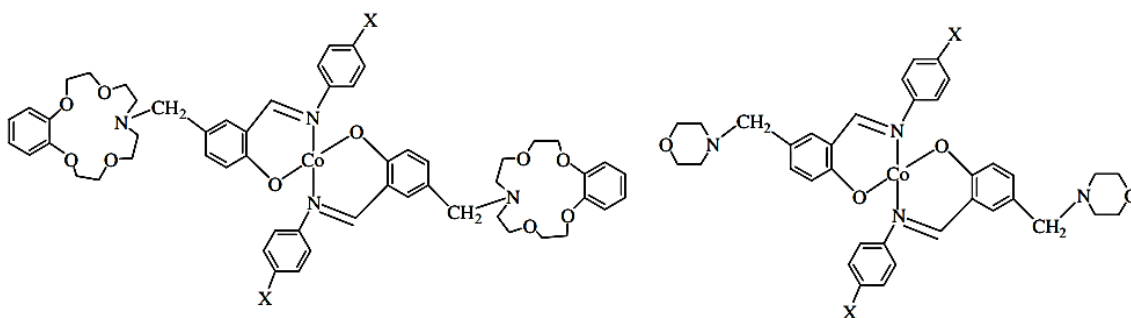


Рисунок 1.7 – Комплексы азометиновых производных КЭ с кобальтом (где $\text{X}=\text{CH}_3$, Cl , NO_2).

Авторы [82] приводят похожую методику синтеза (Рисунок 1.8). Раствор HLn (2,0 ммоль) и $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ или $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1,1 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение 2 при 70°C в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали, фильтровали и промывали метанолом, чтобы получить комплексы переходных металлов. Чистые продукты были получены после перекристаллизации из этанола. Выход продуктов - не выше 53%.

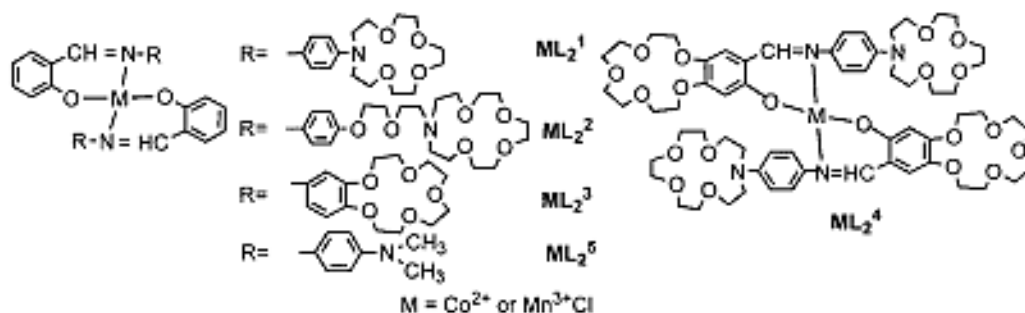


Рисунок 1.8 – Комплексы иминов с кобальтом и марганцем.

Описан способ синтеза комплексов никеля (II) и меди (II) [83]. В отличие от традиционного метода, когда к лиганду добавляется соль металла, получение комплекса осуществляли путем конденсации краун-альдегида и комплекса никеля с аминопроизводным азометина при перемешивании реакционной смеси в течение 6 ч. Предложенный вариант является интересным, но более сложным, чем традиционный, и вряд ли может быть рекомендован для широкого применения.

Новая группа азометиновых комплексов Mn (II) производных КЭ была получена и идентифицирована методами спектроскопии [84] для использования в качестве катализаторов окисления циклогексена и циклооктена оксоном (Схема 1.10). Раствор лиганда (1,0 ммоль) и $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ (1,1 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение 2 ч в атмосфере азота при $70^\circ C$, а затем смесь охлаждали, фильтровали и промывали этанолом для получения комплексов. Чистый продукт был получен после перекристаллизации из этанола.

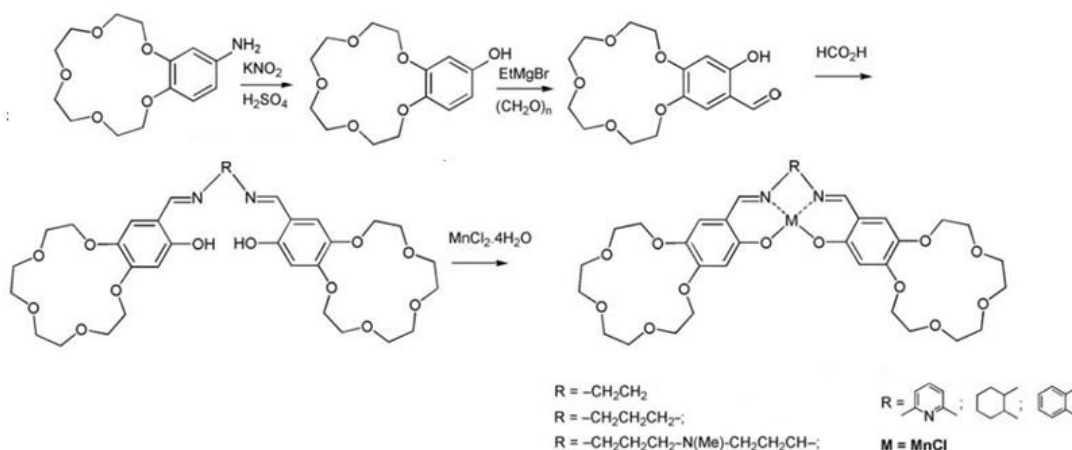


Схема 1.10

В работе [85] в целях получения комплекса 4-аминобензо-15-краун-5 с ацетатом палладия, взятый в избытке 4,68 моль краун-эфир прибавляли к 4,33 моль 2,3,4-триметоксибензальдегида в сухом хлороформе. Смесь кипятили с отгонкой воды с помощью насадки Дина-Старка в течение 4 ч.

Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и упаривали в вакууме, подвергали перекристаллизации из смеси н-гексан/хлороформ (Схема 1.11):

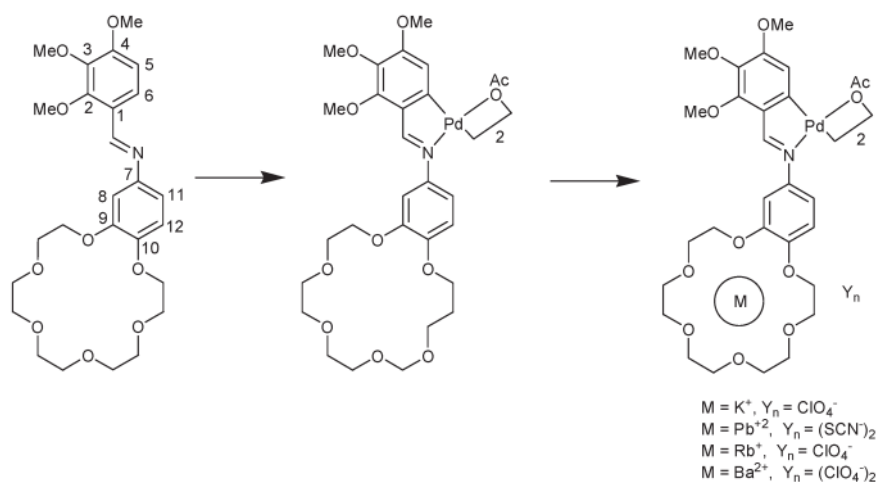


Схема 1.11

В ампулу запаивали эквимольные количества ацетата (или хлорида) металла и лиганда в 10 мл толуола в атмосфере аргона. Смесь нагревали 4 ч при температуре 60°C. Горячий раствор отфильтровывали через целит, растворитель удаляли под вакуумом, получая коричневое масло, которое растирали с ацетоном, фильтровали и перекристаллизовывали из смеси хлороформ / н-гексан с получением бледно-оранжевых (желтые в случае хлорида) микрокристаллов. Гетероядерные комплексы получали взаимодействием перхлоратов калия, бария, рубидия и тиоцианата свинца в ацетонитриле (5-12 ч), упаривали растворитель, промывали диэтиловым эфиром. Выход продуктов составил 66-78%.

Известен способ получения медного комплекса с N-(4-бензо-15-краун-5)-2-(амино-N-тозил)фенилальдимината [86] прямым взаимодействием ацетата меди 0,00001 моль и лиганда, взятом в двухкратном избытке. В качестве растворителя использовали метанол. Смесь перемешивали в течение 2 ч на водяной бане. Осадок фильтровали и

перекристаллизовывали из спирта. Для получения гетеролигандных комплексов с литием, натрием и калием медный комплекс растворяли в ацетонитриле и порционно добавляли соль щелочного металла в соотношении $\text{CuL}_2:\text{M}=1:2$ (для литиевой и натриевой соли) или 1:1 для калиевой. Раствор оставляли на воздухе на 5-7 дней. Осадок промывали спиртом и сушили над хлоридом кальция.

Цинковый комплекс [87] получали также прямым взаимодействием лиганда и дигидрата ацетата цинка в метаноле в течение 3 ч (Рисунок 1.9).

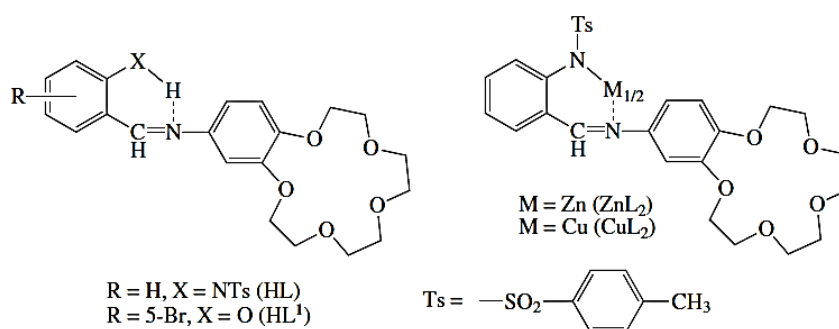


Рисунок 1.9 – Цинковый и медный комплекс с основанием Шиффа [87].

В той же работе изучены флуоресцентные свойства цинковых комплексов (4-амино-бензо-15-краун-5)N-салицилальдимины (Рисунок 1.10).

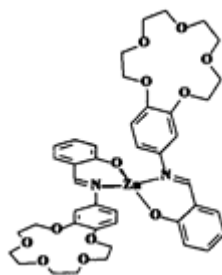


Рисунок 1.10 – Цинковый комплекс (4-амино-бензо-15-краун-5) - N - салицилальдимины.

При добавлении к раствору комплекса цинка состава ZnL_2 эквимольных количеств нитрата калия получен гетероядерный комплекс состава $\{[\text{KZnL}_2]\text{NO}_3\}_n$ (Рисунок 1.11).

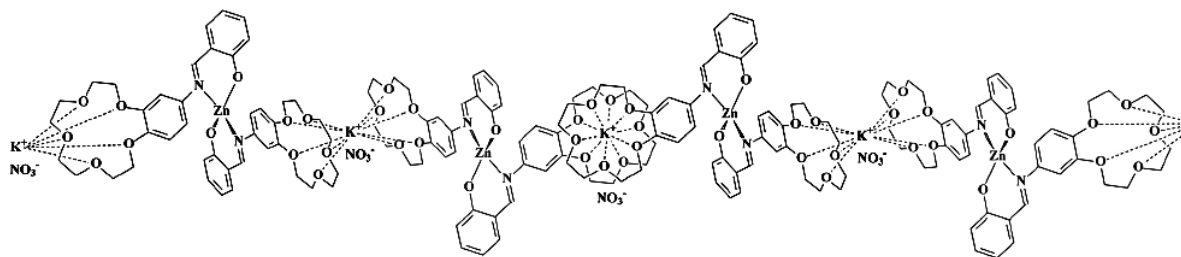


Рисунок 1.11 – Гетероядерный комплекс состава {[KZnL₂]NO₃}_n.

Зафиксированы процессы комплексообразования ктионов металлов с азометиновыми производными КЭ с помощью изменений в спектрах флуоресценции при титровании растворов лиганда растворами солей цинка и натрия [52] (Схема 1.12).

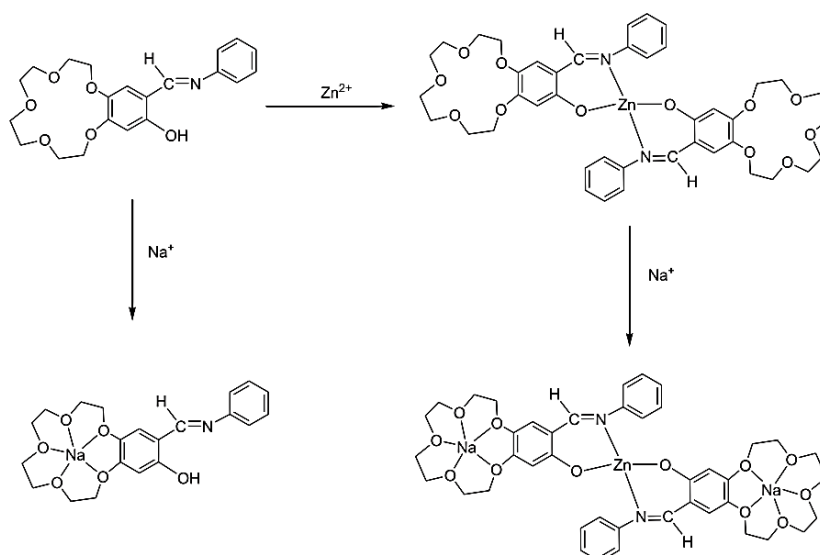


Схема 1.12

Комплексные соединения оснований Шиффа, производных КЭ, исходя из литературных источников, синтезируют чаще всего прямым взаимодействием в спиртах в атмосфере инертного газа, выход продуктов реакции достаточно низок и составляет не более 70%. Синтез не длительный и занимает в основном 2-4 ч при нагревании до 70-80°C.

1.4 Области применения краун-эфиров, их азометиновых производных и металлокомплексов

1.4.1 Экстрагенты и сорбенты многоцелевого назначения

Краун-соединения обладают свойством с высокой специфичностью связывать определенные ионы, включая их во внутреннюю полость своей кольцевидной молекулы в соответствии с размером нанополости краун-кольца.

На основе этого свойства краун-соединений созданы и продолжают создаваться принципиально новые методы анализа и селективной экстракции различных неорганических ионов [23, 24, 26, 88-89]. В процессе жидкостной экстракции обычно используют два несмешивающихся растворителя, в одном из которых краун-эфир концентрирует ион металла, а краун-эфир впоследствии регенерируется. Метод жидкостной экстракции сопряжен с необходимостью регенерации растворителей, для этого обычно используются методы высаливания, перегонки, ректификации [90].

Экстракция изотопов радиоактивных элементов имеет огромное значение не только в создании реакторов термоядерного синтеза, но и в утилизации жидких отходов после выработки ядерного топлива [27, 30]; получения специальных полимеров и мембран [91-93].

В настоящее время в хранилищах накоплены тысячи тонн радиоактивных отходов, в том числе высокоактивных, поэтому важное значение приобретает переработка указанных отходов с уменьшением общей активности. Одно из решений этой проблемы состоит в селективном извлечении отдельных радионуклеидов из общей массы.

Очистка технологических сред от радионуклеидов представляет собой актуальную научную и технологическую проблему, которой посвящены многочисленные исследования. Учеными разных стран накоплен значительный

экспериментальный и теоретический опыт выделения радионуклеидов из технологических сред.

Отработанное ядерное топливо и радиоактивные отходы имеют высокую активность из-за присутствия долгоживущих изотопов, в частности стронция, период полураспада которого составляет 28,7 года. Высокая активность ^{90}Sr и ^{137}Cs является основным фактором экологической опасности радиоактивных отходов из-за способности этих нуклидов накапливаться в биологических тканях [26]. С помощью бензо-18-краун-6 и дибензо-16-краун-6 можно селективно сконцентрировать долгоживущие изотопы, тем самым кратно снизить объем утилизируемого отработанного ядерного топлива, либо оборотной воды. Данная технология успешно применяется на мировых и отечественных предприятиях стомной промышленности.

Диаметр кольца бензо-15-краун-5 соответствует размеру иона Li^+ , что позволяет извлекать литий из аккумуляторов и литийсодержащих руд. В последнее время все большее внимание уделяется изучению комплексообразованию производных бензо-15-краун-5 с катионами Li^+ , что подтверждает ряд работ [94-96].

1.4.2 Хемосенсоры на основе краун-эфиров

Актуальной проблемой аналитических исследований в области мониторинга окружающей среды является проблема детектирования катионов металлов, способных нанести серьезный вред здоровью человека, таких как катионы бария, ртути, талия, свинца в сточных водах. Не менее важно точное экспрессное определение катионов металлов, участвующих в биологических процессах. Доказано, что с изменением концентраций меди и цинка связано течение онкологических заболеваний, кобальта и марганца – заболеваний сердечной мышцы, никеля – процессов свёртывания крови. Определение концентрации этих

элементов в крови позволяет, иногда, обнаружить ранние стадии различных заболеваний. [97].

Безусловно, в настоящий момент разработано большое количество хемосенсоров на различные ионы, однако, многие из них обладают существенными недостатками, такими как токсичность, малая доступность, низкая чувствительность и селективность, поэтому задача получения новых эффективных соединений, способных точно, селективно и экспрессно детектировать ионы, даже при их низких концентрациях в растворе, является актуальной.

В качестве потенциальных высокочувствительных хемосенсоров на катионы металлов различной природы для определения их в окружающей среде и биологических жидкостях могут успешно применяться азометиновые производные КЭ, комплексообразование с которыми должно сопровождаться изменениями спектральных характеристик, тем самым реализуется экспрессное детектирование катионов металлов [57, 76, 77, 86-87].

В настоящее время проводятся исследования по применению производных КЭ для создания фото- и хемосенсоров на катионы металлов для фотометрического и флуоресцентного анализа почв и воды, фотоуправляемой экстракции [98-100].

1.4.3 Биологическая активность азометиновых производных краун-эфиров и металлокомплексов

В настоящее время активно ведутся исследования биологического и медицинского потенциала КЭ и их комплексов с металлами. Являясь известными ионофорами, КЭ способны проявлять антибактериальную [101], противогрибковую активность [102-104], противоопухолевую, цитотоксичную [105], противопаразитарную [106] активность. Активно ведется разработка радиофармпрепаратов на основе краун-соединений [107, 108]. Производные КЭ исследуются в качестве активных действующих соединений для химиотерапии

опухолей, носителей лекарственных средств к раковой клетке, фотосенсибилизаторов [109-111]. Активно ведется поиск противоопухолевых соединений для химиотерапии как среди производных КЭ, так и среди их комплексов с ионами металлов.

Доказано, что комплексы меди, кобальта, никеля, палладия, рутения с органическими лигандами вызывают апоптоз раковых клеток [112-118].

КЭ обладают способностью соединяться с ионами щелочных металлов за счет ион-дипольных взаимодействий. Такие лиганды, называемые также ионофорами, в настоящее время хорошо изучены. К ним относится, например, антибиотик валиномицин (полипептидного типа), молекула которого представляет собой почти плоское кольцо. Аналогично своим структурным предшественникам КЭ нередко проявляют антибактериальные свойства, нарушают поток ионов направленный в клетку или из нее, а бактерии (особенно грамположительные) очень чувствительны к этому эффекту.

В работе [117] описан синтез и комплексообразующие свойства пальмитил-, стеарил-, олеил- замещенных B18K6, DB18K6 и DB24K8, а также протестированы их антимикробные свойства.

Разработана группа новых краун-эфирных лигандов - оснований Шиффа [118], которые также продемонстрировали заметную активность против различных микроорганизмов.

Изучены [119-121] азамакроциклы и их комплексы, выявлена активность против ВИЧ посредством связывания с хемокиновым рецептором CXCR4, действующим как ключевой при ВИЧ-инфекции и множественных формах рака.

В работе [122] изучались макроциклы, представляющие собой основания Шиффа, имеющие свойства синтетических нуклеаз. Позже были разработаны комплексы азкараун-соединений с Cu^{2+} , Zn^{2+} и лантаноидами, способные расщеплять ДНК [123-124]. Эти агенты могут быть сконструированы таким образом, чтобы блокировать ген-специфическую транскрипцию для применения как в качестве антибиотиков, так и в химиотерапии.

Проведены исследования антимикробной активности ряда производных ДБ18К6КЭ [125] против грамм отрицательной *E. Coli* и грамм положительных *B. subtilis*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus lysodeikticus*. Производные были наиболее активны против грамотрицательной *E. Coli*, а ди-*трет*-бутилдибензо- и ДЦГ18К6, показали хорошую активность против четырех грамположительных штаммов, и небольшую активность против *E. Coli*.

Анализ структур, описанных в работах, показывает, что природа заместителей оказывает значительное влияние на проявление антибактериальной активности краун-соединений. Существенное влияние оказывают гидрофобность и длина боковых цепей. Механизм токсичности основан на способности этих структур переносить ионы. Вероятнее всего, КЭ встраиваются в мембранный слой и проводят катионы металлов. Чувствительность протестированных организмов зависит от структуры их мембран, грамположительные бактерии защищены однослойной мембраной, тогда как клеточная стенка грамотрицательных бактерий имеет многослойную структуру, поэтому антибактериальные свойства КЭ в отношении грамположительных бактерий проявляются довольно часто.

Известны КЭ, проявляющие значительную противогрибковую активность против некоторых видов грибов, разрушающих древесину (фитопатогенные грибы), а также некоторых видов триховитонов (*Trichophyton*), вызывающих дерматомикоз. Яги (Yagi) и соавторы показали, что среди 26-ти испытанных КЭ относительно высокую активность продемонстрировал 3,5-ди-*трет*-бутилбензо-15-краун-5. Незамещенные аналоги или КЭ с полярными заместителями были неактивны относительно *tyromyces palustris*, *Picnporous coccineus*, *Coriolous versicolor*, *Pyricularia filamentosa*, *Fusarium sp.*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton sp* [126-127].

КЭ, производные кумарина, были синтезированы в работе [128] и проявили значительную противогрибковую активность относительно *Candida albicans*. Кроме того, все эти вещества были исследованы на антибактериальную активность в отношении патогенных штаммов *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и других продемонстрировали антибактериальные свойства.

Производные КЭ, содержащие заместители нафтохинона в кольце проявили противогрибковую активность в отношении *Candida* [104]. В работе [129] сульфопроизводные КЭ были определены как потенциальные противогрибковые соединения [130].

В связи с ростом онкологических заболеваний особенно важным направлением изучения КЭ является оценка возможности их применения для лечения опухолей. Производные КЭ исследуются в качестве активных действующих соединений для химиотерапии опухолей, носителей лекарственных средств к раковой клетке, фотосенсибилизаторов.

Созданы амфифильные производные КЭ, которые осуществляют контролируемую доставку к опухоли 5-флуорацила, известного противоопухолевого соединения [131].

Производные порфиринов и КЭ могут быть использованы в качестве объектов для фотодинамической терапии рака, которая заключается в том, что вводимый в организм краун-содержащий порфирин способен накапливаться в опухоли и далее при действии лазерного излучения ИК-диапазона происходит разрушение раковых клеток [104,132,133].

Активно ведется поиск противоопухолевых соединений для химиотерапии как среди производных КЭ [109,110], так и среди их комплексов с ионами металлов [111].

Изучена потенциальная противоопухолевая активность незамещенных КЭ и их производных *in vitro* [134]. В экспериментальных целях были выбраны 18-краун-6, дибензо-24-краун-8 и дибензо-30-краун-10 и некоторые азакрауны. Полученные результаты показали, что КЭ обладают выраженной ингибирующей активностью роста опухолевых клеток. Согласно полученным результатам наиболее активными соединениями были: ди-трет-бутилдициклогексано-18-краун-6, цитотоксичность которого проявлялась в субмикромольном диапазоне (т.е. активность этого соединения все еще более низкая, чем активность валиномицина); ди-трет-бутилдибензо-18-краун-6, значение IC₅₀ которого примерно равно 2 ммоль.

В целом можно отметить активную работу исследователей в направлении исследования противоопухолевой активности производных краун-эфиров [134-143].

В случае известного цисплатина основные аддукты генерируются внутри цепочечными поперечными связями, соединяющими цисплатин с двумя соседними гуанинами [144]. Так, например, известны недавние разработки комплексов платины на основе азакраун-эфиров, аналогов известного цисплатина. Авторы отмечают меньшую цитотоксичность, по сравнению с цисплатином, однако лучшее проникновение и связывание с ДНК [111,145-147].

Исследование биологической активности КЭ демонстрирует весьма неплохие результаты. Антибактериальная активность определена у многих производных КЭ (в большинстве случаев для грамположительных бактерий) [148].

Самым актуальным направлением исследования КЭ и их металлокомплексов является возможность применения в качестве потенциальных противоопухолевых средств. Производные КЭ исследуются в качестве активных действующих соединений для химиотерапии опухолей, носителей лекарственных средств к раковой клетке, фотосенсибилизаторов.

Особый успех достигнут в исследовании комплексов платины и меди на основе азакраун-эфиров, аналогов известного цисплатина. Новые соединения имеют высокую цитотоксичность и лучшее проникновение и связывание с ДНК.

Таким образом, судя по найденным публикациям, классически синтез бензокраун-эфиров ведут по реакции Вильямсона. Однако, для процессов получения проблема заключается в низких характеристиках материального баланса: низких технологическом выходе продукта, конверсии по сырью и селективности по целевому продукту при длительном синтезе. В публикациях не обнаружено глубокой проработки методик синтеза с исследованием кинетических особенностей реакции. Также в публикациях отсутствует разработка методик выделения и очистки, что безусловно, оказывает значительное влияние на технологический выход целевого продукта.

Также в ходе анализа литературных источников стало очевидным, что азометины и комплексы переходных металлов, производные краун-эфиров активно исследуются, разрабатываются методики их синтеза, в виду многочисленных возможностей применения данных соединений (экстрагенты, хемосенсоры, биологически активные вещества). При этом подавляющая часть аминопроизводных краун-эфиров поставляется из зарубежных стран, что в условиях настоящего времени абсолютно неприемлемо.

В связи с этим **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 необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Предложить химическую схему получения азометиновых производных бензо-краун 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 определение оптимальных условий 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 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимида на пилотной установке.

ГЛАВА 2. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ БЕНЗОКРАУН-ЭФИРОВ И СИНТЕЗ ИХ НИТРО- И АМИНОПРОИЗВОДНЫХ

В результате анализа научно-технической и патентной литературы нами была предложена химическая схема процессов получения азометиновых производных бензокраун-эфиров (Схема 2.1), исходя из доступных реагентов – пирокатехина (ПК) и дихлоридов тетраэтиленгликоля (ДХТЭГ) и пентаэтиленгликоля (ДХПЭГ).

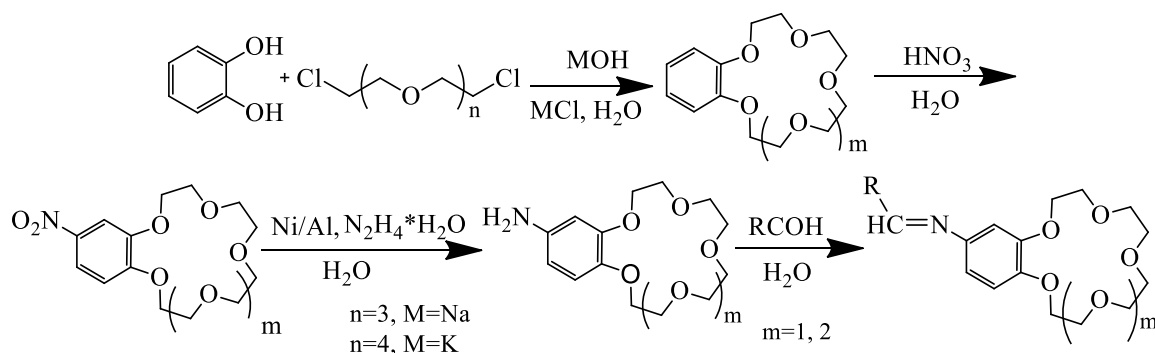


Схема 2.1

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.

2.1 Химическая схема получения бензокраун-эфиров

Изначально в качестве прекурсоров синтеза азометиновых производных бензокраун-эфиров по схеме 2.1 нами были выбраны бензо-15-краун-5 (Б15К5) и бензо-18-краун-6 (Б18К6).

При получении бензо-15-краун-5 (Б15К5) в качестве темплатного агента использовался гидроксид натрия, для бензо-18-краун-6 (Б18К6) – гидроксид калия.

Ввиду отсутствия надежной технологии получения бензокраун-эфиров разработка эффективных методов их получения являлась важной частью диссертационной работы. Описанные в литературе методики синтеза краун-эфиров были модифицированы, что позволило существенно сократить время синтеза. Кроме этого, разработаны методики выделения продуктов реакции в зависимости от свойств и растворимости краун-эфиров.

Известно, что процесс получения бензокраун-эфиров проводят [14, 21, 52] 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 часов по схеме 2.2:

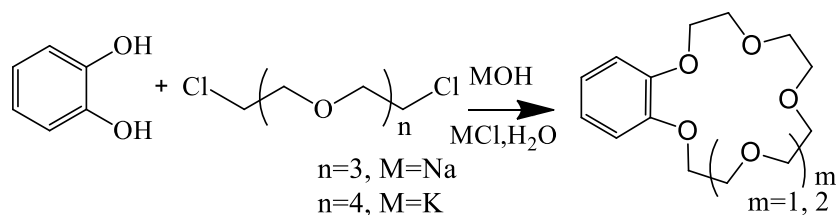


Схема 2.2

После завершения процесса синтеза и отгонки бутанола - 1 целевой продукт выделяли экстракцией гептана 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 и его изменение во времени (Рисунки 2.1 и 2.2). Кроме исходных ПК, ДХТЭГ и целевого Б15К5 на хроматограмме

реакционной массы были обнаружены 1-хлор-11-гидрокситетраэтиленгликоль - 4% (масс.) и 2-(2-(2-(2-хлорэтокс)этокс)этокс)этокс)фенол – 5% (масс.), а также - другие неидентифицированные продукты, суммарное количество которых не превышало 2,5%.

