

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА М.Ф. РЕШЕТНЕВА»

На правах рукописи

КУКУШКИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ПОЛНОСТЬЮ ЗАМЕЩЕННЫХ
ПАРА-НИТРОЗОФЕНОЛОВ С ПИРИДИНОВЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ
Специальность 02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д-р. хим. наук., проф. Товбис
Михаил Семенович

Красноярск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава I Литературный обзор.....	6
1.1 Способы получения нитрозофенолов.....	6
1.1.1 Прямое введение нитрозогруппы в ароматическое кольцо.....	6
1.1.2 Получение оксимов.....	8
1.1.3 Гидролиз нитрозоанилинов.....	8
1.1.4. Окислительные методы.....	9
1.1.5 Метод циклоконденсации изонитрозо- β -дикетонов с кетонами...	10
1.2. Свойства перзамещенных нитрозофенолов	13
1.2.1 Гидрирование перзамещенных нитрозосоединений.....	13
1.2.2 Димеризация и таутомерия перзамещенных нитрозофенолов.....	16
1.2.3 Биологическая активность перзамещенных нитрозофенолов.....	18
Глава II. Исследование реакции циклизации пиридилзамещенных β -дикетонов с эфирами ацетондикарбоновой кислоты.....	21
2.1 Синтез солей перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент.....	21
2.2 Получение перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый заместитель, в свободном виде.....	28
ГЛАВА III. Изучение свойств перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый заместитель.....	31
3.1 Изучение таутомерии и димеризации нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями.....	31
3.2 Кислотные свойства нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями и их геометическое строение.....	34
3.3 Каталитическое восстановление перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями гидразингидратом.....	39
Глава IV Исследование перзамещенных аминофенолов с пиридиновыми заместителями на биологическую активность.....	44
4.1 Прогнозирование биологической активности.....	44

4.2 Исследование <i>in vivo</i> на лабораторных животных.....	45
4.3 Исследование <i>in vitro</i> на грибных культурах	46
Глава V Экспериментальная часть.....	47
5.1. Обезвоживание растворителей и реагентов.....	48
5.2 Общая методика синтеза β -дикарбонильных соединений.....	48
5.3 Нитрозирование β -дикетонов	51
5.4 Синтез эфиров ацетондикарбоновой кислоты.....	51
5.4.1 Получение ацетондикарбоновой кислоты.....	51
5.4.2 Этерификация ацетондикарбоновой кислоты.....	52
5.5 Получение 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2(3,4)-4- нитрозофенолятов калия.	52
5.5.1 Синтез 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5- [пиридин-3(4)-ил]фенолятов калия.....	52
5.5.2 Соли 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4- нитрозофенолов. Общая методика.....	59
5.6 Синтез 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2(3,4)-ил-4- нитрозофенолов. Общая методика.....	62
5.7 Восстановление полученных калиевых солей и свободных нитрозофенолов до аминофенолов. Общая методика.....	69
5.8 Прогнозирование биологической активности.....	72
5.9 Исследование <i>in vivo</i> на лабораторных животных.....	76
5.10 Исследование <i>in vitro</i> на грибных культурах.....	77
5.11 Определение констант кислотности перзамещенных <i>пара</i> - нитрозофенолов.....	79
5.12 Оценка копланарности квантовохимическими методами.....	88
Выводы.....	90
Библиографический список.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Большой интерес, который вызывают у химиков нитрозосоединения ароматического ряда, обусловлен тем, что, исходя из этих соединений, можно легко получать самые различные органические вещества, менять их строение и функциональность, при этом изменяя биологическую активность. Так, нитрозофенолы дают удобную возможность перехода к аминам, имеющим строение, заданное строением предшественников с нитрозогруппой. Если учесть, что многие амины и ацетамиды применяются в фармацевтике как анальгетики, антипиретики и противовоспалительные лекарственные средства [1-4], становится ясной важность создания новых оригинальных методов синтеза нитрозофенолов с различными функциональными группами в молекуле.

Существует целый ряд методов получения нитрозосоединений, но наибольший интерес вызывает метод циклоконденсации изонитрозо- β -дикарбонильных соединений с активированными кетонами. Именно этот метод позволяет получать широкий спектр нитрозофенолов с уникальным набором заместителей в кольце. Особое внимание обращают на себя полностью замещенные производные *para*-нитрозофенолов, получаемые при помощи циклоконденсации, так как они могут служить полупродуктами при синтезе веществ, обладающих биологической активностью, например, болеутоляющим и антигипертензивным действием, или такого соединения, как 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-[(N,N-диэтилглицил)-амино]фенол, средства, восстанавливающего сердечный ритм [5].

Метод циклоароматизации не требует каких-либо труднодостижимых условий, однако важно, что при его применении, возможно получать полностью замещенные нитрозофенолы с такими же функциями в кольце, которые были в молекулах активированных кетонов и изонитрозо- β -дикарбонильных соединений [6]. Таким способом ранее были получены гексазамещенные *para*-нитрозофенолы со сложноэфирными группами в *ortho*-положениях к гидроксилу. Восстановление

таких нитрозофенолов до соответствующих аминов приводит к значительному возрастанию биологической активности.

Синтетические возможности, которые открывает метод циклизации для получения нитрозофенолов, еще не изучены в достаточной степени. Так, перзамещенные нитрозофенолы с другими группировками в кольце, например, с пиридиновыми заместителями, до настоящего времени получены не были, хотя данный метод синтеза в принципе позволяет реализовывать такие возможности.

Поэтому в настоящей работе нами осуществлен синтез новых производных перзамещенных нитрозофенолов с α -, β - и γ -пиридиновыми заместителями в кольце методом циклоконденсации. В ходе исследования доказано, что в диметилсульфоксиде перзамещенные нитрозофенолы находятся исключительно в форме бензохинонмонооксимов. В твердом виде они, в отличие от большинства известных нитрозофенолов, димеризованы, а в растворе хлороформа устанавливается равновесие между димерной и мономерной формами. В процессе работы установлено, что кислотность перзамещенных нитрозофенолов с α -, β - и γ -пиридиновыми заместителями более, чем на порядок выше, чем у таких же соединений, но без пиридинового фрагмента.

Удалось показать, что перзамещенные аминофенолы, в молекулы которых введены ариламидные группировки, выравнивают сердечный ритм и снижают артериальное давление у животных, на что получен патент РФ.

Данная работа посвящена получению, доказательствам строения и изучению свойств перзамещенных нитрозофенолов, а также получению аминофенолов с пиридиновыми заместителями. Настоящее исследование имеет и теоретическое, и практическое значение, поскольку может помочь в решении задач, возникающих в синтетической органической химии и химии биологически активных соединений.

Глава I Литературный обзор

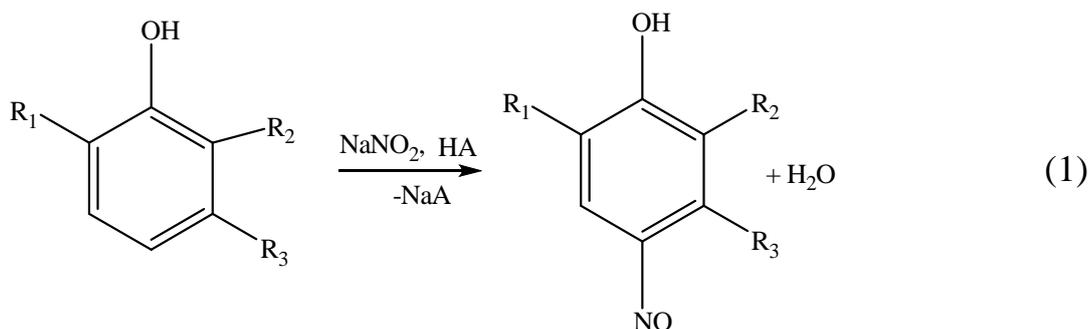
1.1 Способы получения нитрозофенолов

Известен ряд методов синтеза нитрозофенолов. Интерес к нитрозофенолам вызван большим значением этих соединений для промышленности и, в частности, для фармацевтического направления. Однако при использовании традиционных способов синтеза нитрозофенолов, в которых исходные соединения содержат ароматический или хиноидный цикл, почти во всех случаях нитрозосоединения сложного строения, например, с тремя и более различными заместителями в кольце, получить не удастся. В силу трудности получения таких веществ классическими способами, зачастую требуется иной метод, позволяющий синтезировать нитрозофенолы с различными заместителями в кольце, который позволяет изначально выбирать вводимые в кольцо группировки.

Некоторое время назад на кафедре органической химии СибГТУ был разработан метод синтеза нитрозосоединений циклизацией изонитрозо- β -дикетонов с различными эфирами и амидами ацетондикарбоновой кислоты, благодаря которому удалось существенно увеличить спектр *пара*-нитрозофенолов сложного строения с заранее заданными группами.

1.1.1 Прямое введение нитрозогруппы в ароматическое кольцо

К самым известным из классических методов относится взаимодействие азотистой кислоты с ароматическими аминами или фенолами, при котором образуются нитрозофенолы либо нитрозоанилины простого строения. Этот способ осуществляется добавлением нитрита натрия в щелочной раствор фенола с последующим подкислением неорганической кислотой для образования нитрозоний катиона. Во время проведения синтеза поддерживается постоянная температура близкая к 0 °С [7-9] (Схема 1).



Подробные описания механизмов реакции и кинетики прямого нитрозирования в бензольное кольцо фенола представлены в работах [10-16] с учетом оптимизации [17-18], варьированием реагентов [19-20], также использованием новых нитрозирующих агентов [21-22].

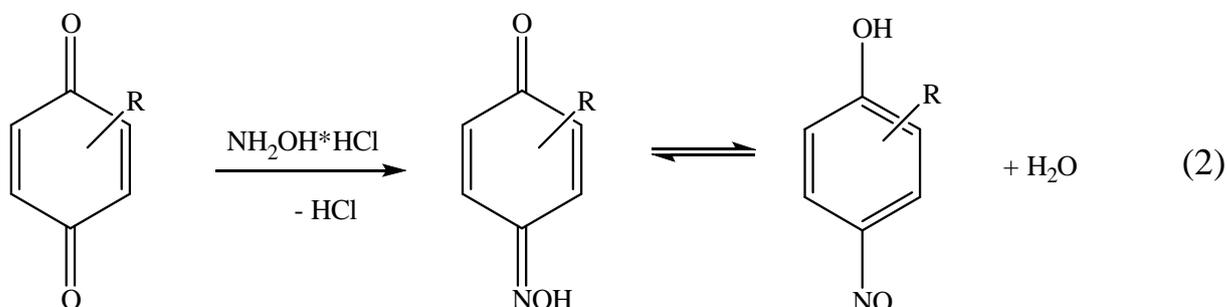
Труднорастворимые алкилфенолы нитрозируют нитритом натрия в спиртовом растворе [23-24]. Иногда нитрозирование ведут алкилнитритом в спиртовом растворе щелочи [25].

Варьируя нитрозирующие агенты, можно получать *n*-нитрозофенолы в нейтральной, в щелочной средах, а также в органическом растворителе.

Обычно при использовании прямого нитрозирования образуются *para*-нитрозофенолы. Кронхейм сумел выделить и охарактеризовать *ortho*-нитрозофенолы в виде комплексов с медью [26-28]. После использования этиленгликоля в качестве дополнительного растворителя для прямого нитрозирования стали доступны фенолы с *tert*-алкильными заместителями [29-30].

1.1.2 Получение оксимов

Суть метода состоит в действии гидроксилamina на *n*-бензохиноны (Схема 2).



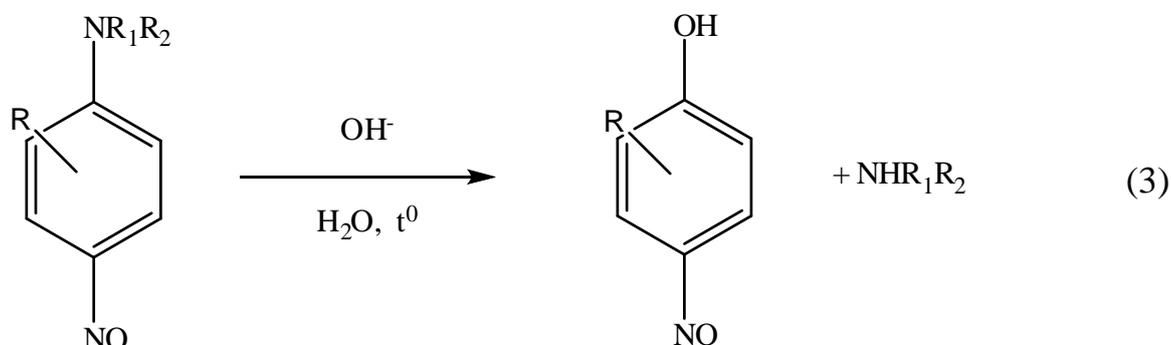
Реакцией *n*-бензохинона с гидроксилamiном в слабoкислой среде возможно синтезировать *n*-бензохинонмонооксим [31]. В силу неустойчивости хинонов в щелочной среде [32], такую реакцию проводят солянокислым гидроксилamiном в водной среде или спиртовом растворе. Во избежание присоединения хлороводорода, образующегося в ходе реакции, его нейтрализуют добавлением уксуснокислого натрия, и внимательно следят за pH раствора [33-34].

По причине того, что гидроксилamin восстанавливает хиноны в различных средах, данный способ имеет ограниченное применение для получения нитрозосоединений. Так, хинон в нейтральной и щелочной среде под действием гидроксилamina образует соответствующий дигидроксибензол легче, чем, например, при использовании хлорида олова [35]. Кроме того, данный способ зависит от стерических препятствий [36-37]; например, в галоген- и алкилзамещенных хинонах карбонильная группа, если в *орто*-положениях к ней находятся два любых заместителя не дает оксимов [38]. Поэтому оксимирование хинонов не нашло широкого применения для синтеза нитрозофенолов.

1.1.3 Гидролиз нитрозоанилинов

Получать нитрозофенолы возможно гидролизом *n*-нитрозо-N,N-диалкиланилинов в водно-щелочных растворах с отщеплением

диалкиламиногруппы. Это осуществляется нагреванием *n*-нитрозо-N,N-диалкиланилинов с щелочными растворами [39], или с растворами гидросульфита натрия [40] (Схема 3):



Но, так как синтез *para*-нитрозо-N,N-диалкиланилинов сопоставим с прямым нитрозированием соответствующих замещенных фенолов, данный метод широкого применения в синтезе *para*-нитрозофенолов не нашел, однако он применяется в основном для получения диалкиламинов [41-42].

1.1.4 Окислительные методы

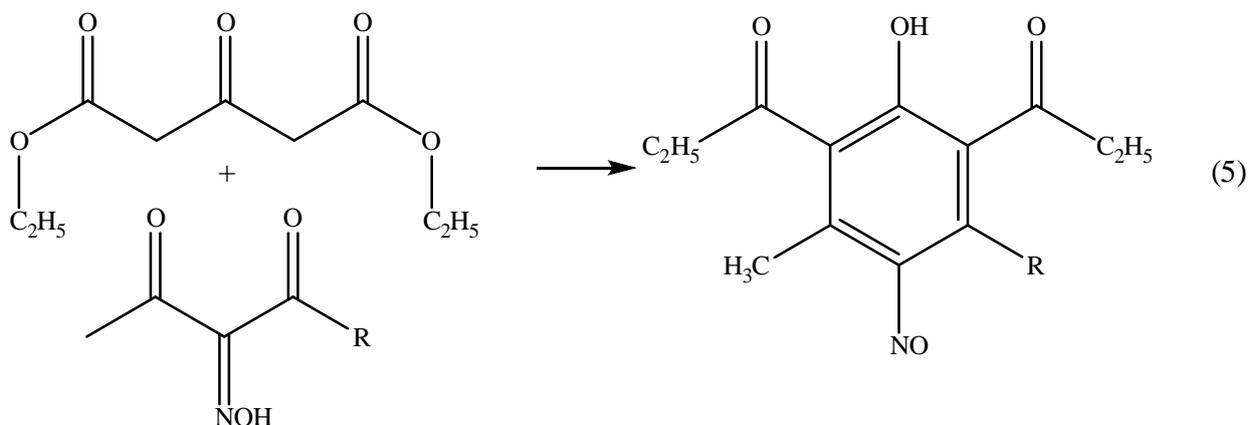
Известен разработанный Баудишем способ окисления-нитрозирования ароматических соединений [43]. Целесообразность такого метода обосновывается отсутствием удобных методов синтеза *ortho*-нитрозофенолов [44].

Механизм реакции Баудиша подробно описан в работах [45 – 48]. Введение нитрозо- и гидроксигрупп в *ortho*-положение осуществляется при реакции солянокислого гидросиламина и пероксида водорода с бензолом и его производными в присутствии солей меди. Этим способом вводятся гидрокси- и нитрозогруппы в бензол, хлорбензол, этилбензол, бензойную кислоту, метилбензол.

Из-за низких выходов большого применения реакция Баудиша не нашла. Она применяется в основном в виде растворов в неполярных растворителях, в синтезе нитрозофенолов, которые применяются для определения различных ионов металлов [49].

Было определено влияние природы иона щелочного металла, входящего в алкогольат и растворителя, в котором происходит циклизация, на направление реакции [52].

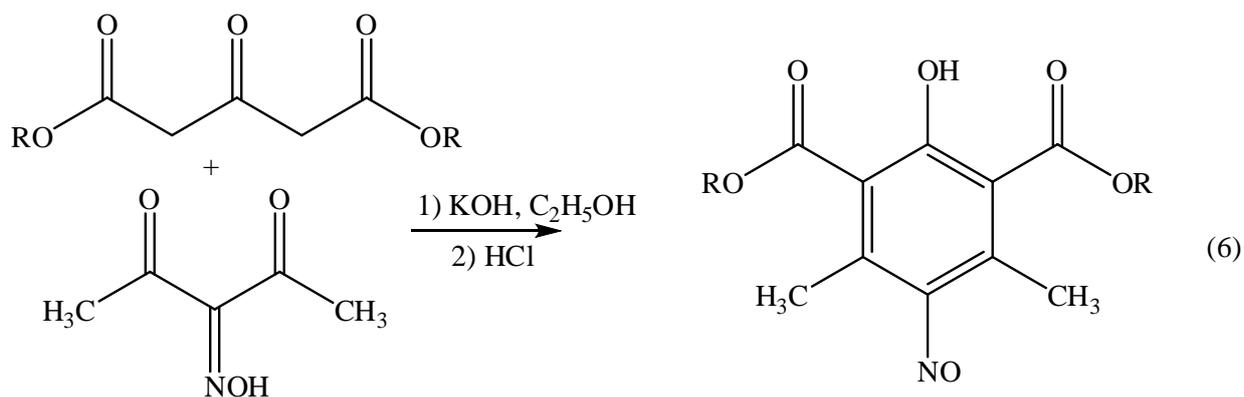
Данный способ получения нитрозофенолов методом циклизации был применен для реакции диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты с изонитрозо- β -дикетонами в среде спиртового алкогольата натрия [53]. Продуктами реакции при этом, независимо от строения исходного изонитрозо- β -дикетона, являлись *пара*-изомеры нитрозофенолов [53], (Схема 5):



где R- CH_3 ; $n\text{-ClC}_6\text{H}_5$; C_2H_5 ; $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$; C_6H_5 .

Видно, что в случае, когда метиленовые группы кетона активированы сложноэфирными заместителями, кислотность этих групп резко возрастает, и метиленовые компоненты изонитрозосоединения, обладая меньшей кислотностью, не могут с ними конкурировать при образовании нуклеофила. Поэтому реакция идет в сторону образования только *пара*-изомеров нитрозофенолов.

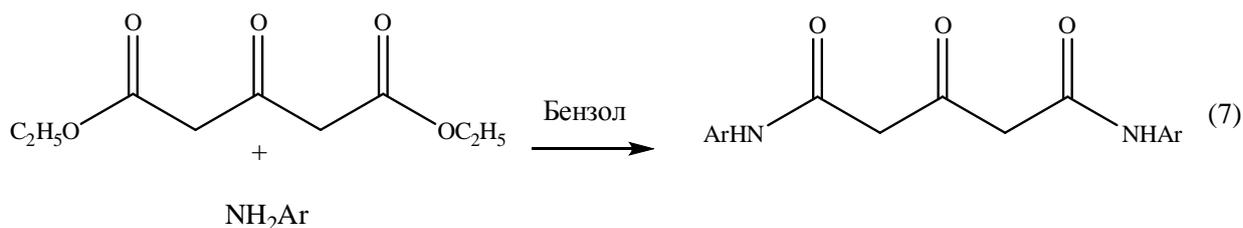
Позднее реакции циклоароматизации стали проводить не только с диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты, но и ввели в реакцию другие диалкиловые эфиры ацетондикарбоновой кислоты [54, 55]. (Схема 6)



где

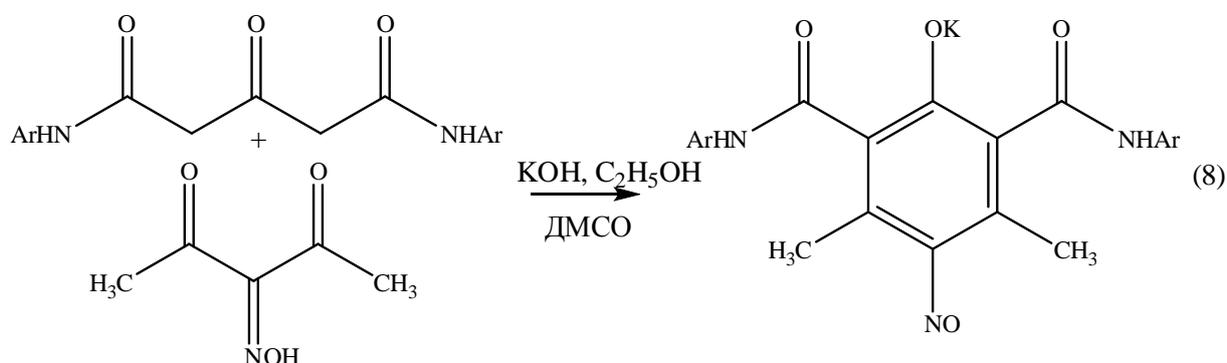
R- CH₃; C₂H₅; C₃H₇; C₄H₉; C₅H₁₁; i-C₄H₉; i-C₅H₁₁

Кроме того, авторами [56] была изучена возможность получения нитрозофенолов, содержащих ариламидные группы вместо сложноэфирных. Для осуществления этой реакции диариламидные группы вводились в ацетондикарбоновую кислоту по известной методике (Схема 7), [57].