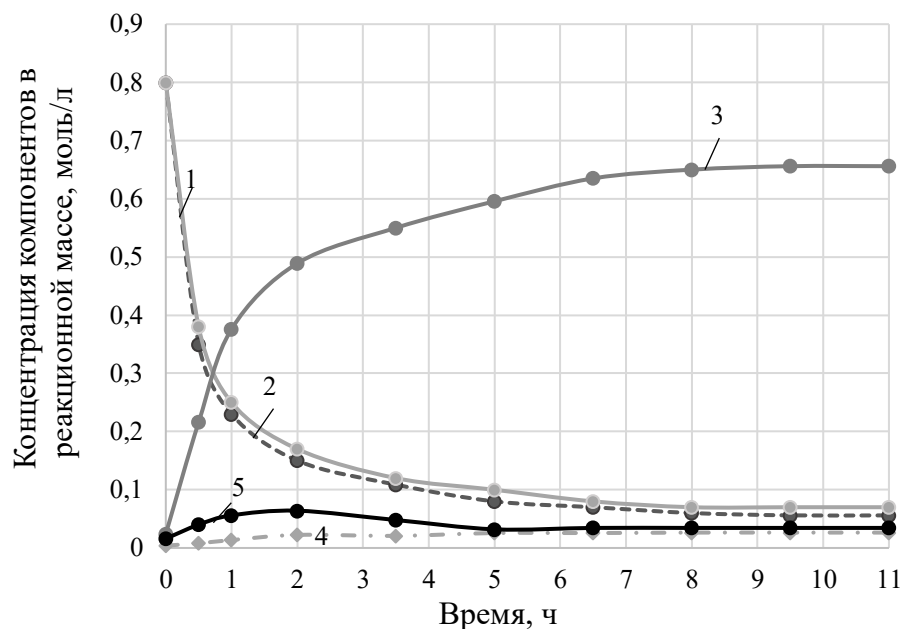
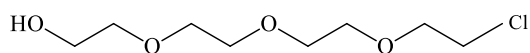
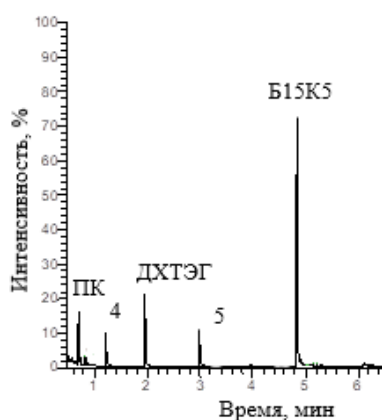
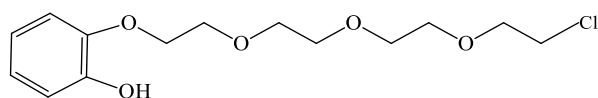


Рисунок 2.1 - Зависимость концентраций компонентов в реакционной массе от времени синтеза Б15К5 в бутаноле-1:1 - ПК, 2 - ДХТЭГ, 3 - Б15К5, 4 - 2-(2-(2-(2-хлорэтокс)этокс)этокс)этокс)фенол, 5 - 1-хлор-11-гидрокситетраэтиленгликоль. Условия проведения процесса: мольное соотношение ПК:ДХТЭГ – 1:1, температура – 106 °С



1-хлор-11-гидрокситетраэтиленгликоль



2-(2-(2-(2-хлорэтокс)этокс)этокс)этокс)фенол

Рисунок 2.2 – Хроматограмма и идентифицированные продукты при синтезе Б15К5

Опираясь на состав реакционной массы процесса, нами предложена схема получения Б15К5, состоящая из 3 основных химических стадий (Схема 2.3):

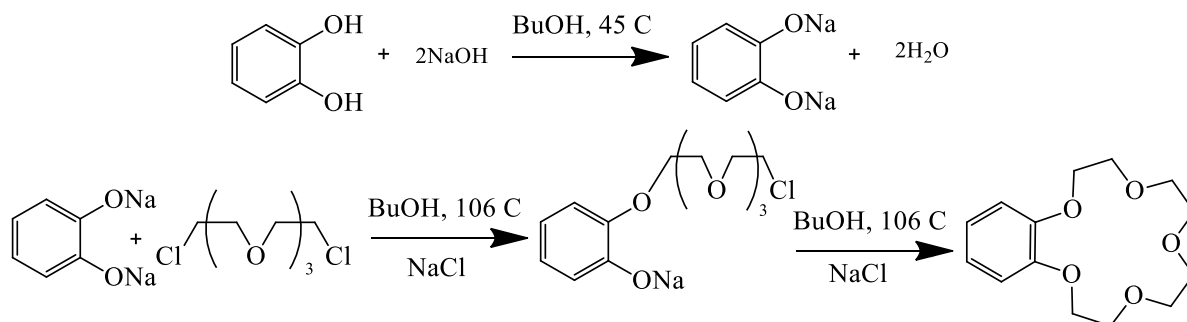


Схема 2.3

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 схеме в тех же условиях протекает и процесс взаимодействия ПК с ДХПЭГ с получением Б18К6. Методом ГХ-МС изучен состав реакционной массы и его изменение во времени (Рисунки 2.3 и 2.4).

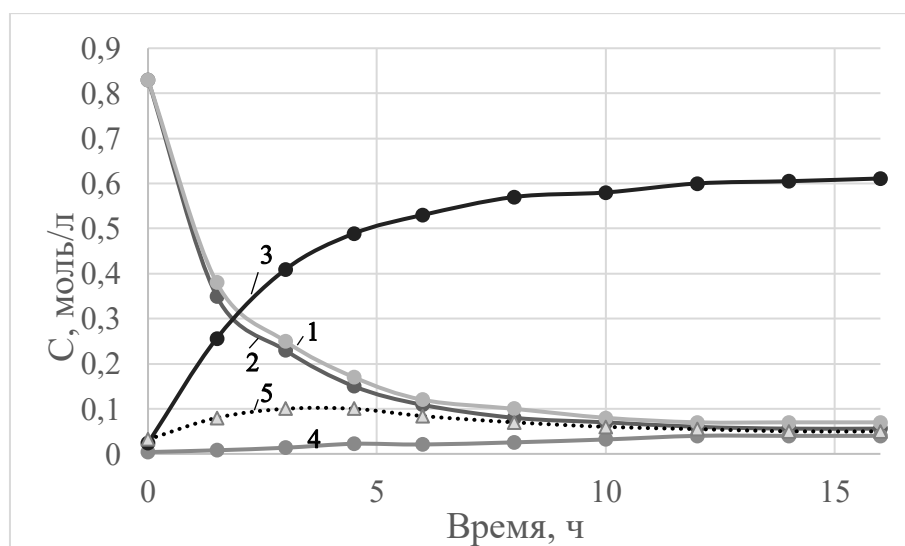


Рисунок 2.3 - Зависимость содержания компонентов в реакционной массе от времени синтеза Б18К6 в бутаноле-1. Условия проведения процесса: мольное соотношение ПК:ДХПЭГ – 1:1, температура – 106 °С.

1 - ПК, **2** - ДХПЭГ, **3** - Б18К6, **4** – 2-(2-(2-(2-(2-хлорэтокси)этокси)этокси)этокси)этоксифенол, **5** - 1-хлоро-14-гидроксипентаэтиленгликоль.

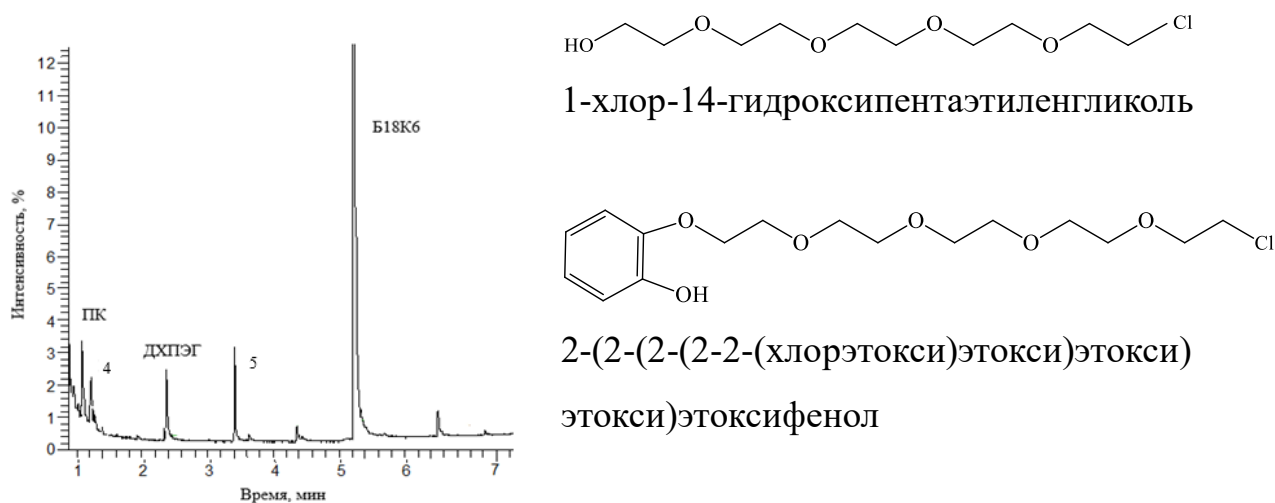


Рисунок 2.4 – Хроматограмма и идентифицированные продукты при синтезе Б18К6

Разница по сравнению с получением Б15К5 состоит 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-хлорэтокси)этокси)этокси)этокси)этоксифенола образуется больше, чем в случае получения Б15К5 и составляет 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.

Идентификацию бензокраун-эфиров осуществляли с применением ИК, ЯМР-спектроскопии. В качестве примера приведены спектры Б15К5 (Рисунки 2.5-2.8).

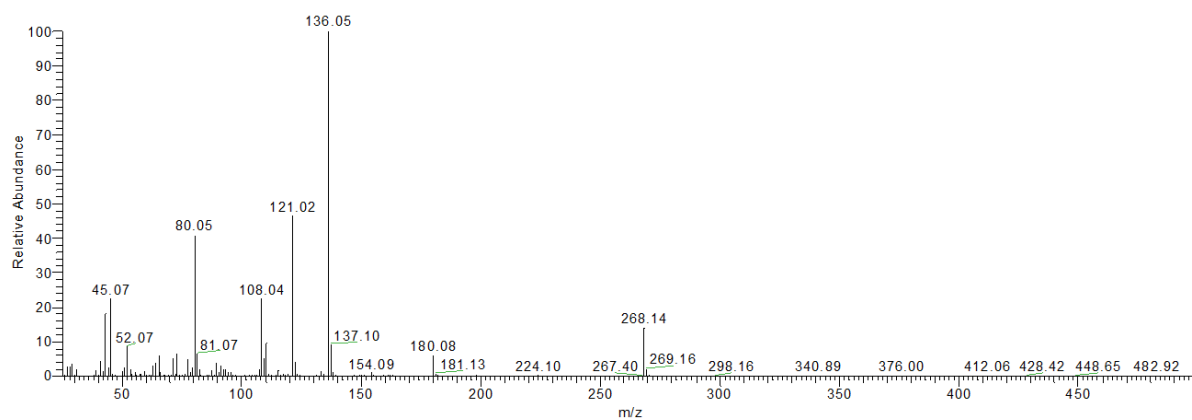
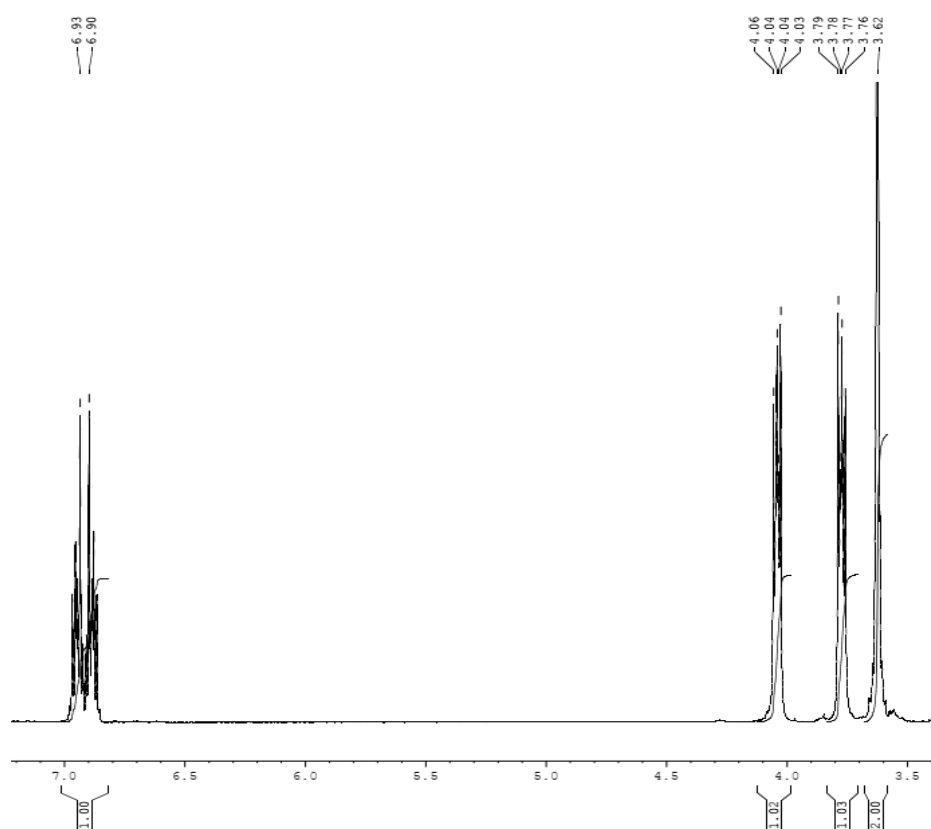


Рисунок 2.5 – Масс-спектр Б15К5

Рисунок 2.6 – Спектр ^1H ЯМР Б15К5

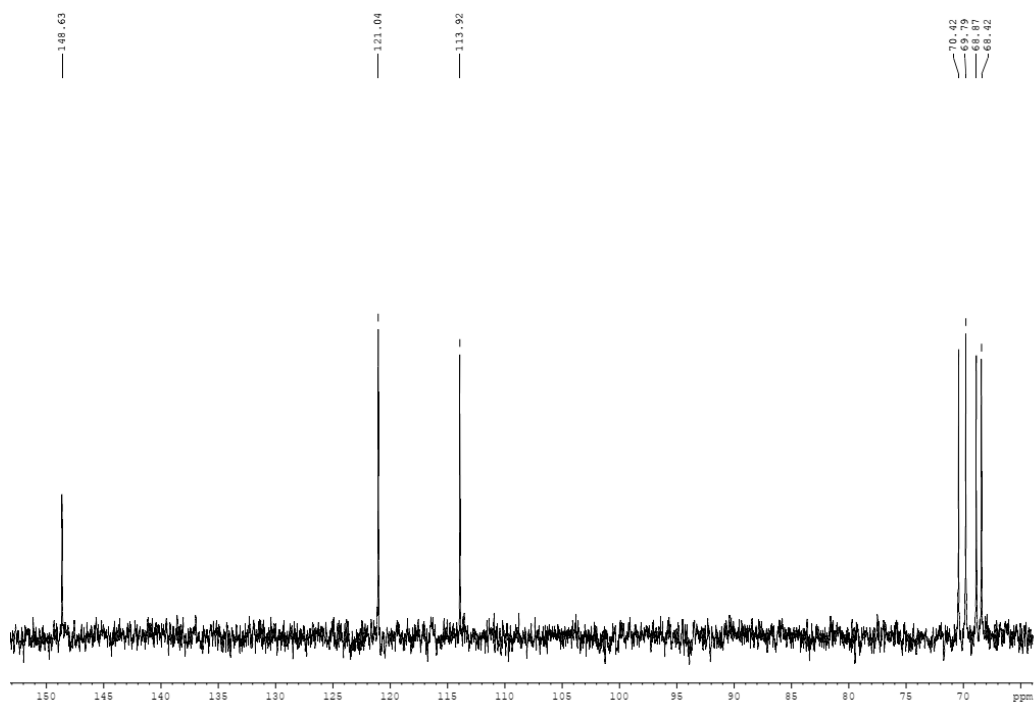
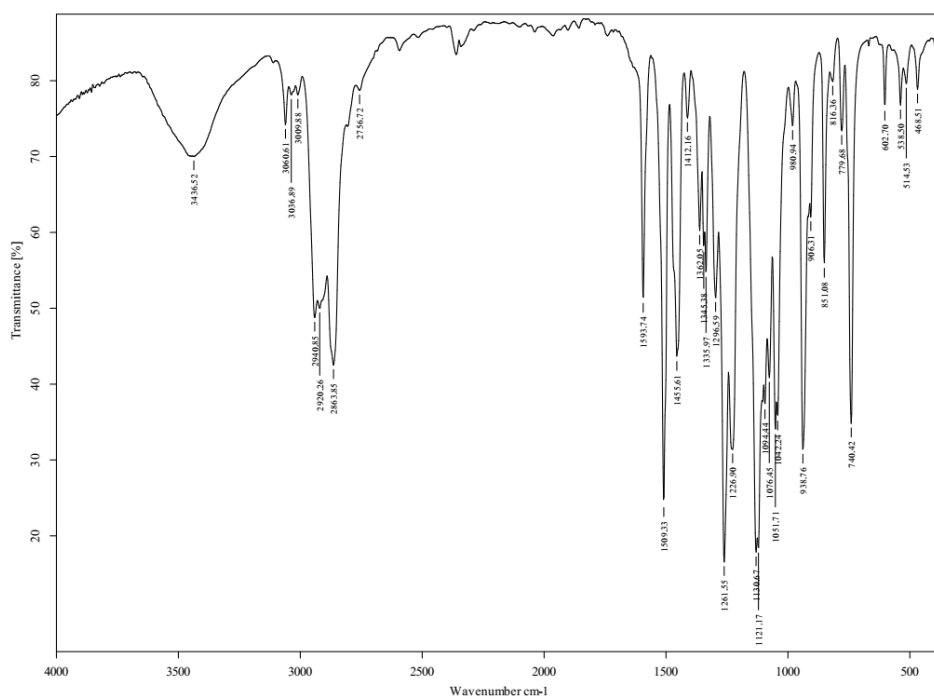
Рисунок 2.7 – Спектр ^{13}C ЯМР Б15К5

Рисунок 2.8 – ИК-спектр Б15К5.

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

Нами исследовано влияние следующих параметров реакции на выход Б15К5: продолжительность, природа растворителя и температура синтеза, начальная концентрация сырья, способ перемешивания реакционной массы и способ ввода ДХТЭГ, метод выделения продукта (вакуумная перегонка, экстракция, высаживание, фильтрация, перекристаллизация). Контроль за ходом синтеза, составом полученных реакционных масс, осуществлялся с применением современных методов аналитического контроля.

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 2.1). При этом закономерно возросли 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 2.1 – Зависимости конверсии сырья, селективности и 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

Оптимальным временем получения Б15К5 в указанных условиях является 8 ч, что меньше на 22 часа 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 часов. Однако, селективность по Б18К6 оказалась ниже, чем в случае Б15К5 на 10%.

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 2.2.

Таблица 2.2 – 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 (78,3%) по Б18К6 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 $C_{\text{исх}}[\text{ДХТЭГ}] = C_{\text{исх}}[\text{ПК}] = 0,52$ 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. Методом ГХ-МС определена зависимость химического выхода Б15К5 от начальной концентрации ДХТЭГ, результаты представлены на графике (Рисунок 2.9).

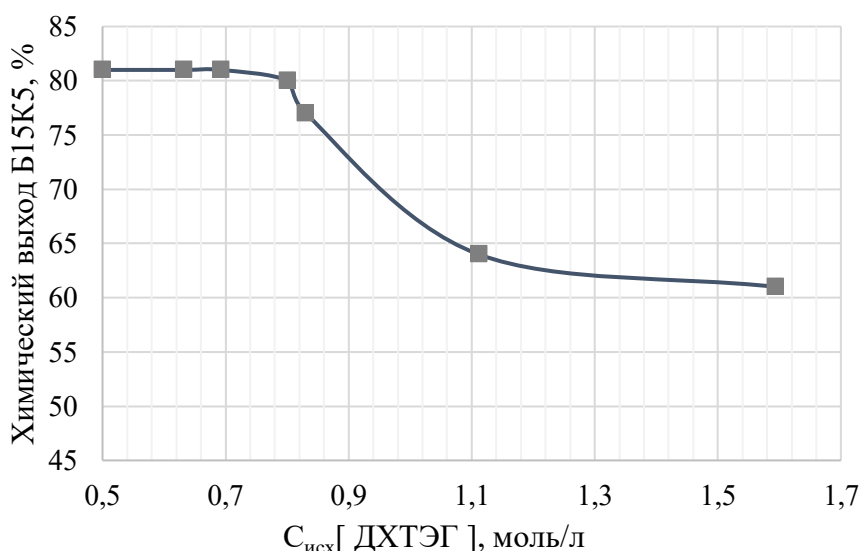


Рисунок 2.9 - Зависимость выхода Б15К5 от исходной концентрации ДХТЭГ в бутаноле-1. Условия проведения процесса: мольное соотношение ПК:ДХТЭГ – 1:1, температура – 106 °С в бутаноле-1 и 80°С в пропаноле-2, время синтеза - 8 ч.

Установлено, что при проведении синтеза Б15К5 в бутаноле-1 оптимальная начальная концентрация, при которой наблюдается наибольший выход целевого продукта 81-82 %, составляет 0,63 моль/л (ДХТЭГ:бутанол-1 = 1:9), выше которой, выход Б15К5 резко 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 2.3.

Таблица 2.3 – Химический выход Б15К5 в зависимости от способа подачи 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 2.3 видно, что при температуре 106 °С для всех способов подачи ДХТЭГ в реактор выход Б15К5 составляет 58,9-72,9%, что намного меньше выходов Б15К5 при тех же способах смешения реагентов в реакторе при 45 °С и колеблется в интервале 78,4-81,2%. Это различие связано с развитием в реакционной системе 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-хлорэтокси)этокси)этокси)этокси)фенола.

В тех же условиях (температура 45°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 бензокраун-эфиров – экстракция гексаном и вакуумная перегонка.

Экстракция проводилась следующим образом: объем гексана двукратно превышал объем реакционной массы. После двух операций экстракции гексан отгоняли до насыщенного раствора, целевой продукт фильтровали. При этом технологический выход составил 68,0% (Рисунок 2.10).

Метод вакуумной перегонки включал в себя предварительное удаление растворителя на роторном испарителе и отгон фракции целевых бензокраун-эфиров в двух вариантах:

- при давлении 1,3 - 1,5 торр фракцию бензо-15-краун-5 отгоняли при 171-182 °С и выход составлял всего 48,0%;
- при давлении 0,5 - 0,6 торр и 80-84 °С (рис.2.5) был достигнут наибольший выход при выделении методом вакуумной перегонки- 71,0%. Чистота продукта по данным ГЖХ составляет 98 %.

Уменьшение давления и как следствие снижение температуры перегонки препятствуют осмолению реакционной массы при перегонке и увеличению выхода.

Для получения чистого Б18К6, его очищали методом вакуумной перегонки, собирая фракцию при температуре 118-120°С, при давлении 0,2 торр. Технологический выход продукта составил 61,0%, содержание основного вещества по данным хроматомасс-спектрометрии составило 98,5%.

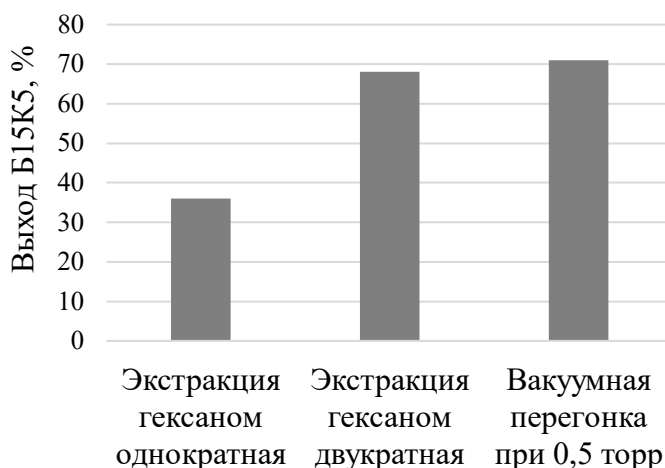


Рисунок 2.10 – Технологический выход B15K5 в зависимости от способа выделения

Для последующего переноса методик выделения бензокраун-эфиров на пилотную установку выбран метод вакуумной перегонки, как наиболее технологичный для данного процесса, так как не требуется дополнительных расходов на растворитель, который впоследствии необходимо регенерировать, также метод экстракции более трудозатратный.

После проведенных исследований по усовершенствованию метода синтеза и выделения B15K5 вакуумной перегонкой нам удалось повысить выход B15K5 до 71,0%, а чистоту - до 98%, а для B18K6 выход повысить до 61,0% и чистоту – до 98% по сравнению с литературными данными.

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 2.4:

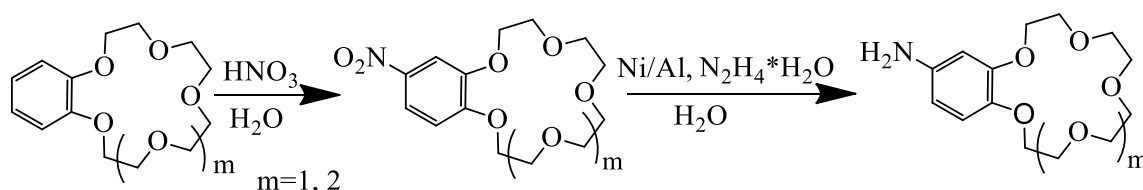


Схема 2.4

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 среде метанола при 64-65°C. Технический продукт выделяли методом упаривания растворителя, очистку проводили перекристаллизацией из пропанола-2, технологический выход составил до 94% (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Методы выделения, очистки и технологические выходы синтезированных нитро- и аминопроизводных краун-эфиров.

Соединение	Метод выделения	Метод очистки	Выход, %
4-нитроБ15К5	Высаживание в воду, фильтрация	Перекристаллизация из изопропанола	90,0
4-нитроБ18К6			91,0
4-аминоБ15К5	Упаривание растворителя, фильтрация	Перекристаллизация из изопропанола	93,0
4-аминоБ18К6			94,0

Соединения охарактеризованы методами ЯМР ¹H, ¹³C и ИК спектроскопии, элементного анализа. В качестве примера на рисунках 2.11-2.16 приведены спектры 4-нитроБ15К5 и 4-аминоБ15К5.