где Ar- C₆H₅; n-C₆H₄Cl; n-C₆H₄Br; n-C₆H₄CH₃

Полученные таким образом ариламиды ацетондикарбоновой кислоты вводили в реакцию циклоароматизации с изонитрозоацетилацетоном (ИНАА), (Схема 8), [56].

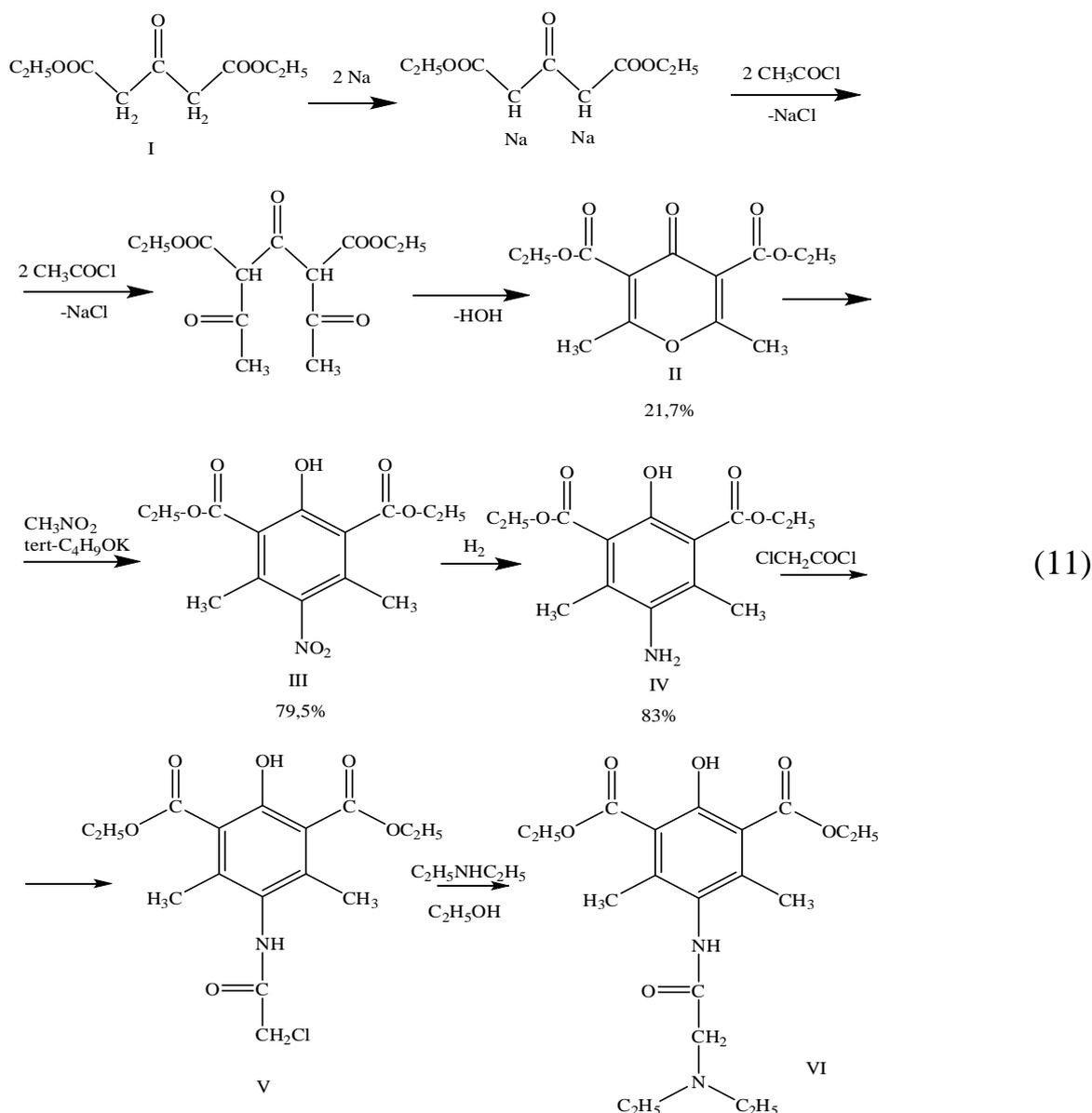


где Ar- C₆H₅; n-C₆H₄Cl; n-C₆H₄Br; n-C₆H₄CH₃

Однако, несмотря на изученную возможность варьирования заместителя у исходной ацетондикарбоновой кислоты, во всех случаях использовали

Гидрирование осуществлялось на катализаторе Pd/C в среде этилацетата.

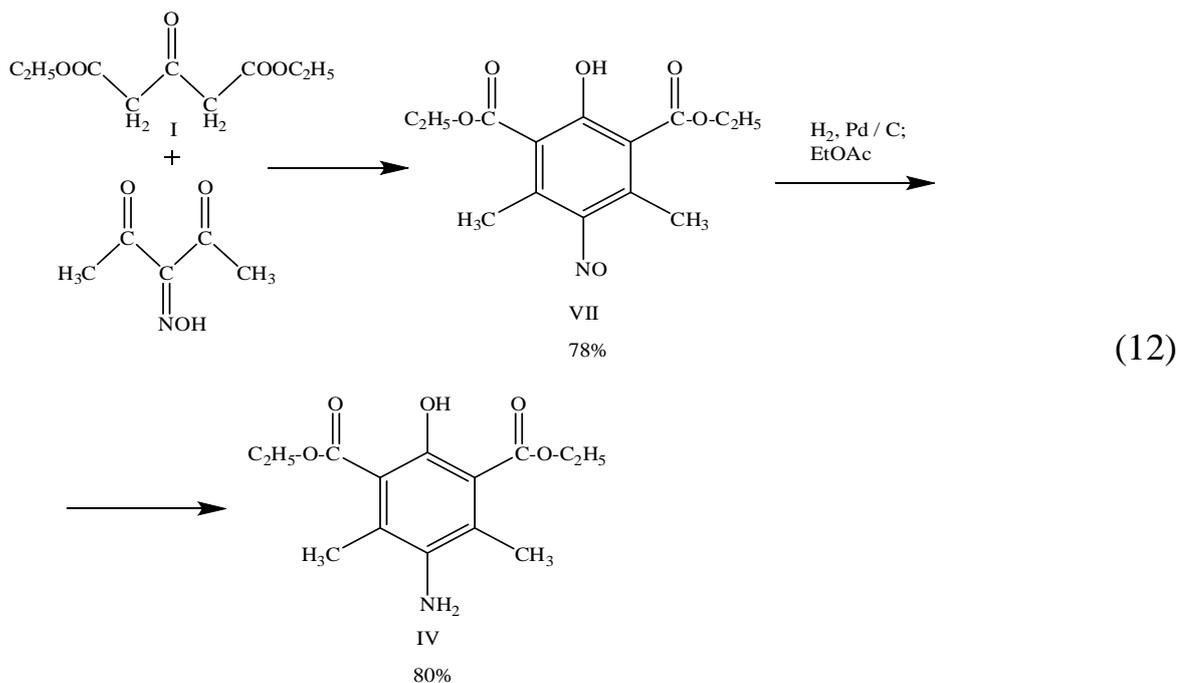
Производные *para*-аминофенолов представляют собой основу различных лекарств (парацетамол, тайленол, панадол и др.), используемых в качестве жаропонижающих средств или анальгетиков [62-66]. Например, диэтил-5-[(N,N-диэтилглицил)амино]-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат обладает ярким противоаритмическим эффектом. Это соединение было выделено в 1988 году в Германии [5, 67] (Схема 11):



Из представленной схемы видно, что основной стадией является получение аминофенола IV, который ацилируют классическим методом, получая V, после чего его диэтиламинируют с образованием конечного продукта VI. Основными

недостатками является многоступенчатый (пятистадийный) синтез аминофенола IV с низким выходом – 14 %, который сопровождается трудоемкой и взрывоопасной стадией синтеза нитрофенола III.

Поэтому позднее было предложено использовать реакцию циклоароматизации [68] для улучшения немецкого способа [5] (схема 12):



В этой схеме авторы воспользовались реакцией циклизации диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты (ДЭЭАДКК) с изонитрозоацетилацетоном. При этом стало возможно получение нитрозофенола сразу, без дополнительных стадий. Гидрированием данного нитрозофенола получают 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенол. Благодаря этому методу суммарный выход увеличился в 4,5 раза, обезопасил процесс и облегчил условия синтеза. Кроме того, восстановление нитрозогруппы требует в два раза меньше количество водорода по сравнению с нитрогруппой и тем самым значительно сокращает время для гидрирования.

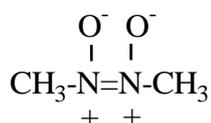
1.2.2 Димеризация и таутомерия перзамещенных нитрозофенолов

Наиболее характерным свойством нитрозосоединений является их способность обратимо димеризоваться с образованием азоксисоединений.

При подробном рассмотрении этого вопроса видно, что на способность димеризоваться влияет огромное количество факторов: термодинамический и кинетический факторы, кислотность среды и полярность растворителя, твердотельное состояние и некоторые другие.

Однако, контроль за равновесием мономер-димер является обязательным условием для использования нитрозосоединений.

Большинство С-нитрозосоединений в растворах и в виде солей обладают характерной голубой либо зеленой окраской, объяснимой их нахождением в мономерной форме. При этом твердые нитрозосоединения находятся предпочтительно в виде димера, и представляют собой бесцветные либо бледно-желтые кристаллы и структуру N,N'-диоксидов, за редким исключением. Например, нитрозометан образует N,N'-диоксид азометана [69].



Ароматические нитрозосоединения в твердом виде, также находятся в виде N,N'-диоксидов. Строение их неоднократно доказано физико-химическими методами [70, С.186] и подтверждается результатами рентгеноструктурного анализа [71].

Прибегнув к термодинамическим исследованиям, удалось выяснить, что температура замерзания раствора α -бром- α -нитрозомасляной кислоты в бензоле понижается по прошествии некоторого времени. Это связано с процессом полимеризации, так как молекулярный вес уменьшается и в конце концов становится равным молекулярному весу мономера [72, 73]. Димерная форма для нитрозопарафинов оказалась более выгодна [74], хотя для нитрозоароматических соединений стабилизируется мономерная форма за счет сопряжения. [75-77].

Нитрозобензолы в виде димера стабилизируются, при двух *орто*-положениях занятых более объемными группами, чем водород. Это объясняется стерическими препятствиями резонанса в мономере [78] либо повышением стабильности димера, за счет упрочнения связи N – N (кратность связи приближается к двум) [79, P.356, 80].

Наличие множества молекул С-нитрозосоединений в растворе, как правило, приводит к конкурентному образованию различных азодиоксидов, таких, как E- и Z-изомеры. Комбинации из двух различных нитрозосоединений, которые можно назвать «скрещенные димеры», создают интересные возможности. Очевидно, что детальные исследования димеризации являются сложными, особенно когда процессы проявляют невысокую селективность [81, 82].

Выяснено, что наиболее удобным для нитрозофенолятов со сложноэфирными заместителями является нахождение в нитрозоформе [83], при растворении которых в водной щелочи наблюдалось постепенное изменение окраски от оранжевой до ярко-зеленой, обусловленной *n*- π переходом не димеризованной нитрозогруппы.

Основываясь на этих изменениях, можно предположить распад димера под действием щелочи с образованием калиевых солей нитрозофенола [84].

Подтверждением данных по димеризации нитрозофенолов в твердом виде стало сопоставление ИК спектров различных гексазамещенных нитрозофенолов с известными данными по димерным нитрозобензолам, представляющим собой азодиоксиды [70]. Выяснилось, что для известных *транс*-димеров нитрозобензолов в ИК спектрах имеется полоса поглощения в области от 1253 см⁻¹ до 1299 см⁻¹.

Для подтверждения перехода димер-мономер, на кафедре органической химии и технологии органических веществ СибГТУ для полностью замещенного нитрозофенола были проведены измерения соотношения интенсивности сигналов методом ЯМР¹N спектроскопии в среде D₂O+KOH. Фиксировались УФ спектры димера нитрозофенола, в виде раствора оранжевого цвета в 0,1 N KOH в D₂O, который изменял окраску и меньше чем за один час становился изумрудно-

зеленым, при этом через каждые 10 минут записывали УФ спектры отбираемых проб. Авторам удалось построить кинетическую кривую уменьшения концентрации димера от времени. Процесс мономеризации занял около 45 минут.

Методом рентгеноструктурного анализа (РСА) было подтверждено строение полностью замещенного нитрозофенола, в результате чего удалось определить наличие гомо- и гетеродимеров и, самое главное, длину связи N=N в димере [85].

Кроме того, известно, что стерические препятствия в молекулах замещенных нитрозобензолов повышают долю димера в растворах [86]. Авторы [85] предполагают, что наличие стерических затруднений в структуре нитрозосоединений является причиной нахождения перзамещенных нитрозофенолов в виде димеров.

1.2.3 Биологическая активность перзамещенных нитрозофенолов

Полностью замещенные *para*-аминофенолы можно получать гидрированием соответствующих нитрозофенолов. В то же время, такие аминофенолы одновременно содержат две и более фармакофорные группы.

Такие соединения испытывали на биологическую активность [87, 88] и в ходе испытаний было выявлено наличие бактериостатической активности а также противовоспалительные и анальгетические свойства перзамещенных аминофенолов, что подтверждает аддитивный эффект биологически активных групп соединений салицилового и *para*-аминофенольного рядов.

Также для производных аминофенолов с ариламидными группами уже было предсказано возможное фармакологическое действие. Ранее было установлено, что аминопроизводные изофталевой кислоты с ариламидными группами обладают бактериостатическим и бактерицидным действием. [89]. Это согласуется с похожими свойствами для подобных соединений со сложноэфирными группами, что показывает большую значимость изучаемых веществ и повышает интерес проведения работ, связанных с такими соединениями.

Подводя итог настоящему литературному обзору, необходимо отметить следующее.

1. Одним из самых перспективных методов получения ароматических нитрозосоединений с самым разнообразным набором заместителей является циклоароматизация, которая, в том числе, применима для получения перзамещенных нитрозофенолов со сложноэфирными группами в *орто*-положениях к гидроксилу.

2. Несмотря на большую значимость и перспективу реакции циклоароматизации, раскрыты далеко не все препаративные возможности получения гексазамещенным нитрозофенолов. С использованием этой реакции ранее были синтезированы только перзамещенные нитрозофенолы с метильными и, реже, с арильными заместителями в ароматическом кольце. Гетероциклические остатки, например, пиридиновые заместители в молекулы нитрозофенолов не были введены. Иными словами не установлены препаративные возможности и ограничения реакции циклоароматизации.

3. В предыдущих работах изучены некоторые важные свойства нитрозофенолов, такие, как таутомерия, димеризация, кислотность. Однако невозможно предсказать, как такие свойства изменятся при введении в молекулы перзамещенных нитрозофенолов пиридиновых заместителей.

В связи со сказанным выше, в нашем исследовании сделана попытка восполнить существенные пробелы в изучаемой области и значительно расширить знания о синтезе, строении и свойствах новых полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями.

Поэтому **целью работы** стали синтез, исследование строения и свойств новых перзамещенных *para*-нитрозофенолов, содержащих пиридиновые заместители и выявление биологической активности для различных производных перзамещенных аминофенолов.

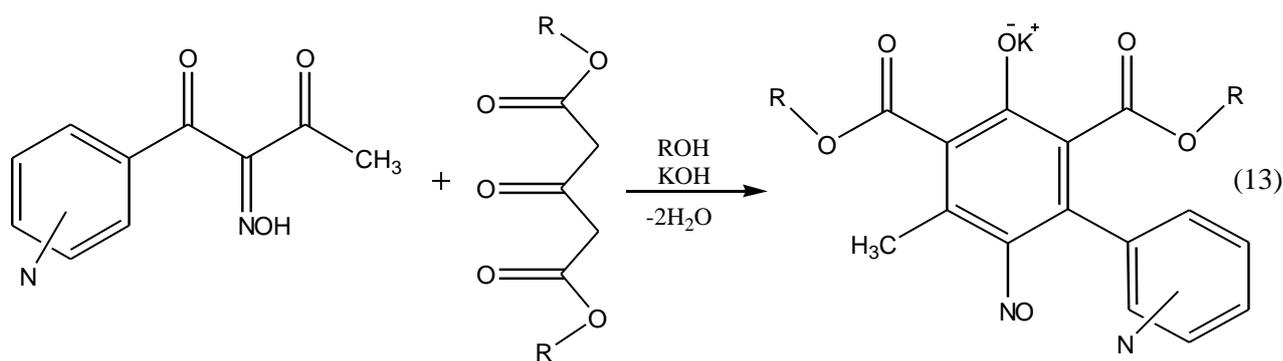
Задачами исследования стали:

- Синтез изонитрозо- β -дикетонов с пиридиновыми фрагментами и их циклизация с эфирами ацетондикарбоновой кислоты для получения перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновые заместители.
- Выделение ранее неизвестных полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями в виде солей и в свободном виде и доказательство их строения.
- Исследование свойств полученных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями, изучение процессов таутомерии, димеризации и определение констант кислотности. Проведение квантово-химических расчетов, позволяющих оценить геометрическое строение молекул нитрозофенолов с ароматическими и гетероциклическими заместителями.
- Разработка способа восстановления полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями в различных условиях с целью получения новых соответствующих аминопроизводных и доказательство их строения.
- Компьютерное прогнозирование и экспериментальное выявление биологической активности перзамещенных аминопроизводных с пиридиновым заместителем *in vitro* на грибах, изучение действия ариламидов гексазамещенных аминофенолов *in vivo* на животных.

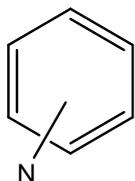
Глава II. Исследование реакции циклизации пиридилзамещенных β -дикетонов с эфирами ацетондикарбоновой кислоты.

2.1 Синтез калиевых солей перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент

Нами разработан метод синтеза перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент, путем циклоконденсации эфиров ацетондикарбоновой кислоты с пиридилзамещенными бета-дикетонами в спиртовом растворе гидроксида калия. В результате были получены ранее недоступные соединения, содержащие пиридиновый заместитель, в виде калиевых солей, 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3, 4)-ил]фенолятов калия[91-93], (Схема 13).



R=Me, Et.



- α -Py, β -Py, γ -Py

Для определения эффективного времени проведения реакции изучали спектрофотометрическим методом изменение степени накопления конечных продуктов [94]. Об изменении концентрации целевого нитрозофенола во времени судили по величине оптической плотности на аналитической длине волны 650 нм, так как все синтезированные нитрозофенолы имеют максимум поглощения $n-\pi^*$ перехода в данной области длин волн [70].

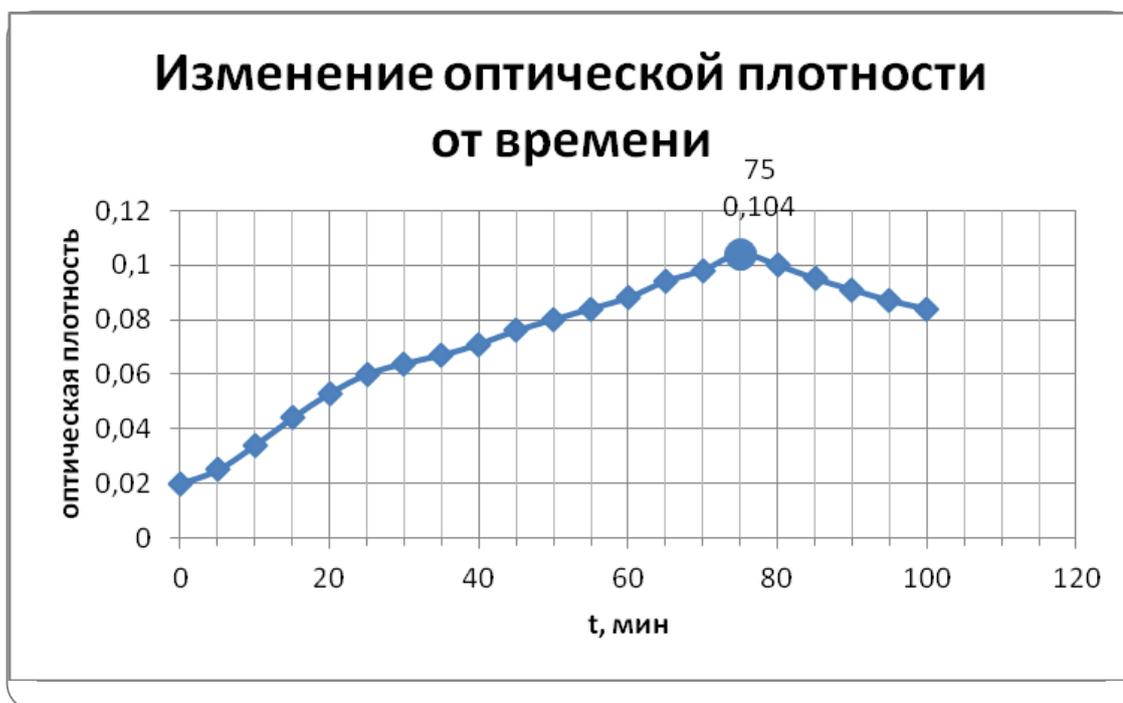


Рисунок 1 – График изменения степени накопления 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5- β -пиридил-4-нитрозофенола во времени

Из данных, приведенных на графике, видно, что при достижении 75 минут концентрация нитрозофенола становилась максимальной, после чего начинала медленно снижаться.

Таким образом, нами было найдено время синтеза, соответствующее примерно максимальному выходу калиевой соли 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5- β -пиридил-4-нитрозофенола в условиях проведения реакции; для остальных солей результаты были аналогичными. Поэтому в таких же условиях мы синтезировали ряд 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3,4)-ил]фенолятов калия.

Для получения нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент с большим выходом, были проведены опыты по установлению влияния концентрации спиртового гидроксида калия на степень превращения в целевой реакции. Выяснилось, что при эквимольном соотношении щелочи к β -дикарбонильному синтону реакция проходит с хорошими выходами только в случае β - и γ -пиридиновых заместителей. Однако в случае, когда в β -дикетоне присутствовал заместитель α -пиридил, выход соответствующего нитрозофенола значительно снижался. Исходя из этого, нами экспериментальным путем

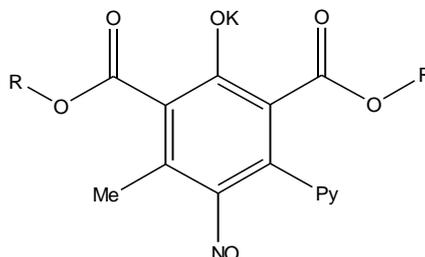
определено, что если мольное отношение концентрации едкого кали к изонитрозодикетону для получения 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2-ил] фенолятов калия составляет 2:1, выход продукта значительно возрастает [95].

Полученные таким образом калиевые соли нитрозофенолов имели красивую ярко-зеленую окраску, присущую *para*-нитрозоанилинам и тем *para*-нитрозофенолам, которые существуют в мономерной нитрозоформе [83]. Такая специфическая окраска обязана $n-\pi^*$ переходу электронной пары нитрозогруппы, сопряженной с бензольным кольцом и электронодонорным заместителем.

Выходы 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3, 4)-ил] фенолятов калия составили от 35% до 80%, в зависимости от пиридинового заместителя, причем увеличивались в ряду $\alpha\text{-Py} \rightarrow \beta\text{-Py} \rightarrow \gamma\text{-Py}$ (Таблица 1).

Таблица 1

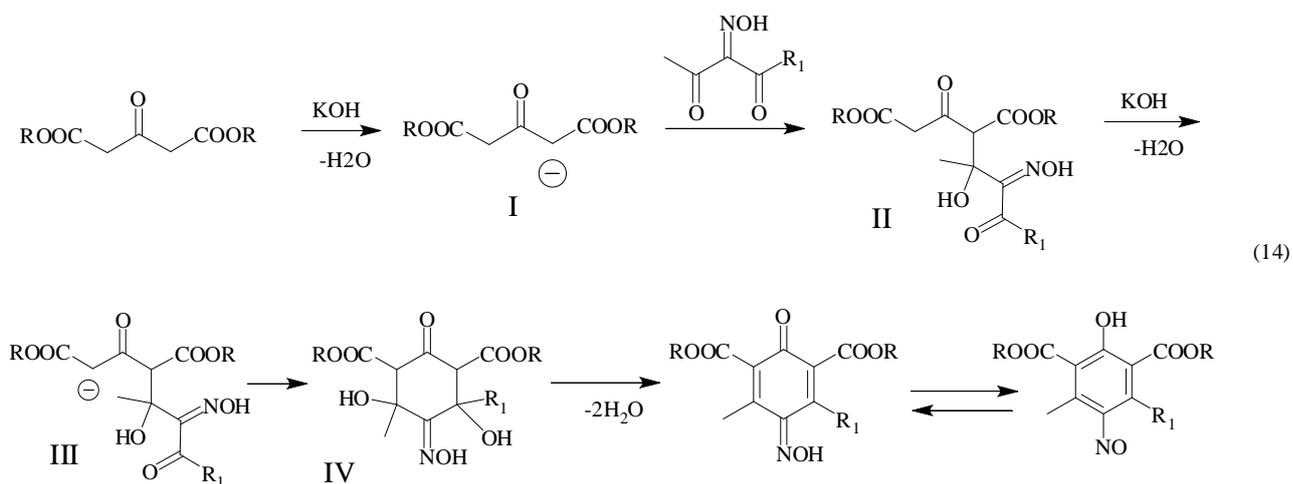
Синтез калиевых солей 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3, 4)-ил]фенолов



№	Py	R	Время реакции	Выход
Ia	α -пиридил	Me	75мин	51%
Iб	α -пиридил	Et	75мин	37%
Iв	β -пиридил	Me	75мин	66%
Iг	β -пиридил	Et	75мин	58%
Iд	γ -пиридил	Me	75мин	70%
Iе	γ -пиридил	Et	75мин	66%

Интересно было сравнить время протекания реакции образования пиридилзамещенных нитрозофенолов с аналогичными соединениями, однако содержащими метильную либо фенильную группу.

Предполагаемый механизм реакции приведен на схеме 14.



Реакция, очевидно, начинается с образования в щелочной среде аниона эфира ацетондикарбоновой кислоты. Для неактивированных кетонов, которые вступают в реакцию циклоконденсации в значительно более основной среде алкоголята натрия, СН-кислотность для которых на несколько порядков ниже. Так, для ацетона $pK_a = 24,2$ [96], в случае эфиров ацетондикарбоновой кислоты, pK_a составляет 10,7 [97, с.396], то есть кислее на 14 порядков, поэтому для образования аниона (I) достаточно раствора КОН.

Образовавшийся карбанион (I) вступает в реакцию нуклеофильного присоединения по карбонильной группе изонитрозодикетона, причем более реакционноспособной является та из них которая не связана с ароматической π -системой [98, с.172], поэтому из двух карбонильных групп реагирует та из них, которая связана с метильной составляющей, при этом образуется промежуточный продукт (II).

Вторая нуклеофильная атака осуществляется карбанионом (III) по «ароматической» карбонильной группе, при этом образуется шестичленный циклический продукт (IV), который далее дважды дегидратируется с образованием конечного хиноноксима (или таутомерного ему нитрозофенола).

Вероятно, что если стадия второй нуклеофильной атаки, с образованием циклического продукта (IV), является лимитирующей, то скорость реакции при $R_1=CH_3$ будет максимальной, а при $R_1=C_6H_5$ должна быть минимальной. В случае, когда $R_1=$ пиридил, скорость реакции будет промежуточной.

И действительно, если образование нитрозофенола из изонитрозоацетилацетона ($R_1=CH_3$) и эфира ацетондикарбоновой кислоты происходит за 20 минут, то изонитрозопиридоилацетон ($R_1=$ пиридил) достигает максимальной конверсии за 75 минут. В случае же, когда в реакцию вступает изонитрозобензоилацетон ($R_1=C_6H_5$), время реакции составляет 9,5 часов.

Большая реакционная способность карбонильной группы, связанной с пиридилным заместителем, по сравнению с фенильной карбонильной группой, может быть обусловлена большей электроотрицательностью пиридинового кольца. Таким образом экспериментальные данные подтверждают приведенный на схеме 14 механизм и согласуются с предположением о лимитирующей стадии реакций циклоароматизации.

Для доказательства строения всех впервые полученных соединений использовали ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C , ИК, электронную спектроскопию и масс-спектрометрию.

Во всех ЯМР 1H спектрах присутствуют сигналы алифатических протонов метильной группы кольца в области δ 1,8-2,5 м.д. в виде синглета, синглет метильных в области δ 3,0-4,0 м.д., (или триплет в области 0,7-1,5 м.д. и квадруплет в области δ 3,0-4,0 м.д. в случае этильных заместителей) сложноэфирной группы, а также сигналы ароматических протонов пиридинового заместителя с хим. сдвигом в области δ 7,5-8,6 м.д..

В качестве примера, на рисунке 2 представлен ЯМР 1H спектр 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-4-ил]фенолята калия в тяжелой воде. В данном спектре наблюдается в сильном поле, в области δ 2.35 м.д. синглетный сигнал протонов метильной группы, связанной с ароматическим кольцом. С хим. сдвигом δ 3.44 м.д. и δ 3.87 м.д. проявляются синглетные сигналы, соответствующие протонам метоксикарбонильных заместителей синтезированного перзамещенного нитрозофенола. В области слабого поля наблюдаются дублетные сигналы с химсдвигами δ 7.12 м.д. и δ 8.41 м.д., что свидетельствует о наличии ароматических протонов пиридинового заместителя, связанного с ароматическим ядром нитрозофенола.

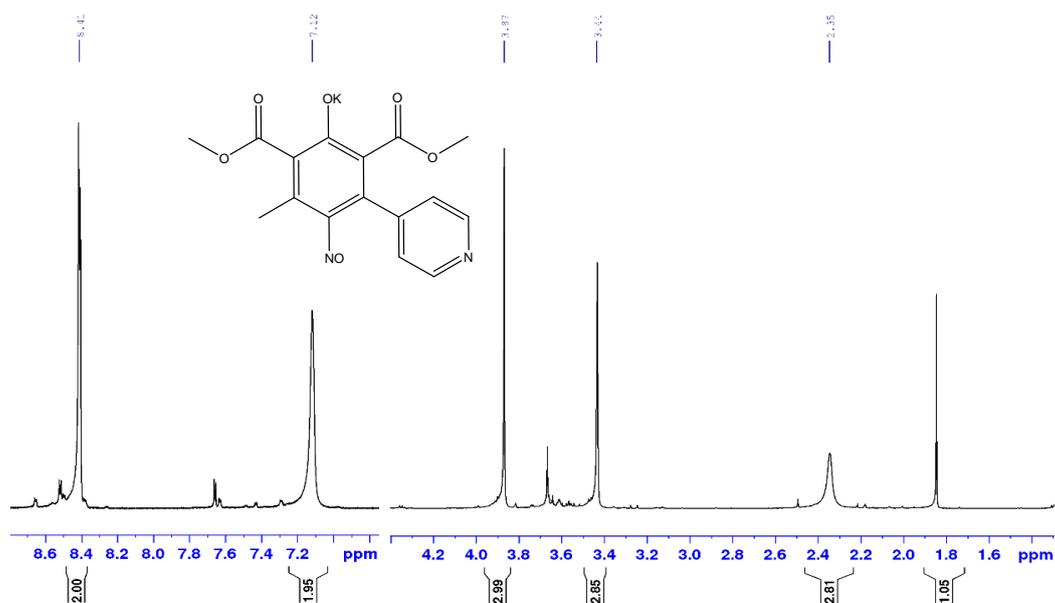


Рисунок 2 – ЯМР ^1H спектр калий 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-4-ил]фенолята в D_2O .

В ЯМР ^{13}C спектрах сигналы, присущие всем атомам углерода 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3,4)-ил] фенолятов калия, обнаружены, отнесены и приведены в таблице 2.

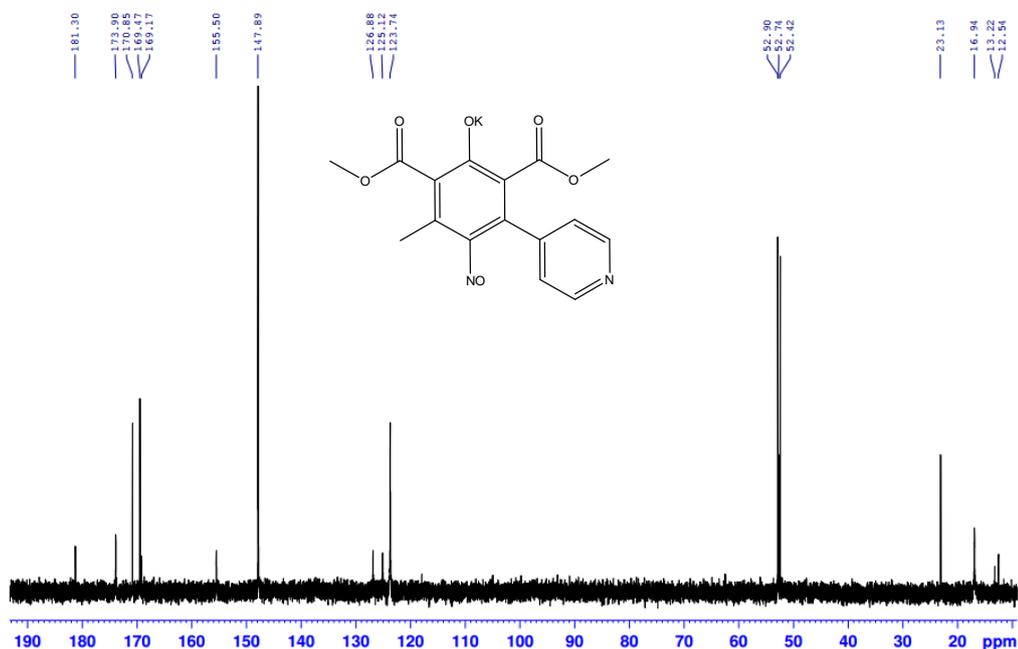


Рисунок 3 – ЯМР ^{13}C спектр калий 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-4-ил]фенолята.

Спектральные данные соединений I а-е представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Калиевые соли нитрозосоединений с пиридиновым фрагментом

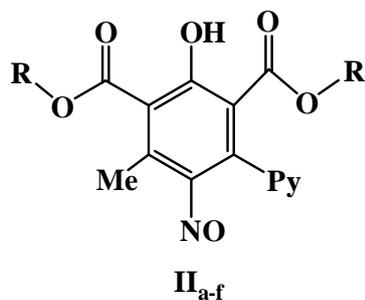
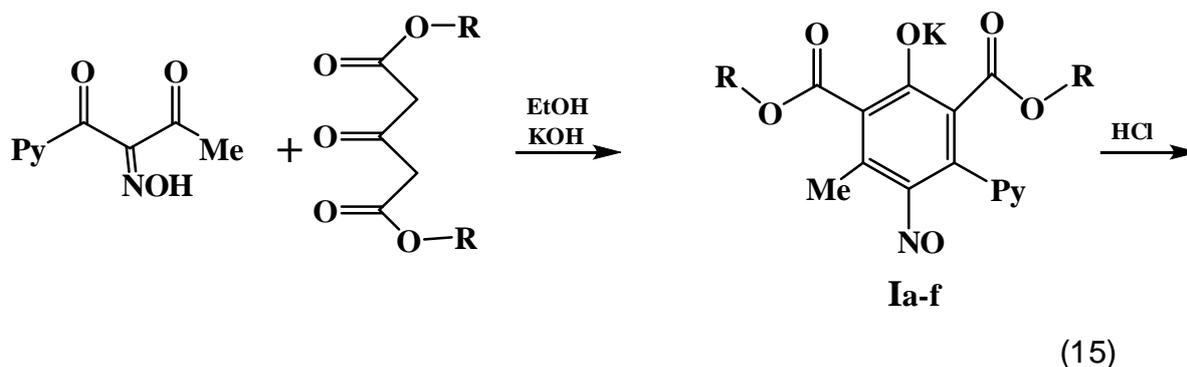
Вещество	Выход	ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.	ЯМР C^{13} спектр, δ , м.д.	Масс-спектр	УФ спектр $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ)	ИК спектр, ν , см $^{-1}$
Иа	51%	3.25 уш.с (3H, CH ₃), 3.40 с (3H, OCH ₃), 3.77 с (3H, OCH ₃), 7.16 м (1Наром.), 7.60 м (1Наром.), 8.38 м (1Наром.), 8.43 м (1Наром.)	15.7, 18.0, 51.4, 51.9, 66.2, 121.9, 124.6, 129.2, 134.9, 148.8, 150.1, 156.7, 157.4, 160.2, 170.0, 171.1, 174.7	44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6)	635 (64)	1706 (C=O) 1520 (NO)
Иб	37%	0.75 т (3H, CH ₃), 1.26-1.35 м (6H, 2CH ₃), 3.74 к (2H, OCH ₂), 4.26 к (2H, OCH ₂), 7.18 д (2Наром.), 7.59 д (1Наром.), 8.42 д (1Наром.)	14.1, 14.7, 60.4, 60.9, 66.2, 121.8, 134.8, 148.7, 160.6, 169.3, 170.6, 174.8	93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72)	636 (59)	1714 (C=O) 1543 (NO)
Ив	66%	2.34 уш.с (3H, CH ₃), 3.43 с (3H, OCH ₃), 3.86 с (3H, OCH ₃), 7.46 м (1Наром.), 7.65 м (1Наром.), 8.49 м (1Наром.), 8.52 м (1Наром.)	17.0, 52.5, 52.9, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3	44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6)	639 (73).	1716 (C=O) 1520 (NO)
Иг	58%	0.78 т (3H, CH ₃), 1.27 т (3H, CH ₃), 1.80 с (3H, CH ₃), 3.90 к (2H, OCH ₂), 4.33 к (2H, OCH ₂), 7.17 д (1Наром.), 7.63 д (1Наром.), 8.41 д (1Наром.), 8.50 д (2Наром.)	12.5, 13.2, 23.1, 62.5, 62.9, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3	93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72)	639 (73)	1697 (C=O) 1543 (NO)
Ид	70%	2.35 уш.с (3H, CH ₃), 3.44 с (3H, OCH ₃), 3.87 с (3H, OCH ₃), 7.12 уш.с (2Наром), 8.41 д (2Наром).	17.0, 52.5, 52.9, 122.9, 123.7, 126.9, 147.8, 147.9, 148.9, 155.5, 169.5, 170.9, 173.8	44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6)	635 (73)	1716 (C=O) 1520 (NO)
Ие	66%	0.81 т (3H, CH ₃), 1.31 т (3H, CH ₃), 2.41 с (3H, CH ₃), 3.93 к (2H, OCH ₂), 4.37 к (2H, OCH ₂), 7.19 уш.с (2Наром.), 8.43 д (2Наром.).	12.2, 13.1, 23.1, 62.5, 63.1, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3	93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72)	641 (73)	1650 (C=O) 1543 (NO)

В УФ спектрах впервые синтезированных соединений присутствовали полосы поглощения в области длин волн 630-670 нм, характерные для $n-\pi^*$ перехода нитрозогруппы [70].

Таким образом, в результате проведенных исследований были впервые синтезированы 6 новых, ранее не известных полностью замещенных нитрозофенолов в виде калиевых солей, содержащих пиридиновые заместители в кольце [93]. Строение этих веществ надежно установлено. Однако представлялось важным выделить и охарактеризовать эти перзамещенные нитрозофенолы в свободном виде.

2.2 Получение перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый заместитель, в свободном виде.

В свободном виде все нитрозофенолы выделяли из их калиевых солей осторожным подкислением 1н соляной кислотой, не допуская разогрева. При этом для снижения потерь целевых продуктов было необходимо контролировать рН среды, что обусловлено совокупностью кислотных и основных свойств синтезируемых веществ (в щелочном растворе образуются водорастворимые калиевые соли нитрозофенолов, а в чрезмерно кислой среде протонируется пиридиновый заместитель по неподеленной электронной паре атома азота, увеличивая растворимость пиридиний-4-нитрозофенола в воде). Поэтому оптимальной областью для выделения свободных нитрозофенолов оказался интервал рН от 6.2 до 6.8. Таким способом удалось выделить все *пара*-нитрозофенолы в виде кристаллов светло-бежевого цвета с выходами, близкими к количественным (Схема 15).



IIa Py= Пиридин-4-ил, R = C₂H₅, 93% **IId** Py= Пиридин-3-ил, R = CH₃, 92%
IIb Py= Пиридин-4-ил, R = CH₃, 95% **IIe** Py= Пиридин-2-ил, R = C₂H₅, 91%
IIc Py= Пиридин-3-ил, R = C₂H₅, 90% **IIf** Py= Пиридин-2-ил, R = CH₃, 93%

Для всех нитрозофенолов в электронных спектрах в 0.1н КОН присутствовали максимумы поглощения в области 635-640 нм с коэффициентом молярной экстинкции 46-73, что характерно для $n \rightarrow \pi^*$ перехода нитрозогруппы. [70]. В инфракрасных спектрах наблюдали сильные валентные колебания карбонильных групп сложноэфирных заместителей в области 1740-1680 см⁻¹.

Во всех спектрах ЯМР ¹H имелись характерные сигналы пиридиновых протонов в области δ 7.3-9.4 м.д., метильной группы ароматического ядра нитрозофенола в области δ 2.3-2.7 м.д.. Сигналы алифатических протонов сложноэфирного заместителя с δ 3.45-4.07 м.д. для метоксикарбонильной группы или с δ 3.90-4.57 м.д. и с δ 0.84-1.42 м.д. метиленовой и метильной групп этоксикарбонильной составляющей.

В качестве примера на рисунке 3 представлен ЯМР ¹H спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-4-ил]фенола. В данном спектре наблюдается в сильном поле, в области δ 0.85 м.д. синглетный сигнал протонов метильной группы, связанной с ароматическим кольцом. С хим. сдвигом δ 1.28 м.д. и δ 2.37 м.д. имеются сигналы в виде триплетов, соответствующие протонам метильных групп этоксикарбонильных заместителей и в области δ 3.90 м.д. и δ 4.30 м.д. квадруплетные сигналы протонов метиленовых групп этоксикарбонильных составляющих синтезированного

перзамещенного нитрозофенола. В области слабого поля с хим. сдвигами δ 7.30 м.д. и δ 8.58 м.д. наблюдаются дублетные сигналы, что свидетельствует о наличии ароматических протонов пиридинового заместителя, связанного с ароматическим ядром нитрозофенола. Кроме того, в самом слабом поле имеется сигнал δ 13.29 м.д., который относится к гидроксиминной группе, поскольку именно она является наиболее «кислой».

На рисунке 4 видно, что в DMSO-d₆ сигналы всех протонов «двоились», очевидно, из-за нахождения нитрозофенолов в форме хиноноксимного таутомера и влияния Z- либо E-расположения по отношению к гидроксилу оксимной группы. Подобное явление описано для соединений аналогичного строения [100] и для классических *para*-нитрозофенолов, находящихся преимущественно в форме *para*-бензохинонмонооксимов [101].