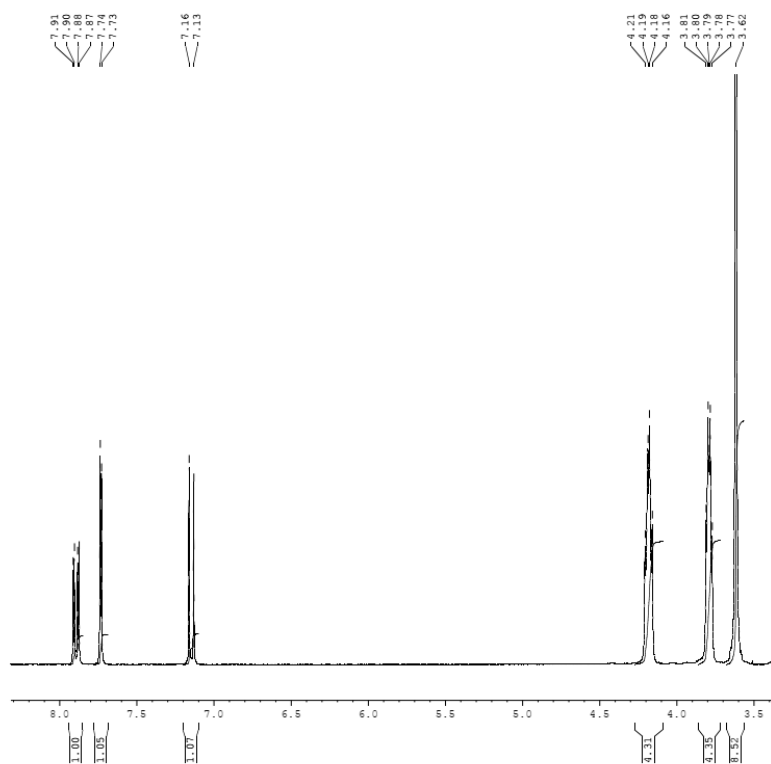


Рисунок 2.11 – Спектр ¹H ЯМР 4-нитроБ15К5

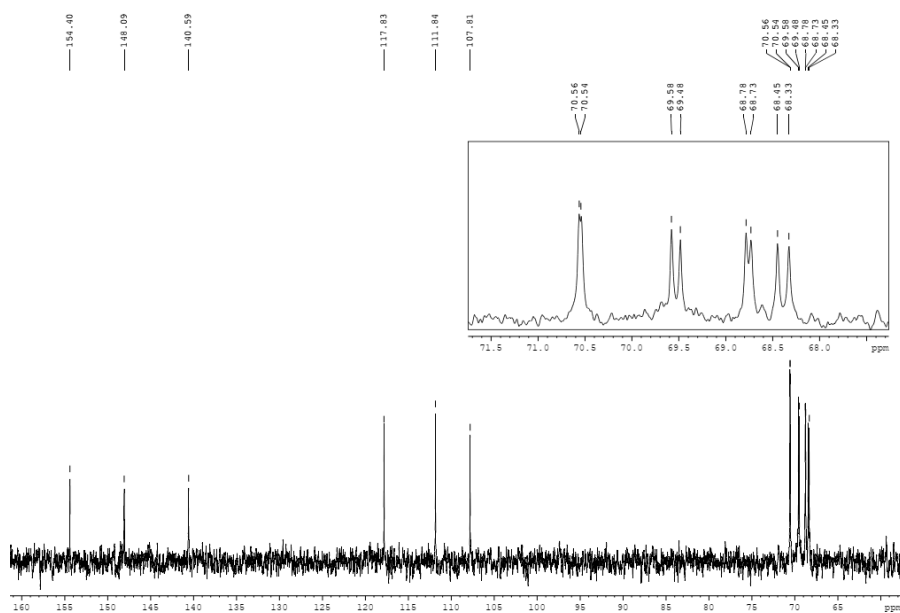
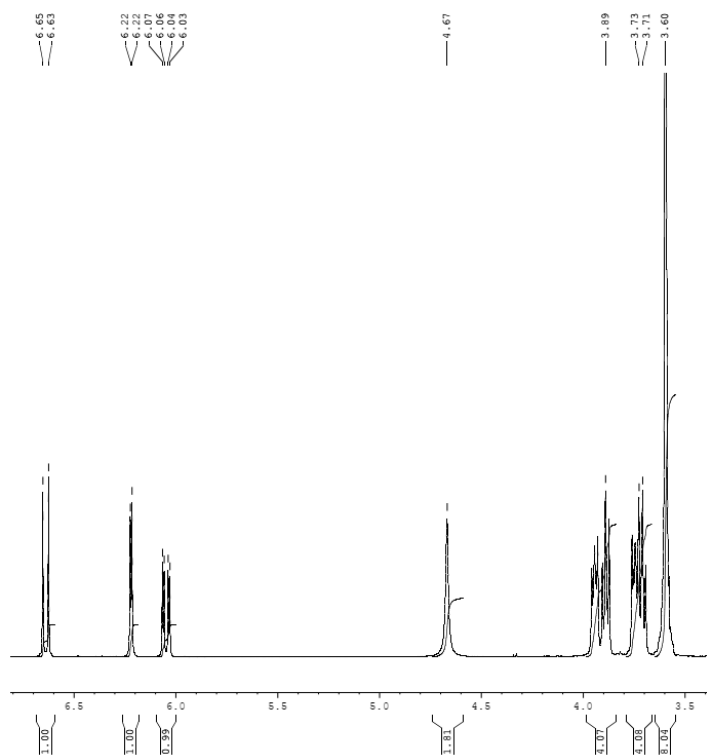
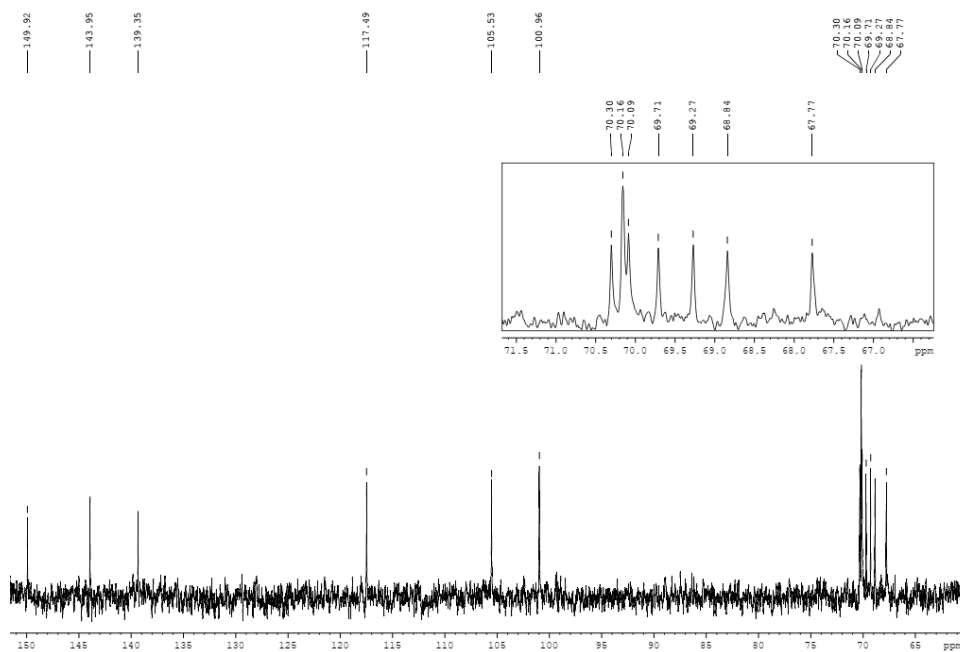


Рисунок 2.12 – Спектр ¹³C ЯМР 4-нитроБ15К5

Рисунок 2.13 – Спектр ¹H ЯМР 4-аминоБ15К5Рисунок 2.14 – Спектр ¹³C ЯМР 4-аминоБ15К5

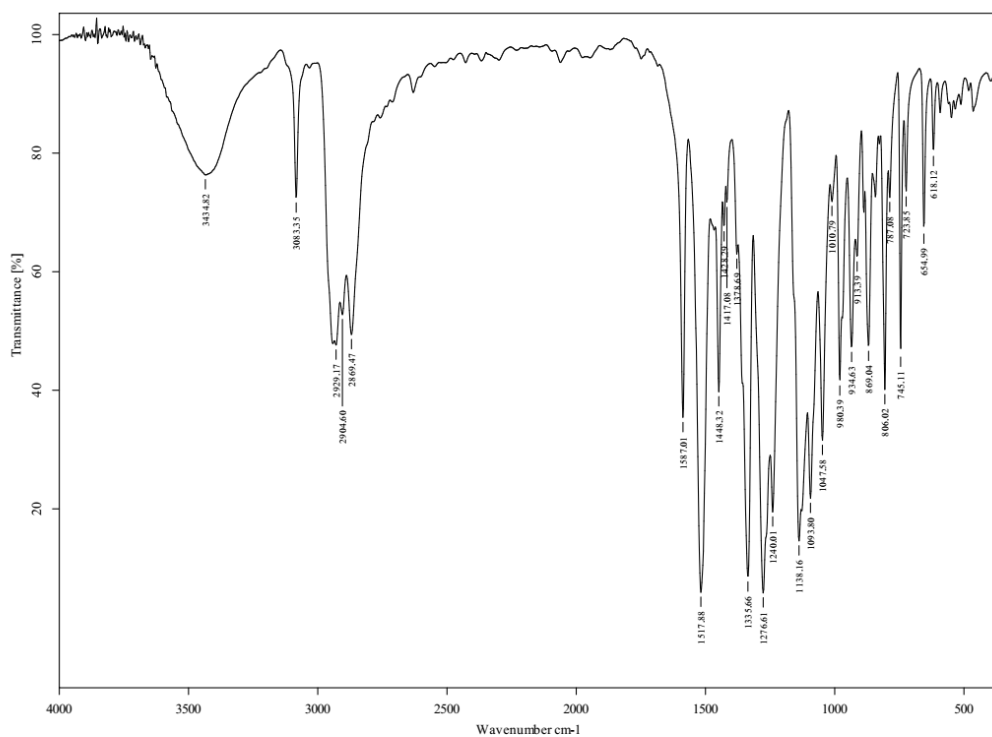


Рисунок 2.15 – ИК-спектр 4-нитроБ15К5

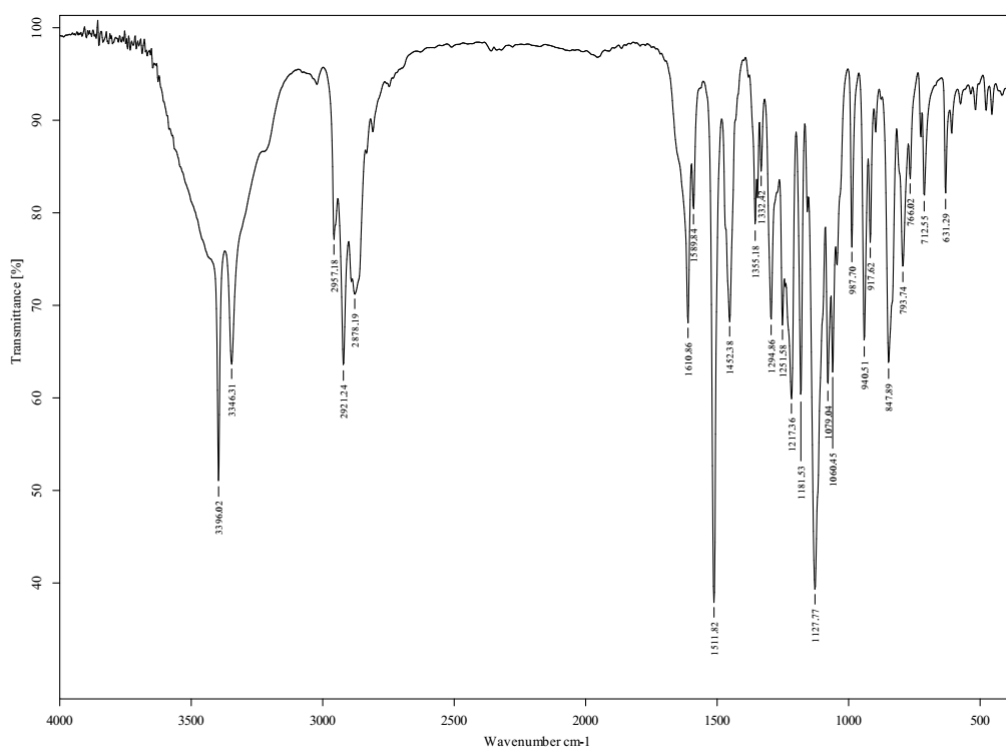


Рисунок 2.16 – ИК-спектр 4-аминоБ15К5

Таким образом, в главе 2 исследовано влияние параметров технологического режима на конверсию сырья, селективность и выход бензокраун-эфиров.

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 химическим 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.

Для Б18К6 конверсию исходных ПК и ДХПЭГ 90,0-92,0% удалось достичь за 12 ч проведения процесса. Выход Б18К6 после выделения составил – 61,0%. Однако, селективность по Б18К6 оказалась ниже, чем в случае Б15К5 на 10 %, что связано меньшей реакционной способностью ДХПЭГ в процессе получения Б18К6.

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 краун-эфиров изучено взаимодействие аминопроизводных краун-эфиров с альдегидами при различных условиях реакции конденсации. В качестве исходных объектов для синтеза выбраны первичные амины, производные краун-эфиров: бензо-15-краун-5, бензо-18-краун-6, а также ароматические и гетероароматические альдегиды: бензальдегид, 4-метоксибензальдегид, 4-пиридинкарбоксальдегид, 3-пиридинкарбоксальдегид, 5-нитро-2-фуранакролеин, 4-бифенилкарбоксиальдегид. Выбор альдегидов обусловлен тем, что соединения с данными функциональными группами часто проявляют биохимические и хемосенсорные свойства.

Синтез новых азометиновых производных бензокраун-эфиров осуществлен методом двухкомпонентной конденсации в соотношении исходных реагентов 1:1 (Схема 3.1).

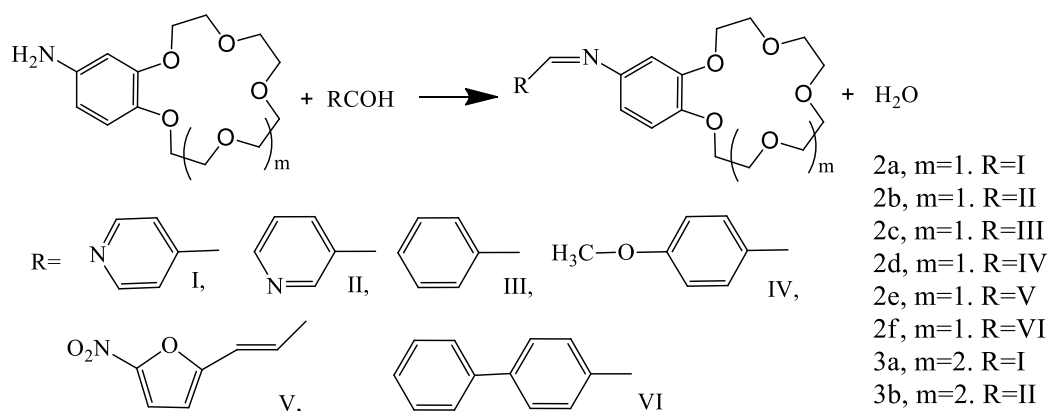


Схема 3.1

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 ppm, $\text{CH}_{\text{аром}}$ - в диапазоне 7.0-7.8, и ^1H сигналы на 8.72-8.74 ppm принадлежат протону $\text{HC}=\text{N}$ группировки Шиффа и двум протонам $\text{HC}=\text{N}$ пиридинового фрагмента (Рисунок 3.1).

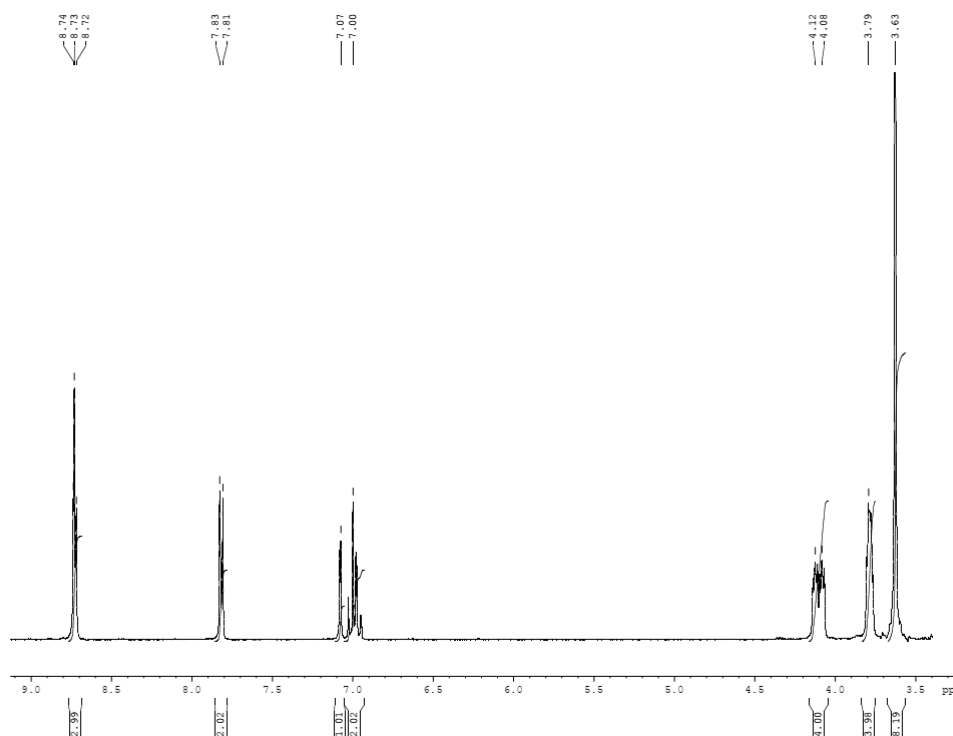


Рисунок 3.1 – Данные ^1H ЯМР для 4-(Б15К5)-4-пиридинкарбоксальдимина **2a**

Впервые получены кристаллы некоторых оснований Шиффа - **2d** и **2e** 4-(бензо-15-краун-5)-4-метоксибензальдимина, 4-(бензо-15-краун-5)-5-нитро-2-фуранакролеинимина (Рисунок 3.2). Полные таблицы координат атомов, длин связей, валентных углов и анизотропных тепловых параметров депонированы в

Кембриджском банке структурных данных под номерами 2340985 и 2340986 соответственно.

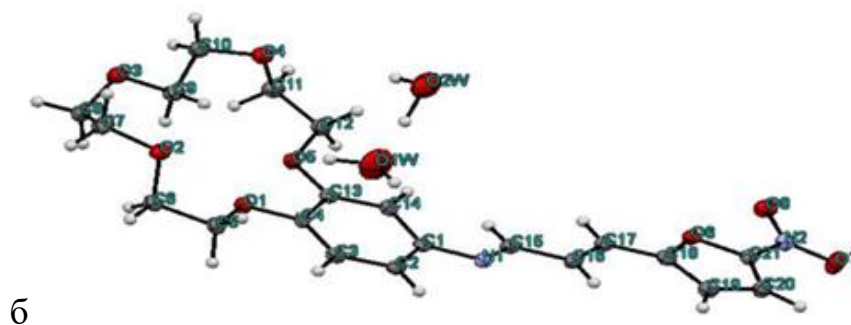
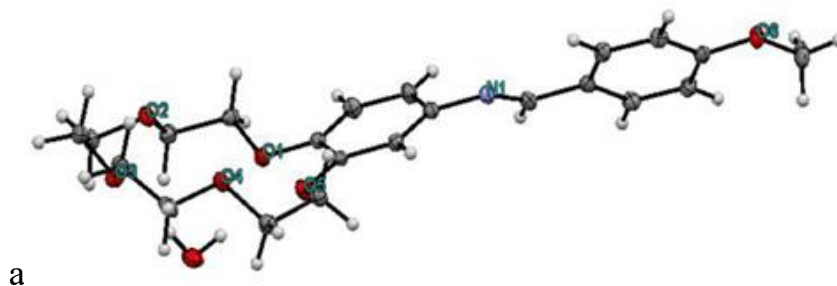


Рисунок 3.2 – Особенности строения 4-(Б15К5)-4-метоксибензальдимина (а), 4-(Б15К5) - 5-нитро-2-фуранакролеинимина (б),

В ИК-спектрах азометинов ряда краун-эфиров наблюдается полоса поглощения, отвечающая колебаниям связей С-Н в краун-эфирном фрагменте $2970\text{--}2820\text{ см}^{-1}$ и С-О-С $1170\text{--}1030\text{ см}^{-1}$. Полоса поглощения $1630\text{--}1590\text{ см}^{-1}$, отвечает валентным колебаниям связи С=N. Для примера приведен спектр 2а (Рисунок 3.3).

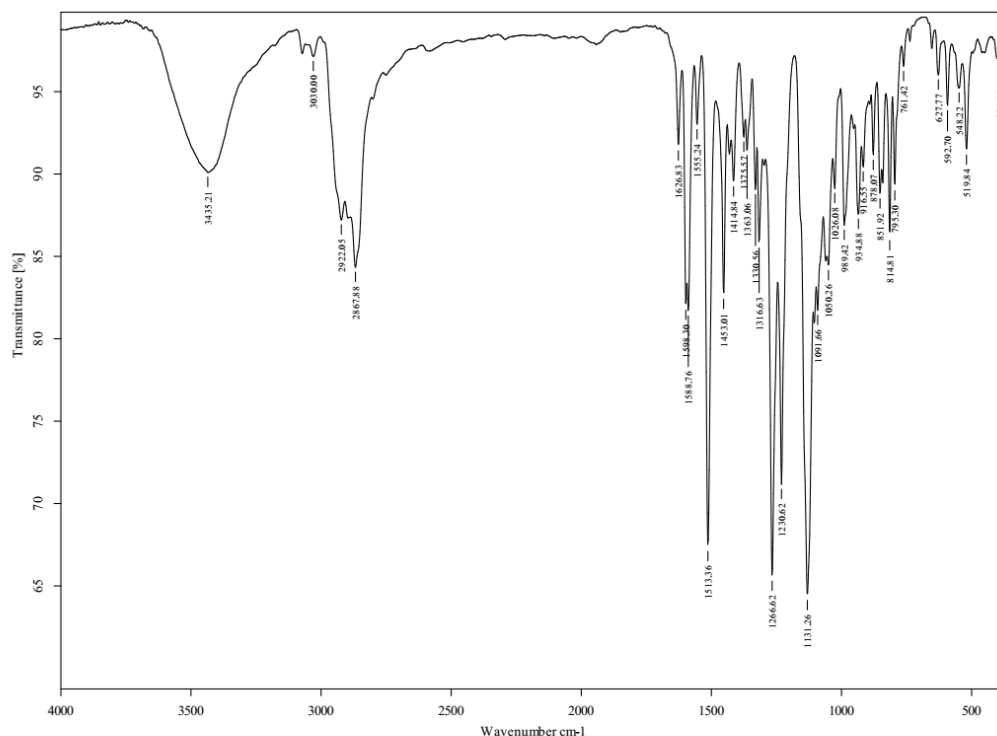


Рисунок 3.3 – ИК-спектр 4-(Б15К5)-4-пиридинкарбоксальдимины

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 представлены на рисунке 3.4.

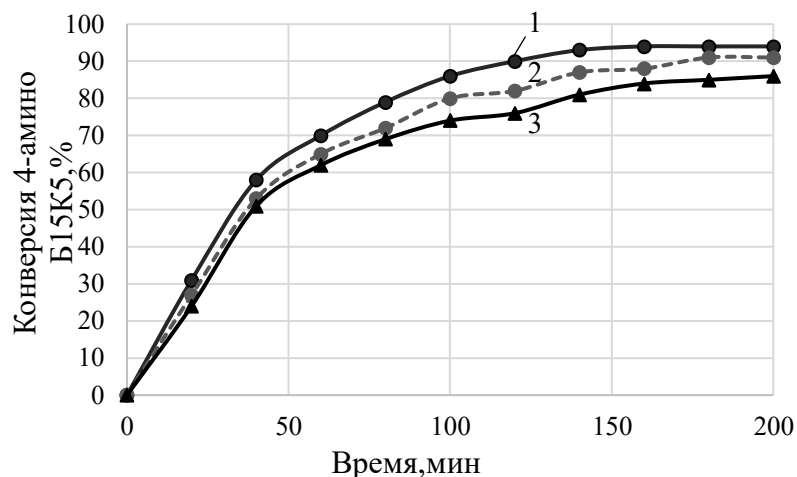


Рисунок 3.4 – Зависимость конверсии 4-аминоБ15К5 от времени проведения процесса в разных растворителях:

1-метанол, 2-этанол, 3-пропанол-2. Условия проведения процесса: мольное соотношение 4-аминоБ15К5:4-пиридинкарбоксальдегид – 1:1, температура – 40 °С

Как видно из полученных данных, при проведении реакции конденсации 4-аминоБ15К5 с 4-пиридинкарбоксальдегидом в метаноле при температуре 40 °С и мольном соотношении 4-аминоБ15К5:4-пиридинкарбоксальдегид – 1:1 конверсия 4-аминоБ15К5 за 2,5-3 часа достигает 95,1%. В этой связи дальнейшие исследования проводились в среде метанола.

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 часа 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-пиридинкарбоксальдимида, которое необходимо для достижения максимальной конверсии 95% составило 2,5-3 ч (Рисунок 3.5).

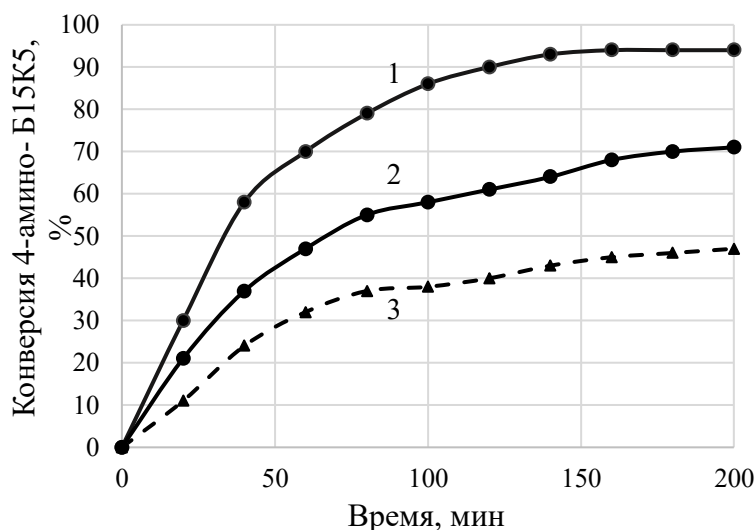


Рисунок 3.5 – Зависимость конверсии 4-аминоБ15К5 от времени проведения процесса при разных температурах. Условия проведения процесса: мольное соотношение 4-аминоБ15К5: 4-пиридинкарбоксальдегид = 1:1, растворитель-метанол, 1 - 40 °С, 2 - 30 °С, 3 - 24 °С.

Характер зависимостей конверсии 4-аминоБ15К5 от времени реакции при синтезе оснований Шиффа **2b-f**, **3a-b** идентичен зависимости, полученной для **2a**. Выход целевых продуктов (технологический) 88,0-93,9% при конверсии 4-аминоБ15К5 после 2,5 - 3 ч синтеза для соединений **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 3.6.

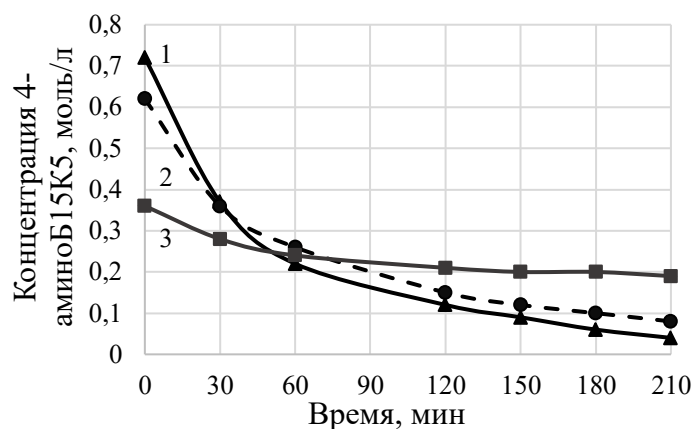


Рисунок 3.6 – Зависимость концентрации 4-аминоБ15К5 от времени при различной начальной концентрации 4-аминоБ15К5: **1** – 0,72 моль/л; **2** – 0,62 моль/л; **3** – 0,32 моль/л. *Условия проведения процесса:* мольное соотношение 4-аминоБ15К5:4-пиридинкарбоксальдегид – 1:1, температура – 40 °С

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-аминобензо-4-пиридинкарбоксальдимина.

Осуществлены традиционные методы синтеза оснований Шиффа с азеотропной отгонкой воды (с применением насадки Дина-Старка) или с применением осушителя сульфата магния.

Из таблицы 3.1 видно, что, используя насадку Дина-Старка, можно незначительно повлиять на выход оснований Шиффа.

Таблица 3.1 - Выход оснований Шиффа в зависимости от условий синтеза.

Продукт	Выход продукта при различных условиях синтеза, %		
	В метаноле при 40°C	В смеси этанол-бензол с отгонкой воды	В этаноле в присутствии сульфата магния при 40°C
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

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.

Ввиду различной растворимости азометинов в метаноле применяли следующие методы их выделения и очистки из реакционной массы: 1) высаживание этилацетатом, 2) фильтрация осадка, 3) упаривание растворителя (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Условия выделения и технологические выходы синтезированных азометинов.

Соединение	КЭ: альдегид	Метод выделения	Метод очистки	Выход, %
2a	1:1	Фильтрация осадка	Перекристаллизация из пропанола-2	93,0
2b	1:1	Упаривание, фильтрация		90,3
2c	1:1	Фильтрация осадка	Перекристаллизация из бутанола-1	93,9
2d	1:1			91,1
2e	1:1		Перекристаллизация из пропанола-2	88,0
2f	1:1			89,5
3a	1:1			92,2
3b	1:1			93,8

Таким образом, при проведении процесса в оптимальном режиме: 40°C, соотношение аминокраун-эфир:альдегид=1:1, метанол, без применения дополнительных методов отвода воды в течение 2,5-3 ч, достигнуты технологические выходы 88,0-93,9% (химические выходы 88,9-94,5%) при конверсии аминокраун-эфира 90,0-95,1%. При этом после очистки азометиновых производных методом перекристаллизации из пропанола-2 получены продукты с чистотой не менее 98%(масс.).

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

Для получения информации об особенностях протекания процесса синтеза 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины 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-пиридин карбоксальдимины 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 3.7.

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 3.2):

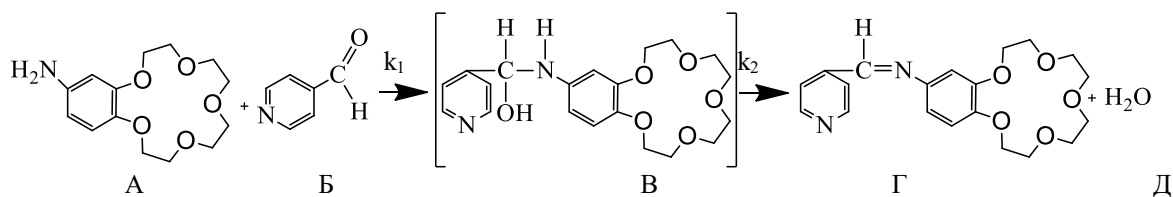


Схема 3.2

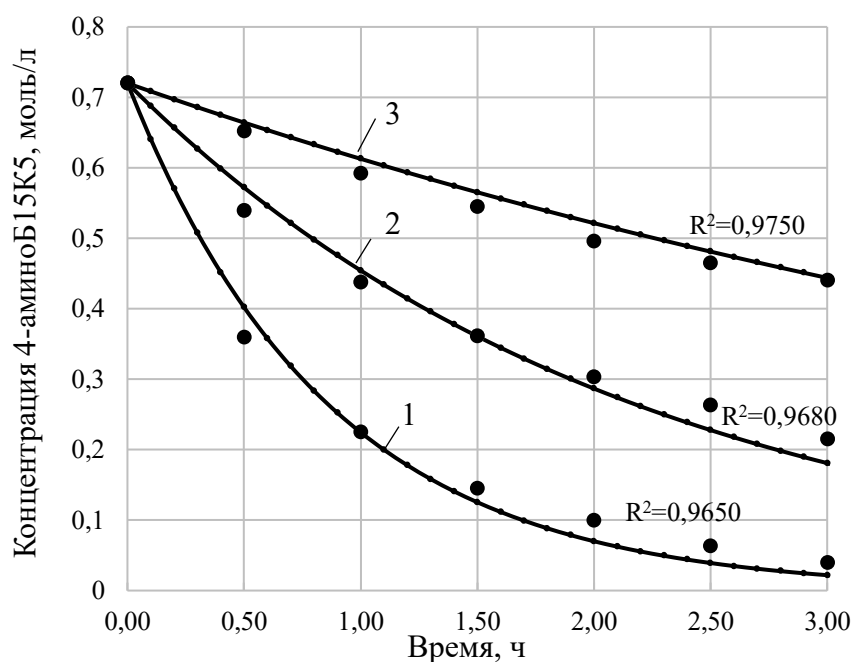


Рисунок 3.7 – Экспериментальные (•) и расчетные (—) кинетические кривые для концентрации исходного 4-аминоБ15К5 от времени при следующих температурах 1- 40°C, 2- 30°C, 3- 24°C.