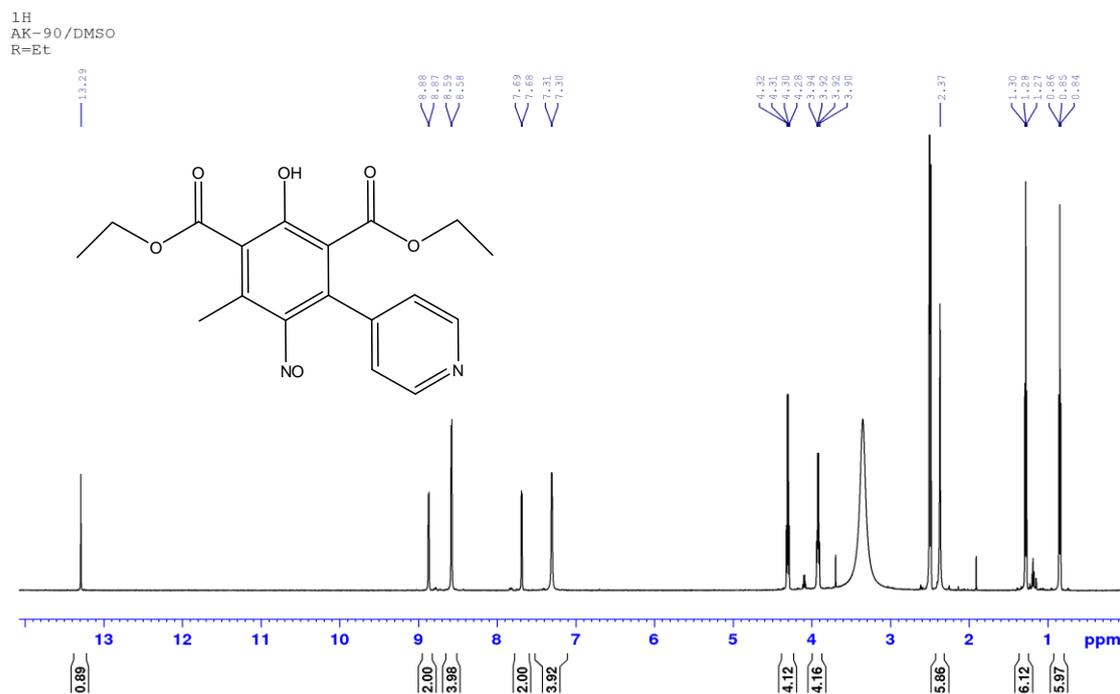


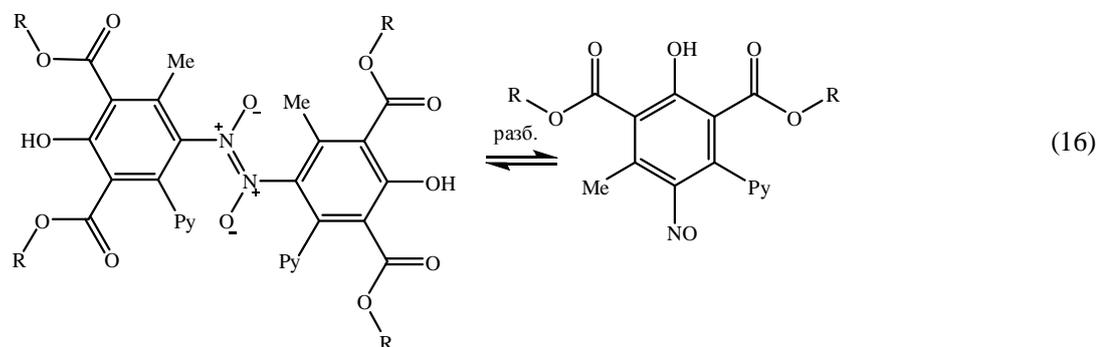
Рисунок 4 – ЯМР ¹H спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-4-ил]фенола в DMSO-d₆.

ГЛАВА III. Изучение свойств перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый заместитель.

3.1 Изучение таутомерии и димеризации нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями

Для уточнения строения нитрозофенолов проводились дополнительные ЯМР ^1H спектроскопические исследования в органических растворителях. При этом проверяли возможность димеризации молекул перзамещенных нитрозофенолов и наличия таутомерного равновесия *para*-нитрозофенол-*para*-бензохинонмонооксим [102, 85].

Из-за димеризации молекул по типу азодиоксидов, свободные нитрозофенолы в твердом состоянии не имеют зеленой окраски, подобно тому, как димеризуются молекулы алифатических и ароматических нитрозосоединений [54] (схема 16):



Доказано, что некоторые перзамещенные нитрозофенолы в растворе хлороформа димеризованы, однако при разбавлении мономеризуются [54]. Результаты изучения поведения полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем методом ЯМР ^1H в растворе CDCl_3 приведены на рисунке 5 [103].

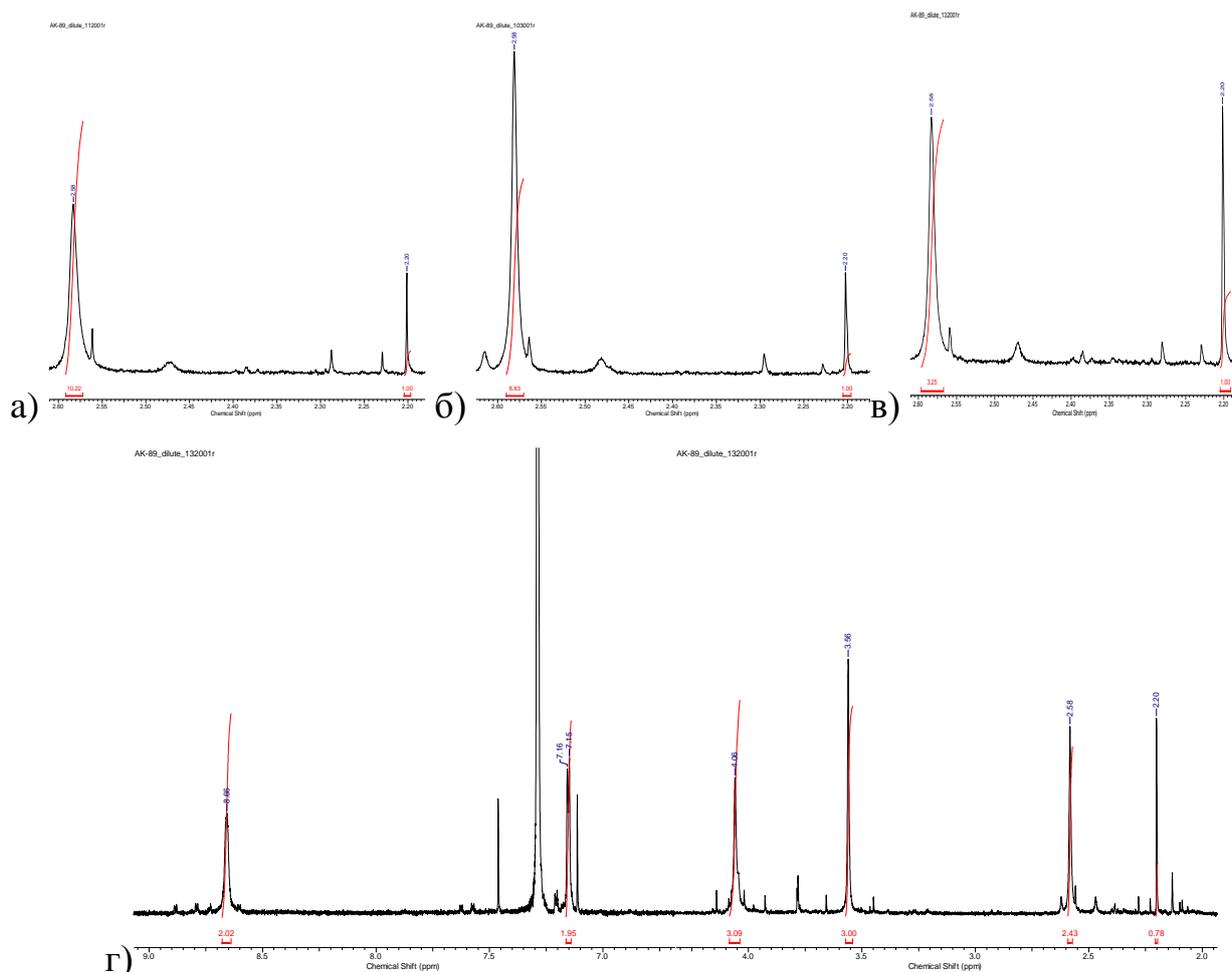


Рисунок 5 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола в дейтерохлороформе: а) при концентрации $8 \cdot 10^{-3}$ моль/л в области 2,2-2,8 м.д., б) при разбавлении в 2 раза, в) при разбавлении в 4 раза, г) полный спектр нитрозофенола.

В ЯМР ^1H спектре мы наблюдали два сигнала, относящиеся к протонам метильной группы бензольного кольца. Один из них имел хим. сдвиг δ 2.58 м.д., который относится к димеру, другой, с δ 2.20 м.д. к мономерной форме. Интегральная интенсивность сигнала метильной группы мономера растет при разбавлении, а интенсивность сигнала димерной метильной группы снижается и почти исчезает при больших разбавлениях.

В таблице 3 представлены экспериментальные данные, полученные методом протонного магнитного резонанса в растворе CDCl_3 . Для исследуемого нитрозофенола нам удалось рассчитать константу равновесия между димерной и мономерной формами на примере 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола [103].

Таблица 3.

Равновесие между мономерной и димерной формами нитрозофенола в CDCl_3 при различных концентрациях для 2-х параллельных серий опытов.

№ Опыта	Концентрация общая моль/л.	Доля мономера	Доля димера
1	0,0078	1	8,9
2	0,0040	1	12
3	0,0020	1	7,3
4	0,0010	1	3

$$K_p = \frac{[\text{мономер}]^2}{[\text{димер}]}$$

Отсюда найдено среднее значение $K_p = (0,58 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$ при 25°C .

Очень низкое значение константы мономеризации K_p подтверждает, что в растворе CDCl_3 преобладает димер, а наблюдать мономерную форму возможно только при разбавлении до самых низких концентраций нитрозофенола.

В то же время в растворе гексадегтеродиметилсульфоксида спектр ЯМР коренным образом изменялся (рис.6).

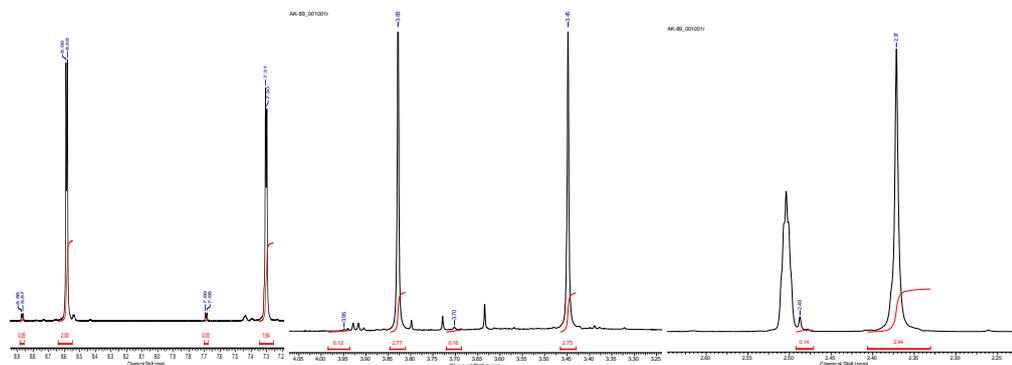
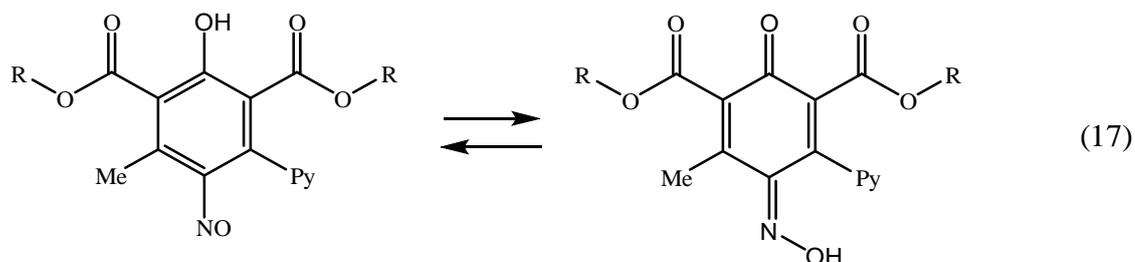


Рисунок 6 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрофенола в DMSO-d_6 .

В спектре наблюдаются все признаки того, что нитрозофенол находится не в нитрозофенольной, а в хинооксимной форме (схема 17).



Во-первых, в спектре присутствуют два сигнала разной интенсивности для метильной группы бензольного кольца: в сильном поле, (δ 1.91 м.д.) и в более слабом (δ 2.37 м.д.) из-за того что метильная группа находится либо в син-положении по отношению к гидроксиминной группе оксимной формы.

Во-вторых, видно при изменении масштаба по оси химических сдвигов оба сигнала протонов этильных групп сложноэфирного заместителя «двоятся». Это также хорошо объясняется нахождением сложноэфирных групп в *Z*- либо *E*-положении по отношению к гидроксилу оксимной группы.

В-третьих, в области очень слабого поля присутствует сигнал одиночного «кислого» протона (δ 13,29 м.д.), что характерно для протона гидроксиминной группы.

3.2 Кислотные свойства нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями и их геометрическое строение.

Известно, что нитрозофенолы являются полупродуктами в синтезе различных классов соединений [104]. Знание их кислотных свойств, которые являются фундаментальными для органических соединений, позволяет выбирать наиболее оптимальные условия для проведения дальнейших химических превращений.

Для ряда перзамещенных нитрозофенолов, содержащих одновременно сложноэфирные группировки и метильные группы в кольце [105], а также для случаев, когда подобные соединения содержат в ароматическом ядре пиридиновый или фенильный фрагмент, мы определяли константы кислотности по методу [93, 95]. Интерес определить константы кислотности для полученных

соединений и выяснить, как введение пиридинового остатка повлияет на изменение кислотности нитрозофенолов является большим, так как кислотно-основные свойства являются неотъемлемыми свойствами химических соединений и фундаментально важными знаниями.

Определение pK_a 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3,5-дизамещенных-4-нитрозофенолов проводили спектрофотометрическим методом [106] при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ в цитратных буферных растворах [107]. Этот метод оказался подходящим для определения pK_a , т.к. спектры перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями и их анионов существенно отличаются (пример рис.7). Аналитическая длина волны для измерений λ_{max} составила 390-400 нм. Именно на этой длине волны наблюдается максимальное поглощение нитрозофенолят-анионов в щелочной среде, в то же время недиссоциированная форма в этой области имеет весьма малый коэффициент молярной экстинкции. Поэтому разность в поглощении для двух форм велика, что создает идеальные условия для определения ионизационного отношения.

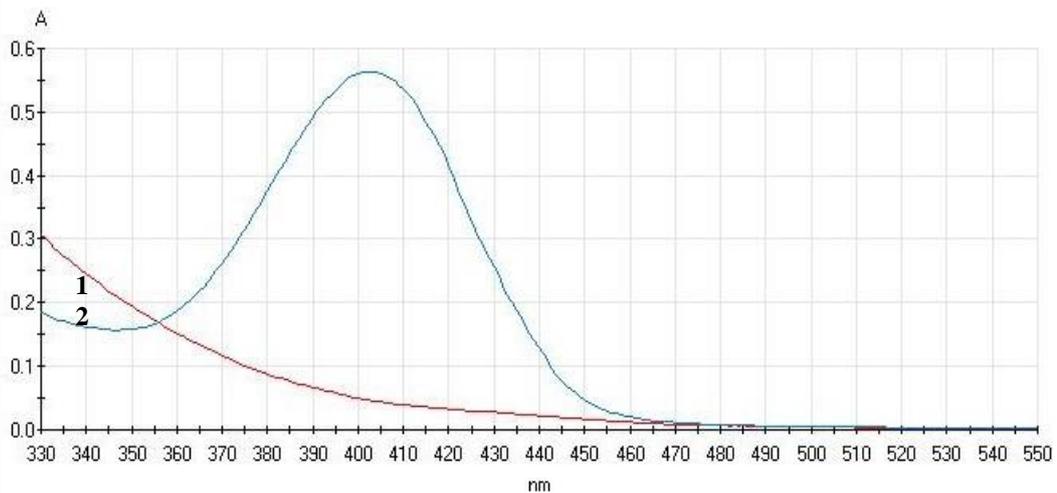


Рисунок 7 – УФ спектры аниона и недиссоциированной формы на примере 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола в 0,1н HCl(1) и 0,1н KOH(2).

Спектры для остальных эфиров 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенолов выглядели аналогично.

Полученные данные по значениям ионизационных отношений в зависимости от pH среды для двух перзамещенных нитрозофенолов приведены на графике (рис. 8).

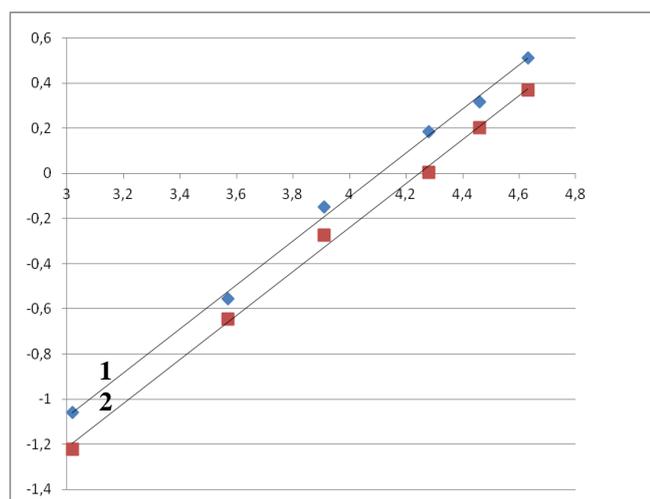


Рисунок 8 – Зависимость $\lg I$ от pH буферного раствора для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола(1) и ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола (2).

Из основной зависимости для определения показателя кислотности следует что:

$$\lg I = \text{pH} - \text{pKa}$$

С использованием этого уравнения были рассчитаны по 5-7 значений pKa для каждого исследуемого соединения. После усреднения значений констант кислотности и статистической обработки результатов были получены следующие значения pKa (таблица 4), в которую для сравнения включены pKa метил- и фенилзамещенных нитрозофенолов(IIg-IIm):

Таблица 4

Константы кислотности пиридилзамещенных нитрозофенолов

№	R	Py	pKa
IIa	CH ₃ -	γ -пиридил	4,10± 0,04
IIb	CH ₂ CH ₃ -	γ -пиридил	4,24± 0,07
IIc	CH ₃ -	β -пиридил	4,42± 0,08
IId	CH ₂ CH ₃ -	β -пиридил	4,62± 0,04
IIE	CH ₃ -	α -пиридил	4,35± 0,06
IIf	CH ₂ CH ₃ -	α -пиридил	4,46± 0,04
IIg	CH ₃ -	Ph-	4,72± 0,03
IIi	CH ₂ CH ₃ -	Ph-	4,75± 0,04
IIk	CH ₃ -	CH ₃ -	5,33± 0,01
IIm	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	5,35± 0,04

Сравнивая данные таблицы 4, видно, что для полностью замещенных нитрозофенолов (строки 1, 3, 5 в таблице 4), содержащих пиридинильный фрагмент и метоксикарбонильные группы, значение pK_a составляет от 4,10 до 4,42. В то же время для нитрозофенолов без пиридинового заместителя (строка 7,9 таблица 4) с метоксикарбонильными группами значение pK_a составило 4,72; 5,33.

Аналогично для нитрозофенолов (строки 2, 4, 6 в таблице 4) с пиридинильными фрагментами и этоксикарбонильными группами значение pK_a составило от 4,24 до 4,62, а для нитрозофенолов без пиридинового заместителя (строка 8, 10 таблица 4) с этоксикарбонильными группами значение pK_a составило 4,75; 5,35.

Из приведенного сравнения следует, что введение пиридинового остатка в молекулы перзамещенных нитрозофенолов существенно увеличивает кислотность.

Если допустить, что увеличение кислотности связано с индуктивным эффектом пиридинового кольца, то значение кислотности должно уменьшаться в ряду от α - к β - и γ - пиридилзамещенным нитрозофенолам, так как индуктивный эффект атома азота затухает с расстоянием [108, 109]. Однако при сравнении кислотности соединений из таблицы 4 видно, что значения кислотности уменьшаются в ряду от γ -пиридилзамещенных нитрозофенолов к α - и β -пиридилзамещенным нитрозофенолам. Такая закономерность, на наш взгляд, говорит о большем вкладе отрицательного мезомерного эффекта атома азота, который не затухает с расстоянием.

Учитывая вышенаписанное, для того, чтобы мезомерный эффект передавался в нитрозофенольное кольцо по сопряженной системе π -связей, пиридиновое и бензольное кольца должны располагаться почти копланарно, по крайней мере должно сохраняться сопряжение между π -системами пиридинового и бензольного колец. О сохранении сопряжения пиридинового кольца с нитрозофенольным говорит и батохромный сдвиг максимума поглощения аниона на 10 нм, по сравнению с нитрозофенолами без пиридинового заместителя.

Геометрическое строение рассматриваемых молекул оценивали посредством квантово-химических вычислений методом стационарной теории функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала BP86 [110,111], базисного набора атомных орбиталей def2-SVP [112,113] и полуэмпирического дисперсионного потенциала *Grimme* [114,115] в программном пакете ORCA [116]. При этом дополнительно после оптимизации геометрии осуществлялся расчёт их колебательных спектров с использованием RI-приближения [117-123]. Отсутствие отрицательных частот в данных спектрах указывает на то, что молекулярная структура исследуемых соединений действительно соответствует их равновесному строению.

В результате проведённых вычислений показано (Рисунок 9), что расположение пиридинового и фенольного колец друг относительно друга не является ни компланарным, ни ортогональным. Абсолютное значение торсионного угла $\theta(C1C2C3C4)$ (Рисунок 10) между ними находится в диапазоне от $47,3^\circ$ до $56,7^\circ$ либо от $125,5^\circ$ до $128,7^\circ$ (Таблица 5).

Учитывая рассчитанный угол поворота, можно предположить, что влияние пиридинового кольца могло быть гораздо более существенным если бы не ухудшение перекрывания из-за некоторого вывода π -систем из сопряжения.

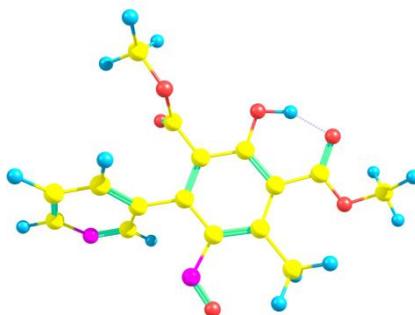
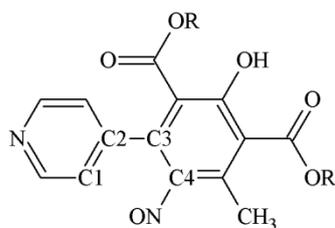
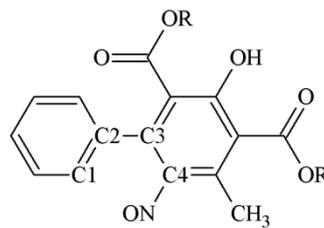


Рисунок 9 – Геометрическое строение 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрофенола.