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

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

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 $C_A(\tau)$ (рисунок 7) 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 линеаризировано на

графике в координатах $[\ln(C_{A0}/C_A), \tau]$, а константу скорости процесса рассчитывали как тангенс угла наклона прямых к оси времени $\text{tg } \alpha = k_2$ (Рисунок 3.8).

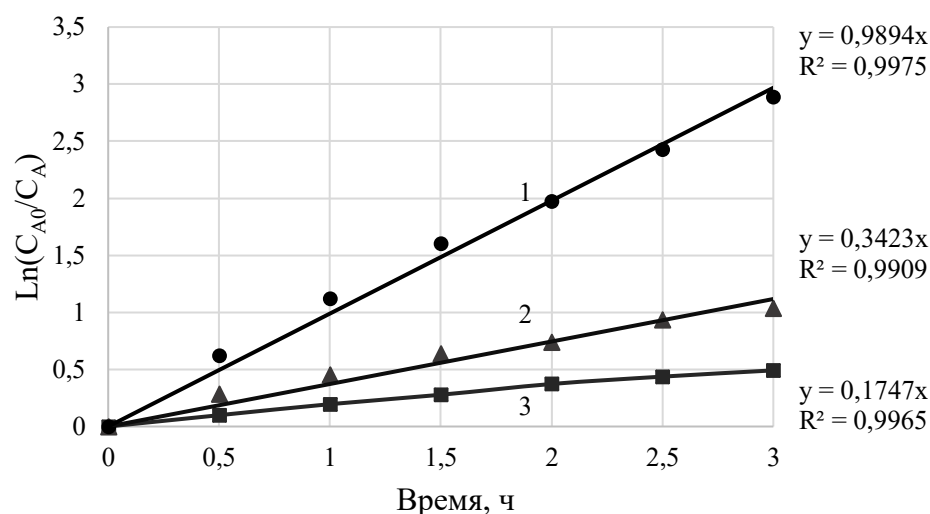


Рисунок 3.8 – Зависимости $\ln(C_0/C)$ от времени реакции при различных температурах: **1** - 40°C, **2** - 30°C, **3** - 24°C.

Полученные графическим методом значения констант скоростей процесса получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – 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 3.3.

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-пиридинкарбоксальдимины, как и ожидалось, протекает через стадию образования интермедиата В и лимитируется скоростью его разложения в целевой продукт.

Установлено, что реакцию необходимо проводить при температуре не более 40 °С в течение 2,5-3 часов, при мольном соотношении реагентов 1:1. Для этих условий химический выход целевого продукта **2a** 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 3.3).

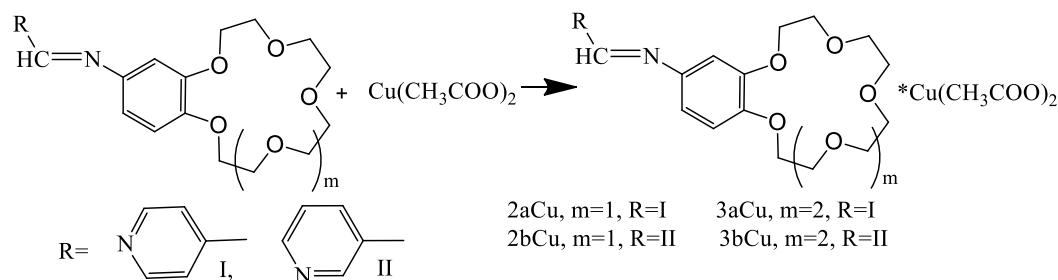


Схема 3.3

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

Вещества были охарактеризованы методами элементного анализа и ИК-спектроскопии в дальней и ближней области длин волн. ЯМР спектры комплексов имеют уширенные сигналы вследствие парамагнитных примесей меди (II). Малоинтенсивные полосы в ИК спектре в районе 3000 см⁻¹ относятся к валентным колебаниям ν(CН) бензольных колец. Для рассмотрения изменений в ИК-спектрах некоординированных азометинов и при их комплексообразовании с катионами меди (II), необходимо рассмотреть полосы поглощения в средней области ИК-спектров (1600 –1400 см⁻¹), характерные для пиридинового и азометинового фрагмента, входящих в состав соединений. Валентным колебаниям группы С=N соответствует полоса с максимумом 1626 см⁻¹. В ИК-спектре азометина **2a** характерным является частота валентных колебаний азометинового фрагмента 1626 см⁻¹, что хорошо согласуется с литературными данными. Сдвига полос азометинового фрагмента не наблюдается при комплексообразовании, чего нельзя сказать о полосах пиридинового фрагмента, при координации лиганда полосы смещаются в низкочастотную область спектров с разницей частот до 30 см⁻¹, что указывает на координацию меди (II).

На спектре присутствуют валентные $\text{Cu-N} = 252 \text{ см}^{-1}$, $\text{Cu-O-Cu} = 234 \text{ см}^{-1}$. Можно заключить, что медь координирована с азотом пиридинового фрагмента. Максимумы основных полос поглощения в ИК-спектрах приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. Максимумы основных полос поглощения азометина 2a и его медного комплекса 2aCu в ИК-спектрах, см^{-1}

Отнесение полос	2a	2aCu
$\nu (\text{CH})$	2868 2922 3030 3067	2869–2930 уш. ср
$\nu (\text{HC}=\text{N})$	1626	1626
$\nu (\text{C}=\text{N}) \text{ Py}$	1598 1588 1453	1578 1569 1426
$\nu (\text{CH}_2)$	1453 1414	1432 1418
$\nu (\text{C-H}_{\text{аром}})$	1266	1276
$\nu (\text{C-O})$	1131	1142
$\nu (\text{Cu} - \text{N})$	-	252

Комплекс 2aCu и соответствующий лиганд 2a также исследовали методом рентгено-фазового анализа (Рисунок 3.9).

Также были получены данные ICP-MS, содержание меди составило 11,3%, что согласуется с расчетными 11,2%.

На дифрактограмме образца медного комплекса азометинового производного 2a наблюдаются рефлексы новой фазы (фаз). Рефлексы от лиганда 2a отсутствуют.

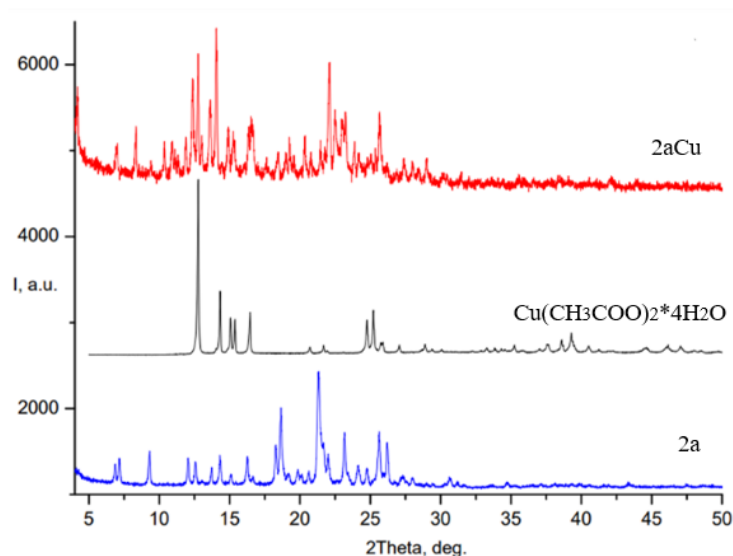


Рисунок 3.9 – Рентгеновские дифрактограммы медного комплекса 4-(бензо-15-крауна-5)-4-пиридинкарбоксальдимида **2aCu**, тетрагидрата ацетата меди (II) и 4-абензо-15-крауна-5)-4-пиридинкарбоксальдимида **2a**

Ввиду аморфности образца идентификация состава комплексов посредством рентгеноструктурного анализа невозможна. Негативное влияние на расшифровку ЯМР-спектров оказывало экранирование сигналов иона-комплексобразователя. Прогнозирование геометрии синтезированных соединений и оценку принципиальной возможности формирования медных комплексов азометиновых производных краун-эфиров осуществляли с применением методов квантовой химии, используя программное обеспечение Priroda.

Итак, эксперименты по росту кристаллов соединений **2** и **2a** не увенчались успехом, что довольно часто явление для подобных структур [149-152]. Анализ литературных источников, в которых описаны исследования строения подобных по структуре комплексов с карбоксилатами меди(II) [153-157] показал вероятность образования комплекса с одним или двумя лигандами состава $L_{\{1|2\}}[Cu_2(\mu-AcO)_4]$, где L — краунэфирный лиганд, апикально координированный на димерном медном ядре, связанном четырьмя ацетатными мостиками.

На первом этапе оценивали сравнительную термодинамическую стабильность структур с разной координацией краунэфирного лиганда на атоме меди относительно суммарной свободной энергии 4-(бензо-15-краун-5)-4-

пиридинкарбоксальдимины (**2**) и мономерного ацетата меди(II) $\text{Cu}(\text{AcO})_2$. Расчет проведен методом DFT в программе Priroda 20 [158] с обменно-корреляционным функционалом PBE и базисом 3z. Оптимизацию геометрии на примере 4 – (бензо-15 - краун-5) - 4 -пиридинкарбоксальдимины (**2**) проводили без ограничения на симметрию молекулы (Рисунок 3.10).

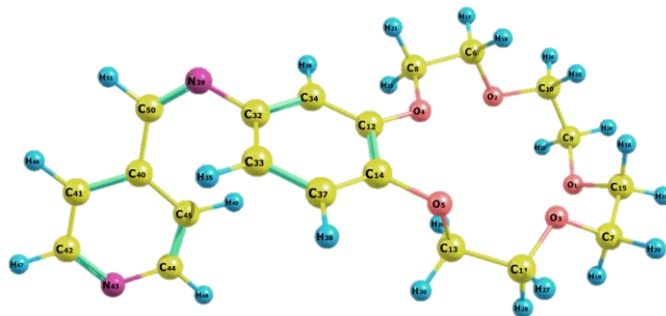


Рисунок 3.10 – Молекулярная структура 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины (**2a**).

Тип найденных стационарных точек и термодинамические параметры были определены на основе аналитически рассчитанных вторых производных энергии и колебательных частот.

Рассмотрены две структуры комплекса с мономерным ацетатом меди (II) вариант v1 (Рисунок 3.11 а) и вариант v2 (Рисунок 3.11 б). Следует отметить, что в основном состоянии этот комплекс парамагнитный (дублетный) в силу d^9 -конфигурации меди (II).

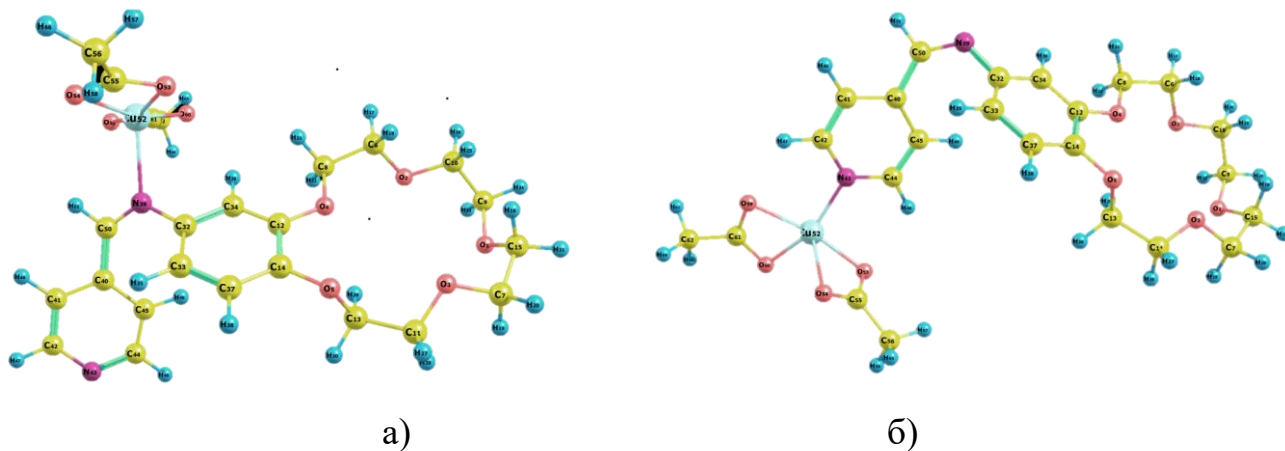


Рисунок 3.11 – Молекулярная структура а) **2a_v1**, б) **2a_v2**

Результаты расчета приведены в таблице 3.5, где E – энергия молекулы, E_0 – энергия с поправкой на нулевые колебания; $\Delta H_0 = (E_0^{B-Ba} - E_0^{sum}) \cdot 627,5$ [ккал/моль]; $\Delta H_{298} = (H^{B-Ba} - H^{sum}) + \Delta H_0$; $\Delta G_{298} = (G^{B-Ba} - G^{sum}) + \Delta H_0$.

Таблица 3.5 – Относительная устойчивость позиционных изомеров **2a**.

Соединение	E	E ₀	H	G	S	ΔE	ΔH ₀	ΔH ₂₉₈	ΔG ₂₉₈	ΔS ₂₉₈
	a.u.		kcal·mol ⁻¹			kcal·mol ⁻¹				cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹
Cu(AcO) ₂	-2097,03	-2096,94	69,9	36,8	111,0					
2b_v1	-4194,10	-4193,90	141,2	89,8	172,3	-18,7	-17,0	-15,6	-0,8	-49,7
2b_v2	-4194,11	-4193,91	141,3	90,4	170,5	-21,7	-19,9	-18,4	-3,0	-51,6

Сравнение изменения энергии двух структур (Таблица 3.5) комплекса с мономерным ацетатом меди(II) относительно изолированных веществ указывает на предпочтительность структуры **2a_v2**, где основание Шиффа **2** координировано на меди атомом азота пиридинового фрагмента. При последующем сравнении значений изменения энтальпии и свободной энергии Гиббса для комплексов с разным типом координации лигандов можно предположить, что наиболее вероятным является высокоспиновый комплекс **2a_v2** с димерными ацетатом.

Таким образом, в главе 3 разработана эффективная технология получения азометиновых производных бензокраун-эфиров. Установлены оптимальные условия: температурный интервал 40°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: технологические выходы полученных азометиновых производных 88,0-93,9%, конверсии аминокраун-эфиров – 90,0-95,1%, чистота продуктов - не менее 98% (масс.).

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: $r = 60,57 \cdot 10^{12} \cdot e^{-82610/RT} \cdot C_A$.

ГЛАВА 4. ПОИСК ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ

4.1 Изучение комплексообразующих свойств с катионами металлов

Исследована способность полученных краунсодержащих азометинов к изменению спектральных характеристик при комплексообразовании с ионами металлов, а также при растворении в органических растворителях различной природы, с целью определения возможности применения в качестве хемосенсоров на катионы металлов.

Определение возможности возникновения сольватохромных свойств проводили в трех растворителях: ацетонитриле, метаноле и хлороформе. Растворы полученных оснований Шиффа в ацетонитриле и метаноле имеют желтоватый оттенок, максимумы их поглощения находятся в УФ-области, за исключением соединения 2e, ярко-оранжевый раствор которого имеет максимум поглощения (Таблица 4.1) в видимой области спектра. При растворении в хлороформе растворы приобретают иную окраску: 2c и 2f становятся зеленого, а 2d, 2a, 2b – оранжево-желтого цвета.

Таблица 4.1 – Значения максимумов полос поглощения азометинов в различных растворителях

Растворитель	λ_{max} 2a	λ_{max} 2b	λ_{max} 2c	λ_{max} 2d	λ_{max} 2e	λ_{max} 2f
Хлороформ	403	403	695	405	418	693
Метанол	360	361	340	336	407	348
Ацетонитрил	355	360	348	338	412	381

Полученные имины претерпевают превращения при растворении в неполярных растворителях и полярных протонных растворителях, что доказывают приведенные ниже спектры поглощения (Рисунок 4.1).

Максимум поглощения для 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдегида (**2a**) в хлороформе обнаружен при 405 нм, в то время как максимумы поглощения в метаноле и ацетонитриле незначительно смещены относительно друг друга.

При переходе от менее полярного хлороформа (диэлектрическая проницаемость 4,81) к более полярным метанолу и ацетонитрилу (диэлектрическая проницаемость 37,92 и 36,64 соответственно) наблюдается гипсохромный сдвиг максимума полос поглощения.

Взаимодействие краун-содержащих иминов **2a**, **2b** с ионами металлов сопровождается как изменением окраски растворов, так и существенными изменениями в их спектрах поглощения.

Исследованы спектрофотометрические характеристики процессов комплексообразования со следующими катионами переходных металлов: Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ni^{2+} . При добавлении к метанольному раствору ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) соединений **2a**, **2b** наблюдается изменение окраски растворов с прозрачного с желтоватым оттенком к сиреневому (для **2a**), фиолетовому (для **2b**) - на спектре поглощения наблюдается появление полосы поглощения с максимумами 581, 585 нм соответственно (Таблица 4.2). При взаимодействии с катионами меди остальных соединений изменений в спектрах поглощения не происходит.

Таблица 4.2 – Значения максимумов полос поглощения азометинов и их комплексов с катионами меди.

Соединение	$\lambda_{\text{max}} 1$, нм	$\lambda_{\text{max}} 2$, нм
2a	257,0	360,0
2a * Cu^{2+}	272,0	581,0
2b	284,0	361,0
2b * Cu^{2+}	275,0	585,0

Приведенные ниже спектры поглощения иллюстрируют наблюдаемый батохромный сдвиг на примере 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдегида **2a** (Рисунок 4.1).

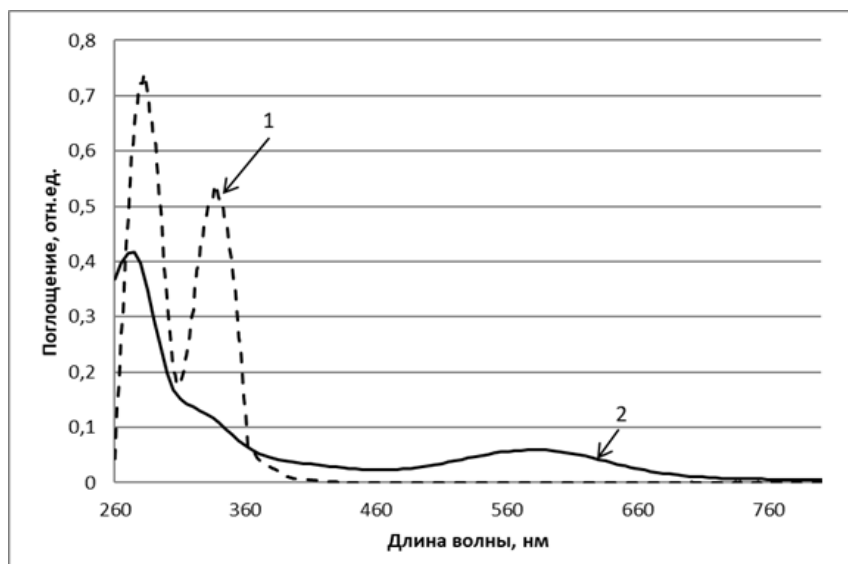


Рисунок 4.1 – Спектры поглощения растворов 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдегида (**2a**) и при комплексообразовании с катионом меди.

Несколько иначе происходит взаимодействие исследуемых соединений с ионами цинка, кобальта, железа и никеля. Так, при добавлении эквимольных количеств растворенного в метаноле хлорида цинка, железа, кобальта, никеля к растворам синтезированных азометинов изменений окраски растворов не наблюдалось. Максимумы полос поглощения смещались незначительно - в пределах 1-5 нм (Таблица 4.3). Исключение составляют спектральные характеристики растворов при комплексообразовании с железом 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдегида, разница смещения максимумов длин волн поглощения до и после комплексообразования составила 16 нм.

Таблица 4.3 – Величины смещения максимумов полос поглощения при добавлении растворов солей цинка, железа, кобальта и никеля к растворам краун-содержащих азометинов.

Соединение	λ_{max} , нм	$\Delta\lambda$ Zn, нм	$\Delta\lambda$ Fe, нм	$\Delta\lambda$ Co, нм	$\Delta\lambda$ Ni, нм
2a	360,0	-3,0	-5,0	0	0
2b	361,0	-4,0	-5,0	0	0
2c	340,0	1,0	-5,0	1,0	1,0
2d	336,0	4,0	-16,0	1,0	1,0
2e	407,0	-4,0	-7,0	-3,0	-2,0
2f	348,0	-3,0	-2,0	-1,0	-3,0

Таким образом, с применением метода спектрофотометрии получены новые данные о взаимодействии лигандов с катионами переходных металлов Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ni^{3+} .

Установлено, что при добавлении к растворам соединений **2a** и **2b**, раствора, содержащего катионы Cu^{2+} наблюдается, так называемый «naked-eye» эффект, визуальное изменение окраски раствора азометина. На основании полученных данных по другим катионам можно предположить, что нахождение в анализируемом растворе катионов Zn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ni^{2+} не будет мешать точному детектированию катионов меди, и, следовательно, полученные соединения **2a**, **2b** могут успешно применяться в качестве селективных сенсоров на катионы меди.

Вследствие обнаружения комплексообразования в растворах с катионами меди логично возник интерес к выделению этого комплекса не в растворе, а в виде индивидуального вещества. Комплексы азометиновых производных КЭ с Cu были выделены впервые, охарактеризованы и проанализированы на биологическую активность.

4.2 Изучение токсичности и биологической активности полученных соединений

4.2.1 Токсичность синтезированных соединений

Для синтезированных соединений были получены статистические данные о токсичности *in silico* с целью исключения потенциально токсичных веществ как неперспективных объектов экспериментального фармакологического скрининга.

Помимо оснований Шиффа, производных краун-эфиров по аналогичной методике были получены производные анилина [*N*-(пиридин-4-илметиленамино) анилин, *N*-(пиридин-3-илметиленамино) анилин] (4a,4b). Исследования производных анилина, не содержащих в своей структуре краун-кольца, позволили нам оценить влияние этого структурного элемента свойства соединений в целом.

Оценка полученных соединений на токсичность проведена с помощью технологии компьютерного моделирования с применением программного сервиса GUSAR [159-162] (Таблица 4.4).

Компьютерный прогноз острой токсичности производных краун-эфиров и их комплексов осуществлен по структурной формуле соединений. Так, для тестируемых производных оснований Шиффа и их комплексов с ацетатом меди средняя летальная доза LD₅₀ составляет при введении: внутривенно - от 790,0 до 2479,0 мг/кг, внутривенно - от 124,6 до 159,2 мг/кг, перорально - от 1393,0 до 2167,0 мг/кг и подкожно - от 401,5 до 871,4 мг/кг.

Все соединения относятся к малотоксичным и практически нетоксичным веществам, что соответствует 4 и 5 классу токсичности по классификации К.К. Сидорова и по классификации ОЭСД. Сравнивая полученные данные *in silico* относительно известного противоопухолевого агента цисплатина, можно заключить, что токсичность полученных медных комплексов в разы меньше. Согласно классификации К.К. Сидорова цисплатин соответствует 3 классу

опасности, медные же комплексы - к 4 и 5 классу. Таким образом, полученные предварительные данные об острой токсичности при разных путях введения новых производных краун-эфиров и их медных комплексов могут служить ориентиром при планировании дальнейших экспериментальных исследований фармакологически перспективных соединений в системах *in vitro* и *in vivo*.

Таблица 4.4 – Прогноз острой токсичности полученных в работе соединений в программе GUSAR.

Соединение	Rat IP LD50 (mg/kg) внутрибрюшинно	Rat IV LD50 (mg/kg) внутривенно	Rat Oral LD50 (mg/kg) перорально	Rat SC LD50 (mg/kg) подкожно	Класс опасности по К.К. Сидорову
2	2419,000	115,400	1606,000	881,400	Non 444
2b	1336,000	135,800	1729,000	637,500	Non toxic 4 4 4
2a	959,400	138,300	1709,000	580,700	5 4 4 4
2bCu	846,700	126,400	2115,000	401,500	5454
2aCu	847,300	124,600	2139,000	445,000	5 4 5 4
3b	2479,000	145,400	1706,000	871,400	Non 444
3a	1324,000	158,600	1874,000	843,200	Non 444
3bCu	2330,000	135,400	2061,000	473,400	Non 454
3aCu	1926,000	126,800	2306,000	526,200	Non 454
4a	327,300	85,140	900,300	458,700	4 4 4 4
4b	276,700	92,470	649,600	393,800	4 4 4 4
4aCu	327,300	85,140	900,300	458,700	4 4 4 4
4bCu	276,700	92,470	649,600	393,800	4 4 4 4
Цисплатин	134,700	90,190	187,600	53,970	3333

4.2.2 Биологическая активность полученных соединений *in vitro*

В настоящей работе для синтезированных соединений была изучена противоопухолевая активность (Таблица 4.5) на клеточных линиях (карцинома толстой кишки НСТ-116; карцинома простаты РС-3; карцинома легкого А549;

аденокарцинома молочной железы MCF-7; Т-клеточный лимфобластный лейкоз Jurkat) С целью оценки противоопухолевой активности полученных соединений использовали МТТ-тест [163].

Определяли процент ингибирования роста клеток (И, %) по формуле:

$$И = (1 - (O_o / O_k)) \cdot 100\%, \quad (4.1),$$

где O_k -оптическая плотность в контрольных лунках, O_o -оптическая плотность в опытных лунках.

Таблица 4.5 – Ингибирование роста клеток синтезированных соединений при концентрации 100 мкМ/л.

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий, %				
	PC-3	MCF-7	A549	HCT-116	Jurkat
1	25	36	47	46	40
2	8	16	14	39	44
3	11	5	12	9	23
2a	54	51	57	47	51
2aCu	50	65	54	15	60
2b	20	-2	9	-2	19
2bCu	46	53	53	12	35
3a	1	1	8	10	58
3aCu	68	80	65	26	89
3b	17	2	11	4	24
3bCu	77	85	84	77	86
4a	17	18	25	7	58
4aCu	71	77	73	29	87
4b	8	17	17	13	24
4bCu	50	60	62	18	42

Показано, что из исследованных краун-эфиров 6 веществ (**2a**, **3a**, **2aCu**, **3aCu**, **2bCu**, **3bCu**) проявили цитотоксическую активность при подавлении роста клеток более чем на 50%.

Мета- и параположение пиридинового структурного элемента оказывает влияние на активность медных комплексов, однако четкой зависимости не обнаружено. Так, в случае 18-членных циклов большую активность проявляет медный комплекс, полученный из 3-пиридинкарбоксальдегида, в случае 15-членных циклов - медный комплекс, полученный из 4-пиридинкарбоксальдегида.

Необходимо отметить, что синтезированные в работе основания Шиффа, показавшие результат ингибирования роста клеток более 50% рекомендованы для дальнейшего исследования в связи с высоким потенциалом применения.

Исследование антимикробной активности (Таблица 4.6) проводили методом диффузии на МПА (мясопептонном агаре): в лунки размером 8×8 вносили по 50 мкл образца (50 мкг в 1 мл). Образцы растворяли в 1% DMSO.

Таблица 4.6 – Антимикробная активность синтезированных соединений.

№ образца	Штаммы тест-культур			
	<i>Micrococcus luteus</i> +	<i>Staphylococcus aureus</i> +	<i>Escherihia coli</i> -	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
1	12×12	9×9	12×12	0
2	19×19	12×12	14×14	11×11
2a	21×21	18×18	12×12	17×17
Cu(CH ₃ COO) ₂	19×19	18×18	16×16	15×15
2aCu	25×25	24×24	21×21	18×18
3a	12×12	9×9	0	0
4a	12×12	9×9	9×9	0
4aCu	12×12	9×9	0	0
Тетрациклин	30×30	20×20	15×15	15×15
1% DMSO	0	0	0	0

При оценке антибактериальной активности изучаемых соединений, применяли следующие критерии: отсутствие зон задержки роста микроорганизмов вокруг лунки, а также зоны задержки до 10 мм указывает на то, что микроорганизм не чувствителен к внесенному в лунку препарату или концентрации антимикробного вещества; зоны задержки роста диаметром 10-15 мм указывают на малую чувствительность культуры к испытываемой концентрации антимикробного вещества; зоны задержки роста диаметром 15-20 мм расцениваются, как показатель чувствительности микроорганизма к концентрации испытываемого антимикробного вещества; зоны задержки роста, диаметр которых превышает 20 мм, свидетельствует о высокой чувствительности микроорганизмов к испытываемой концентрации антимикробного вещества.

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов измеряли с помощью мерной линейки с погрешностью измерения ±0.1 мм.

Все изученные соединения продемонстрировали наибольшую активность против грамположительных бактерий *Micrococcus luteus* и *Staphylococcus aureus*. Грамотрицательные бактерии не проявляют роста в средах медных комплексов производных краун-эфиров в большей степени, чем в соединениях, не содержащих медь в своем составе. Для производных краун-эфиров зафиксирован спад активность в ряду при повышении молекулярной массы соединений.

Наибольшую активность в отношении всех исследуемых культур проявляет медный комплекс $2aCu$ и лиганд $2a$. Исходный ацетат меди (III) является широко применяемым фунгицидом, однако его медный комплекс проявляет ещё более высокую антибактериальную активность.