R = C₂H₅; 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенол (*Структура 1*)



R = C₂H₅; 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенол (*Структура 7*)

Рисунок 10 – Структурные формулы рассматриваемых соединений

Таблица 5 – Параметры рассматриваемых соединений

Соединение	$\theta(\text{C1C2C3C4})$, градусы	$d(\text{O}\cdots\text{H})$, Å	$q(\text{O})$, e	$q(\text{H})$, e
<i>Структура 1</i>	125,5	1,518	-0,267	0,207
<i>Структура 7</i>	56,7	1,526	-0,267	0,206

В случае всех исследуемых структур (см. эксп. часть, раздел 5.12) наблюдается образование водородной связи между атомом водорода гидроксильной группы и карбонильным атомом кислорода метокси- или этоксикарбонильной группы, находящейся во втором положении фенольного кольца. В целом, расстояние $d(\text{O}\cdots\text{H})$ между данными двумя атомами слабо зависит как от природы углеводородного радикала R (Рисунок 10), так и от положения атома азота в пиридиновом кольце (Таблица 5). Аналогичное утверждение будет справедливым и в случае эффективных зарядов указанных атомов $q(\text{O})$ и $q(\text{H})$, оцененных посредством анализа заселённостей атомных орбиталей методом Малликена [124,125] и выраженных в единицах элементарного заряда. Здесь можно лишь в частности заключить, что при R = CH₃ длина водородной связи немного больше, а абсолютное значение заряда атома кислорода немного меньше чем при R = C₂H₅.

3.3. Каталитическое восстановление перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями гидразингидратом

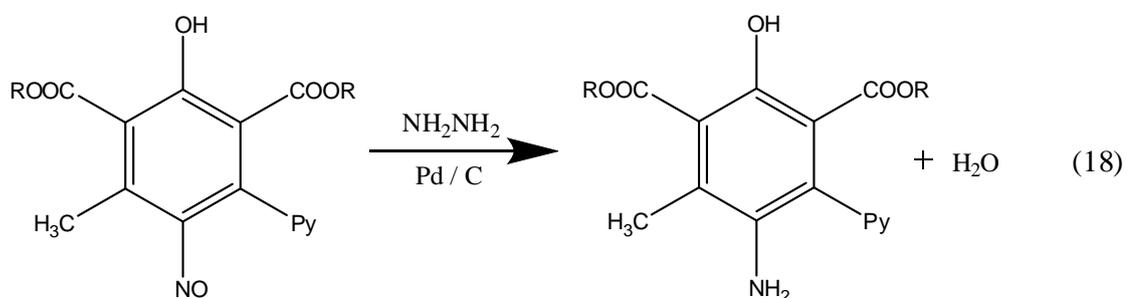
К настоящему времени существуют работы, в которых авторы проводили восстановление перзамещенных нитрозофенолов, не содержащих пиридиновых заместителей различными способами.

Так в работах [55, 68] проводили восстановление нитрозофенолов со сложноэфирными группами водородом на катализаторе палладий на угле в среде этилацетата, выделяя полученные аминофенолы в виде гидрохлоридов.

В то же время, для нитрозофенолов с ариламидными группами восстановление проводили гидразингидратом в водно-спиртовой среде, выделяя полученные аминосоединения в свободном виде.

Мы пытались проводить восстановление с помощью различных реагентов: цинковой пылью в уксусной кислоте, дитионитом натрия в водном растворе и гидразингидратом в присутствии катализатора. Наилучших результатов удалось добиться при использовании в качестве восстановителя гидразингидрата с катализатором палладий на угле 0,7% [126-128].

Впервые синтезированные нами полностью замещенные нитрозофенолы, содержащие пиридиновый фрагмент, восстанавливали в абсолютном спирте, соответствующем алкильной группе сложноэфирного заместителя нитрозофенола, гидразингидратом на катализаторе (палладий на угле) при постоянном перемешивании (схема 18):



R = Me, Et

Py = 3-Py, 4-Py

Реакцию проводили в колбе, термостатируя при 25 °С без доступа воздуха, при постоянном перемешивании. В абсолютном спирте растворяли нитрозофенол, вносили необходимое количество Pd/C, затем порциями в течение 50 часов прикапывали гидразингидрат.

В результате были получены 2,6-диалкоксикарбонил-3-пиридил-4-аминофенолы в виде светлых кристаллических продуктов.

В ЯМР ^1H спектрах присутствовали все сигналы, подтверждающие строение полученных аминофенолов: сигналы алифатических протонов метильной группы кольца в области δ 1,82-2,09 м.д. в виде синглета, триплет метильных (или триплет и квадруплет в случае этильных заместителей) групп сложноэфирного заместителя в области δ 3,35-4,31 (0,74-1,43) м.д., сигналы ароматических протонов пиридинового заместителя и хим. сдвигом в области δ 7,18-9,43 м.д., а также видны сигналы протонов аминогруппы в области δ 4,09-4,51 м.д.

В качестве примера на рисунке 11 представлен спектр ЯМР ^1H для 5-метил-2,6-ди(этоксикарбонил)-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола.

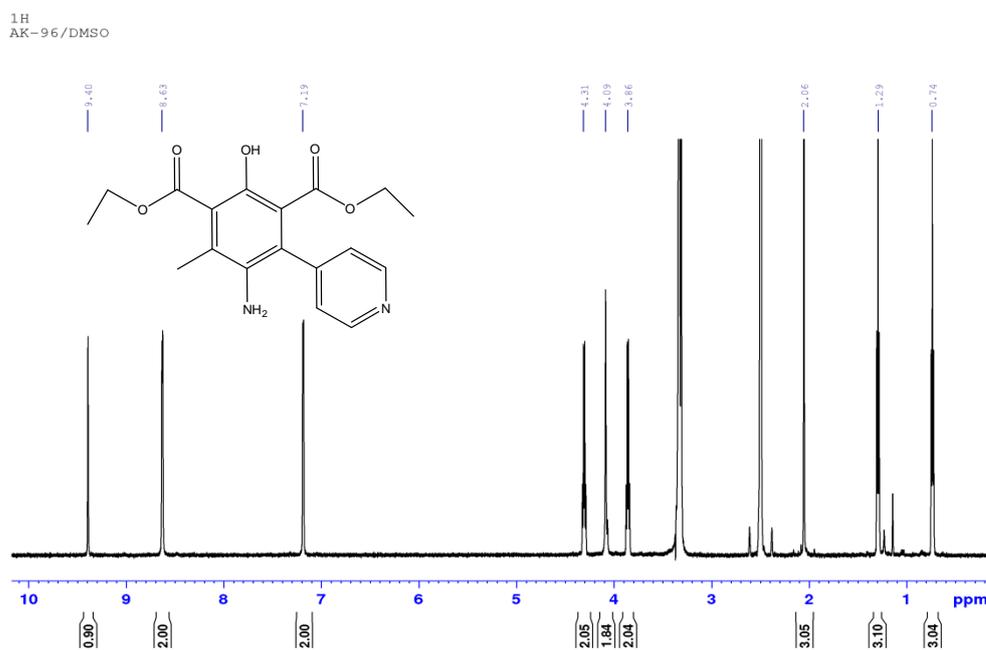


Рисунок 11 – ЯМР ^1H спектр 2,6-диэтоксикарбонил-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола в DMSO-D_6 .

В приведенном спектре видны сигналы δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_3), 1.29 т (3H, CH_3), 2.06 с (3H, CH_3), 3.86 к (2H, OCH_2), 4.09 с (2H, NH_2), 4.31 к (2H, OCH_2), 7.19 уш.с (2Hаром.), 8.63 д (2Hаром), 9.40 с (1H, OH).

В ИК спектре на рисунке 12 для данного аминофенола обращают на себя внимание сильные валентные колебания гидроксильной и аминогруппы в области высоких частот: 3456 см^{-1} и 2992 см^{-1} соответственно. При этом сохраняется пик сильных валентных колебаний карбонильной группы в области 1714 см^{-1} , зато

исчезает пик колебаний нитрозогруппы характерный для исходных нитрозофенолов.

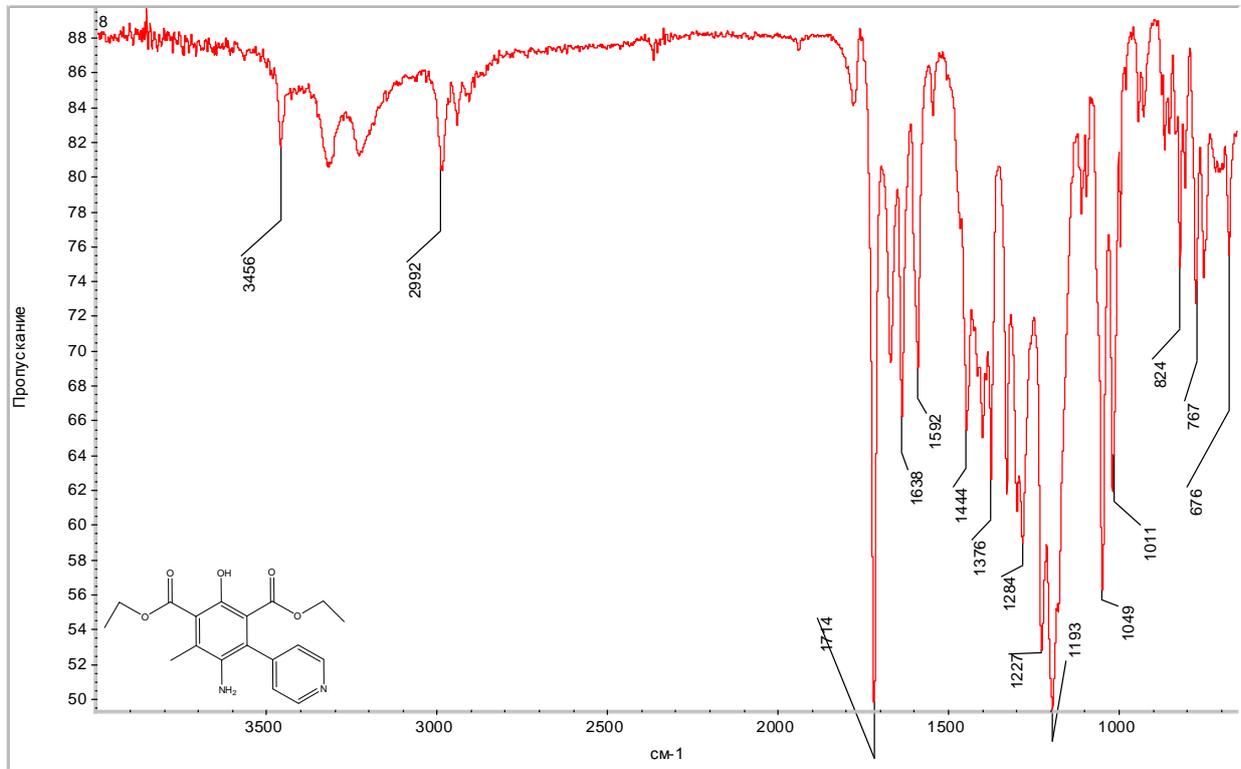


Рисунок 12 – ИК спектр 2,6-диэтоксикарбонил-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола.

Во всех ИК спектрах присутствуют валентные колебания гидроксильной группы в области 3500-3400 см⁻¹, колебания аминогруппы в области 3350-3250 см⁻¹ и 1650-1580 см⁻¹, а полоса в области 1550-1520 см⁻¹, относящаяся к нитрозогруппе, исчезает после восстановления.

В ЯМР ¹H спектрах сигналы, присущие всем атомам углерода 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-[пиридин-4(3)-ил]-4-аминофенолов, обнаружены, отнесены и приведены вместе с остальными спектральными данными в таблице 6.

Пара-аминофенолы с пиридиновым фрагментом.

Вещество	Выход, %	ЯМР ¹ H спектр, δ, м.д.	ИК	T пл, °C
Ша	96	0.74 т (3H, CH ₃), 1.29 т (3H, CH ₃), 2.06 с (3H, CH ₃), 3.86 к (2H, OCH ₂), 4.09 д (2H, NH ₂), 4.31 к (2H, OCH ₂), 7.19 д (2H _{аром.}), 8.63 д (2H _{аром.}), 9.40 с (1H, OH).	3456 (OH), 3350-3250 (NH ₂), 1714 (C=O), 1592(NH ₂)	178
Шб	92	2.06 с (3H, CH ₃), 3.39 с (3H, CH ₃), 3.84 с (3H, CH ₃), 4.14 д (2H, NH ₂), 7.18 д (2H _{аром.}), 8.64 д (2H _{аром.}), 9.17 с (1H, OH).	3480 (OH), 3300-3150 (NH ₂), 1690 (C=O), 1600(NH ₂)	170
Шв	67	1.32 т (3H, CH ₃), 1.43 т (3H, CH ₃), 2.09 с (3H, CH ₃), 3.55 к (3H, OCH ₂), 4.03 к (3H, OCH ₂), 4.51 д (2H, NH ₂), 8.30 м (2H _{аром.}), 9.06 м (1H _{аром.}), 9.24 м (1H _{аром.}), 9.43 м (1H _{аром.}).	3340 (OH), 3000-2860 (NH ₂), 1700 (C=O), 1600(NH ₂)	159
Шг	76	1.82 с (3H, CH ₃), 3.35 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, CH ₃), 4.47 д (2H, NH ₂), 7.47 м (2H _{аром.}), 8.39 м (1H _{аром.}), 8.85 м (1H _{аром.}), 9.31 м (1H _{аром.}).	3250 (OH), 3100-2900 (NH ₂), 1680 (C=O), 1590(NH ₂)	142

Таким образом, нам удалось впервые восстановить 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3(5)-метил-5(3)-пиридин-4(3)-ил-4-нитрозофенолы до новых ранее неизвестных полностью замещенных аминофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент.

ГЛАВА IV. Исследование перзамещенных аминофенолов с пиридиновыми заместителями на биологическую активность

4.1 Прогнозирование биологической активности

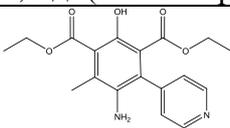
Перзамещенные аминофенолы со сложноэфирными группами уже испытывали на биологическую активность [87, 88] и в ходе испытаний было выявлено наличие бактериостатической активности, а также противовоспалительные и анальгетические свойства перзамещенных аминофенолов, что подтверждает аддитивный эффект биологически активных групп соединений салицилового и *para*-аминофенольного рядов.

Поэтому мы попытались выявить возможное фармакологическое действие для перзамещенных аминофенолов с пиридиновыми заместителями. С помощью компьютерного моделирования программой Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) для этих соединений с различной вероятностью предсказывается целый ряд проявлений биологической активности, например, противосеборейный эффект и возможность применения в качестве фибринолитиков и противоэксземных средств.

Данные по предсказанию активности одного из соединений приведены в таблице 7 и в экспериментальной части для остальных аминофенолов.

Таблица 7

Результаты компьютерного прогнозирования биологической активности 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола с помощью программы PASS.

Название	2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенол
Структура	
Активность	11 из 497 Возможных фармакологических эффектов с вероятностью более 50% 76,6% Противосеборейный 73,1% Фибринолитический 66,4% Слюноотделение 67,9% Противоэксземный 59,2% Регулятор метаболизма жиров 59,1% Противоопухолевый (лимфома) 62,8% Иммуномодулятор 54,6% Антацид

4.2 Исследование *in vivo* на лабораторных животных

Испытания *in vivo* на лабораторных животных проводили в лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН под руководством профессора Толстиковой Т.Г.

Определение биологической активности исследуемых веществ проводили на крысах. Животные были взяты из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, все действия с ними проводили в соответствии с правилами и принципами гуманного обращения с животными. Опыты проводили в одно и то же время суток с 9⁰⁰ до 12⁰⁰.

При выполнении исследований на животных проводили изучение антиаритмической активности и антигипертензивного действия, в ходе которых было установлено, что:

1) для перзамещенных аминофенолов с пиридиновыми заместителями в применяемых концентрациях существенно значимого антиаритмического или антигипертензивного действия не наблюдали.

2) для перзамещенных аминофенолов с ариламидными вместо сложноэфирных групп выявлены следующие эффекты: 2,6-ди(*n*-хлорфенилкарбамоил)-3,5-диметил-4-аминофенол в дозе 0,5 мг/кг показал на модели адреналовой аритмии, выравнивание сердечного ритма для 50% животных; 2,6-Ди(*n*-толилкарбамоил)-3,5-диметил-4-аминофенол в дозе 4 мг/кг проявил антиаритмический эффект, стабилизируя сердечный ритм у 70% испытуемых крыс. Проверка влияния этих соединений на артериальное давление крыс показало, что в дозе 0,5мг/кг они оказывают гипотензивный эффект и понижают артериальное кровяное давление более чем на 20%. Это полезное действие было нами запатентовано [90].

4.3 Исследование *in vitro* на грибных культурах

Учитывая, что программа PASS предсказала антисеборейное действие, причем себорейный дерматит зачастую имеет грибковое происхождение, мы решили испытать действие аминофенолов с пиридиновыми заместителями на некоторые грибковые культуры.

Экспериментальные исследования микостатического действия 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола проводили при малых концентрациях на грибах *Trichoderma Aspirellum* (экспериментальная часть). Было выявлено, что при концентрациях от 0,1 до 0,0125 мг/мл рост грибов полностью прекращается. Но даже при концентрации 0,003125 г/мл наблюдается замедление роста грибов на 10%, что подтвердило наличие явного микостатического эффекта [129].

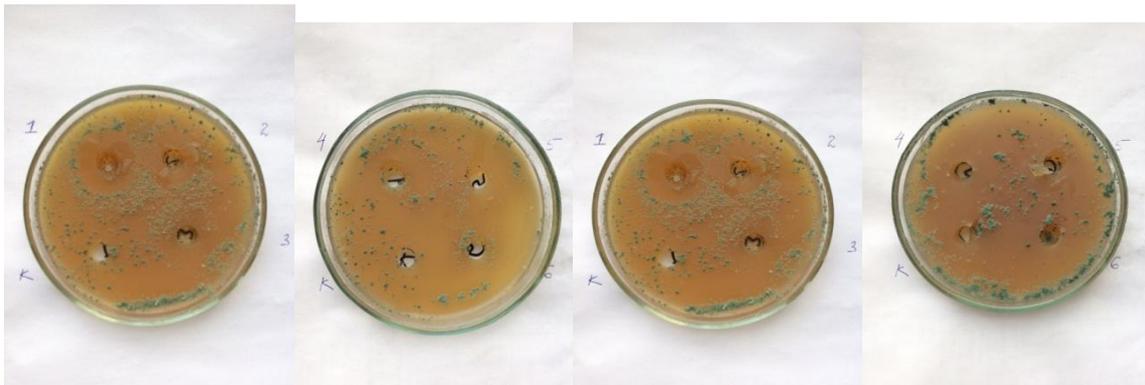


Рисунок 13 – Действие 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола при глубинном культивировании грибов *Trichoderma Aspirellum*

ГЛАВА V. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры фиксировали на приборе Finnigan MAT 8200.

Электронные спектры получали в области 600 - 800 нм при концентрации 1×10^{-2} моль/л на спектрофотометре Helios Omega в кварцевых кюветах толщиной 1 см и при концентрации $0,5 \times 10^{-4}$ моль/л в области 200-500 нм.

Спектры ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C записывали на приборах Bruker Avance III 600 (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»)» Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИХХТ СО РАН) - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН) для растворов соединений в D_2O , дейтерохлороформе, дейтероацетоне и дейтеродиметилсульфоксиде с применением ТМС в качестве внутреннего стандарта.

ИК спектры записаны с помощью ИК микроскопа SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400. Исследуемый образец наносили на пластину с позолоченным покрытием, создавали тонкий ровный слой с помощью роликового ножа, укладывали на столик микроскопа и записывали спектр НПВО. Диапазон волновых чисел $4000\text{-}650\text{ см}^{-1}$, детектор МСТ/А, объектив Si Carlugs, с разрешением 1.928 см^{-1} , количество сканирований 64, ПО OMNIC 5.1 E.S.P.

Элементный анализ выполняли на Analytischer Funktionstest vario El II Fab.

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе ПТП (ТУ 25-11-1144-76).

5.1 Обезвоживание растворителей и реагентов

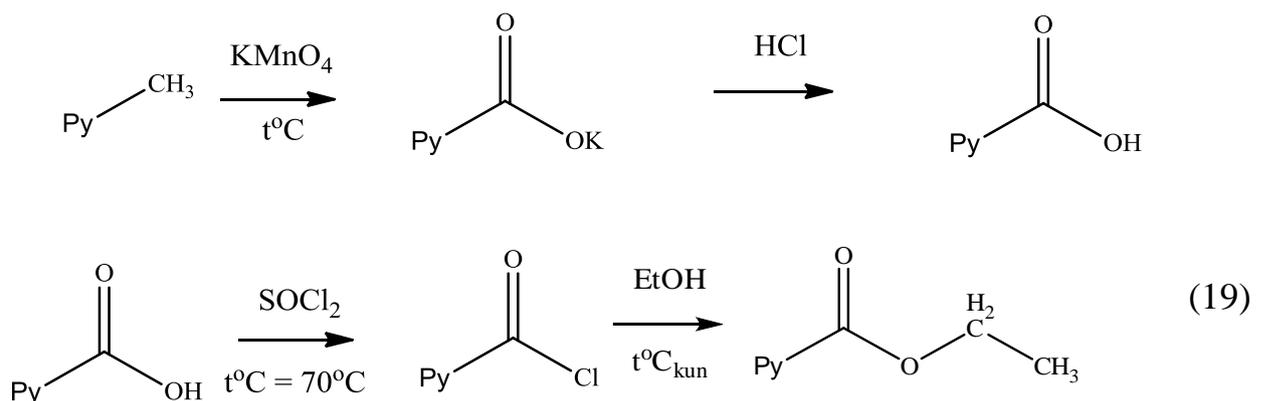
Огромное значение имеет степень высушивания растворителей и реагентов для воспроизводимости методов синтеза β -дикарбонильных соединений, нитрозофенолов и эфиров ацетондикарбоновой кислоты.