Грамположительные бактерии защищены однослойной мембраной, тогда как клеточная стенка грамотрицательных бактерий имеет многослойную структуру, поэтому антибактериальные свойства краун-эфиров в отношении грамположительных бактерий проявились в большей степени. Синтез комплексов меди с лигандами, производными краун-эфиров, позволил получить аддитивный антибактериальный эффект ионов меди в составе комплекса и лигандов-известных ионофоров.

Таким образом, в главе 4 спектрофотометрическими методами анализа подтверждена возможность применения полученных азометинов на основе бензо-15-крауна-5 и 3- и 4- пиридинкарбоксальдегида в качестве хемосенсоров на катионы меди.

Проведен анализ противоопухолевой активности полученных лигандов и комплексов на 5 клеточных линиях опухолей человека. Из исследованных соединений 6 проявили цитотоксическую активность. Выявлено, что исследованные соединения проявляют наибольшую антибактериальную активность против грамположительных бактерий *Micrococcus luteus* и *Staphylococcus aureus*. Выявленные антибактериальные и противоопухолевые свойства полученных соединений могут послужить основой для прогнозирования свойств родственных соединений и дальнейшего синтеза структурных аналогов с более выраженными свойствами.

ГЛАВА 5. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ 4-(БЕНЗО-15-КРАУН-5)-4- ПИРИДИНКАРБОКСАЛЬДИМИНА

На основе проведенных исследований в лабораторных условиях нами была реализована химическая схема 5.1 и технология получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина, которая включает в себя четыре основные технологические стадии – получение Б15К5; синтез 4-нитроБ15К5; синтез 4-аминоБ15К5 и четвертая стадия – получение азометиновых производных Б15К5. Каждая из этих технологических стадий в свою очередь состоит из узлов синтеза и выделения.

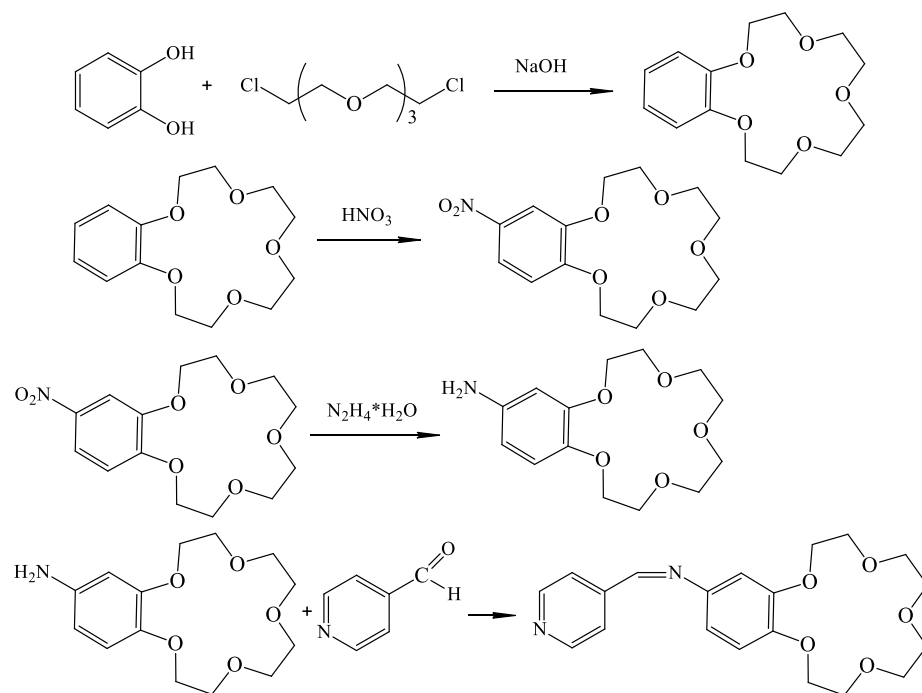


Схема 5.1

Для каждого узла синтеза экспериментально найдены параметры технологического режима, применение которых на лабораторном оборудовании дает возможность получать промежуточные и целевые продукты с высокими безразмерными характеристиками материального баланса (X , S , f).

Значения этих параметров и безразмерные характеристики материального баланса (X , S , f) для узлов синтеза промежуточных и целевого продуктов представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Параметры технологического режима и характеристики материального баланса процесса получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина в узлах синтеза по технологическим 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-пиридин карбоксальдимин	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 большего масштаба нами проведено их масштабирование - переход с лабораторной на универсальную пилотную установку.

Установка разработана и введена в эксплуатацию в рамках Государственного контракта № 16.525.11.5014 «Разработка технологии синтеза дибензо-18-краун-6 - перспективного продукта многофункционального назначения для выделения и разделения металлов в ядерной и горно-химической промышленности» (Рисунок 5.1).

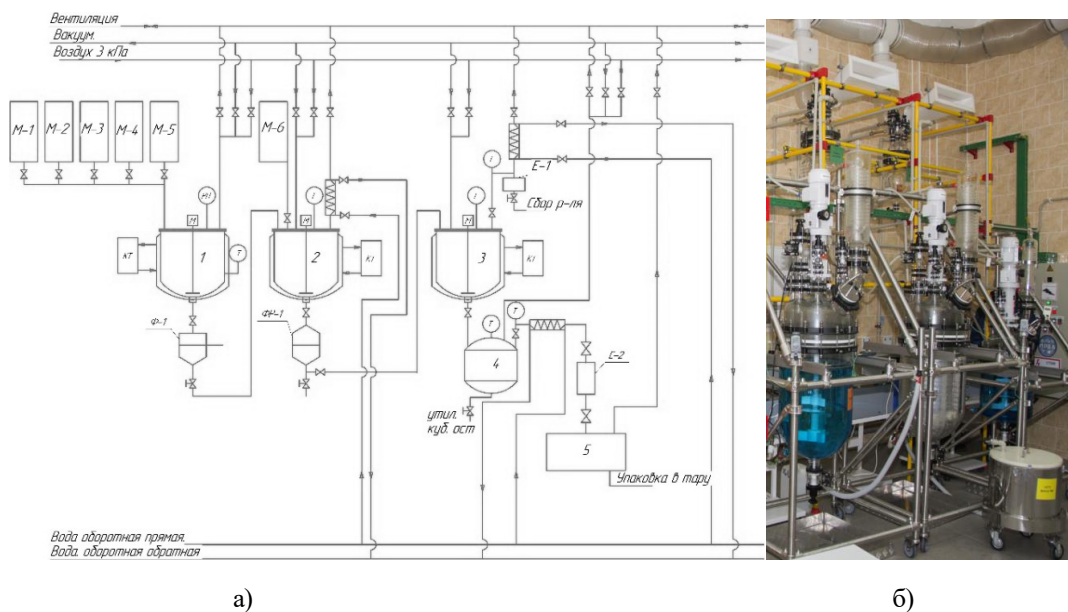


Рисунок 5.1 - Схема универсальной пилотной установки - а) 1, 2 – реакторы, 3 – упариватель, 4 – перегонный аппарат, 5 – сушильный аппарат, Ф – нутч-фильтр, КТ – контроллер температуры, М-1,2,3,4,5,6 – мерная ёмкость, Е-1,2 – ёмкость, РН – рН-

метр, Т – термометр, М – мешалка (приводится в сокращенном виде); б) - фотография пилотной установки.

Масштабный переход процессов получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимины проводился по каждой технологической стадии. В качестве критериев масштабирования использовали конверсию сырья X и селективность по продуктам S (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Масштабные переходы конверсии сырья и селективности по продуктам в реакторе 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 (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Масштабные переходы технологических выходов 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 большего 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-карбоксальдими́на нами был составлен материальный баланс универсальной пилотной установки по стадиям на производительность по целевому продукту – 4,08 кг/опер. Материальный баланс представлен в диссертации.

Таким образом, нами предложена технологическая схема пилотной установки для получения 4-(бензо-15-краун-5)- 4-пиридинкарбоксальдими́на и его прекурсоров, установлены условия работы пилотной установки для синтеза, обеспечивающие производительность 4 кг/опер.

Разработан технологический регламент, который позволяет получать конечный и промежуточные продукты следующего назначения: бензо-15-краун-5 - востребованный экстрагент радиоактивных изотопов, нитро-и аминопроизводные бензо-15-крауна-5 активно используются для иммобилизации поверхностей и создания сорбентов, 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдими́на проявил себя как перспективный хемосенсор на катионы Cu(II) и Li(I), а также как агент, обладающий противоопухолевым и антибактериальным потенциалом.

Выходы продуктов на пилотной установке на каждой стадии ниже, чем в лабораторных условиях, разница составляет 3,2-4,3%, что является достаточно хорошим результатом для масштабирования.

ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

6.1 Реактивы и материалы

При проведении синтезов использовали реагенты: этанол, метанол, изопропанол, н-бутанол, н-гептан, н-гексан, ацетон, ацетонитрил, ДМСО (квалификации х.ч., ЗАО «Экрос»), бензальдегид, 4-метоксибензальдегид, 4-пиридинкарбоксальдегид, 3-пиридинкарбоксальдегид, 5-нитро-2-фуранакролеин, 4-бифенилкарбоксиальдегида (98%, «Merck»), этилацетат (квалификации ч., ЗАО «Мосреактив»), пирокатехин(ч, АО «Вектон», АО «Химреактивснаб»), дихлориды этиленгликолей (хч, ФГУП «ИРЕА»), гидроксид калия (квалификации ч., ООО АО «Реахим»), гидроксид натрия (квалификации ч., ООО АО «Реахим»), соляную кислоту, азотную кислоту, гидразин гидрат (квалификации х.ч., ООО АО «Реахим»), ацетат меди (II) ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, 98%, ООО АО «Реахим»), никель Ренея (квалификация х.ч., ООО «ХимПром»).

Для метода тонкослойной хроматографии использовали пластины Silica Gel 60 F254 на алюминиевой подложке (Macherey-Nagel).

6.2 Методы количественного анализа и идентификации синтезированных соединений

Количественный анализ исследуемых образцов проводили методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) на хроматографе Хроматек-Кристалл 5000.2, оснащенный пламенно-ионизационным детектором и кварцевой капиллярной колонкой ВР-5 длиной 30 м с внутренним диаметром 0,32 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,5 мкм. Газ-носитель – гелий, скорость 2,8 мл/мин, деление потока 1:25,

температура колонки 150-300°C, программирование температуры 10°C в мин. Использовали метод внешнего стандарта. Погрешность метода составляет 5%.

Идентификацию продуктов реакции на хроматографе Хроматек-Кристалл 5000.2 с масс-спектрометрическим детектором Thermo ISQ, кварцевой капиллярной колонкой TR-5MS длиной 15 м с внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Газ-носитель-гелий, скорость 1,2 мл/мин, деление потока 1:25, температура колонки 150-280°C, программирование температуры 20°C/мин. Масс-спектры электронного удара получали при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионного источника 280°C. Идентификацию продуктов проводили, в основном, путем сопоставления зарегистрированного спектра со спектром из библиотеки NIST USA (2008 г.), а также по молекулярному иону на основе корреляции масс-спектр - структура.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker AVANCE III NanoBay с рабочими частотами 300,28 и 75,50 МГц соответственно, в дейтерохлороформе при 25°C. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C калибровали по сигналам остаточных протонов (7,24 м.д.) и атомов углерода (77,23 м.д.) дейтерохлороформа.

Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Eurovector «EuroEA 3000».

Спектры поглощения снимали на спектрометре SPECORD 250 PLUS.

ИК-спектры поглощения регистрировали на ИК-Фурье спектрометре VERTEX 70 в диапазоне волновых чисел от 200 до 3800 cm^{-1} с разрешением 4 cm^{-1} для образцов в виде таблеток с матрицей KBr.

Рентгеноструктурный анализ выполняли на дифрактометре Bruker APEX II CCD при 120 К ($\lambda\text{Mo-K}\alpha$ -излучение).

Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Stuart.

6.3 Методики получения промежуточных и целевого продуктов в лабораторных условиях

6.3.1 Номенклатура синтезированных соединений

Таблица 6.1 – Номенклатура синтезированных краун-эфиров

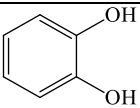
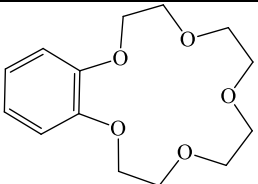
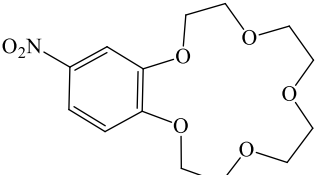
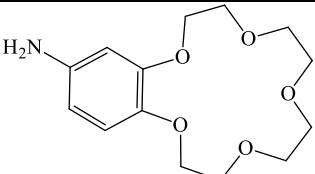
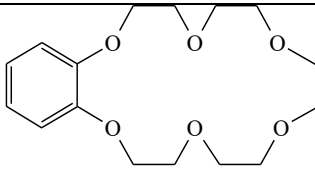
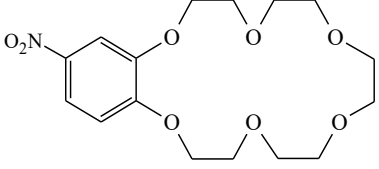
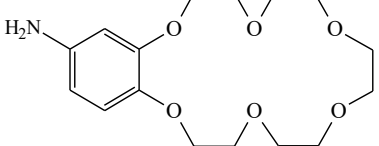
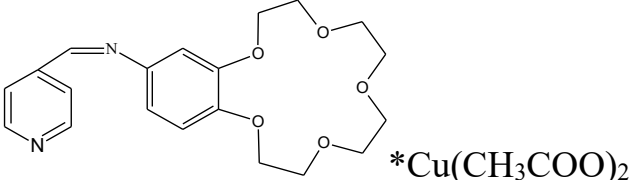
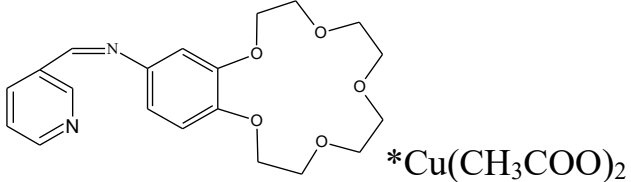
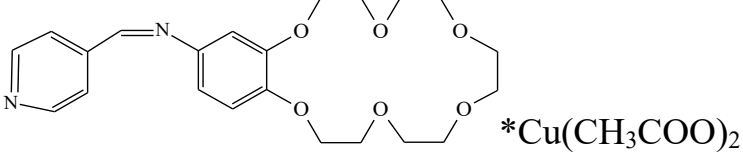
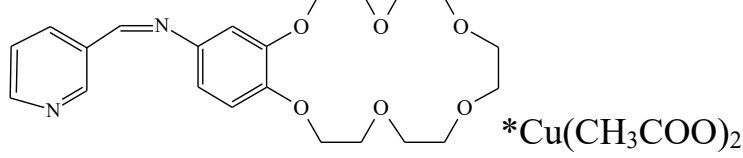
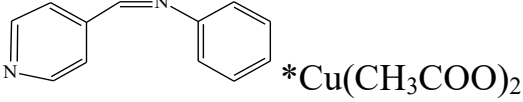
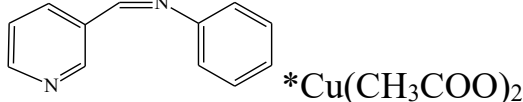
Шифр	Формула	Название
1		пирокатехин
2		бензо-15-краун-5
2'		4-нитробензо-15-краун-5
2''		4-аминобензо-15-краун-5
3		бензо-18-краун-6
3'		4-нитробензо-18-краун-6
3''		4-аминобензо-18-краун-6

Таблица 6.2 – Номенклатура азометиновых производных краун-эфиров

Шифр	Формула	Название
1	2	3
2a		4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимин
2b		4-(бензо-15-краун-5)-3-пиридинкарбоксальдимин
2c		4-(бензо-15-краун-5)-бензальдимин
2d		4-(бензо-15-краун-5)-4-метоксибензальдимин
2e		4-(бензо-15-краун-5)-5-нитро-4-фуранакролеимин
2f		4-(бензо-15-краун-5)-4-бифенилбензальдимин
3a		4-(бензо-18-краун-6)-4-пиридинкарбоксальдимин
3b		4-(бензо-18-краун-6)-3-пиридинкарбоксальдимин

Таблица 6.3 – Номенклатура медных комплексов азометиновых производных краун-эфиров.

Шифр	Формула
1	2
2aCu	 $*Cu(CH_3COO)_2$
2bCu	 $*Cu(CH_3COO)_2$
3aCu	 $*Cu(CH_3COO)_2$
3bCu	 $*Cu(CH_3COO)_2$
4aCu	 $*Cu(CH_3COO)_2$
4bCu	 $*Cu(CH_3COO)_2$

6.3.2 Методики синтеза бензокраун-эфиров и их нитро- и аминопроизводных

Синтез бензо-15-крауна-5 (2)

В колбу на 500 мл загружали 25,0 г (0,23 моль) пирокатехина (1) и 200 г н-бутанола. Перемешивали до растворения, прибавляли раствор 18,8 г (0,47 моль) NaOH в 23,8 мл H₂O, при этом температура поднималась до 45°C. Далее прикапывали 52,5 г (0,23 моль) дихлорида тетраэтиленгликоля. Выдерживали при кипении 8 часов и отфильтровывали. Подкисляли 2,2 г HCl_{конц} и затем промывали водой до pH нейтральной реакции и фильтровали твердый осадок. Конверсия по ПК (X) – 92,2 %, селективность по Б15К5 (S)- 88,1 %, выход химический (f)- 81,2%.

Раствор технического бензо-15-крауна-5 упаривали, перегоняли в вакууме) и отгоняли фракцию при 0,5 мм рт. ст. и температуре 80-84 °С. Отфильтровывали белые прозрачные кристаллы. Технологический выход продукта составил 71,0%, температура плавления 78-79°C, содержание основного вещества по данным хроматомасс-спектрометрии составило 98,5%.

ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 468 сл, 514 сл, 538 сл, 602 сл, 740 с (C-H_{аром}), 779 сл, 851 ср, 906 сл, 938 с (C-H_{аром}), 980 сл, 1042 ср, 1051 с, 1076 ср, 1094 ср, 1121 с (C-O-C), 1130 с (C-O-C), 1226 с (C-H_{аром}), 1261 с (C-H_{аром}), 1269 ср, 1335 ср, 1345 ср, 1362 сл, 1412 сл, 1455 ср, 1509 с (CH₂), 1593 ср, 2863 с (C-H), 2920 с (C-H), 2940 с (C-H), 3009 сл (C-H_{аром}), 3036 сл (C-H_{аром}), 3060 сл (C-H_{аром}).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, 300 МГц): 3.62 (уш.с, 8H), 3.73-3.81 (м, 4H), 4.00-4.09 (м, 4H), 6.85-6.99 (м, 4H, CH_{аром}).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, 75 МГц): 68.42, 68.87, 69.79, 70.42, 113.92, 121.04, 148.63.

Найдено, %: С 62.79; Н 7.43. Для C₁₄H₂₀O₅ вычислено, %: С 62.69; Н 7.46.

Синтез 4-нитробензо-15-крауна-5 (2')

В трехгорлую колбу на 250 мл загружали 41,4 г (0.15 моль) бензо-15-крауна-5 и 20 г ацетонитрила. Нагревали реакционную массу до 70°C и прибавляли по

каплям 26 г 58%-ной азотной кислоты и выдерживали при перемешивании 15 минут. Конверсия— 93,1%, селективность - 97,9 %, химический выход - 91,1%.

Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и высаживали в холодную воду (60 мл). Выделяли желтый кристаллический продукт, который сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Технологический выход продукта составил 90,0%, температура плавления 95-96°C, содержание основного вещества по данным хроматомасс-спектрометрии составило 97,5-98,5%.

ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 497 сл, 538 сл, 618 сл, 654 ср ($\text{C-H}_{\text{аром}}$), 723 сл, 745 ср (NO_2), 787 сл, 806 ср, 868 ср (N-O), 913 сл, 934 ср, 980 ср, 1010 сл, 1047 ср, 1093 с (C-N), 1138 с (C-O-C), 1240 с (NO_2), 1276 с (NO_2), 1335 с (NO_2), 1417 с, 1428 с, 1448 ср (N=O), 1517 с, 1587 ср ($\text{C-C}_{\text{аром}}$), 2868 ср (C-H), 2904 ср (C-H), 2929 ср (C-H), 3083 ср ($\text{C-H}_{\text{аром}}$).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , 300 МГц): 3.62 уш. с (8H), 3.74–3.85 м (4H), 4.13–4.24 м (4H), 7.15 д (1H, $J=8.9$), 7.73 д (1H, $J=2.7$ Гц), 7.89 д (1H, $J=8.9$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , 75 МГц): 67.77, 68.84, 69.27, 69.71, 70.09, 70.16, 70.30, 100.96, 105.53, 117.49, 139.35, 143.95, 149.92.

Найдено, %: С 54.01; Н 6.23 N 4.27. Для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_7$ вычислено, %: С 53.67; Н 6.06, N 4.47.

Синтез 4-аминобензо-15-крауна-5 (2'')

В колбу на 250 мл загружали 42.0 г (0.13 моль) 4-нитробензо-15-крауна-5 и 67 г метанола и 20,2 мл (0,4 моль) гидразин гидрата. Нагревали реакционную массу до 35°C и прибавляли 12 г никеля Ренея. Затем нагревали до температуры кипения и кипятили 1 час. Далее охлаждали, фильтровали от катализатора. Конверсия— 96,1%, селективность - 97,6 %, химический выход - 93,8%.

Выпавший твердый порошок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Технологический выход продукта составил 93,0%, температура плавления 76-77°C, содержание основного вещества по данным хроматомасс-спектрометрии – 98,0-98,5%.

ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 497 сл, 581 сл, 631 сл, 712 сл, 766 сл, 793 сл (NH_2), 847 ср (NH_2), 917 сл, 940 ср, 987 ср, 1060 ср (C-O-C), 1079 ср, 1127 с (C-O-C), 1181 ср, 1217 ср (C-N), 1251 ср, 1294 ср, 1332 сл, 1355 сл, 1452 ср, 1511 с (CH_2), 1589 сл (C-C_{аром}), 1610 ср (NH_2), 2878 ср (C-H), 2921 ср (C-H), 2957 ср (C-H), 3056 (C-H_{аром}), 3346 с (NH_2), 3396 с (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 3.60 (уш.с, 8H), 3.68-3.77 (м, 4H), 3.85-3.97 (м, 4H), 4.67 (уш.с, 2H, NH_2), 6.05 (дд, 1H $J=2.5$ Гц), 6.22 (д, 1H, $J=2.5$ Гц), 6.63 (д, 1H, $J=8.4$ Гц)

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 75 МГц): 67.77, 68.84, 69.27, 69.71, 70.09, 70.16, 70.30, 100.96, 105.53, 117.49, 139.35, 143.95, 149.92.

Найдено, %: С 59.31; Н 7.41 N 4.94. Для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ вычислено, %: С 59.62; Н 7.63, N 4.71.

Синтез бензо-18-крауна-6 (3)

В колбу на 500 мл загружали 25,0 г (0,23 моль) пирокатехина и 200 г бутанола. Перемешивали до растворения, прибавляли раствор 26,3 г (0,47 моль) КОН в 26 мл H_2O . Далее прикапывали 63 мл (0,23 моль) дихлорида пентаэтиленгликоля. Выдерживали при кипении 12 часов и отфильтровывали. Подкисляли 2,2 мл $\text{HCl}_{\text{конц}}$ и затем промывали водой до рН нейтральной реакции и отделяли верхний органический слой. Конверсия– 92,0%, селективность - 78,3 %, химический выход – 72,0%.

Отгоняли растворитель под вакуумом, остаток перегоняли, собирая фракцию 85-87°C, при 0,6 мм.рт.ст. Технологический выход продукта составил 61,0%, содержание основного вещества по данным хроматомасс-спектрометрии составило 98,5%.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 3.62 (уш.с, 8H), 3.73-3.91 (м, 8H), 4.00-4.09 (м, 4H), 6.85-6.99 (д, 4H, $J=2.61$ Hz $\text{CH}_{\text{аром}}$).

Найдено, %: С 61.79; Н 7.63. Для $C_{16}H_{24}O_6$ вычислено, %: С 61.54; Н 7.69.

Синтез 4-нитробензо-18-крауна-6 (3')

В трехгорлую колбу на 250 мл загружали 50 г (0.15 моль) бензо-18-крауна-6 и 20 г ацетонитрила. Нагревали реакционную массу до 70°C и прибавляли по каплям 12 мл (0.15 моль) 58%-ной азотной кислоты и выдерживали при перемешивании 15 минут. Конверсия— 93,3%, селективность - 98,1 %, химический выход — 91,5%.

Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и высаживали в холодную воду (46 мл). Выделяли светло-желтый кристаллический продукт. Перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Технологический выход продукта составил 90,4%, содержание основного вещества по данным хроматомасс-спектрометрии составило 97%.

ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 521 сл, 789 сл, 818 сл, 850 ср, 938 ср, 988 ср, 1035 ср, 1076 сл, 1129 с (C—O—C), 1230 с, 1266 с (C—H), 1317 сл, 1363 сл, 1414 сл, 1513 с (CH₂), 1555сл, 2871 ср (C—H), 2922 ср (C—H), 3030 сл (C—HAr), 3065 сл (C—HAr).

Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 6.76-6.22 (д, J=8.42 Hz, 3H, H-Ph), 4.10 (m, 4H), 3.92 (m, 4H), 3.76 (m, 8H), 3.68 (s, 4H).

Найдено, %: С 53.81; Н 3.93 N 6.27. Для $C_{16}H_{23}NO_8$, вычислено, %: С 53.78; Н 3.92, N 6.44.

Синтез 4-аминобензо-18-крауна-6 (3'')

В колбу на 250 мл загружали 42,5 г (0,13 моль) 4-нитробензо-18-крауна-6, 67 г метанола и 20 г гидразин гидрата. Нагревали реакционную массу до 35°C и прибавляли 12 г никеля Ренея. Затем нагревали до температуры кипения и кипятили 1 час. Далее охлаждали, фильтровали от катализатора. Конверсия— 95,8%, селективность - 98,6 %, химический выход — 94,5%.

Реакционную массу упаривали до насыщенного раствора. Выпавший твердый порошок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из изоамилового спирта.

Выход продукта составил 93,7%, содержание основного вещества по данным хроматомасс-спектрометрии - 97%.

ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 390 сл, 521 сл, 627 сл, 762 ср, 795 сл, 814 сл, 851 сл, 878 сл, 912 сл, 934 сл, 1091 ср, 1130 с (C—O—C), 1230 с, 1268 с (C—H), 1316 сл, 1375 сл, 1414 сл, 1459 ср (Py), 1503 сл, 1513 с (CH₂), 1560 сл, 1598 ср, 2867 с (C—H), 2922 ср (C—H), 3031 ср (C—H аром).

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 6.74 (д, J=8.41 Hz, 1H H-Ph), 6.30 (д, J= 2.62 Hz, 1H, H-Ph), 6.22 (дд, J=8.42, 2.61 Hz, 1H, H-Ph) 4.10 (м, 4H) 3.90 (м, 4H), 3.74 (м, 8H), 3.68 (с, 4H), 3.44 (м, 2H, NH₂).

Найдено, %: C 58.31; H 7.61 N 4.24. Для C₁₆H₂₅NO₆, вычислено, %: C 58.72; H 7.64, N 4.28.

6.3.3 Методики синтеза азометиновых производных краун-эфиров

Синтез 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина (2a)

В трехгорлую колбу на 250 мл помещали 34,2 г (0,12 моль) 4-аминобензо-15-крауна-5, растворенного в 100 г метанола, нагревали до 40°C. Добавляли 12,9 г (0,12 моль) 4-пиридинкарбоксальдегида. Выдерживали при температуре 40 °С 2,5-3 часа.

Конверсия– 95,1%, селективность - 98,7 %, химический выход – 93,9%.

Фильтровали порошок зеленого цвета, перекристаллизовывали из пропанола-2. Температура плавления 75.1-76.0°C. Технологический выход продукта – 93,2%.

ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 391 сл, 519 сл, 548 сл, 592 сл, 627 сл, 761 сл, 795 сл, 814 сл, 851 сл, 878 сл, 916 сл, 934 сл, 989 сл, 1026 сл, 1091 ср, 1131 с (C-O-C), 1230 с, 1266 с (C-H), 1316 сл, 1330 сл, 1363 сл, 1375 сл, 1414 сл, 1453 ср (пиридин), 1513 с (CH₂), 1555 сл, 1598 ср (пиридин), 1626 сл (C=N), 2868 ср (C-H), 2922 ср (C-H), 3030 сл (C-H_{аром}).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, 300 МГц): 3.63 (уш.с, 8H, C(9)H₂+C(10)H₂+C(11)H₂+C(12)H₂), 3.72-3.85 (м, 4H, C(8)H₂+C(13)H₂), 4.03-4.17 (м, 4H, C(7)H₂+C(14)H₂), 6.96 (дд, 1H, C(5)H, $J=8.5$, $J=2.1$), 7.01 (д, 1H, C(6)H, $J=8.5$), 7.08 (д, 1H, C(3), $J=2.1$), 7.79-7.84 (м, 2H, C(17)H+C(20)H), 7.70-7.76 (м, 3H, C(15)H+C(18)H+C(19)H).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, 75 МГц): 68.46, 68.64, 68.76, 68.81, 69.73, 70.48, 106.89, 113.75, 114.73, 121.94, 142.79, 143.49, 148.13, 148.98, 150.39, 156.63.

Найдено, %: С 64.69; Н 6.57 N 7.58. Для C₂₀H₂₄N₂O₅ вычислено, %: С 64.50; Н 6.53, N 7.52.

Синтез 4-(бензо-15-краун-5)-3-пиридинкарбоксальдимина (2b)

В трехгорлую колбу на 250 мл помещали 34,2 г (0,12 моль) 4-аминобензо-15-крауна-5, растворенного в 100 г метанола, нагревали до 40°C. Добавляли 12,9 г (0,12 моль) 3-пиридинкарбоксальдегида. Выдерживали при температуре 40°C 2,5-3 часа. Получили порошок светло-зеленого цвета с температурой плавления 76,1-

77,7°C. Конверсия— 93,5%, селективность - 97,7 %, химический выход — 91,4%, технологический выход продукта — 90,3%.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 381 сл, 519 сл, 549 сл, 592 сл, 627 сл, 761 сл, 795 сл, 814 сл, 851 сл, 878 сл, 916 сл, 934 сл, 989 сл, 1028 сл, 1091 ср, 1131 с (C-O-C), 1230 с, 1267 с (C-H), 1316 сл, 1331 сл, 1363 сл, 1375 сл, 1414 сл, 1453 ср (пиридин), 1513 с (CH_2), 1555 сл, 1588 ср (пиридин), 1598 ср (пиридин), 1626 сл (C=N), 2868 ср (C-H), 2922 ср (C-H), 3030 сл (C-H_{аром}), 3067 сл (C-H_{аром}).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 3.63 (уш.с, 8H), 3.72-3.86 (м, 4H), 4.03-4.17 (м, 4H), 6.98 (дд, 1H, $J=8.5$, $J=2.1$), 7.01 (д, 1H $J=8.5$), 7.08 (д, 1H $J=2.1$), 7.81-7.84 (м, 2H), 7.70-7.76 (м, 3H), Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 75 МГц): 68.50, 68.64, 68.76, 68.71, 69.73, 70.48, 106.89, 113.75, 114.73, 121.94, 142.79, 143.49, 148.13, 148.98, 150.39, 156.63.

Найдено, %: С 64.51; Н 6.56 N 7.58. Для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ вычислено, %: С 64.50; Н 6.53, N 7.52.

Синтез 4-(бензо-15-краун-5)-бензальдимина (2с)

В трехгорлую колбу на 250 мл помещали 34,2 г (0,12 моль) 4-аминобензо-15-крауна-5, растворенного в 100 г метанола. Добавляли 12,7 г (0,12 моль) бензальдегида. Выдерживали при комнатной температуре 2,5 часа. Отфильтровали порошок кремового перламутрового цвета с температурой плавления 64,5-65,0°C. Конверсия— 95,1%, селективность - 99,3 %, химический выход — 94,5%, технологический выход продукта —93,9%.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 500 сл, 554 сл, 595 сл, 697 ср (C-H_{аром}), 796 сл, 801 сл, 847 сл, 894 сл, 943 сл, 986 ср, 1053 ср, 1107 ср, 1131 с (C-O-C), 1234 , 1263 с, 1294 ср, 1354 сл, 1426 сл, 1454 ср (CH_2), 1509 с (CH_2), 1575 сл, 1591 сл (C-H_{аром}), 1624 ср (C=N), 1646 сл, 2862 ср (C-H), 2898 ср (C-H), 2929 ср (C-H), 3030 сл (C-H_{аром}), 3055 сл (C-H_{аром}), 3068 сл (C-H_{аром}).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 3.63 (уш.с, 8H, C(9)H₂+C(10)H₂+C(11)H₂+C(12)H₂), 3.74-3.82 (м, 4H, C(8)H₂+C(13)H₂), 4.03-4.15 (м,

4H, C(7)H₂+C(14)H₂), 6.87 (дд, 1H, $J=2.3$, $J=8.4$, C(5)H), 6.94-7.02 (м, 2H, CH_{аром}), 7.46-7.55 (м, 3H, CH_{аром}), 7.87-7.95 (м, 2H, CH_{аром}), 8.66 (с, 1H, HC=N)

Найдено, %: C 65.12; H 7.21 N 3.48. Для C₂₁H₂₅NO₅ вычислено, %: C 65.32; H 7.43, N 3.71.

Синтез 4-(бензо-15-краун-5)-4-метоксибензальдимина (2d)

В трехгорлую колбу на 250 мл помещали 34,2 г (0,12 моль) 4-аминобензо-15-крауна-5, растворенного в 100 мл метанола, нагревали до 40°C. Добавляли 16,3 мл (0.12 моль) 4-метоксибензальдегида. Выдерживали при температуре 40°C 2,5 часа. Фильтровывали порошок белого перламутрового цвета с температурой плавления 99,1-100,0°C. Конверсия— 94,2%, селективность - 97,9 %, химический выход – 92,2%, технологический выход продукта –91,1%.

ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 526 сл, 541 сл, 786 сл (C-H_{аром}), 808 сл (C-H_{аром}), 833 сл (C-H_{аром}), 852 сл (C-H_{аром}), 943 сл, 983 сл, 1019 сл, 1054 ср, 1109 ср, 1130 с (C-O-C), 1220 ср, 1260 с (C-O-C), 1304 сл, 1355 сл, 1424 сл, 1459 ср, 1513 с (CH₂), 1575 сл, 1603 ср (C=N), 1626 сл, 1654 сл, 2871 ср (C-H), 2891 ср (C-H), 2938 ср (C-H), 3040 сл (C-H_{аром}).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, 300 МГц): 3.62 (уш.с, 8H, C(9)H₂+C(10)H₂+C(11)H₂+C(12)H₂), 3.74-3.81 (м, 4H, C(8)H₂+C(13)H₂), 3.83 (с, 3H, O-CH₃), 4.02-4.15 (м, 4H, C(7)H₂+C(14)H₂), 6.81 (дд, 1H, $J=8.4$, $J=2.4$, C(5)H), 6.91-6.99 (м, 3H, CH_{аром}), 7.01-7.09 (м, 2H, CH_{аром}), 7.81-7.90 (м, 2H, CH_{аром}), 8.56 (с, 1H, HC=N).

Найдено, %: C 65.69; H 7.21 N 3.25. Для C₂₂H₂₇N₂O₅ вычислено, %: C 65.32; H 7.33, N 3.49.

Синтез 4-(бензо-15-краун-5)-5-нитро-2-фуранакролеинимина (2e)

В трехгорлую колбу на 250 мл помещали 34,2 г (0,12 моль) 4-аминобензо-15-крауна-5, растворенного в 100 мл метанола, нагревали до 40°C. Добавляли 20,0 г (0,12 моль) 5-нитро-2-фуранакролеина. Выдерживали при перемешивании 2,5 час при температуре 40°C. т. Отфильтровывали порошок красного цвета с температурой

плавления 148.2-149.9°C. Конверсия— 90,0%, селективность - 98,8 %, химический выход — 88,9%, технологический выход продукта — 88,0%.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 763 сл, 809 сл (C-H), 858 сл, 939 сл (C-H), 981 сл (C-H), 1050 ср, 1128 с (C-O-C), 1257 с (NO_2), 1322 сл, 1352 с (NO_2), 1393 сл, 1468 с, 1511 с (CH_2), 1560 сл (фуран), 1632 с (N=O), 2871 ср (C-H), 2921 ср (C-H), 3040 (C-H_{аром}).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 300 МГц): 3.62 (уш.с, 8H, C(9)H₂+C(10)H₂+C(11)H₂+C(12)H₂), 3.73-3.82 (м, 4H, C(8)H₂+C(13)H₂), 4.03-4.14 (м, 4H, C(7)H₂+C(14)H₂), 6.87 (дд, 1H, $J=2.2$, $J=8.5$, C(3)H), 6.94-7.01 (м, 2H, CH_{аром}), 7.14 (дд, 1H, $J=16.0$, $J=8.5$, CH), 7.21-7.30 (м, 2H, CH), 7.79 (д, 1H, $J=3.9$, CH), 8.51 (д, 1H, $J=8.5$, CH).

Найдено, %: C 58.33; H 5.76 N 6.54. Для C₂₁H₂₄N₂O₈ вычислено, %: C 58.35; H 5.76, N 6.52.

Синтез 4-(бензо-15-краун-5)-4-бифенилкарбоксиальдимина (2f)

В трехгорлую колбу помещали 34,2 г (0,12 моль) 4-аминобензо-15-крауна-5, растворенного в 100 г метанола, нагревали до 40°C. Добавляли 21,8 г (0,12 моль) 4-бифенилкарбоксальдегида. Выдерживали при перемешивании 2,5 часа при температуре 40°C. Отфильтровывали порошок светло-зеленого перламутрового цвета с температурой плавления 152.3-153.5°C. Конверсия— 94,0%, селективность - 97,9 %, химический выход — 92,0%, технологический выход продукта — 89,5%.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 489 сл, 567 сл, 696 сл, 726 сл, 768 ср, 799 сл, 848 сл, 875 сл, 936 сл, 982 ср, 1052 ср, 1132 с (C-O-C), 1228 ср, 1264 с (C-H_{аром}), 1308 сл, 1359 сл, 1425 сл, 1453 ср, 1508 с (CH_2), 1540 сл, 1558 сл, 1584 сл, 1622 с (C=N), 2869 ср (C-H), 2929 ср (C-H), 3045 сл (C-H_{аром}), 3070 сл (C-H_{аром}).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 300 МГц): 3.63 (уш.с, 8 H, CH₂), 3.75-3.84 (м, 4 H, CH₂), 4.04-4.16 (м, 4 H, CH₂), 6.90 (дд, 1 H, $J=8.5$, $J=2.3$, CH_{аром}), 6.95-7.05 (м, 2 H, CH_{аром}), 7.37-7.45 (м, 2 H, CH_{аром}), 7.46-7.56 (м, 2 H, CH_{аром}), 7.72-7.79 (м, 2 H, CH_{аром}), 7.80-7.87 (м, 2 H, CH_{аром}), 7.97-8.04 (м, 2 H, CH_{аром}), 8.71 (с, 1 H, HC=N).

Найдено, %: С 72.48; Н 6.57 N 3.13. Для $C_{27}H_{29}NO_5$ вычислено, %: С 72.56; Н 6.60, N 3.20.

Синтез 4-(бензо-18-краун-6)-4-пиридинкарбоксальдимина (3a)

Аналогично 2a. Порошок светло-зеленого цвета. Конверсия– 94,9%, селективность - 97,9 %, химический выход – 93,1%, технологический выход продукта – 92,2%. Тпл=63,9-64,7°C.

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 3.52 (с, 4H, CH_2), 3.55-3.64 (м, 8H, CH_2), 3.73-3.80 (м, 4H, CH_2), 4.07-4.18 (м, 4H, CH_2), 6.95 (дд, 1H, CH, $J=8.5$, $J=2.0$), 7.01 (д, 1H, CH, $J=8.5$), 7.08 (д, 1H, CH, $J=2.0$), 7.82 (д, 2H, CH, $J=5.8$), 8.68-8.77 (м, 3H, CH+HC=N).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 75 МГц): 69.30, 68.86, 69.77, 69.80, 69.90, 106.35, 113.07, 114.52, 121.96, 142.83, 143.28, 147.80, 148.60, 150.39, 156.55.

ИК-спектр (ν , см $^{-1}$): 629 сл., 713 ср., 802 ср., 829 ср., 849 ср., 899 сл., 933 ср., 949 ср., 984 ср., 1032 ср., 1056 ср., 1116 с. (C-O-C), 1189 сл., 1222 ср., 1258 ср. (C-H), 1319 сл., 1359 сл., 1414 сл., 1457 сл. (пиридин), 1482 сл. (пиридин), 1509 с. (CH_2), 1587 сл. (пиридин), 1624 сл. (C=N), 2855 шир., 2925 сл. (C-H), 2932 сл. (C-H), 3030 сл. (C-H аром), 3055 сл. (C-H аром).

Для $C_{22}H_{28}O_6N_2$ вычислено, %: С 52.22; Н 5.69, N 4.69. Найдено, %: С 52.41; Н 5.57, N 4.58.

Синтез 4-(бензо-18-краун-6)-3-пиридинкарбоксальдимина (3b)

Аналогично 2b. Порошок светло-зеленого цвета. Конверсия– 95,1%, селективность - 99,9 %, химический выход – 94,4%, технологический выход продукта – 93,8%.. Тпл. 73,9-74,2°C.

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 3.53 (уш.с, 4H, CH_2), 3.55-3.61 (м, 8H, CH_2), 3.74-3.80 (м, 4H, CH_2), 4.07-4.18 (м, 4H, CH_2), 6.91 (дд, 1H, CH, $J=8.5$, $J=2.3$), 7.00 (д, 1H, CH, $J=8.5$), 7.04 (д, 1H, CH, $J=2.4$), 7.53 (дд, 1H, CH, $J=7.9$, $J=4.7$), 8.28 (дт, 1H, CH, $J=7.9$, $J=1.9$), 8.68 (дд, 1H, CH, $J=4.7$, $J=1.4$), 8.75 (с, 1H, HC=N), 9.03 (д, 1H, CH, $J=1.0$).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 75 МГц): 68.13, 68.31, 68.68, 69.77, 69.87, 106.38, 113.19, 113.89, 123.99, 131.79, 134.61, 143.94, 147.30, 148.57, 150.13, 151.52, 156.08.

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 629 сл., 713 ср., 802 ср., 829 ср., 849 ср., 899 сл., 933 ср., 949 ср., 984 ср., 1032 ср., 1056 ср., 1116 с. (C-O-C), 1189 сл., 1222 ср., 1258 ср. (C-H), 1319 сл., 1359 сл., 1414 сл., 1457 сл. (пиридин), 1482 сл. (пиридин), 1509 с. (CH₂), 1587 сл. (пиридин), 1624 сл. (C=N), 2855 шир., 2925 сл. (C-H), 2932 сл. (C-H), 3030 сл. (C-H аром), 3055 сл. (C-H аром).

Для C₂₂H₂₈O₆N₂ вычислено, %: С 52.22; Н 5.69, N 4.69. Найдено, %: С 52.31; Н 5.51, N 4.57.

Синтез 4-анилин-4-пиридинкарбоксальдимина (4a)

Аналогично 2a, технологический выход 92,0%, т. пл. 67.8–69.2°C.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.29–7.37 м (3H, CH), 7.41– 7.50 м (2H, CH), 7.83–7.88 м (2H, CH), 8.69 с (1H, HC=N), 8.76 д (1H, CH, J = 3.4 Гц).

ИК спектр, ν , см⁻¹ : 649 ср, 690 с, 734 ср, 764 с, 819 с, 881 сл, 913 ср, 961 сл, 977 сл, 987 сл, 1022 сл, 1059 сл, 1074 сл, 1165 сл, 1186 сл, 1209 сл, 1226 сл, 1236 сл, 1284 сл, 1325 ср, 1364 сл, 1411 с (Py), 1449 сл, 1482 ср (Py), 1554 сл, 1579 сл (Py), 1593 ср (Py), 1620 ср (C=N), 1671 сл, 1711 сл, 1799 сл, 1881 сл, 1953 сл, 2001 сл, 2884 сл (C-H), 2991 сл (C-H), 3025 сл (C-HAr), 3054 сл (C-HAr), 3072 сл (C-HAr). Для C₁₂H₁₀N₂ найдено, %: С 78.99; Н 5.57; N 15.58, вычислено, %: С 79.10; Н 5.53; N 15.37.

Синтез 4-анилин-3-пиридинкарбоксальдимина (4b)

Аналогично 2b, технологический выход 91,0%, желтое масло.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.26–7.33 м (3H, CH), 7.39–7.48 м (2H, CH), 7.54 д. д (1H, CH, J = 7.9, 4.6 Гц), 8.31 д. т (1H, CH, J = 7.9, 1.9 Гц), 8.67–8.73 м (2H, HC=N + CH), 9.06 д (1H, CH, J = 1.9 Гц).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 620 сл, 667 сл, 693 с, 760 с, 804 ср, 830 сл, 874 ср, 910 сл, 977 сл, 1023 сл, 1074 сл, 1092 о. сл, 1114 о. сл, 1186 сл, 1204 ср, 1236 сл, 1324 ср, 1365 сл, 1386 о. сл, 1418 ср (Py), 1450 сл, 1485 ср (Py), 1570 ср (Py), 1587 ср (Py), 1626 ср (C=N), 1703 ср, 1943, 2857 сл (C-H), 2886 сл (C-H), 3001 сл (C-HAr), 3031 сл (C-HAr), 3054 сл (C-HAr), 3080 сл (C-HAr). Для C₁₂H₁₀N₂ найдено, %: С 78.89; Н 5.56; N 15.58, вычислено, %: С 79.10; Н 5.53; N 15.37.

6.3.4 Методики синтеза медных комплексов

2aCu, 3aCu, 4aCu, 2bCu, 3bCu, 4bCu синтезировали следующим образом: к раствору 0.001 моль ацетата меди (II) в 15 мл метанола прибавляли раствор 0.001 моль соответствующего основания Шиффа в 10 мл метанола. Полученную смесь выдерживали при кипении в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе при комнатной температуре.

Комплекс 2aCu. Выход 93,0%, зеленый порошок, т. пл. 203.2–203.8°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 617 с, 628 с, 680 с, 792 сл, 831 сл, 890 с, 942 ср, 974 сл, 1012 сл, 1026 ср, 1053 ср, 1084 сл, 1120 с (C–O–C), 1142 с, 1202 сл, 1276 ср (C–HAr), 1301 ср, 1350 сл, 1418 с, 1432 с пиридин, 1569 с пиридин, 1588 с пиридин, 1608 с (COOCu), 1626 ср (C=N), 2869–2930 уш. ср (C–H).

Найдено, %: C 52.12; H 5.51; N 5.14. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cu}$. Вычислено, %: C 52.02; H 5.46; N 5.06.

Найдено ИСП-МС [Cu] = 11,39%.

Комплекс 2bCu. Выход 91,0%, зеленый порошок, т. пл. 208.9–210.0°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 628 с, 641 с, 682 с, 713 ср, 803 ср, 822 ср, 841 ср, 887 сл, 929 сл, 980 ср, 1031 сл, 1052 ср, 1080 ср, 1137 с (C–O–C), 1191 сл, 1237 ср, 1262 ср, 1316 сл, 1428 с, 1513с, 1610 с (COOCu), 1629 ср (C=N), 2870–2950 уш. сл (C–H).

Найдено, %: C 53.06; H 5.51; N 5.12. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9\text{Cu}$. Вычислено, %: C 53.03; H 5.46; N 5.06.

Комплекс 3aCu. Выход 88,0%, зеленый порошок, т. пл. 223.2–223.9°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 627 сл, 793 ср, 819 ср, 839 сл, 862 сл, 879 сл, 945 ср, 987 ср, 1049 ср, 1107 с, 1127 с (C–O–C), 1225 с, 1245 ср, 1265 с, 1315 сл, 1326 сл, 1354 сл, 1412 сл, 1427 сл, 1449 сл (Py), 1463 сл (Py), 1511 с (CH_2), 1552 о. сл, 1582 ср (Py), 1598 ср (C=N), 2868 ср (C–H), 2923 сл (C–H), 3030 сл (C–HAr), 3056 сл (C–HAr).

Найдено, %: С 52.30; Н 5.81; N 4.57. $C_{26}H_{34}N_2O_{10}Cu$. Вычислено, %: С 52.22; Н 5.73; N 4.69.

Комплекс 3bCu. Выход 87,1%, зеленый порошок, т. пл. 230.1–230.9°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 628 сл, 642 сл, 680 с, 702 ср, 811 ср, 855 сл, 948 ср, 993 ср, 1031 ср, 1052 ср, 1120 с, 1223 ср, 1257 ср, 1297 сл, 1333 сл, 1354 сл, 1371 сл, 1426 с, 1443 ср, 1510 ср, 1587 сл, 1616 с., 2866 ш, 2923 ш, 3032 сл, 3050 сл.

Найдено, %: С 52.33; Н 5.61; N 4.53. $C_{26}H_{34}N_2O_{10}Cu$. Вычислено, %: С 52.22; Н 5.73; N 4.69.

Комплекс 4aCu. Выход 91,0%, зеленый порошок, т. пл. 236.2–236.8°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 631 ср, 660 ср, 683 с, 735 сл, 768 ср, 824 ср, 883 сл, 913 сл, 961 сл, 976 сл, 1013 сл, 1033 сл, 1056 сл, 1185 сл, 1211 сл, 1244 сл, 1320 сл, 1350 сл, 1418 с, 1433 с, 1484 сл, 1559 сл, 1607 с, 1624 с, 2885 сл, 3000 сл, 3061 сл.

Найдено, %: С 52.61; Н 4.51; N 7.57. $C_{16}H_{16}N_2O_4Cu$. Вычислено, %: С 52.82; Н 4.43; N 7.70.

Комплекс 4bCu. Выход 89,0%, зеленый порошок, т. пл. 239.1–240.0°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 627 сл, 643 сл, 681 с, 699 ср, 761 сл, 800 сл, 892 сл, 988 сл, 1029 сл, 1049 сл, 1074 о. сл, 1100 о. сл, 1124 о. сл, 1186 сл, 1197 сл, 1244 сл, 1327 сл, 1384 сл, 1374 сл, 1417 с, 1427 с, 1471 сл, 1488 сл, 1578 ср, 1617 с, 2930 сл, 3007 сл, 3071 сл.

Найдено, %: С 52.73; Н 4.51; N 7.62. $C_{16}H_{16}N_2O_4Cu$. Вычислено, %: С 52.82; Н 4.43; N 7.70.

6.4 Методика исследования кинетики получения 4-(бензо-15-краун-5) - 4 - пиридинкарбоксальдимина

Эксперимент проводили в реакторе, представляющим собой трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную перемешивающим устройством (1000 об/мин), термометром и обратным холодильником. В реактор помещали 34,2 г (0,12 моль) 4-аминобензо-15-крауна-5, растворенного в 110 г метанола. Добавляли 12,9 г (0,12 моль) 4-пиридинкарбоксальдегида. Процесс проводили в интервале температур 24-40 °С в течение 3 часов. Пробы отбирали каждые 30 мин.

Для количественного анализа в ВЭЖХ использовали метод внешнего стандарта. Масс-спектры с ионизацией электроспреем (ESI) были получены с помощью масс-спектрометра с ионизацией электроспреем AmaZon Bruker Daltonik GmbH, в режиме UltraScan позитивной и негативной ионизации. Технические характеристики: диапазон регистрируемых фрагментов: 70–2200 m/z, подача образца со скоростью 240 мкл/ч, напряжение ионизации – 4,5 кВ, поток газа-носителя – 6 л/мин, температура капилляра – 100°С, накопление сигнала – 300 000 ионов в ионной ловушке, усреднение сигнала – 14 сканов. Погрешность метода составляет 5%.

Для определения количественного содержания 4-аминоБ15К5 применяли метод внешнего стандарта, который заключается в сравнении площади пика на хроматограмме исследуемого вещества с площадью пика на хроматограмме стандартного вещества.

Рассчитывали концентрацию исследуемого вещества по следующей формуле:

$$C_a = C_0 \cdot S_a / S_0 \quad (6.1),$$

где S_a и S_0 – средние значения площадей пиков на хроматограммах исследуемого и стандартного веществ, соответственно; C_a и C_0 – концентрации исследуемого и стандартного вещества, соответственно, моль/л.

Значения концентраций C_a , рассчитанные по уравнению 6.1 при различном времени синтеза приведены в таблице 6.4 для 24 °С, таблице 6.5 для 30 °С, таблице 6.6 для 40 °С.

Таблица 6.4 – Изменение значений молярной концентрации 4- аминоБ15К5 (C_a) от времени при 24 °С

Компонент	4-аминоБ15К5	
Время, ч	S_a/S_0	C_a , моль/л
0,0	1	0,720
0,5	0,906	0,652
1,0	0,822	0,592
1,5	0,758	0,545
2,0	0,680	0,496
2,5	0,646	0,465
3,0	0,612	0,440

Таблица 6.5 - Изменение значений молярной концентрации 4- аминоБ15К5 (C_a) от времени при 30 °С

Компонент	4-аминоБ15К5	
Время, ч	S_a/S_0	C_a , моль/л
0	1	0,720
0,5	0,724	0,521
1	0,608	0,437
1,5	0,502	0,361
2	0,422	0,304
2,5	0,366	0,264
3	0,298	0,215

Таблица 6.6 - Изменение значений молярной концентрации 4- аминоБ15К5 (C_a) от времени при 40 °С

Компонент	4-аминоБ15К5	
Время, ч	S_a/S_0	C_a , моль/л
0,0	1	0,720
0,5	0,5	0,360
1,0	0,312	0,225
1,5	0,202	0,145
2,0	0,138	0,100
2,5	0,086	0,062
3,0	0,068	0,049

На рисунке 6.1 приведена хроматограмма реакционной массы через 2,5 часа синтеза.

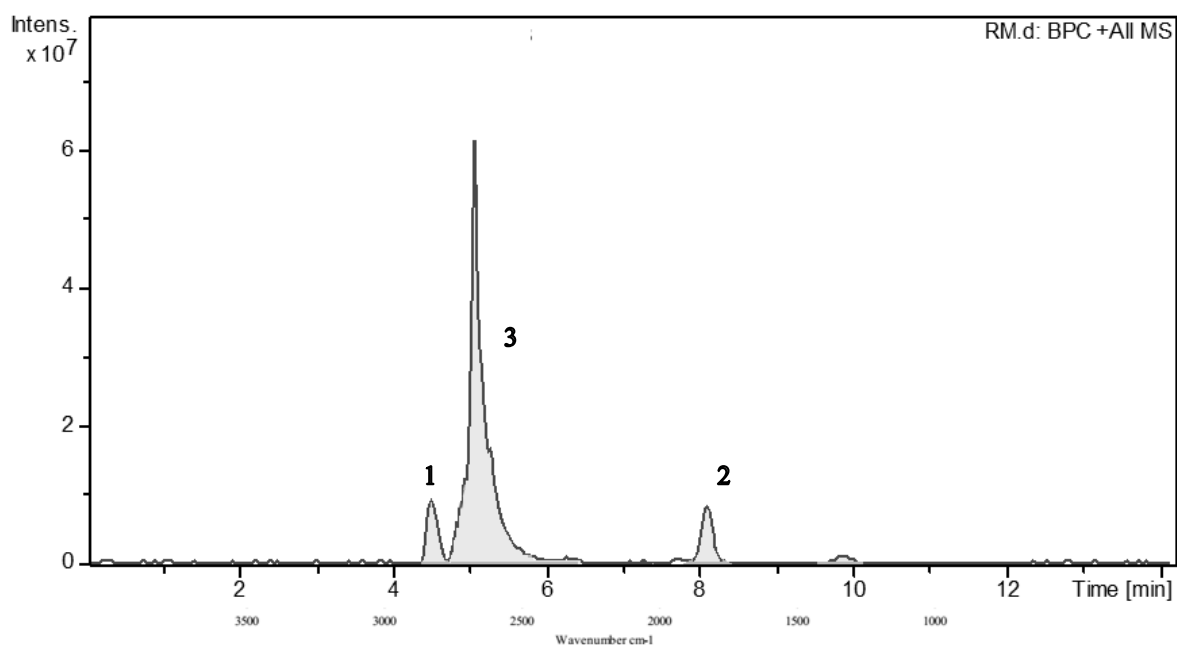


Рисунок 6.1– Хроматограмма реакционной массы при синтезе 4-(Б15К5)-4-пиридинкарбоксальдимины, где 1 - 4-пиридинкарбоксальдегид, 2 – 4-аминоБ15К5, 3 – 4-(Б15К5) – 4-пиридинкарбоксадимин.

6.5 Методики исследования биологической активности синтезированных соединений

Исследование противоопухолевой активности проводили в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на 5 клеточных линиях опухолей человека, полученных из Банка клеточных линий ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Клеточные линии культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% телячьей эмбриональной сыворотки, 10мМ HEPES (Sigma, США), 2мМ L-глутамин (Sigma, США), 40 нг/мл гентамицина (ICN, США), аминокислоты, пируват натрия и раствор витаминов (ПанЭко, Россия), при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Клетки поддерживали в логарифмической фазе роста постоянным пересевом культуры через 3–4 дня. Для открепления адгезионных культур с пластика использовали раствор Версена. С целью оценки противоопухолевой активности полученных соединений использовали МТТ-тест [164].

МТТ – 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолий бромид – желтый водорастворимый тетразолиевый краситель, который в митохондриях жизнеспособных и гликолитически активных клеток восстанавливается действием НАД- или НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нерастворимый фиолетовый формазан. Количество получившегося в результате реакции формазана зависит от числа и жизнеспособности клеток. После завершения реакции оставшиеся жизнеспособные клетки погибают, кристаллы формазана растворяют диметилсульфоксидом и измеряют оптическую плотность, которая отражает количество клеток в конце оцениваемого периода. Для постановки МТТ-теста клетки помещали в 96-луночные плоскодонные планшеты (Costar, USA). По прошествии 24 часов в каждую лунку добавляли исследуемые соединения в концентрации 100 мкМ, и инкубировали с клетками в течение 72 ч в 5% CO₂ при 37°C. Каждое соединение исследовали в триплете. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде так, чтобы концентрация диметилсульфоксида в лунке не превышала 1%. В качестве контроля использовали лунки с клетками с 1%

диметилсульфоксидом в полной ростовой среде. Через 72 ч в каждую лунку вносили по 20 мкл раствора МТТ (конечная концентрация 1 мг/мл), и инкубировали 4 ч при 37°C в 5% CO₂. После образования формазана надосадочную жидкость удаляли, осадок растворяли в 150 мкл диметилсульфоксида. Далее планшеты помещали на 10 минут в термостат при температуре 37°C и затем встряхивали на шейкере для равномерного растворения кристаллов формазана, после чего интенсивность окрашивания среды измеряли на фотометрическом анализаторе иммуноферментных реакций «АИФР-01 Униплан» (ЗАО «Пикон») при $\lambda=540$ нм. Величина поглощения прямо пропорциональна числу живых клеток. Соединение считали цитостатически активным, если оно вызывало подавление роста клеток более 50%. Погрешность МТТ-теста составляет 3%. Для массива данных в процентах, при доверительном интервале 95%, при среднем отклонении -3, размере выборки – 10, среднее значение находится в диапазоне $[x-1,43, x+1,43]$.