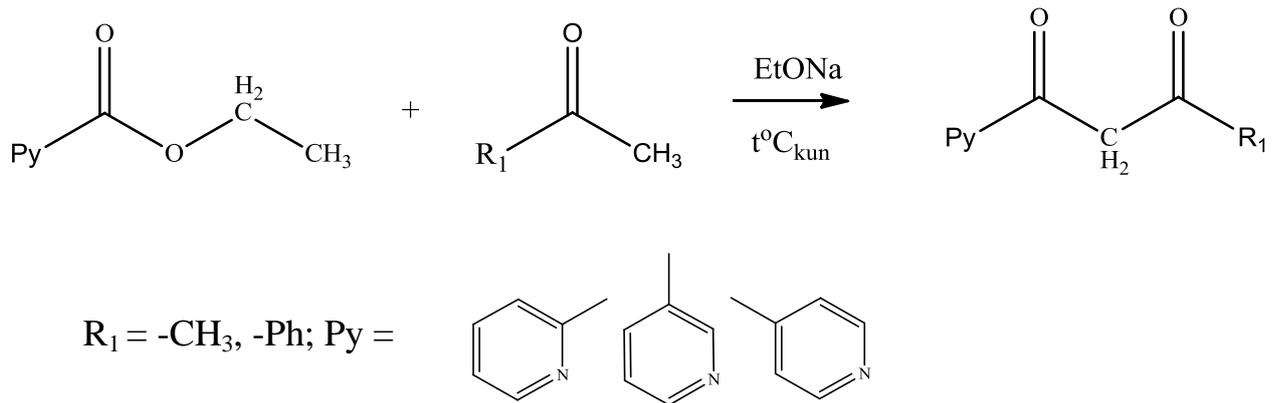
Абсолютный этиловый спирт получали следующим образом. Готовили 99,5% этиловый спирт кипячением 96%-ного этанола с окисью кальция. Окись кальция предварительно прокаливали в течение 6 часов в муфельной печи при температуре 550 °С. На 1 л 96%-ного спирта брали 250 г окиси кальция. Смесь кипятили в течение 6 часов с обратным холодильником. После перегонки в дистилляте получали 99,5%-ный спирт.

Дальнейшее обезвоживание проводили натрием и диэтиловым эфиром фталевой кислоты. В 1 л 99,5%-ного этилового спирта растворяли 7 г металлического натрия. По окончании реакции спирта с натрием к смеси добавляли 27,5 мл сухого диэтилфталата, нагревали при кипении в течение 2 часов и отгоняли спирт. При необходимости процедуру повторяли еще 1-2 раза. Отсутствие в колбе осадка – фталевой кислоты перед перегонкой спирта служило показателем, что в дистилляте содержание воды не превысит 0,05%.

Диэтиловый эфир сушили над хлористым кальцием в течение суток. После фильтрации высушивали и перегоняли над натриевой проволокой, собирая фракцию, кипящую при 34,5 °С.

5.2. Общая методика синтеза β -дикарбонильных соединений.





Получение пиколиновых кислот.

Пиколиновые кислоты синтезировали по аналогии с методикой [58], но внесли в нее значительные усовершенствования, позволившие упростить метод и увеличить выходы продуктов.

Пиколиновые кислоты (α -, β -; γ -Py-). В двухгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещали метилпиколин в воде. Разогревали на водяной бане до $70-75^\circ\text{C}$, вносили порцию перманганата калия в количестве 30 г и перемешивали при поддержании температуры до исчезновения фиолетовой окраски (проба на вытек), после чего прибавляли очередную порцию марганцовокислого калия (8 приемов). Первую половину порций вводили в реакцию при $70-75^\circ\text{C}$, следующие пять – на кипящей водяной бане. После растворения последней порции реакционную массу отфильтровывали. Отфильтрованный диоксид марганца кипятили при перемешивании в течение часа на водяной бане. Отфильтровывали, промывали, отжимали на фильтре осадок оксида марганца. Объединенные маточный раствор и промывные воды упаривали. Охлаждали и при перемешивании постепенно нейтрализовали до pH 3-4 (по универсальному индикатору) соляной кислотой. Полученный раствор α -пиколиновой кислоты и хлорида калия упаривали досуха. Измельченное содержимое колбы экстрагировали бензолом в аппарате Сокслета. К концу экстракции на стенках колбы образовывались кристаллы α -пиколиновой кислоты. Бензол отгоняли досуха, остаток измельчали, получая 26 – 32 г слабо окрашенной пиколиновой кислоты с т.пл. $135 - 137,5^\circ$ в виде кристаллического

порошка; раствор никотиновой кислоты нагревали до полного растворения выделившегося осадка. Оставляли на ночь для медленного охлаждения. Образовавшиеся кристаллы β - и γ -пиколиновой кислоты отфильтровывали и дважды тщательно промывали ледяной водой. Сушили в сушильном шкафу при 100 °С. Получали 38 – 44 г с т.пл. 236 – 237 °С. Синтезированная таким образом кислота была перекристаллизована из воды в 10-кратном количестве.

Получение хлорангидридов пиколиновых кислот.

К соответствующей пиколиновой кислоте (26,4 г) в течение 30 минут приливали хлористый тионил (20,85 мл). Реакционную массу выдерживали 1,5-часа на кипящей водяной бане и отгоняли избыток тионила в вакууме водоструйного насоса. Полученный хлорангидрид пиколиновой кислоты, использовали дальше без выделения.

Получение эфиров пиридиновых кислот.

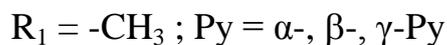
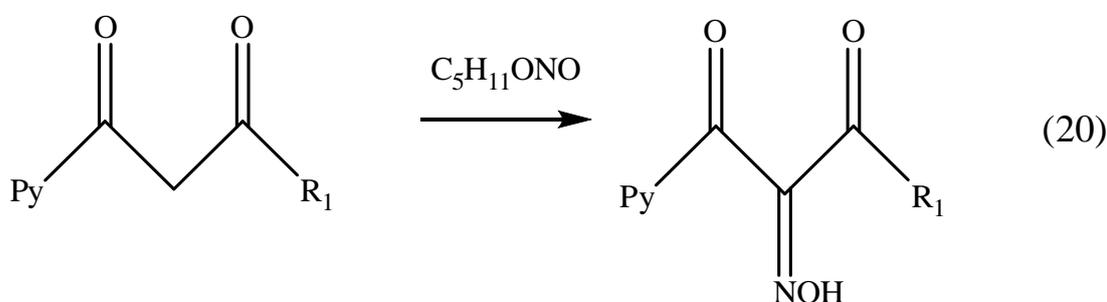
К полученному ранее хлорангидриду приливали абсолютный этиловый спирт (26,8 мл), кипятили 1 час, охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 37 г льда и нейтрализовали 20% раствором гидроксида натрия. Затем прикапывали, не допуская разогрева, раствор соды до рН 10-11. Отделяли органический слой, а водный слой дважды экстрагировали дихлорэтаном (2*40 мл). Вытяжки объединяли и упаривали. Полученный эфир применяли дальше без дополнительной очистки.

Получение β -дикетонс с пиридиновым фрагментом.

В круглодонной колбе, оснащенной хлоркальциевой трубкой, готовили этилат натрия из 1 г металлического натрия и 10 мл абсолютного этилового спирта. Остаток непрореагировавшего спирта отгоняли в вакууме водоструйного

насоса, затем этилат натрия мелко измельчали. К полученному порошку добавляли соответствующие эфирные растворы этилового эфира пиколиновых кислот (0,033 моль) в 16,5 мл сухого эфира и кетонов (ацетофенон, ацетон) (0,066 моль) в 16,5 мл сухого эфира. Кипятили на водяной бане 6 часов, затем подкисляли 2 мл уксусной кислоты в 14 мл воды. Отделяли эфирный слой, а водный экстрагировали дважды эфиром по 20 мл, эфирные вытяжки объединяли и упаривали. Температуры плавления, полученных бета-дикетонов соответствуют литературным данным [58].

5.3 Нитрозирование β -дикетонов.



Нитрозировали α -, β -, γ -пиридилсодержащие β -дикетоны (0,07 моль) растворяя в хлороформе (47 мл), далее добавляя 0,1 моль амилнитрита и 1,5 мл спирта в 1,5 мл соляной кислоты, при перемешивании. Выдерживали 2 часа, разбавляли петролейным эфиром. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристализовывали из спирта. Получали 17,3 – 18,2 г (88 – 91% от теоретического) т.пл. соответствует литературным [59].

5.4 Синтез эфиров ацетондикарбоновой кислоты.

5.4.1 Получение ацетондикарбоновой кислоты.

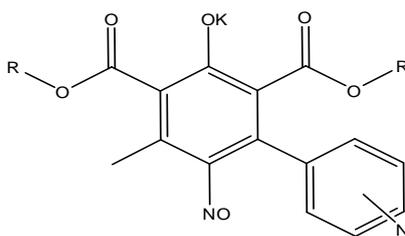
Ацетондикарбоновую кислоту получали из лимонной кислоты обработкой 20% олеумом, по известной методике [57]. Ацетондикарбоновая кислота имела при этом белую или светло-серую окраску. Выход 85-90%.

5.4.2. Этерификация ацетондикарбоновой кислоты.

Получение диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты воспроизводили по аналогии с методикой [57]. Свежеприготовленную ацетондикарбоновую кислоту полученную из лимонной кислоты смешивали с соответствующим абсолютным спиртом, содержащим безводный хлористый водород. Реакционную массу термостатировали при 45 °С. Смесь перемешивали до полного растворения всей кислоты, без доступа воздуха. Приготовленный раствор оставляли медленно охлаждаться и отстаиваться в течение 15 часов. По прошествии времени, к содержимому колбы добавляли ледяную воду, забирали отделившийся эфирный слой. Водноспиртовой слой трижды экстрагировали бензолом. Бензольный раствор нейтрализовали 10 %-ным раствором карбоната натрия, затем 1 нормально серной кислотой и промывали водой. Бензол отгоняли под вакуумом водоструйного насоса, на водяной бане, а эфир перегоняли под глубоким вакуумом. В первую очередь, отогнали небольшое количество низкокипящей фракции, далее перегоняли диалкиловый эфир при 121-122° при 3-4 мм рт ст. Получали 284-315г продукта с выходом около 40% из расчета на безводную лимонную кислоту.

5.5 Получение 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2(3,4)-4-нитрозофенолятов калия.

5.5.1 Синтез 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-3(4)-ил]фенолятов калия



Получали по аналогии с циклизацией изонитрозоацетилацетона с диалкиловыми эфирами ацетондикарбоновой кислоты [54, 55]. Растворили 0.25 ммоль гидроксида калия в 2 мл абсолютного спирта и добавляли 0.25 ммоль 1-пиридин-4-ил-2-гидроксиимино-бутан-1,3-диона и 0.5 ммоль этилового эфира ацетондикарбоновой кислоты. Смесь выдерживали 75 мин. При 18-20°C. За это время цвет раствора изменился с оранжевого на зеленый. Калиевую соль выделяли, добавляя абсолютный диэтиловый эфир. Кристаллы ярко-зеленого цвета отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола, сушили в вакууме над Na_2SO_4 .

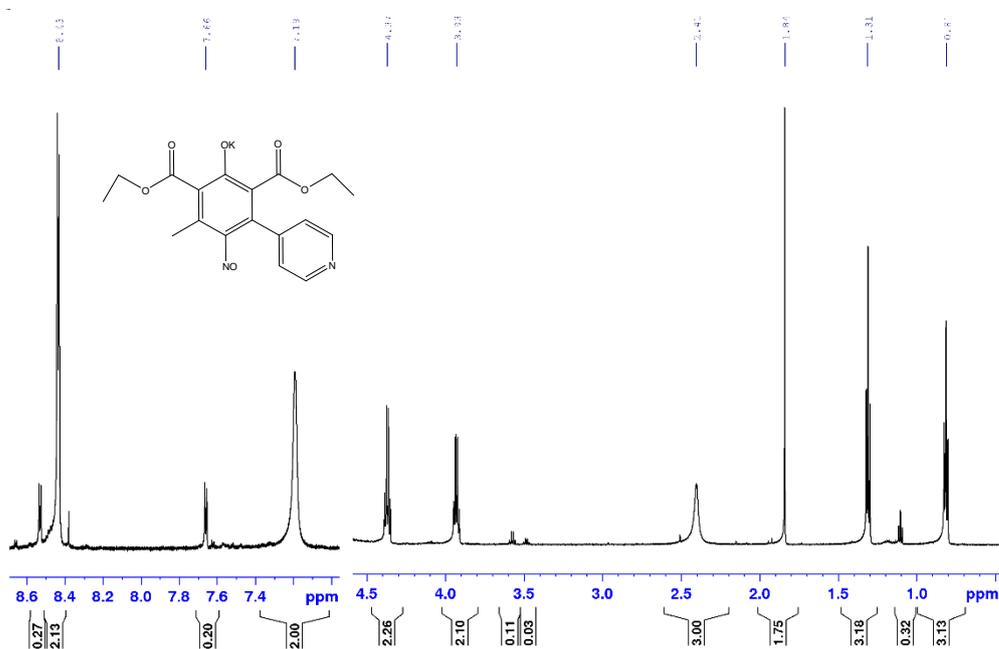


Рисунок 14 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрофенолята калия в D_2O .

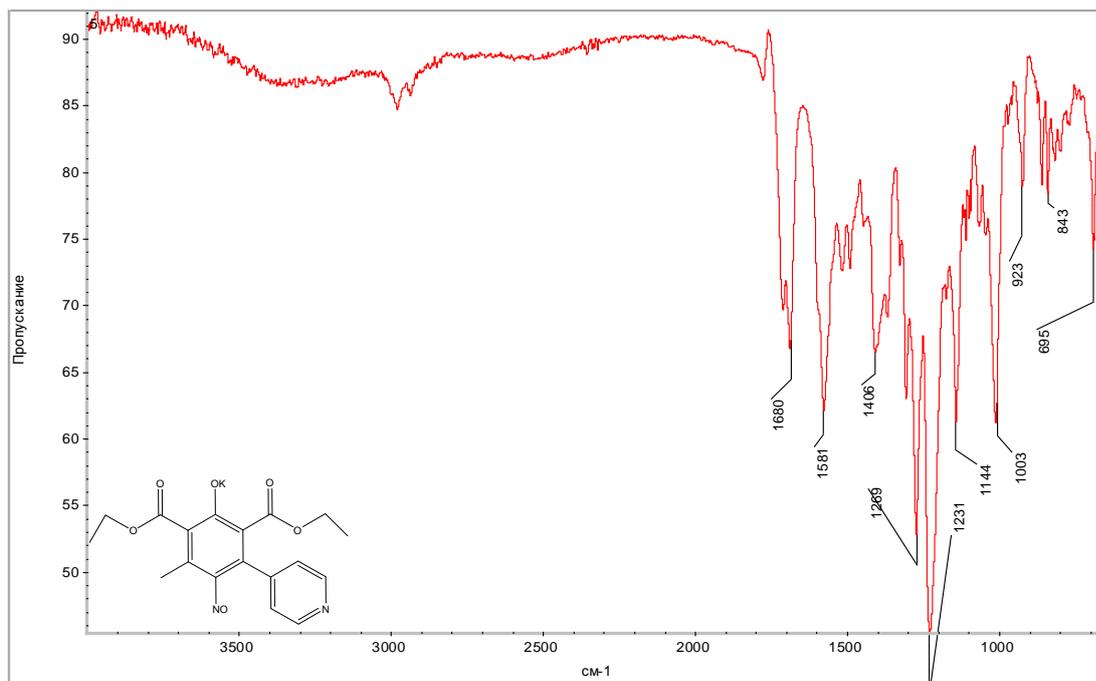


Рисунок 15 – ИК спектр 2,6-диэтоксикарбонил-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенолята калия.

Калий 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-(пиридин-4-ил)фенолят.
 Выход 0.56 г (66%), кристаллы зеленого цвета. В УФ спектре (в 0.1 н. КОН), приведены $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 639(73). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=O), 1543 (NO). В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 0.81 т (3H, CH_3), 1.31 т (3H, CH_3), 2.41 с (3H, CH_3), 3.93 к (2H, OCH_2), 4.37 к (2H, OCH_2), 7.19 уш.с (2Наром.), 8.43 д (2Наром.). В углеродном спектре ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.2, 13.1, 23.1, 62.5, 63.1, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3. Сигналы в масс- спектре, m/z (Ютн., %): 93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72).

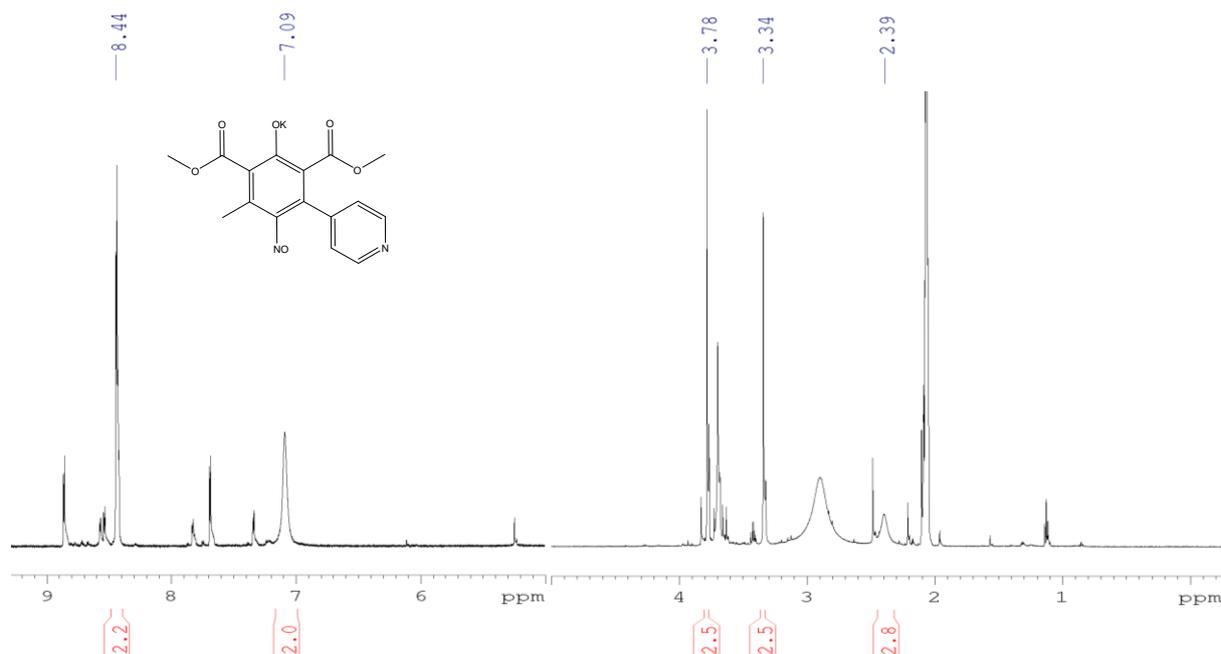


Рисунок 16 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенолята калия в D_2O .

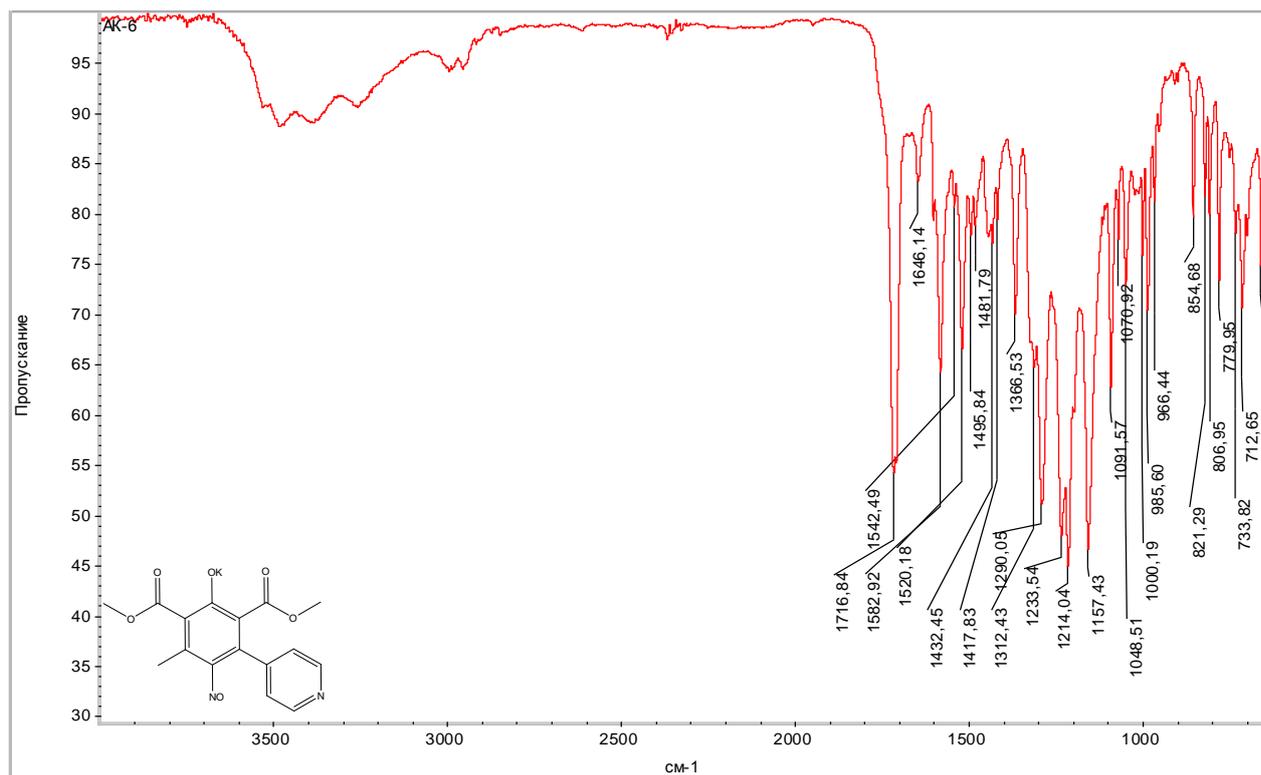


Рисунок 17 – ИК спектр 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенолята калия.

Калий 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-(пиридин-4-ил)фенолят.
Выход 0.59 г (70%), зеленые кристаллы. УФ спектр (0.1 н. КОН), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ):

635 (73). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1716 ($\text{C}=\text{O}$), 1520 (NO). В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 2.35 уш.с (3H, CH_3), 3.44 с (3H, OCH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 7.12 уш.с (2Наром), 8.41 д (2Наром). В углеродном спектре ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.0, 52.5, 52.9, 122.9, 123.7, 126.9, 147.8, 147.9, 148.9, 155.5, 169.5, 170.9, 173.8. Сигналы в масс- спектре, m/z (Ютн., %): 44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6).