Исследование антимикробной активности проводили в МГУ им Ломоносова, методом диффузии на МПА (мясопептонном агаре). В лунки размером 8×8 вносили по 50 мкл образца (50 мкг в 1 мл). Образцы растворяли в 1% DMSO. Чашки Петри заливали средой МПА. Стерилизацию проводили при 1 АТИ. Расплавленную агаризованную среду разливали по чашкам и в остуженную до 40 С среду добавляли тест культуру, после чего среду в чашке перемешивали и оставляли застывать. В застывшей среде делали лунки, куда вносили проверяемые образцы и ставили в термостат на 37°C. Через 1-2 суток смотрели зоны просветления вокруг лунок. Погрешность измерений метода составляет 0,1 мм. Для массива данных в миллиметрах, при доверительном интервале 95%, при среднем отклонении -1, размере выборки – 5 , среднее значение находится в диапазоне $[x-1,24, x+1,24]$.

6.6 Получение промежуточных и целевого продуктов на пилотной установке

6.6.1 Описание принципа работы пилотной установки

На основе проведенных исследований в лабораторных условиях нами была реализована технология получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимида на установке (рис 6.2), которая включает в себя четыре основные технологические стадии – получение Б15К5; синтез 4-нитроб15К5; синтез 4-аминоБ15К5 и четвертая стадия – получение азометиновых производных Б15К5. Каждая из этих технологических стадий в свою очередь состоит из узлов синтеза и выделения.

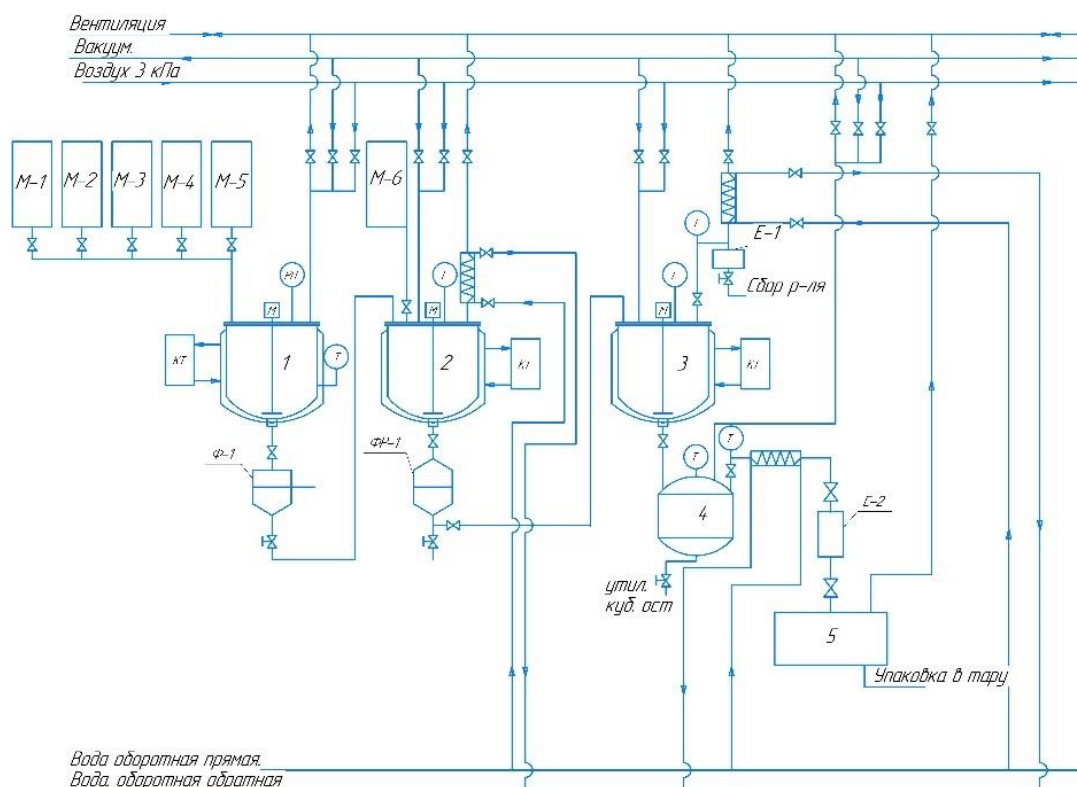


Рисунок 6.2 - Схема универсальной пилотной установки - а) 1, 2 – реакторы, 3 – упариватель, 4 – перегонный аппарат, 5 – сушильный аппарат, Ф – нутч- фильтр, КТ – контроллер температуры, М-1,2,3,4,5,6 – мерная ёмкость, Е-1,2 – ёмкость, РН – рН-метр, Т – термометр, М – мешалка (приводится в сокращенном виде).

Универсальная пилотная установка содержит следующее емкостное оборудование: стеклянный 50л реактор №1 с рубашкой теплообменника, обратным холодильником и перемешивающим устройством, стеклянный 25л реактор №2 с рубашкой теплообменника, обратным холодильником и перемешивающим устройством, роторный испаритель, отгонная колба 10 л, емкость для сбора фильтрата 30л, мерные ёмкости 10л для подачи реагентов в реактор №1, мерная ёмкость 10л №3 для подачи реагентов в реактор №2.

Технологическая стадия 1

(Синтез B15K5)

Синтез B15K5 осуществлялся в стеклянном реакторе на 50 л (поз.1, рис. 6.1) с механической мешалкой, электрообогревом, обратным холодильником, датчиком температуры. Из мерника самотеком загружали н-бутанол и далее в реактор при размешивании загружали пирокатехин и гидроксид натрия, при перемешивании из мерника прикапывали ДХТЭГ, раствор нагревали до кипения и выдерживали при перемешивании и кипении в течение 8 ч. Конверсия– 91,1%, селективность - 87,6 %, химический выход – 79,8%.

Для выделения технического продукта полученную реакционную массу охлаждали до температуры 65-70°C, подкисляли соляной кислотой до pH 3-4, и отфильтровывали маточник на нутч-филт্রে, переносили на роторный испаритель (поз.3) и упаривали досуха. Колбу с упаренной реакционной массой переносили на установку вакуумной перегонки (поз.4) и отгоняли фракцию при 0,5 мм рт. ст. и температуре 80-84 °C. Выпавший продукт сушили в сушильном шкафу (поз.5). Технологический выход продукта 68,3%. Снижение выхода относительно лабораторной методики - 3%. содержание основного вещества по данным хроматомасс-спектрометрии - 98,5% масс.

Технологическая стадия 2

(Синтез 4-нитроB15K5)

Синтез 4-нитробензо-15-краун-5 проводили в реакторе 2 (объемом 25 л). В реактор загружали бензо-15-краун-5 и ацетонитрил. После растворения при нагревании (70 °C) приливали 58%-ную азотную кислоту и выдерживали при

перемешивании 10-15 минут. Конверсия - 92,6%, селективность - 96,3 %, химический выход – 89,7%.

Далее в реактор 1 приливали холодную дистиллированную воду. Выпавший желтый кристаллический продукт фильтровали на нутч-филт্রে, сушили, перекристаллизовывали из изопропилового спирта в реакторе 2. Технологический выход продукта составил 87,0%, содержание основного вещества - 98%.

Технологическая стадия 3

(Синтез 4-аминоБ15К5)

Синтез 4-аминобензо-15-крауна-5 в реакторе 2 на 25 литров. В реактор загружали 4-нитробензо-15-крауна-5, метанол и гидразин гидрат. Нагревали реакционную массу до 35°C и прибавляли катализатор никеля Ренея. Выдерживали при температуре кипения 1 ч. После охлаждения фильтровали от катализатора через нутч-филтър. Конверсия– 96,0%, селективность - 97,2 %, химический выход – 93,3%.

Маточный раствор упаривали (поз.3), выпавший осадок отфильтровывали на нутч-филт্রে и сушили. Перекристаллизовывали из изопропилового спирта в реакторе 2. Технологический выход продукта составил 90,2%, содержание основного вещества - 98%.

Технологическая стадия 4

(Синтез 4-(Б15К5)- 4-пиридинкарбоксальдимина)

Синтез 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридин-карбоксальдимина проводили в реакторе 2 объемом 25л. В реактор помещали 4-аминобензо-15-крауна-5, растворяли в метаноле, нагревали до 40°C. Из мерника добавляли 4-пиридинкарбоксальдегид. Выдерживали 3 ч. Конверсия– 94,7%, селективность - 98,1 %, химический выход – 92,9%.

По окончании выдержки раствор упаривали на роторном испарителе 3, выпавший осадок фильтровали на нутч-филт্রে. Перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получали порошок зеленого цвета. Технологический выход продукта – 91,0%, содержание основного вещества - 99%.

6.6.2 Технологические расчеты (материальный баланс, нормы загрузки, расчет оборудования)

Материальный баланс

Для расчета материального баланса были использовали следующие исходные данные:

производительность установки 1300 кг/год;

выходы по технологическим стадиям: 1 - 68,3 - 87,0 - 90,2 - 91,0%;
продолжительность получения продуктов по технологическим стадиям с КПД=70%, составила соответственно 11,4, 0,29, 1,43, 4,14 ч - общая продолжительность операции 17,25 часа;

$\beta = 1,39$ - количество операций в сутки на одной установке;

$K = 233$ дней - число рабочих дней в году, принятое для пилотной установки.

Исходя из годовой производительности $P_{\text{год}}$ определили суточную производительность $P_{\text{сут}}$ по уравнению 6.1:

$$P_{\text{сут}} = P_{\text{год}} / K = 1300 \text{ кг} / 233 \text{ сут} = 5,56 \text{ кг/сут} , \quad (6.1)$$

Найдена производительность установки на 1 операцию:

$$P_{\text{опер}} = P_{\text{сут}} \cdot \beta = 5,56 \text{ кг} / 1,39 = 4 \text{ кг} \quad (6.2)$$

Материальный баланс рассчитывали, исходя из производительности установки 4 кг/опер (Таблица 6.7).

Таблица 6.7 – Материальный баланс получения 4-(бензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимина на 1 операцию

Стадия	Приход					Расход				
	Вещества	моль	моль %	кг	кг, %	Вещества	моль	моль %	кг	кг, %
1	Пирокатехин	22,71	4,48	2,50	7,66	Б15К5	15,44	2,99	4,14	12,69
	Н-бутанол	275,70	54,40	20,40	62,52	Н-бутанол	275,70	53,41	20,40	62,52
	ДХТЭГ	22,71	4,48	5,25	16,09	Натрия хлорид	47,00	9,10	2,76	8,46
	Натрия гидроксид	47,00	9,27	1,88	5,76	Вода	168,60	32,66	2,95	9,04
	Соляная кислота	6,01	1,19	0,22	0,67	1-хлор-11-гидрокси-тетра этиленгликоль	1,92	0,37	0,41	1,26
	Вода	132,70	26,18	2,38	7,29	2-(2-(2-(2-(2-хлор триэтоксифенол	2,05	0,40	0,63	1,93
						Пирокатехин непр.	1,82	0,35	0,20	0,61
						Соляная кислота непр	1,20	0,23	0,07	0,21
						ДХТЭГ непр	1,72	0,33	0,40	1,23
						Технологические потери			0,67	2,05
	Итого	506,83	100	32,63	100	Итого	516,23	99,85	32,63	100
2	Б15К5	15,44	3,21	4,14	28,11	4-нитроБ15К5	13,43	2,79	4,20	28,51
	Ацетонитрил	48,78	10,14	2,00	13,58	Ацетонитрил	48,78	10,14	2,00	13,58
	Азотная кислота (58%), в том числе:				0,00	Азотная кислота непр	9,72	2,02	0,62	4,21
	HNO ₃	23,16	4,81	1,50	10,18	Вода	407,23	84,63	7,33	49,76
	- вода	60,50	12,57	1,09	7,40	Б15К5	2,01	0,42	0,55	3,73
	Вода	333,30	69,27	6,00	40,73	Технологические потери			0,03	0,20
	Итого	481,18	100	14,73	100	Итого	481,18	100	14,73	100
	Приход					Расход				

Стадия	Вещества	моль	моль %	кг	кг, %	Вещества	моль	моль %	кг	кг, %
3	4-нитроБ15К5	13,43	5,09	4,20	29,70	4-аминоБ15К5	12,09	3,68	3,42	24,19
	Метанол	210,00	79,63	6,72	47,52	Метанол	210,00	64,00	6,72	47,52
	Гидразин гидрат	40,30	15,28	2,02	14,29	Азот	40,30	12,28	1,13	7,99
	Никель Ренея			1,20	8,49	4-нитро-Б15К5	1,34	0,41	0,42	2,97
						Никель Ренея		0,00	1,20	8,49
						Вода	64,38	19,62	1,16	8,20
						Технологические потери			0,09	0,64
	Итого	263,73	100	14,14	100	Итого	328,11	100	14,14	100
4	4-амино-Б15К5	12,09	3,59	3,42	23,22	4-аБ15К5-4-пиридин- карбоксальдимин	11,00	3,27	4,08	27,70
	Метанол	312,50	92,82	10,02	68,02	Метанол	312,50	92,82	10,02	68,02
	4-пиридин карбокс альдегид	12,09	3,59	1,29	8,76	4-амино-Б15К5	1,09	0,32	0,31	2,10
						4- пиридинкарбоксальдегид	1,09	0,32	0,11	0,75
						Вода реакционная	11,00	3,27	0,20	1,36
						Технологические потери			0,01	0,07
	Итого	336,68	100	14,73	100	Итого	336,68	100	14,73	100

Расчет норм загрузки сырья в реактор

Нормы загрузки в аппаратах периодического действия рассчитывали исходя из постадийного материального баланса. Расчеты объемов реакционной массы по каждому узлу синтеза приведены в таблице 6.8.

Таблица 6.8 – Нормы загрузки сырья в реактор по каждой технологической стадии

Стадия	Наименование загружаемых компонентов	Количество, кг	Плотность, кг/л	Объем загрузки, л
1	Пирокатехин	2,50	1,34	1,86
	Н-бутанол	20,40	0,81	24,70
	ДХТЭГ	5,25	1,20	4,40
	Натрия гидроксид	1,88	2,13	0,88
	Вода дист.	2,38	1,00	2,38
	Соляная кислота	0,22	1,19	0,18
	Итого	32,63		34,40
2	Б15К5	4,14	1,10	3,76
	Ацетонитрил	2,00	0,79	2,50
	Азотная кислота/вода	2,59	1,35	1,92
	Вода дист.	6,00	1,00	6,00
	Итого	14,73		14,18
3	4-нитро-Б15К5	4,20	1,20	3,50
	Метанол	6,72	0,79	8,40
	Гидразин гидрат	2,02	1,00	2,02
	Никель Ренея	1,2	3,46	0,35
	Итого	14,14		14,25
4	4-амино-Б15К5	3,42	1,10	3,11
	Метанол	10,02	0,79	12,60
	4-пиридин-карбоксальдегид	1,29	1,14	1,13
	Итого	14,73		16,84

Технологический расчет реактора

Расчет объемов реакторов V_a проводили по уравнению (6.3) [164], опираясь на нормы расходы сырья по каждой технологической стадии, коэффициента

заполнения φ (0,6-0,8) и резерва мощности σ (10-20%), компенсирующего простои оборудования по различным причинам:

$$V_a = V_{\text{опер}} (1 + \sigma) / \varphi, \quad (6.3)$$

где $V_{\text{опер}}$ –объем реакционной массы в реакторе на 1 операцию по технологическим стадиям, л; φ - коэффициент заполнения реактора= 0,8; резерв мощности $\sigma = 10\%$.

Для реактора на каждой стадии процесса найден его объем V_a (Таблица 6.9)

Таблица 6.9 – Требуемые объемы реакторов для получения промежуточных и целевого продуктов по технологическим стадиям

Стадия	$V_{\text{опер}}$, л	V_a рассчитанный, л	V установленный, л
1	34,40	47,30	50
2	14,18	19,50	25
3	14,25	19,60	25
4	16,84	23,15	25

Исходя из рассчитанного объема, выбрали аппарат с ближайшим большим объемом 50л, что соответствует реактору 1 пилотной установки, и реактор 2 объемом 25 литров.

Разработан технологический регламент получения 4-(Б15К5)-4-пиридинкарбоксальдимины для внутреннего использования при коммерческой наработке.

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%.

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 МСF-7; Т-клеточный лимфобластный лейкоз Jurkat). Спектрофотометрическими методами 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.

СПИСОК ЦИТИРУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ И ПАТЕНТНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. A novel approach for the selective extraction of Li^+ from the leaching solution of spent lithium-ion batteries using benzo-15-crown-5 ether as extractant / Y. Sun, M. Zhu, Y. Yao [et al.] // Separation and Purification Technology. – 2020. – Vol. 237. – P. 116325.
2. A novel method for selective recovery of indium from end-of-life liquid crystal displays by 15-crown-5 ether and its derivatives / L. Xu, Y. Xiong, L. Wang, Y. Tian // Hydrometallurgy. – 2021. – Vol. 202. – P. 105601.
3. Crown ether-based hypercrosslinked porous polymers for gold adsorption / H.-Y. Kong, T.-X. Wang, Y. Tao [et al.] // Separation and Purification Technology. – 2022. – Vol. 290. – P. 120805.
4. Crown-position recognition-driven selective adsorption: Efficient capture of strontium and cesium ions by dual crown ether-modified chitosan / H. Zhou, Y. Dai, D. Zhang [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2025. – Vol. 318, Pt. 1. – P. 144967.
5. Acylated and alkylated benzo(crown-ethers) form ion-dependent ion channels in biological membranes / W. Carrasquel-Ursulaez, M. Dehghany, C.L. Jones [et al.] // Biophys J. – 2022. – Vol. 121 (6). – P. 1105–1114.
6. Liu, X. A crown-ether-based polyurethane with enhanced energy dissipation via sacrificing host-guest complex structures / X. Liu, S. Lu, W. Zhang // Polymer. – 2025. – Vol. 333. – P. 128681.
7. Molecular engineering of supramolecular polymer adhesive with confined water and a single crown ether / Q. Xu, P. Szymoniak, M.A. Kolmangadi [et al.] // Chemical Science. – 2024. – Vol. 16 (4). – P. 1995–2003.
8. The antifouling and separation performance of an ultrafiltration membrane derived from a novel amphiphilic copolymer containing a crown ether / S. Fang, H. Tang, M. Wang [et al.] // Journal of Membrane Science. – 2023. – Vol. 676. – P. 121620.

9. Synthesis of alternating polyesters using a dual catalytic system of alkali metal alkoxides and crown ether / Y. Li, Z. Li, W. Zeng [et al.] // *European Polymer Journal*. – 2022. – Vol. 220. – P. 113497.
10. Дорохов, А.В. Комплексы металлов с азометиновыми производными бензо-15-краун-5: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.01 / Дорохов Андрей Викторович. – М., 2007. – 114 с.
11. Хираока, М. Краун-соединения. Свойства и применения / М. Хираока; пер. с англ. – М.: Мир, 1986. – 363 с.
12. Al-Amery, H. Synthesis, characterization and antibacterial activity of new complexes of some lanthanide ions with 15-crown-5 and 18-crown-6 / H. Al-Amery, B.I. Al-Abdaly, M.K. Albayaty // *Orient. J. Chem.* – 2016. – Vol. 32 (2). – P. 1025–1048.
13. Synthesis and biological evaluation of crown ether acyl derivatives / M. Febles, S. Montalvao, G.D. Crespín, M. Norte [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26 (22). – P. 5591–5593.
14. Pedersen, C.J. Cyclic polyesters and their complexes with metal salts / C.J. Pedersen // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1967. – Vol. 89 (26). – P. 7017–7036.
15. Цивадзе, А.Ю. Самоорганизация супрамолекулярных систем на основе краунзамещенных фталоцианинатов металлов / А.Ю. Цивадзе // Структурообразование и межфазные явления в системах жидкость-жидкость. – М.: Изд-во РХТУ, 2001. – С. 11–37.
16. Котляр, С.А. Улучшенный способ получения некоторых дибензо-краун-эфиров / С.А. Котляр, В.П. Городнюк, Р.Я. Григораш // *Журнал общей химии*. – 1998. – Т. 68, № 7. – С. 1189–1192.
17. Complete charge separation provoked by full cation encapsulation in the radical mono- and di-anions of 5,6:11,12-di-o-phenylene-tetracene / T. Wombacher, R. Goddard, C.W. Lehmann, J.J. Schneider // *Dalton Trans.* – 2018. – Vol. 47. – P. 10874–10883.
18. A Practical Synthesis of Benzocrown Ethers under Phase-Transfer Catalysis Conditions / T. Bogaschenko, S. Basok, C. Kulygina [et al.] // *Synthesis*. – 2002. – No. 15. – P. 2266–2270.

19. Jiang, X. Electrogenated chemiluminescence of benzo 15-crown-5 derivatives / X. Jiang, X. Yang, C. Zhao // *Journal of Physical Organic Chemistry*. – 2009. – Vol. 22 (1). – P. 1–8.
20. Preparation of benzo-and polybenzocrown ethers by macrocyclization reactions / R.E. Hanes Jr., J.C. Lee, S.N. Ivy // *Arkivoc*. – 2010. – Vol. 7. – P. 238–248.
21. Establishment of an efficient synthetic route to 3, 4: 3', 4'-Bis (3, 6, 9-trioxaundecane-1, 11-dioxy) benzil / M. Kimura, K. Shi, K. Hashimoto, Z. Hu // *Heterocycles*. – Vol. 68 (11). – P. 2375–2380.
22. Liyan, Zh. Studies on the photochemical behavior of N-salicylidenaniline in chloroform / Zh. Liyan, X. Wujiong // *Spectrochimica Acta A Mol Biomol Spectrosc*. – 2012. – Vol. 95. – P. 199–203.
23. Czech, B. Application of the okahara cyclization to the preparation of crown ethers with aromatic units / B. Czech, A. Czech, R.A. Bartsch // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1984. – Vol. 21. – P. 341–343.
24. Illuminati, G. Ring-closure reactions. 19. Kinetics of formation of benzo-crown ethers by intramolecular nucleophilic substitution. A comparison between polyoxyethylene / G. Illuminati, L. Mandolini, B. Masci // *Journal of the American Chemical Society*. – 1981. – Vol. 103 (14). – P. 4142–4145.
25. Патент № SU1544774A1 СССР. Способ получения мононитробензокраун-эфиров: заявлено 22.10.1987; опубликовано 23.02.1990 / О.В. Иванов, И.С. Маркович, Л.И. Блохина, С.П. Николаенко, М.П. Филатова, Г.В. Васильченко.
26. Yang, J-Sh. Bimodal fluorescence signaling based on control of the excited-state conformational twisting and the ground-state protonation processes / J.-Sh. Yang, Ch-Y. Hwang, M-Y. Chen // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – P. 3097–3102.
27. Evaluation of polymer inclusion membranes containing crown ethers for selective cesium separation from nuclear waste solution / P.K. Mohapatra, D.S. Lakshmi, A. Bhattacharyya, V. K. Manchanda // *J. Hazardous Materials*. – 2009. – Vol. 169 (1-3). – P. 472–479.

28. Плужник-Гладырь, С.М. Превращения бензо-15-краун-5, дибензо-18-краун-6, дибензо-24-краун-8 в водных растворах азотной кислоты / С.М. Плужник-Гладырь // Вісник ОНУ. Хімія. – 2014. – Т. 19, Вып. 1 (49). – С. 15–20.
29. Chalcogen Bond Mediated Enhancement of Cooperative Ion-Pair Recognition / Th. Bunchuay, A. Docker, U. Eiamprasert [et al.] // Chem. Int. Ed. – 2020. – Vol. 59. – P. 12007–12012.
30. Huewen, Z. Biological evaluation of crown ether acyl derivatives / Z. Huewen, Zh. Shen, M. Hongrei // Huagong Shikan. – 2010. – Vol. 24 (II). – P. 27–29.
31. Nishimura, S. Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis / S. Nishimura. – N. Y.: John Wiley and Sons, 2001. – 720 p. – P. 315–316.
32. Pedersen, C.J. The Discovery of Crown Ethers / C.J. Pedersen // Science. – 1988. – Vol. 241 (4865). – P. 536–540.
33. Синтез макроциклических соединений / К.Б. Яцимирский, А.Г. Кольчинский, В.В. Павлищук, Г.Г. Таланова. – К.: Наукова думка, 1987. – 276 с. – С. 168, 170.
34. Klyatskaya, S.V. Synthesis and chemical properties of polyacetylenic derivatives of benzo- and dibenzo- crown ethers / S.V. Klyatskaya, E.V. Tretyakov, S.F. Vasilevsky // Arkivoc. – 2003. – Vol. 13. – P. 21–34.
35. Schiff's Bases and Crown Ethers as Supramolecular Sensing Materials in the Construction of Potentiometric Membrane Sensors / F. Faridbod, M.R. Ganjali, R. Dinarvand [et al.] // Sensors. – 2008. – Vol. 8. – P. 1645–1703.
36. Cytotoxic urea Schiff base complexes for multidrug discovery as anticancer activity and low *in vivo* oral assessing toxicity / L.M. Aroua, A.N. Al-Hakimi, M.A.M. Abdulghani, S.K. Alhag // Arabian Journal of Chemistry. – 2022. – Vol. 15 (8). – P. 103986.
37. Synthesis and antibacterial properties of fully bio-based Schiff base and their cerium coordinated complexes / Y. Kang, X. Hao, M. Tang [et al.] // Applied Materials Today. – 2024. – Vol. 41. – P. 102447.

38. A new fluorescent chemosensor for copper (II) and molecular switch controlled by light / Z. Liang, Z. Liu, L. Jiang, Y. Gao // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48 (9). – P. 1629–1632.
39. N,N'-Бисимины ди(4-аминобензо)-18-краун-6-эфиров и замещенных 5-гидрокси-2,3-тетраметилен- и 5-гидрокси-2,3-дифенилбензо[b]фуран-4-карбальдегидов / А.В. Цуканов, А.Д. Дубоносов, Е.Н. Шепеленко [и др.] // *Вестник Южного научного центра*. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 49–53.
40. Взаимодействие 1,3,3-триметил-6'-метоксикарбонилиндолино-2,2'-[2H]хромена с гидразингидратом / М.Б. Лукьянова, В.А. Коган, Б.С. Лукьянов, Ю.С. Алексеенко // *Химия гетероциклических соединений*. – 2007. – № 530 (5). – С. 784–785.
41. Synthesis and *in silico* studies of Novel Ru(II) complexes of Schiff base derivatives of 3-[(4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole-3-yl)methyl]-2(3H)-benzoxazolone compounds as potent Glutathione S-transferase and Cholinesterases Inhibitor / R. Adiguzel, F. Türkan, Ü. Yildiko [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2021. – Vol. 1231. – P. 129943.
42. Synthesis and biological activities of a nitro-shiff base compound as a potential anti-inflammatory agent / B.C. Roriz, D.F. Buccini, B.F. dos Santos [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 148. – P. 105300.
43. Hadjoudis, E. Photochromism and thermochromism of Schiff bases in the solid state: structural aspects / E. Hadjoudis, I.M. Mavridis // *Chemical Society Reviews*. – 2004. – Vol. 33 (9). – P. 579–588.
44. Tautomeric equilibria in relation to pi-electron delocalization / E.D. Raczynska, W. Kosinska, B. Osmiałowski, R. Gawinecki // *Chemical Reviews*. – 2005. – Vol. 105. – P. 3561–3612.
45. Усачева, Т. Р. Молекулярное комплексообразование макроциклов с аминокислотами и пептидами в водно-органических растворителях: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.01, 02.00.04 / Усачева Татьяна Рудольфовна. – Иваново, 2016. – 292 с.

46. Heterocyclic Crown Ethers with Potential Biological and Pharmacological Properties: From Synthesis to Applications / F. Ullah, T.A. Khan, J. Iltaf [et al.] // *Appl. Sci.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1102.
47. Syntheses, spectroscopic and structural characterizations and metal ion binding properties of Schiff bases derived from 4'-aminobenzo-15-crown-5 / H. Güler, Z. Hayvalı, H. Dal, T. Hökelek // *Polyhedron*. – 2012. – Vol. 31. – P. 688–696.
48. Crown Ether Palladacycles as Metalloligands: Suitable Precursors for Tetranuclear Mixed Transition/Non-Transition Metal Complexes / S. Castro-Juiz, A. Fernandez, M. Lopez-Torres [et al.] // *Organometallics*. – 2009. – Vol. 28. – P. 6657–6665.
49. Safin, D.A. Crown ether-containing N-salicylidene aniline derivatives: synthesis, characterization and optical properties / D.A. Safin, K. Robeyns, Y. Garcia // *CrystEngComm*. – 2012. – Vol. 14. – P. 5523–5529.
50. Arias, J. Palladium(II) metallomesogens of crown ether derivatized imines, and their sodium adducts / J. Arias, M. Bardaji, P. Espinet // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2006. – Vol. 691. – P. 4990–4999.
51. Wang, Z. Cation complexation behavior of pyrene- and anthracene-appended new crown ether derivatives / Z. Wang, S.H. Chang, T.J. Kang // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* – 2008. – Vol. 70 (2). – P. 313–317.
52. Luminescent properties and logic nature of a crown Schiff base responding to sodium ion and zinc ion / L. Zhao, X. Chen, F. Guo [et al.] // *Journal of Luminescence*. – 2014. – Vol. 145. – P. 486–491.
53. Synthesis, photophysics, ion-binding studies, and structural characterization of organometallic rhenium (I) crown complexes / V.W.-W. Yam, K.M.C. Wong, V.W.M. Lee [et al.] // *Organometallics*. – 1995. – Vol. 14. – P. 4034–4036.
54. Potentiometric determination of potassium ion using 15-crown-5 derivatives with anthracene for ion selective material / Z.U. Bae, S.B. Lee, S.R. Chang, U.R. Kim // *J. Korean Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 45 (1). – P. 31–39.