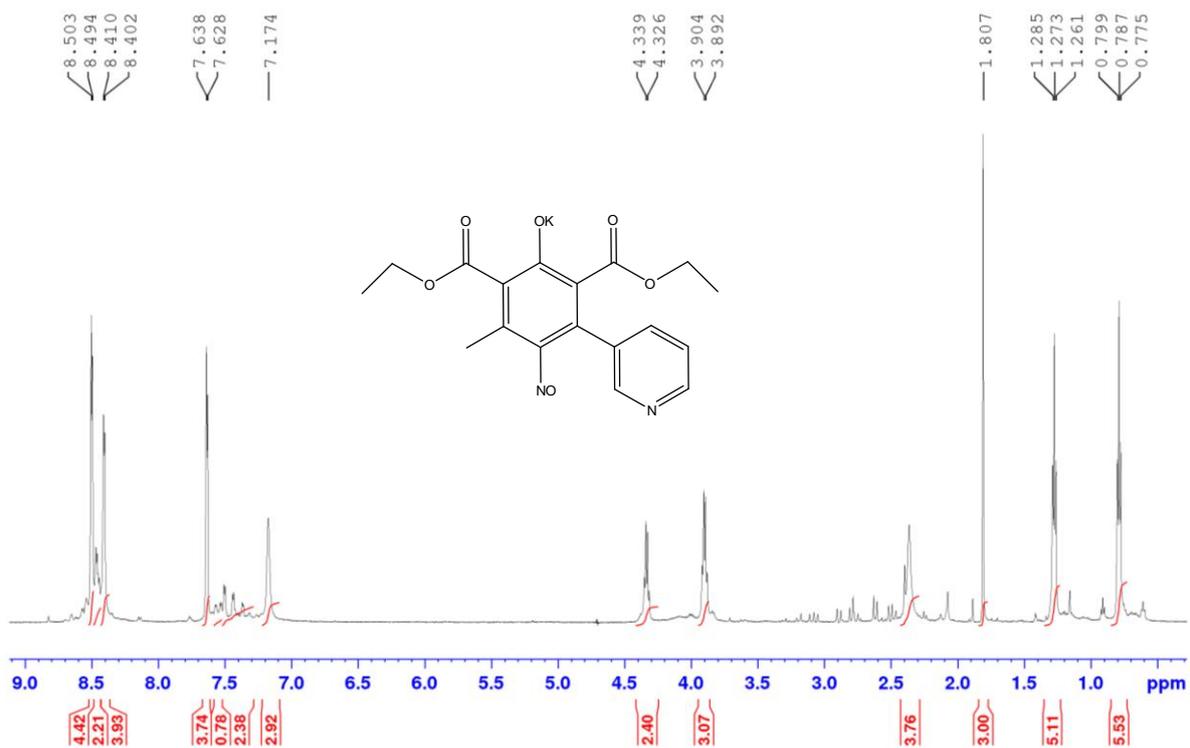


Рисунок 18 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенолята калия в D_2O .

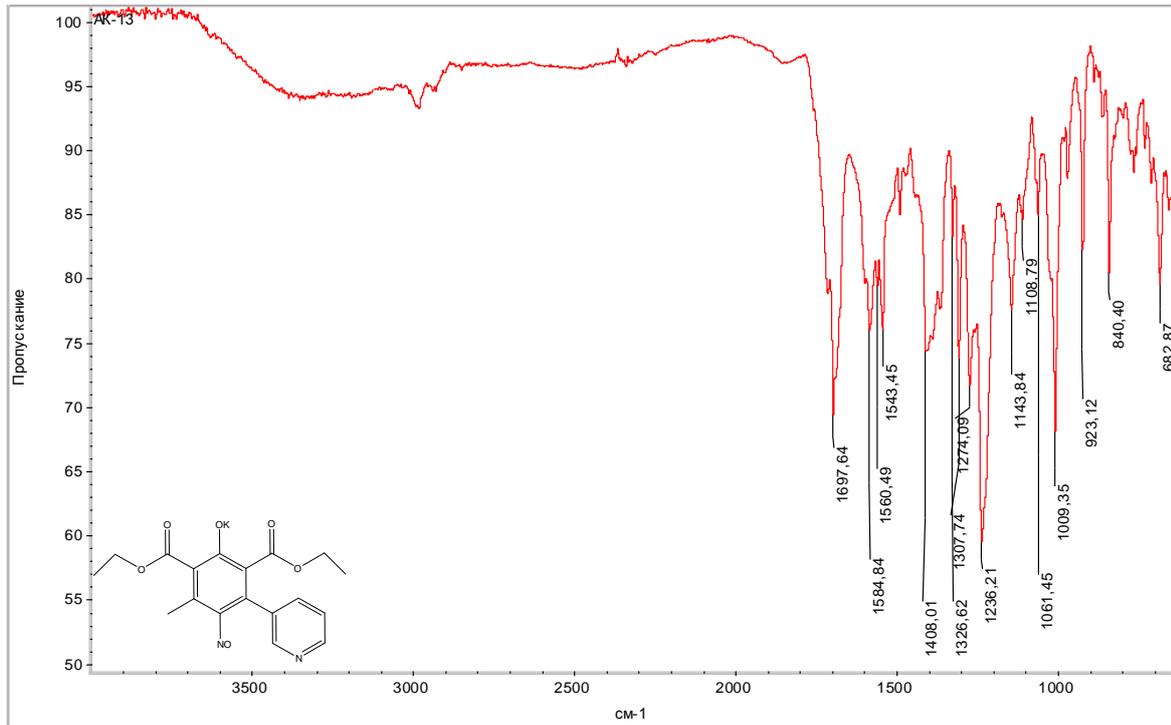


Рисунок 19 – ИК спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенолята калия.

Калий 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-4- нитрозо-5-(пиридин-3-ил)фенолят.
 Выход 0.54 г (68%), зеленые кристаллы. УФ спектр (0.1 н. КОН), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 636 (59). ИК спектр, ν , см⁻¹ : 1697 (C=O), 1543 (NO). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 0.78 т (3H, CH₃), 1.27 т (3H, CH₃), 1.80 с (3H, CH₃), 3.90 к (2H, OCH₂), 4.33 к (2H, OCH₂), 7.17 д (1Наром.), 7.63 д (1Наром.), 8.41 д (1Наром.), 8.50 д (2Наром.). В углеродном спектре ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.5, 13.2, 23.1, 62.5, 62.9, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3. Сигналы в масс- спектре, m/z (Ютн., %): 93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72).

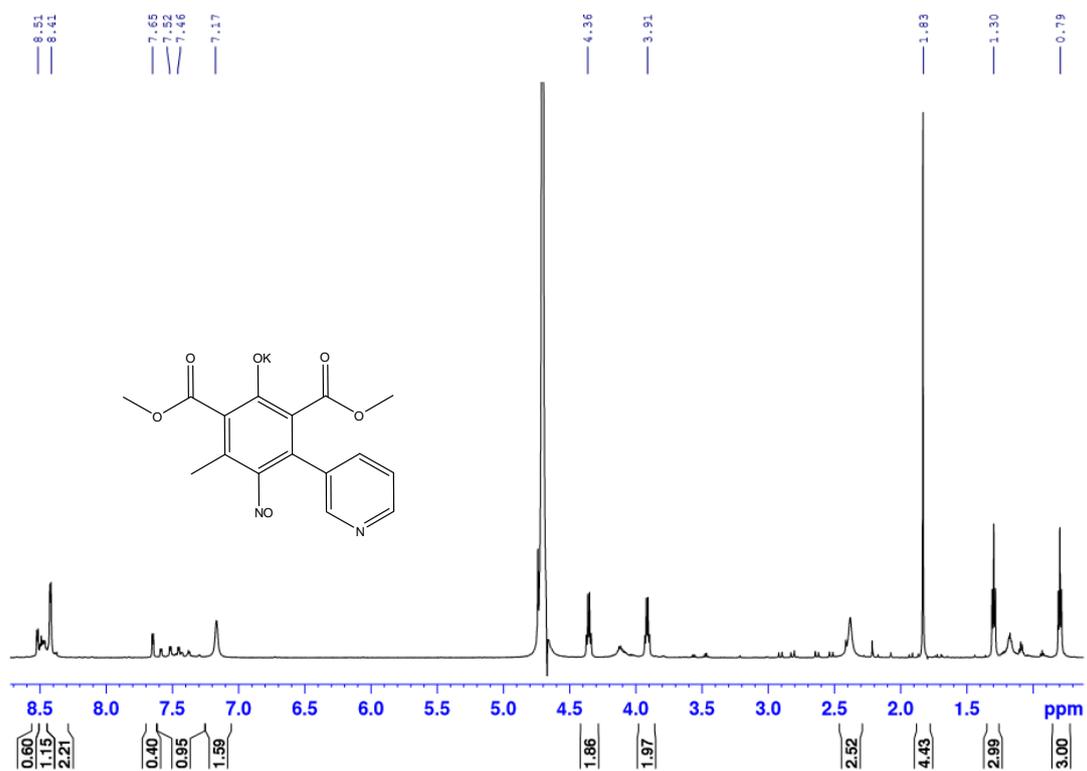


Рисунок 20 – Спектр ЯМР ¹H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрофенолята калия в D₂O.

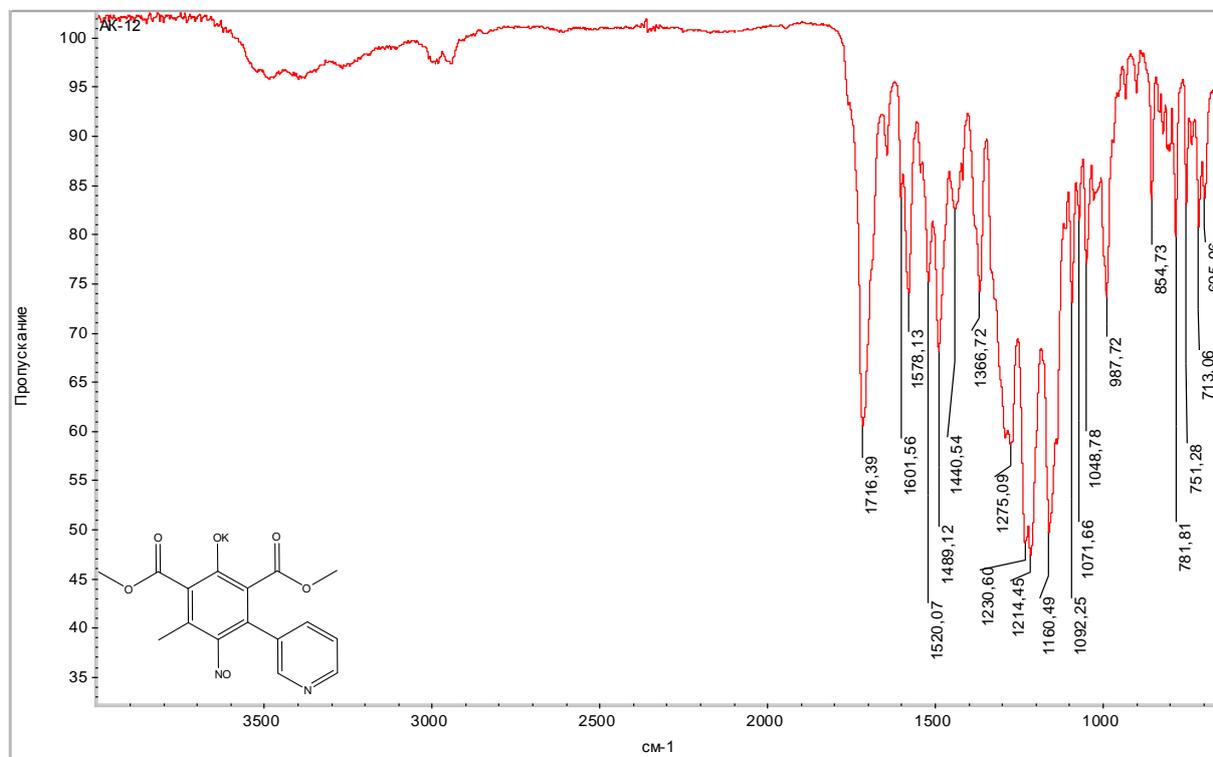


Рисунок 21 – ИК спектр 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрофенолята калия.

Калий 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-(пиридин-3-ил)фенолят. Выход 0.59 г (70%), зеленые кристаллы. УФ спектр (0.1 н. КОН), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 639 (73). ИК спектр, ν , см⁻¹ : 1716 (C=O), 1520 (NO). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 2.34 уш.с (3H, CH₃), 3.43 с (3H, OCH₃), 3.86 с (3H, OCH₃), 7.46 м (1Наром.), 7.65 м (1Наром.), 8.49 м (1Наром.), 8.52 м (1Наром.). В углеродном спектре ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.0, 52.5, 52.9, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3. Сигналы в масс- спектре, m/z (Ютн., %): 44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6).

5.5.2 Соли 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенолов. Общая методика.

Синтез проводили в абсолютном спирте, содержащем 0.5 ммоль гидроксида калия, к которому добавляли 0.25 ммоль бета-дикетона и 0.5 ммоль эфира ацетондикарбоновой кислоты. Смесь выдерживали 75 мин. При 18-20°C. За это время цвет раствора изменился с оранжевого на зеленый. Калиевую соль выделяли, добавляя абсолютный диэтиловый эфир. Ярко-зеленые кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола, сушили в вакууме над Na₂SO₄.

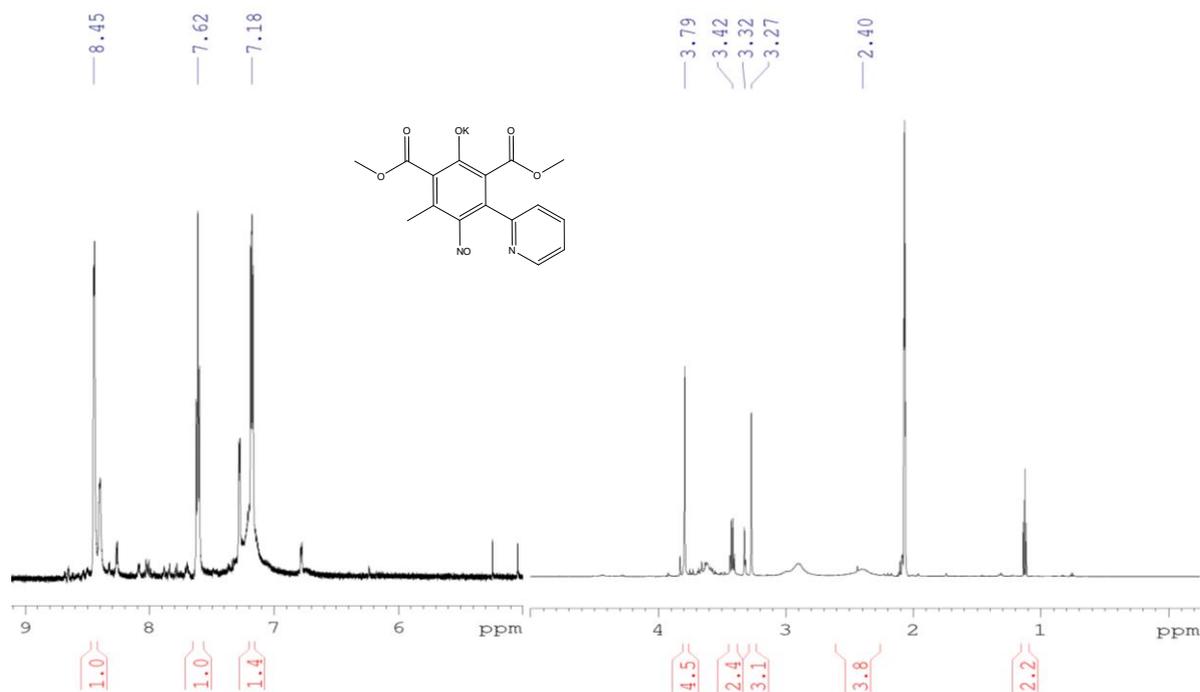


Рисунок 22 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенолята калия в DMSO-d_6 .

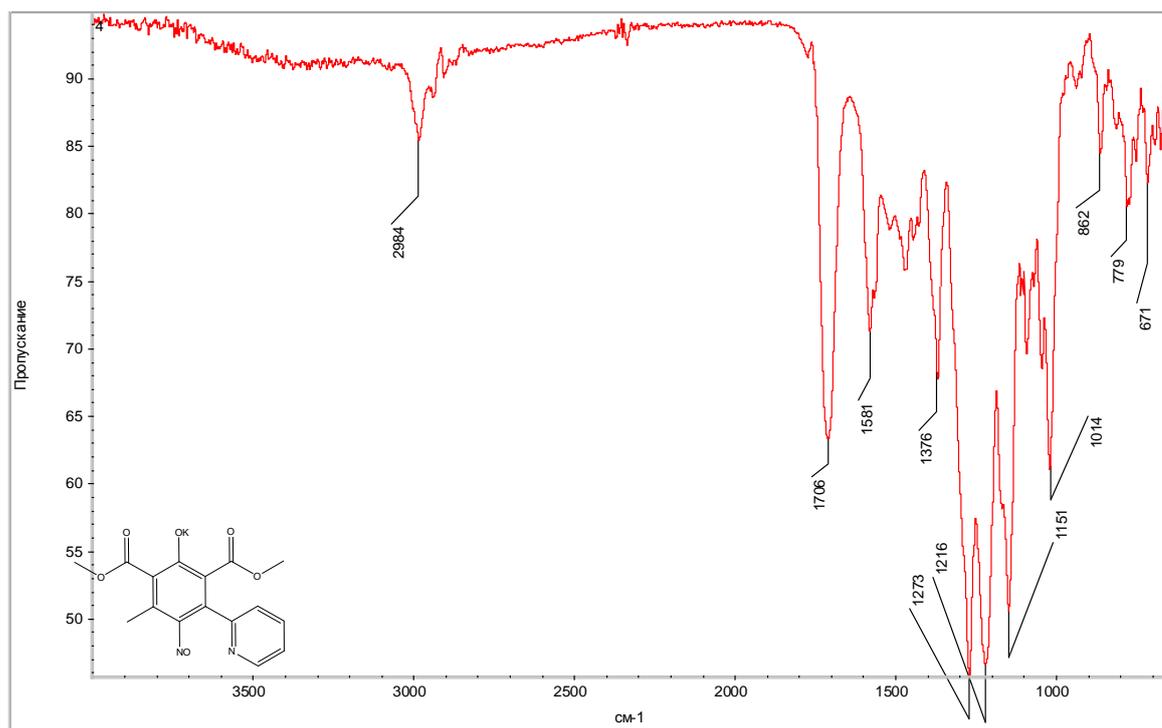


Рисунок 23 – ИК спектр 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенолята калия.

Калий 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-(пиридин-2-ил)фенолят.
 Выход 0.59 г (51%), зеленые кристаллы. УФ спектр (0.1 н. КОН), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 635 (64). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1706 (C=O), 1543 (NO). В спектре ЯМР ^1H

присутствовали сигналы: δ , м.д.: 2.40 уш.с (3Н, CH_3), 3.32 с (3Н, OCH_3), 3.72 с (3Н, OCH_3), 7.18 м (1Наром.), 7.62 м (1Наром.), 8.45 м (1Наром.). В углеродном спектре ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.7, 18.0, 51.4, 51.9, 66.2, 121.9, 124.6, 129.2, 134.9, 148.8, 150.1, 156.7, 157.4, 160.2, 170.0, 171.1, 174.7. Сигналы в масс- спектре, m/z (Ютн., %): 44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6).

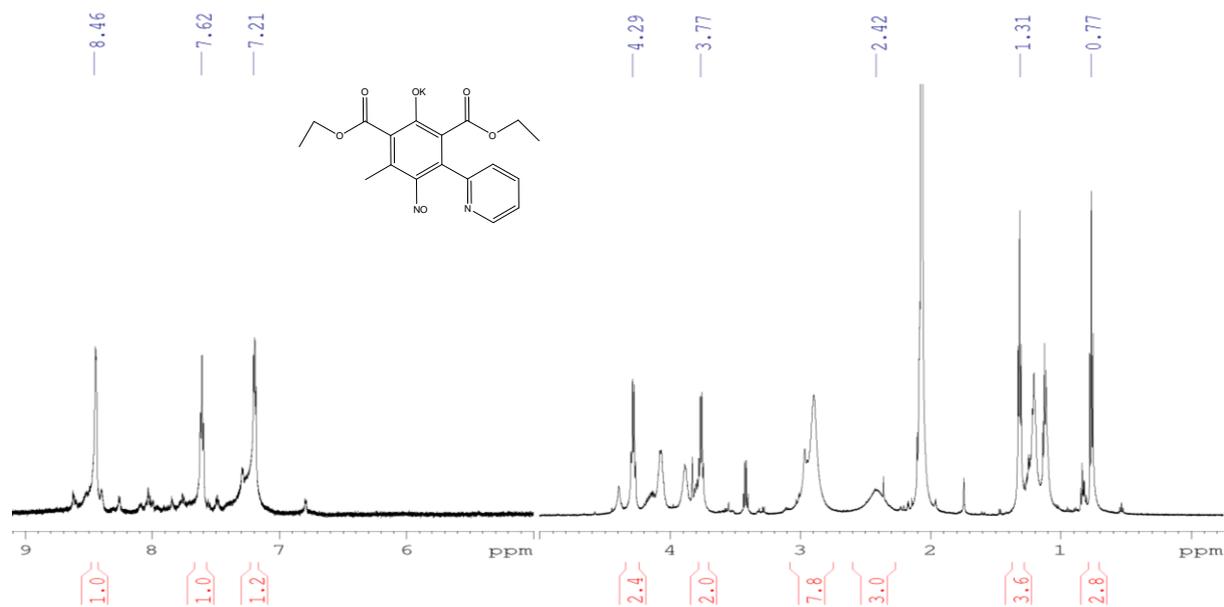


Рисунок 24 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрофенолята калия в DMSO-d_6 .