55. Клименко, Л.С. Синтез и исследование свойств краунсодержащих антра- и нафтохинонов / Л.С. Клименко, Т.П. Мартьянов // Вестник Югорского государственного университета. – 2009. – Вып. 3 (14). – С. 37–43.
56. Complexing Properties of Ambidentate Benzo-15-Crown-5-Substituted Azomethine Ligands / A.S. Burlov, A.V. Tsukanov, G.S. Borodkin [et al.] // Russ. J. Gen. Chem. – 2006. – Vol. 76 (6). – P. 992–996.
57. Таутомерные краунсодержащие кетоенамины ряда бензо[β]фурана / А.В. Цуканов, Е.Н. Шепеленко, К.С. Тихомирова [и др.] // Вестник Южного научного центра РАН. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 8–11.
58. Малинина, З.З. Некоторые кинетические и термодинамические параметры образования азометинов в неводных средах / З.З. Малинина, Ю.Ю. Малинин, Т. Ю. Малинина // Сучасні будівельні матеріали. – 2014. Вып. 1. – С. 105–107.
59. Квантово-химическое исследование образования комплексов ароматических оснований Шиффа с цинком / Р.И. Махмутова, И.В. Вакулин, Р.Ф. Талипов, Э.М. Мовсумзаде. – Уфа: БХЖ, 2005. – 112 с.
60. Influence of regioisomerism on stability, formation kinetics and ascorbate oxidation preventive properties of Schiff bases derived from pyridinecarboxylic acids hydrazides and pyridoxal 5'-phosphate / G.A. Gamov, A.N. Kiselev, V.V. Aleksandriiskii, V.A. Sharnin // J. Mol. Liq. – 2017. – Vol. 242. – P. 1148–1155.
61. Чичерина, Г.В. Синтез и реакции азометинов, содержащих м-феноксифенильную группу: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 05.17.04 / Чичерина Галина Владимировна. – Волгоград, 1998. – 24 с.
62. Бежин, Н.А. Сорбенты на основе краун-эфиров: получение и применение для извлечения стронция / Н.А. Бежин, И.И. Довгий // Успехи химии. – 2015. – Т. 84, № 12. – С. 1279–1293.
63. Synthesis and cationcomplexation properties of crown etherpolyamic acids/imides / R.A. Pethrick, M.J. Wilson, S. Affrossman [et al.] // Polymer. – 2000. – Vol. 41. – P. 7111–7121.

64. Ionic liquid-based supported liquid membranes for enhanced cesium continuous separation via crown-ether facilitated transport / J. He, J. Hua, X. Ma, J. Li // *Journal of Membrane Science*. – 2025. – Vol. 731. – P. 124239.
65. Synthesis of New Sorbents on the Basis of Dibenzocrown Ethers Chemically Attached to Magnetic Particles Fe@C / Yu. A. Titova, O.V. Fedorova, I.G. Ovchinnikova [et al.] // *Macrocyclic Chemistry*. – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 23–27.
66. Tunca, U. Crown ether-containing polymers / U. Tunca, Y. Yagci // *Prog. Polym. Sci.* – 1994. – Vol. 19 (2). – P. 233–286.
67. Sakamoto, H. Proton-driven cation transport through polyamic acid membranes incorporating crown ether moiety / H. Sakamoto, K. Kimura, T. Shono // *Eur. Polym. J.* – 1986. – Vol. 22 (2). – P. 97–101. DOI: 10.1016/0014-3057(86)90101-1.
68. Synthesis of crown ether-containing copolyimides and their pervaporation properties to benzene/cyclohexane mixtures / L. Yang, Y. Kang, Y. Wang [et al.] // *J. Membr. Sci.* – 2005. – Vol. 249. – P. 33–39. DOI: 10.1016/j.memsci.2004.08.029.
69. Наумов, В.И. Комплексные соединения переходных металлов: учебное пособие / В.И. Наумов. – Н. Новгород: НГТУ им. Р. В. Алексеева, 2019. – 173 с.
70. Лакиза, Н.В. Аналитическая химия / Н.В. Лакиза, С.А. Штин. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2019. – 139 с.
71. Травень, В.Ф. Органическая химия. Т. 1 / В.Ф. Травень. – М.: Лаборатория знаний, 2015. – 399 с.
72. Şahin Gül, D. Investigation of photophysical behaviours and antimicrobial activity of novel benzo-15-crown-5 substituted coumarin and chromone derivatives / D. Şahin Gül, H. Ogutcu, Z. Hayvalı // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – Vol. 1204. – P. 127569.
73. Dioxygen affinities and catalytic oxidation activities of cobalt complexes with Schiff bases containing crown ether / B. Sun, J. Chen, J. Hu, X. Li // *J. Inorg. Biochem.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1308–1313.
74. Synthesis, dioxygen affinities and biomimetic catalytic oxidation performance of crown ether-tethered Schiff base transition-metal complexes / W. Zeng, Z. Mao, X. Wei [et al.] // *J. Supramol. Chem.* – 2002. – Vol. 2. – P. 501–507.

75. Synthesis, structure, and ion-binding studies of cobalt(II) complexes with aza-crown substituted salicylaldimine Schiff base ligand / X.X. Lu, S.Y. Qin, Z.Y. Zhou, V.W.-W. Yam // *Inorg. Chim. Acta.* – 2003. – Vol. 346. – P. 49–56.
76. Yam, V. W. W. Synthesis, luminescence and host-guest chemistry of copper(I) and zinc(II) complexes of dppzc (dppzc = dipyrdo [3,2- a :2',3'-c]phenazo-15-crown-5) / V.W.-W. Yam, Y.L. Pui, K.K. Cheung // *Inorg. Chim. Acta.* – 2002. – Vol. 335. – P. 77–84.
77. Mashraqui, S.H. Synthesis, cation-binding and optical spectral studies of photoemmitive benzothiazole crown ethers / S.H. Mashraqui, S. Kumar, D. Vashi // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* – 2004. – Vol. 48. – P. 125–130.
78. Synthesis, photophysics and electrochemistry of copper(I) diimine complexes containing thia-, seleno- and telluro-crowns. A spectrochemical and luminescence ion probe for soft metal ions / V.W.-W. Yam, Y. Pui, W. Li [et al.] // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 1998. – P. 3615–3621.
79. Synthesis of New Ligands Containing Azomethine Group and Investigation of Antioxidant, Antiurease Activities / S.S. Shah, D. Shah, I. Khan [et al.] // *Inorg. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 89. – P. 40–56.
80. Karabocek, S. Mono- and dinuclear copper (II) complexes of a Schiff base ligand 4',5'-bis(salicylideneimino)benzo-15-crown-5 / S. Karabocek, N. Karabocek // *Polyhedron.* – 1997. – Vol. 16 (11). – P. 1771–1774.
81. Li, J.Z. Dioxygen affinities of Schiff base cobalt (II) complexes with aza-crown or morpholino pendants / J.Z. Li, L. Wei, F.M. Feng // *Transition Met. Chem.* – 2010. – Vol. 35. – P. 463–468.
82. Synthesis, Oxygenation and Catalytic Oxidation Performance of Crown Ether-Containing Schiff Base-Transition Metal Complexes / W. Zeng, J. Li, Z. Mao [et al.] // *Adv. Synth. & Catal.* – 2004. – Vol. 346. – P. 1385–1391.
83. Nickel (II) and copper (II) Schiff base complexes bearing benzo-15-crown-5 functionalities as probes for spectroscopic recognition of lanthanide ions / C. Sousa, P. Gameiro, C. Freire, B. de Castro // *Polyhedron.* – 2004. – Vol. 23. – P. 1401–1408.

84. Seyedi, S.M. Synthesis and application of new Schiff base Mn(III) complexes containing crown ether rings as catalysts for oxidation of cyclohexene and cyclooctene by Oxone / S.M. Seyedi, G.H. Zohuri, R. Sandaroos // *Supramolecular Chemistry*. – 2011. – Vol. 23 (7). – P. 509–517.
85. Crown Ether Palladacycles as Metalloligands: Suitable Precursors for Tetranuclear Mixed Transition/Non-Transition Metal Complexes / S. Castro-Juiz, A. Fernandez, M. Lopez-Torres [et al.] // *Organometallics*. – 2009. – Vol. 28. – P. 6657–6665.
86. Copper N-(4'-Benzo-15-crown-5)-2-(amino-Ntosyl)phenylaldimine: Complexing and Ion-Selective Properties / I.S. Ivanova, A.V. Dorokhov, E.N. Pyatova [et al.] // *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. – 2008. – Vol. 53 (6). – P. 884–889.
87. Safin, D.A. Crown ether-containing Schiff base as a highly efficient “turn-on” fluorescent sensor for determination and separation of Zn²⁺ in water / D.A. Safin, M.G. Babashkina, Y. Garcia // *Dalton Trans.* – 2013. – Vol. 42 (6). – P. 1969–1972.
88. Extraction and separation of lithium isotopes by using organic liquid film extraction system of crown ether-ionic liquid / Z. Zhang, Y. Jia, B. Liu [et al.] // *Fusion Engineering and Design*. – 2020. – Vol. 161. – P. 112015.
89. Cesium separation from radioactive waste by extraction and adsorption based on crown ethers and calixarenes / J. Wang, S. Zhuang // *Nuclear Engineering and Technology*. – 2020. – Vol. 52 (2). – P. 328–336.
90. Особенности ректификационного разделения многокомпонентных смесей / А.К. Фролкова, А.В. Фролкова, В.М. Раева, В.И. Жучков // *Тонкие химические технологии*. – 2022. – № 17 (2). – С. 87–106.
91. Crown ether modified peptides: Length and crown ring size impact on membrane interactions / P.-A. Paquet-Côté, J.-P. Paradis, M. Auger, N. Voyer // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. – 2020. – Vol. 1862 (7). – P. 183261.
92. The antifouling and separation performance of an ultrafiltration membrane derived from a novel amphiphilic copolymer containing a crown ether / S. Fang, H. Tang, M. Wang [et al.] // *Journal of Membrane Science*. – 2023. – Vol. 676. – P. 121620.

93. Crown ether regulated nanocomposite membrane with lithium channels for highly selective $\text{Li}^+/\text{Mg}^{2+}$ separation / L. Zheng, X. Song, J. Liu [et al.] // *Desalination*. – 2024. – Vol. 592. – P. 118121.
94. Study of complexation of Li, Na and K trichloroacetates in extraction systems with benzo-15-crown-5 ether and its lipophilic analog / V.E. Sharov, G.V. Kostikova, Yu. T. Tikhomirova [et al.] // *Polyhedron*. – 2024. – Vol. 264. – P. 117216.
95. Extractive separations of lithium isotopes with benzo-15-crown-5 and ionic liquids: A comparative study between stirred vessels and small channel contactors / C. Duan, S. Sun, H. Wang [et al.] // *Separation and Purification Technology*. – 2025. – Vol. 362, Pt. 1. – P. 131525.
96. Lithium isotope separation using 4'-acetylbenzo-15-crown-5 and 1-butyl-3-methylimidazolium bis[(trifluoromethyl) sulfonyl] imide in the synergistic extraction system / W. Zhu, Y. Jia, J. Sun [et al.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – Vol. 299. – P. 112239.
97. Биологическая неорганическая химия. Структура и реакционная способность: в 2 т. / И. Бертини [и др.]; пер. с англ. В.В. Авдеевой и Д.В. Севастьянова; под ред. Н.Т. Кузнецова, Е.Р. Милаевой и К.Ю. Жижина. – М.: Бином. Лаб. знаний, 2013.
98. New approach to the synthesis of dibenzodiazacrown ethers by ring transformation of dibenzocrown ether / S.N. Dmitrieva, M.V. Churakova, A.I. Vedernikov [et al.] // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67 (14). – P. 2530–2535.
99. Gromov S.P., A novel fluorescent sensor for diammonium and metal ions based on a supramolecular charge-transfer complex of bis(aza-18-crown-6)-containing dienone / Fomina M.V., Zdrovenko I.P., Fakhrutdinov A.N., Ushakov E.N // *Frontiers in Chemistry* – 2023. – Vol. 11. 1263440.
100. Ghildiyal, N. Experimental investigations of complexes of some small ring fluorescent benzo oxa-crown ethers with alkali metal ions in solution phase: A review / N. Ghildiyal // *Journal of Molecular Structure*. – 2024. – Vol. 1312 (26). – P. 138603.

101. Yildiz, M. Synthesis and antimicrobial activity of new crown ethers of Schiff base type / M. Yildiz, A. Klraz, B. Dülger // *Journal of the Serbian Chemical Society*. – 2007. – Vol. 72 (3). – P. 215–224.
102. Synthesis and evaluation of dibenzo-18-crown-6 ether containing hydrazone derivative as antibacterial drug derivatives / M.B. Deshmukh, K.N. Alasundkar, D.K. Salunkhe, S.A. Sankpal // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – Vol. 2 (4). – P. 437–441
103. Alfonso, I. Biological activity of synthetic ionophores: ion transporters as prospective drugs? / I. Alfonso, R. Quesada // *Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 4 (8). – P. 3009–3019
104. Efficient Synthesis of 'Redox-Switched' Naphthoquinone Thiol-Crown Ethers and Their Biological Activity Evaluation Text / Sh.-T. Huang, H.-S. Kuo, Ch.-L. Hsiao, Yu.-L. Lin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10 (6). – P. 1947.
105. Design, synthesis, and characterization of peptide nanostructures having ion channel activity / E. Biron, F. Otis, J.-C. Meillon [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12 (6). – P. 1279–1290.
106. Characterization of the potent in vitro and in vivo antimalarial activities of ionophore compounds / C. Gumila, M.L. Ancelin, A.M. Delort [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41. – P. 523–529.
107. Зубенко, А.Д. Разработка компонентов радиофармпрепаратов на основе пиридинсодержащих азакраун-соединений / А.Д. Зубенко, А.А. Бахарева, О.А. Федорова // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2018. – Т. 32, № 5. – С. 35–37.
108. Зубенко, А.Д. Синтез и комплексообразующие свойства бензо- и пиридиназакраун-соединений и их производных: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Зубенко Анастасия Дмитриевна. – М., 2018. – 200 с.
109. Could LogP be a principal determinant of biological activity in 18-crown-6 ethers? Synthesis of biologically active adamantane-substituted diaza-crowns / F. Supek, T. Šumanovac Ramljak, M. Marjanovic [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46 (8). – P. 3444–3454

110. A novel pH-sensitive drug carrier system based on 18-crown ether-6/sodium alginate for curcumin/nido-carborane encapsulation: Studies of release properties, cell imaging and bioactivity evaluation / T. Chai, M. Zhang, S. Wang [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2024. – Vol. 229. – P. 112300.
111. Oxa-aza Crown Ethers as Ligands for Mixed-Ligand Cisplatin Derivatives and Dinuclear Platinum Anticancer Drugs / B. Jansen, P. Wielaard, H. Dulk [et al.] // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2002. – Vol. 9. – P. 2375–2379
112. Mixed Valence Copper(I,II) Binuclear Complexes with Unexpected Structure: Synthesis, Biological Properties and Anticancer Activity / A.G. Majouga, M.I. Zvereva, M.P. Rubtsova [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57 (14). – P. 6252–6258
113. Iakovidis, I. Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach / I. Iakovidis, I. Delimaris, S.M. Piperakis // *Mol. Bio. Int.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–13
114. Copper complexes as anticancer agents / C. Marzano, M. Pellei, F. Tisato, C. Santini // *AntiCancer Agents Med. Chem.* – 2009. – Vol. 9 (2). – P. 185–211
115. Curcumin/nido-carborane complexes incorporated with crown ether/sodium alginate encapsulated drug delivery strategies exhibit pH-responsive release and enhanced in vitro anti-tumor activity / T. Chai, M. Zhang, S. Wang [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2024. – Vol. 231. – P. 112428.
116. Rogalewicz, B. Recent advances in the discovery of copper(II) complexes as potential anticancer drugs / B. Rogalewicz, A. Czyłkowska // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2025. – Vol. 292. – P. 117702.
117. Experimental, Theoretical and Biological Activity Study on the Acyl-Substituted Benzo-18-crown-6, Dibenzo-18-crown-6 and Dibenzo-24-crown-8 / H.I. Ugras, U. Cakir, A. Azizoglu [et al.] // *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2006. – Vol. 55. – P. 159–165.
118. Yildiz, M. Synthesis and antimicrobial activity of new crown ethers of Schiff base type / M. Yildiz, A. Klraz, B. Dülger // *Journal of the Serbian Chemical Society*. – 2007. – Vol. 72 (3). – P. 215–224.

119. Timmons, J.C. Preparations and applications of synthetic linked azamacrocyclic ligands and complexes / J.C. Timmons, T. J. Hubin // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2010. – Vol. 254. – P. 1661–1685.

120. Steen, A. Molecular pharmacology of CXCR4 inhibition / A. Steen, M.M. Rosenkilde // *Novel Developments in Stem Cell Mobilization*. – Boston, MA: Springer, 2012. – 496 p.

121. Metal complexes of pyridine-fused macrocyclic polyamines targeting the chemokine receptor CXCR4 / S. Hamal, T. Dhuys, W.F. Rowley [et al.] // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2015. – Vol. 13. – P. 10517–10526.

122. Franklin, S.J. Lanthanide-mediated DNA hydrolysis / S.J. Franklin // *Current opinion in chemical biology*. – 2001. – Vol. 5. – P. 201–208.

123. Cleavage of short oligoribonucleotides by a Zn²⁺ binding multi-nucleating azacrown conjugate / M. Laine, T. Lonnberg, M. Helkearo, H. Lonnberg // *Inorganica Chimica Acta*. – 2016. – Vol. 452. – P. 111–117.

124. Copper(II) and zinc(II) complexes of mono- and tri-linked azacrown macrocycles: Synthesis, characterization, X-ray structure, phosphodiester hydrolysis and DNA cleavage / Z.K. Khoramdareh, S.A. Hosseini-Yazdi, B. Spingler, A.A. Khandar // *Inorganica Chimica Acta*. – 2014. – Vol. 415. – P. 7–13.

125. Antimicrobial activity of aliphatic and aromatic crown ethers / L.A. Konup, I.P. Konup, V.E. Sklyar [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1989. – Vol. 23. – P. 402–408.

126. Brown, G.R. Anticoccidial activity of crown polyethers / G.R. Brown, A.J. Foubister // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol. 26 (4). – P. 590–592.

127. Antifungal Activity of Crown Ethers / K. Yagi, V. Garcia, M.E. Rivas [et al.] // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 1984. – Vol. 2. – P. 179–184.

128. Gül, D.Ş. Investigation of photophysical behaviours and antimicrobial activity of novel benzo-15-crown-5 substituted coumarin and chromone derivatives / D.Ş. Gül, H. Ogutcu, Z. Hayvalı // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – Vol. 1204. – P. 127569.

129. Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of some new thioether–ester crown ethers / A. Sadeghian, S.M. Seyedi, H. Sadeghian [et al.] // *J. Sulfur Chem.* – 2007. – Vol. 28. – P. 597–605.

130. Synthesis and antimicrobial activity of some new macrocyclic bis-sulfonamide and disulfides / H. Eshghi, M. Rahimizadeh, M. Zokaei [et al.] // *Eur. J. Chem.* – 2011. – Vol. 2 (1). – P. 47–50.

131. A new crown ether as vesicular carrier for 5-fluoruracil: Synthesis, characterization and drug delivery evaluation / R. Muzzalupo, F.P. Nicoletta, S. Trombino [et al.] // *Coll. and Surf. B: Biointerfaces.* – 2007. – Vol. 58 (2). – P. 197–202.

132. Crown ether-appended porphyrins and metalloporphyrins: Synthesis, characterization and metal ions interaction / M. Jahan, N. Safari, H. Khosravi [et al.] // *Polyhedron.* – 2005. – Vol. 24 (13). – P. 1682–1688.

133. Li, X. D. Crown ether-appended Fe (III) porphyrin: Synthesis, characterization and catalytic oxidation of cyclohexene with molecular oxygen / X.D. Li, Y. Ch. Zhu, L.J. Yang // *Chinese Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 23 (3). – P. 375–378.

134. Antitumor Potential of Crown Ethers: Structure–Activity Relationships, Cell Cycle Disturbances, and Cell Death Studies of a Series of Ionophores / M. Marjanovic, M. Kralj, F. Supek [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50 (5). – P. 1007–1018.

135. Mirkhodjaev, U.Z. On the Mechanism of Action of Dibenzo-18-crown-6 Diacyl-Derivatives on Malignant Tumors / U.Z. Mirkhodjaev, V.A. Boldyrev, O.V. Yarishkin // *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2005. – Vol. 53. – P. 191–196.

136. New quaternary ammonium salts and metal complexes of organylheteroacetic acids with diaza-18-crown-6 ether / S.N. Adamovich, A.N. Mirskova, R.G. Mirskov [et al.] // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2010. – Vol. 80. – P. 1007–1010.

137. Adamantane derivatives of AZA-crown ethers and their use in treatment of tumor: patent 8389505 (B2) United States / M. Kralj, K. Majerski, T. Sumanovac Ramljak, M. Marjanovic. – 2013.

138. A substituted triaza crown ether as a binding site in DNA conjugates / S. Vogel, K. Rohr, O. Dahl, J. Wengel // *Chem. Commun.* – 2003. – P. 1006–1007.
139. Fukuda, R. Metal ion assisted DNA-intercalation of crown ether-linked acridine derivatives / R. Fukuda, S. Takenaka, M. Takagi // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1990. – P. 1028–1030.
140. Synthesis of novel fluorescent acridono- and thioacridono-18-crown-6 ligands / P. Huszthy, Z. Köntös, B. Vermes, A. Pinter // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57 (23). – P. 4967–4975.
141. AIDS-related lymphoma screen results and molecular structure determination of a new crown ether bearing aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ion-regulated DNA cleavage action / K. Brandt, R. Kruszyński, T.J. Bartczak, I. Porwolik-Czomperlik // *Inorg. Chim. Acta.* – 2001. – Vol. 322 (1-2). – P. 138–144.
142. Propargylic Sulfone-Armed Lariat Crown Ethers: Alkali Metal Ion-Regulated DNA Cleavage Agents / M.M. McPhee, J.T. Kern, B.C. Hoster, S.M. Kerwin // *Bioorg. Chem.* – 2000. – Vol. 28 (2). – P. 98–118.
143. McPhee, M.M. Synthesis, DNA cleavage, and cytotoxicity of a series of bis(propargylic) sulfone crown ethers / M.M. McPhee, S.M. Kerwin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 9 (11). – P. 2809–2818.
144. Gund, A. Synthesis and characterization of new anti-tumor platinum bipyridyl crown ether complexes / A. Gund, B.K. Keppler // *Journal of Inorganic Biochemistry.* – 1993. – Vol. 51 (1-2). – P. 437.
145. Gokel, G.W. *Crown Ethers* / G.W. Gokel, S. Negin, R. Cantwell. – Elsevier Ltd, 2017. – 46 p.
146. Yoo, J. Synthesis, structures and antitumor activity of the first crown ester-linked bipyridyl platinum complexes / J. Yoo, Y.S. Sohn, Y. Do // *J. Inorg. Biochem.* – 1999. – Vol. 73 (3). – P. 187–193.
147. Frühauf, S. New Platinum, Titanium, and Ruthenium Complexes with Different Patterns of DNA Damage in Rat Ovarian Tumor Cells / S. Frühauf, W.J. Zeller // *Cancer Res.* – 1991. – Vol. 51 (11). – P. 2943–2948.

148. Novel and efficient synthesis of lithium crown ether metal–organic framework nanoparticles (15C5-Li MOF@Bi₂O₃@TiO₂ NPs): Characterization and evaluation of its in vitro antibacterial studies / A. Saifan, S. Sanjay Makone // *Inorganic Chemistry Communications*. – 2023. – Vol. 155. – P. 110946.

149. Parikh, V.B. Synthesis and Mesomorphic Properties of Novel Crown Ether Schiff Bases / V.B. Parikh, S.K. Menon // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 2008. – Vol. 482. – P. 71–83.

150. Ni(II), Co(II), Cu(II), Zn(II) and Na(I) complexes of a hybrid ligand 4'-(4''-benzo-15-crown-5)-methyloxy-2,2':6',2''-terpyridine / N.M. Logacheva, V.E. Baulin, A. Tsivadze [et al.] // *Dalton Transactions*. – 2009. – Vol. 14. – P. 2482–2489.

151. Semyonov, O. Copper(II) acetate structures with benzimidazole derivatives / O. Semyonov, K.A. Lyssenko, D.A. Safin // *Inorganica Chimica Acta*. – 2019. – Vol. 488. – P. 238–245.

152. Ahmed, I.Y. Monomer and dimer complexes of copper(II) acetate with pyridine and picolines. Part I. Synthesis and characterization / I.Y. Ahmed, A.L. Abu-Hijleh // *Inorganica Chimica Acta*. – 1982. – Vol. 61. – P. 241–246.

153. Synthesis, characterization and antitumor activity of Cu(II), Co(II), Zn(II) and Mn(II) complex compounds with aminothiazole acetate derivative / M.-G. Alexandru, T. Cirkovic Velickovic, I. Jitaru [et al.] // *Open Chemistry*. – 2010. – Vol. 8. – P. 639–645.

154. Dinuclear Copper(II) Complexes with Schiff Bases Derived from 2-Hydroxy-5-Methylisophthalaldehyde and Histamine or 2-(2-Aminoethyl)pyridine and Their Application as Magnetic and Fluorescent Materials in Thin Film Deposition / M. Barwiolek, A. Kaczmarek-Kędziera, T.M. Muziol [et al.] // *IJMS*. – 2020. – Vol. 21 (13). – P. 4587.

155. Edelsbacher, P. Copper(II) complexes bearing cyclobutanecarboxylate and pyridine ligands: a new series of dinuclear paddle-wheel complexes / P. Edelsbacher, G. Redhammer, U. Monkowius // *Monatsh Chem*. – 2020. – Vol. 151. – P. 543–547.

156. Shubert, V. A. Conformation-specific electronic and vibrational spectroscopy of jet cooled 4'-AMINOBENZO-15-CROWN-5 ether / V.A. Shubert, T.S. Zwier. – 2007.
157. Structural studies of the copper(ii) acetate complexes $\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{pyridine})_3$ and $\text{Cu}_6(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\mu_4\text{-O}_2\text{CCH}_3)_2(\mu\text{-OCMe}_3)_6$ / W.J. Evans, J.H. Hain, R.N.R. Broomhall-Dillard, J.W. Ziller // *Journal of Coordination Chemistry*. – 1999. – Vol. 47. – P. 199–209.
158. Laikov, D.N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets / D.N. Laikov // *Chem. Phys. Lett.* – 1997. – Vol. 281. – P. 151–156.
159. GUSAR-online [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html> (дата обращения: 15.09.2024).
160. Карпова, Е.М. Сравнительное изучение острой токсичности натриевой и алюминиевой солей хондроитина сульфата *in silico* и *in vivo* / Е.М. Карпова, К.Р. Савельева, К.Г. Хлябич // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 243–246.
161. Терах, Е.И. Прогноз физико-химических свойств и фармакологических эффектов у 2,6-ди-трет-бутилзамещенных тио(амино)алкилфенолов / Е.И. Терах, А.Е. Просенко // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2012. – № 2. – С. 14–19.
162. Березовская, И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И.В. Березовская // *Химико-токсикологический журнал*. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32–34.
163. Оптимизация МТТ-теста для определения цитотоксичности новых химических соединений на клеточной линии MCF-7 / Д.С. Яковлев, К.Т. Султанова, Е.А. Золотова [и др.] // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2020. – № 1. – С. 58–61.
164. Дытнерский, Ю.И. Основные процессы и аппараты химической технологии. Пособие по проектированию: учебное пособие / Ю.И. Дытнерский. – М.: Альянс, 2022. – 496 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Результаты внедрения результатов диссертационной работы

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВАСТОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ЭНЕРГИИ И ПРОМЫШЛЕННОСТИ

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института ядерной
энергии и промышленности
ФГАОУ ВО «Севастопольский
Государственный Университет»



Ю.А. Омельчук
«24» мая 2025г.

М.П.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы
на соискание учёной степени кандидата химических наук
Садовской Наталии Юрьевны на тему:
«Химия и технологические основы получения азометиновых
производных бензокраун-эфиров и их медных комплексов»

Комиссия в составе заведующего НИЛ «Радиоэкология и морская радиохимия», д.х.н., доцента Бежина Н.А. и ведущего научного сотрудника НИЛ «Радиоэкология и морская радиохимия», член-корреспондента РАН, д.х.н. Тананаева И.Г. подтверждает, что результаты диссертационного исследования Садовской Наталии Юрьевны используются в научно-исследовательской и производственной деятельности Института ядерной энергии и промышленности ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет» для разработки и создания высокоэффективных сорбентов на носителях для извлечения золота из солянокислых растворов и кобальта из тиоцианатных растворов. Основу сорбентов составляют бензо-15-краун-5 и его нитро-амино- и азометиновые производные, а также ди-*трет*-бутил-дициклогексил-18-краун-6, синтезированные в НИЦ «Курчатовский институт» (бывш. НИЦ «Курчатовский Институт - ИРЕА», ФГУП «ИРЕА») по регламенту, разработанному и включенному в материалы диссертации Садовской Наталии Юрьевны.

Данные сорбенты на основе бензо-15-краун-5 и его производных позволяют осуществлять сорбцию золота из технологических растворов переработки полиметаллического сырья хлоридными методами, растворов переработки изделий радиоэлектроники, технических растворов гальванических производств, и изотопов ^{198}Au и ^{199}Au для целей ядерной медицины. Сорбенты на основе ди-*трет*-бутил-дициклогексил-18-краун-6 позволяют осуществлять сорбцию кобальта, в том числе ^{60}Co , из водных растворов сложного солевого состава при радиоаналитическом мониторинге объектов окружающей среды, а также из жидких радиоактивных отходов.

Заведующий НИЛ «Радиоэкология и
морская радиохимия», д.х.н., доцент

Бежин Н.А.