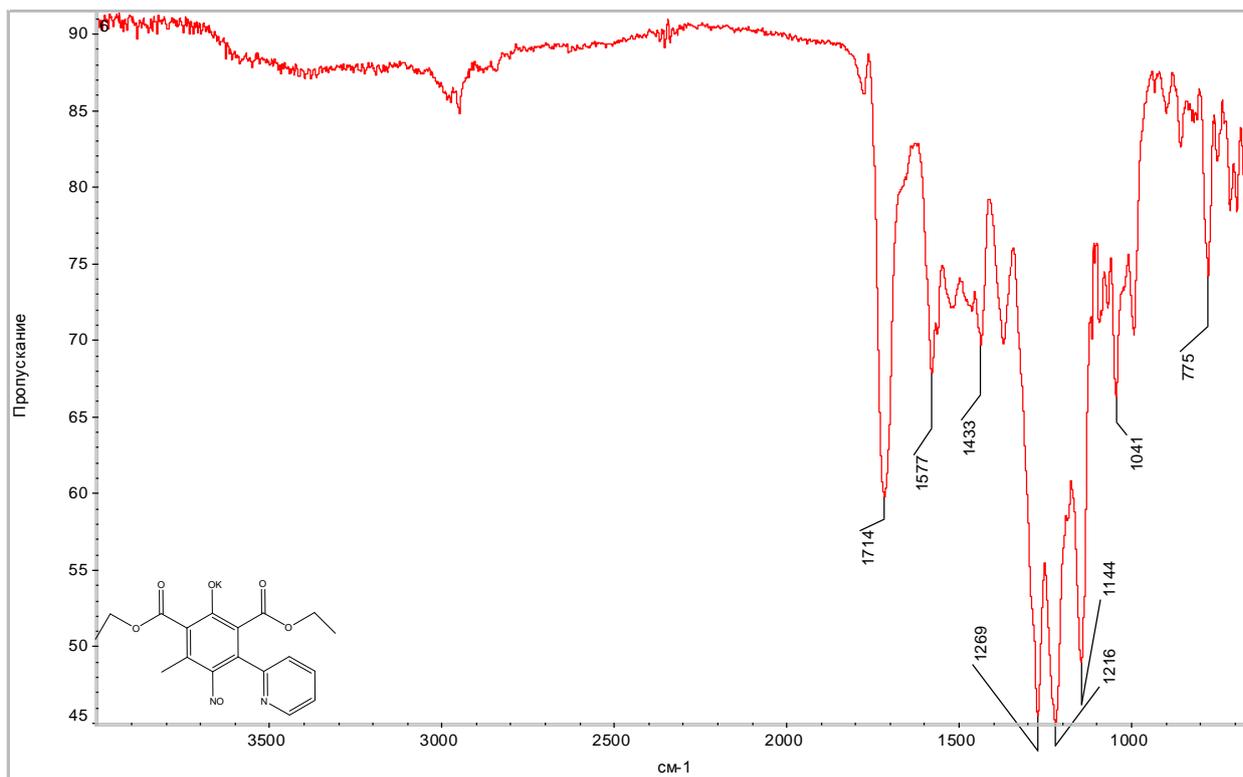


Рисунок 25 – ИК спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенолята калия.

Калий 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-(пиридин-2-ил)фенолят.
 Выход 0.59 г (37%), зеленые кристаллы. УФ спектр (0.1 н. КОН), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 636 (59). ИК спектр, ν , см⁻¹ : 1714 (C=O), 1520 (NO). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 0.77 т (3H, CH₃), 1.31 т (3H, CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 3.77 к (2H, OCH₂), 4.29 к (2H, OCH₂), 7.21 д (2Наром.), 7.62 д (1Наром.), 8.46 д (1Наром). В углеродном спектре ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.1, 14.7, 60.4, 60.9, 66.2, 121.8, 134.8, 148.7, 160.6, 169.3, 170.6, 174.8. Сигналы в масс-спектре, m/z (Ютн., %): 93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72).

5.6 Синтез 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2(3,4)-ил-4-нитрозофенолов. Общая методика.

К измельченным калиевым солям 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2(3,4)-ил-4-нитрозофенолов по каплям добавляли при перемешивании 1н HCl до pH \approx 6.5. Из суспензии отфильтровывали на фильтре Шотта светло-

бежевые кристаллы, которые промывали водой для удаления KCl, затем перекристаллизовывали из этанола.

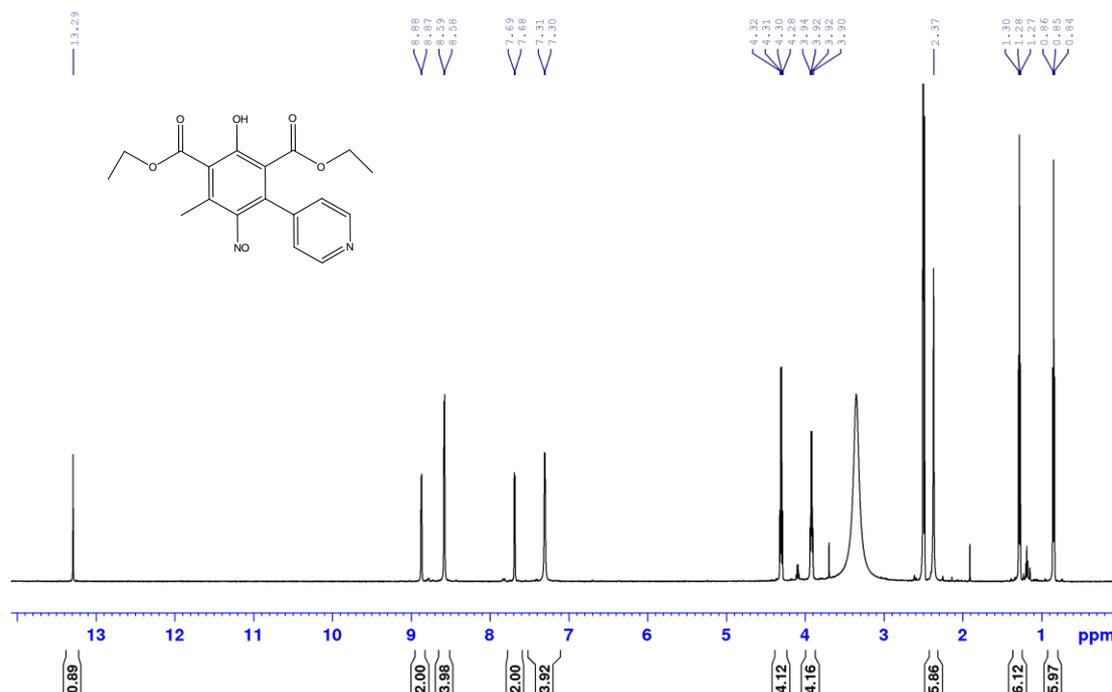


Рисунок 26 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола в DMSO-d_6 .

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенол. Выход 0.47 г (93%), светло-бежевые кристаллы. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): (0.1 н. KOH) 641 (71), (EtOH) 405(8940) . ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1733 (C=O). В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 3.92 к (2H, OCH_2), 4.31 к (2H, OCH_2), 7.30 д (2H $_{\text{аром}}$) 8.58 д (2H $_{\text{аром}}$), 13.29 с (NOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.75, 14.55, 26.51, 61.98, 121.77, 139.90, 149.27, 151.86, 154.85, 164.41, 165.81, 194.31, 196.10. Сигналы в масс- спектре, m/z (Иотн., %): 358 (7)[M^+], 192 (16), 106 (67), 78 (61), 51 (45), 43 (100). Найдено, %: C 60.32; H 5.07; N 8.83. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ Вычислено, %: C 60.75; H 5.10; N 8.86

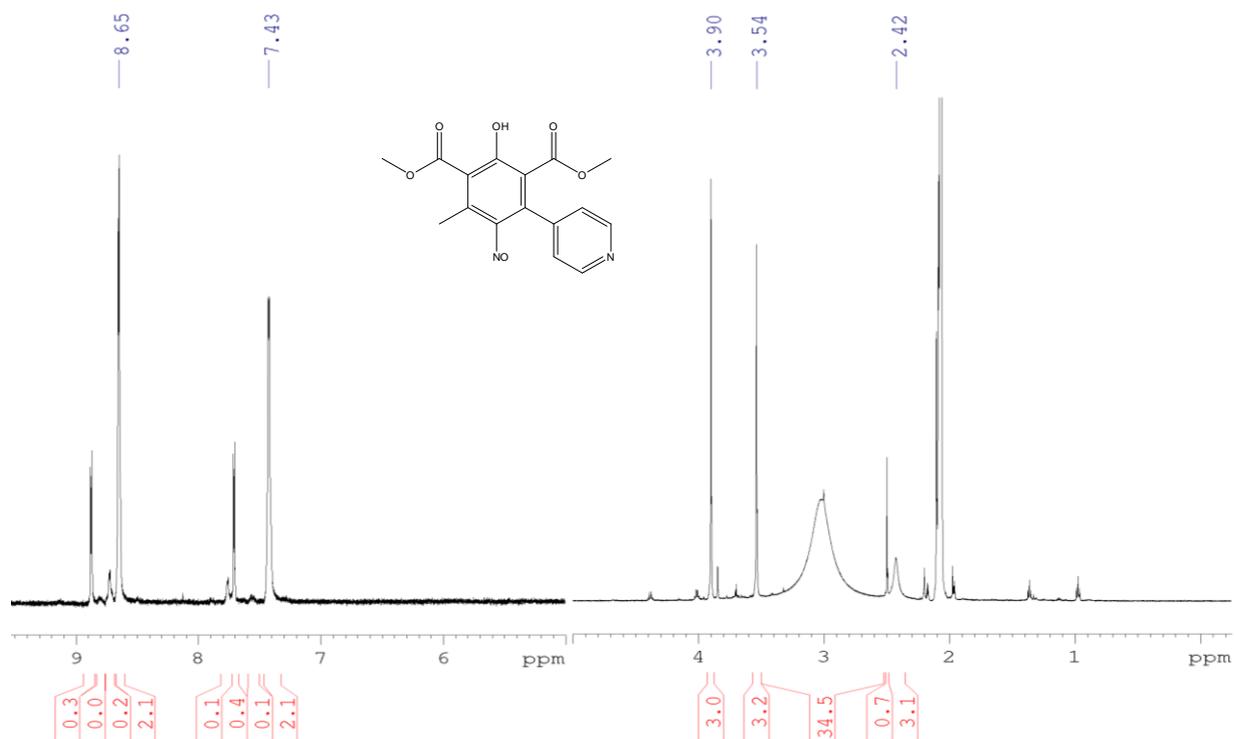


Рисунок 27 – Спектр ЯМР ¹H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола в DMSO-d₆.

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенол. Выход 0.51 г (95%), светло-бежевые кристаллы. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): (0.1 н. КОН) 639 (73), (EtOH) 404(9160). ИК спектр, ν , см⁻¹ : 1716 (C=O). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 2.42 с (3H, CH₃), 3.54 с (3H, OCH₃), 3.90 с (3H, OCH₃), 7.43 м (2H_{аром.}, J=6.0), 8.65 м (2H_{аром.}, J=5.3). Сигналы в масс- спектре, m/z (Iотн., %): 330 (80)[M⁺], 298 (48), 281 (100), 253 (50), 210 (34), 197 (19), 182 (44), 168 (15), 130 (26) 106 (44), 101 (28), 78 (32), 51 (19), 43 (28), 28 (32), 18 (67). Найдено, %: C 59.97; H 5.12; N 8.80. C₁₆H₁₄N₂O₆ Вычислено, %: C 60.75; H 5.10; N 8.86

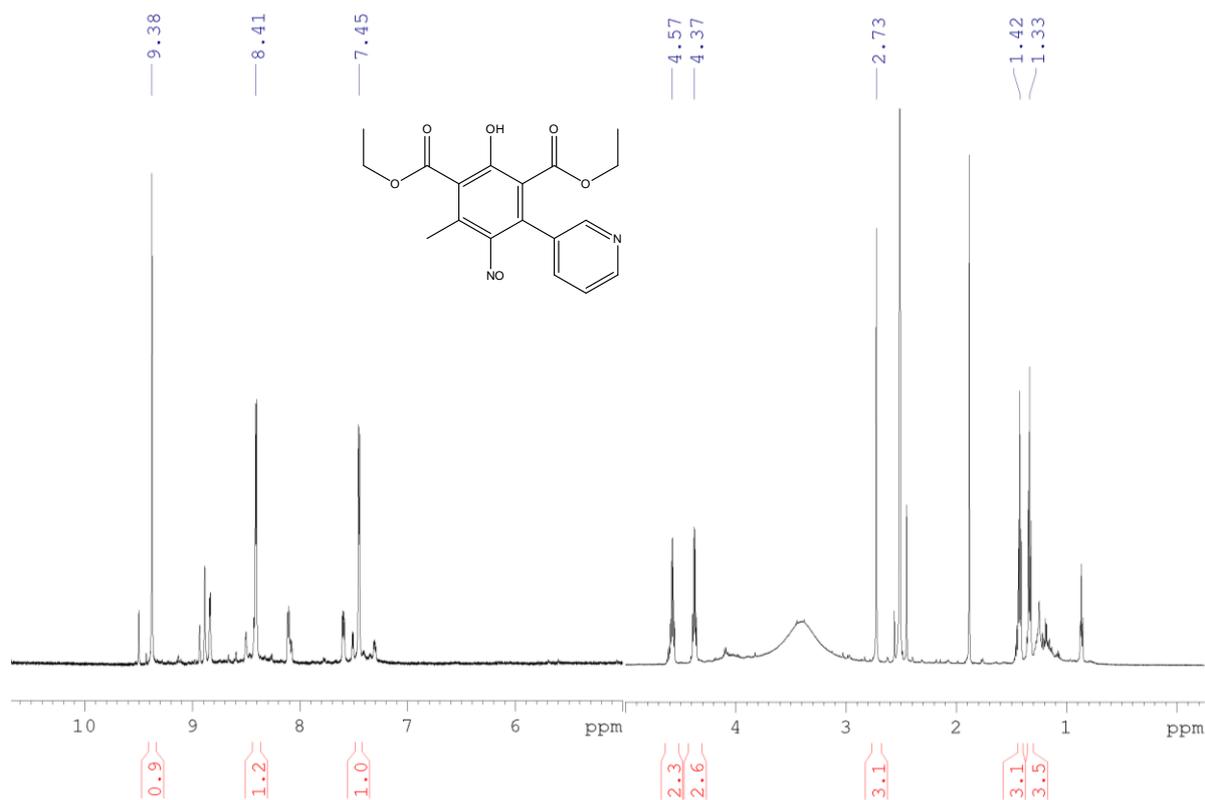


Рисунок 28 – Спектр ЯМР ¹H 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенола в DMSO-d₆.

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенол .

Выход 0.41 г (90%), светло-бежевые кристаллы. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): (0.1 н. КОН) 636 (59), (EtOH) 404 (6040). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1714 (C=O). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH₃), 1.42 т (3H, CH₃), 2.73 с (3H, CH₃), 4.37 к (2H, OCH₂), 4.57 к (2H, OCH₂), 7.45 м (2H_{аром.}) 8.41 м (1H_{аром.}), 9.38 м (1H_{аром.}). Сигналы в масс- спектре, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 358 (9)[M]⁺, 296 (14), 210 (16), 182 (18), 154 (38), 141 (26), 104 (16), 78 (100), 67 (24), 44 (19), 29 (74), 18 (10). Найдено, %: C 58.88; H 5.01; N 7.63. C₁₈H₁₈N₂O₆. Вычислено, %: C 60.33; H 5.06; N 7.82.

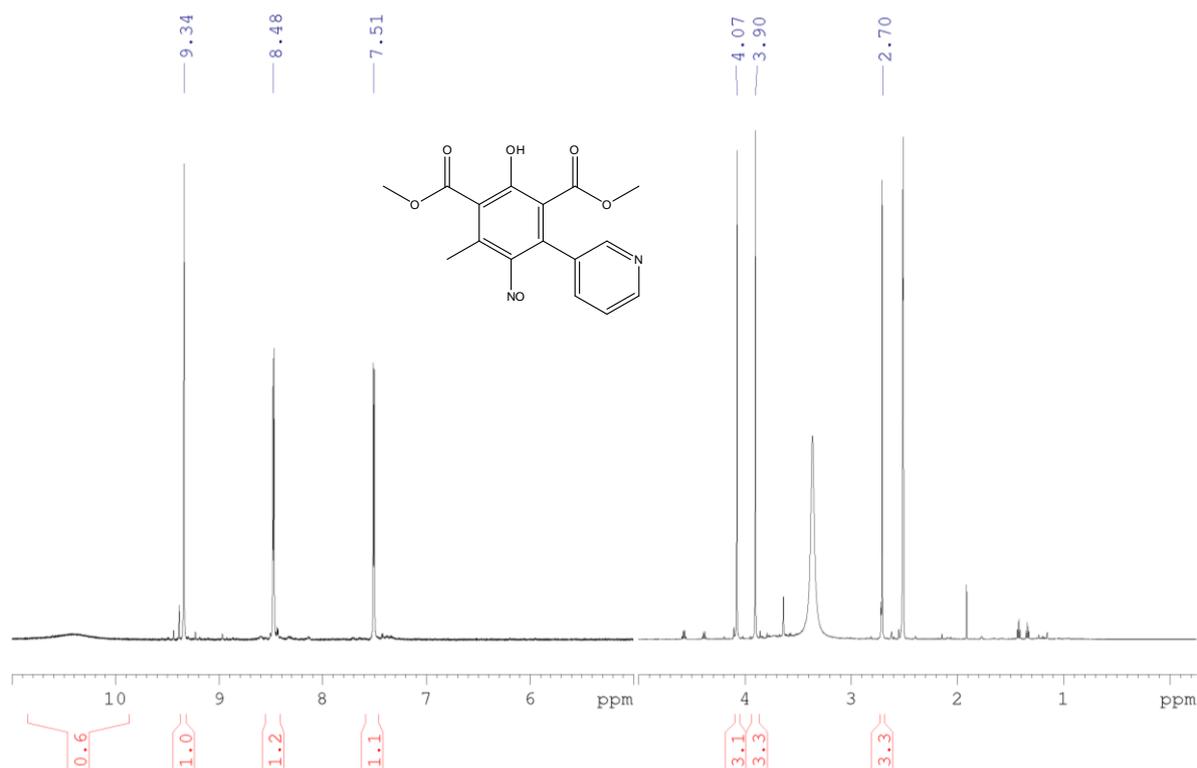


Рисунок 29 – Спектр ЯМР ¹H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенола в DMSO-d₆.

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенол. Выход 0.47 г (92%), светло-бежевые кристаллы. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ) (0.1 н. КОН): 635 (64), (EtOH) 403 (5210). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1706 (C=O). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 2.70 с (3H, CH₃), 3.90 с (3H, OCH₃), 4.07 с (3H, OCH₃), 7.51 д (2H_{аром.}) 8.48 д (1H_{аром.}), 9.34 д (1H_{аром.}). Сигналы в масс-спектре, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 330 (1)[M⁺], 102 (31), 101 (27), 87 (22), 78 (98), 71 (24), 44 (37), 31 (100), 18 (82). Найдено, %: C 59.32; H 4.99; N 8.71. C₁₆H₁₄N₂O₆. Вычислено, %: C 60.75; H 5.10; N 8.86.

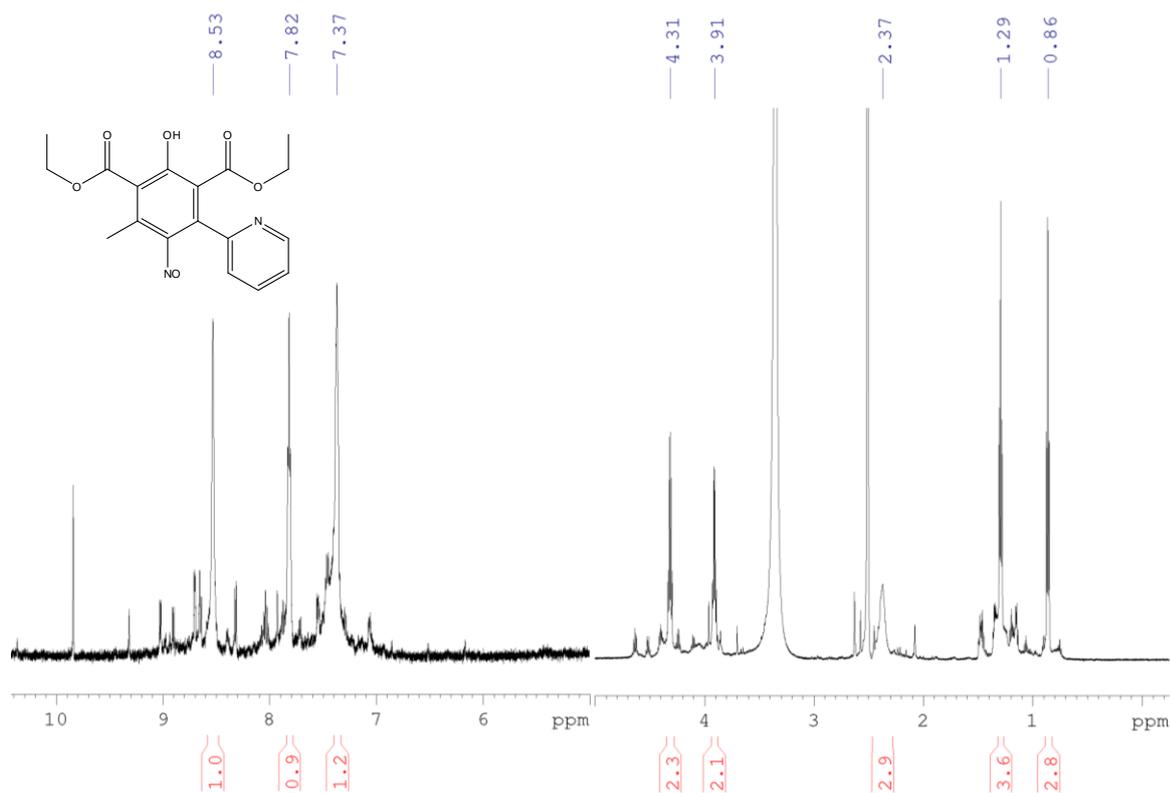


Рисунок 30 – Спектр ЯМР ¹H 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенола в DMSO-d₆.

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенол . Выход 0.43 г (91%), светло-бежевые кристаллы. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): (0.1 н. КОН) 639 (46), (EtOH) 375(3120). ИК спектр, ν , см⁻¹ : 1697 (C=O). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 0.86 т (3H, CH₃, J=7.0), 1.29 т (3H, CH₃, J=7.0), 2.37 с (3H, CH₃), 3.91 к (2H, OCH₂, J=7.0), 4.31 к (2H, OCH₂, J=7.0), 7.37 м (2H_{аром.}, J=5.0), 7.82 м (1H_{аром.}, J=5.0), 8.53 м (1H_{аром.}, J=5.1), 9.87 с (1H, NOH). Сигналы в масс- спектре, m/z (Иотн., %): 196 (12), 224 (30), 123 (33), 106 (37), 78 (47), 60 (58), 51 (55), 44 (94), 43 (100), 28 (44), 18 (88). Найдено, %: С 59.88; Н 5.03; N 7.65. С₁₈Н₁₈N₂O₆ Вычислено, %: С 60.33; Н 5.06; N 7.82

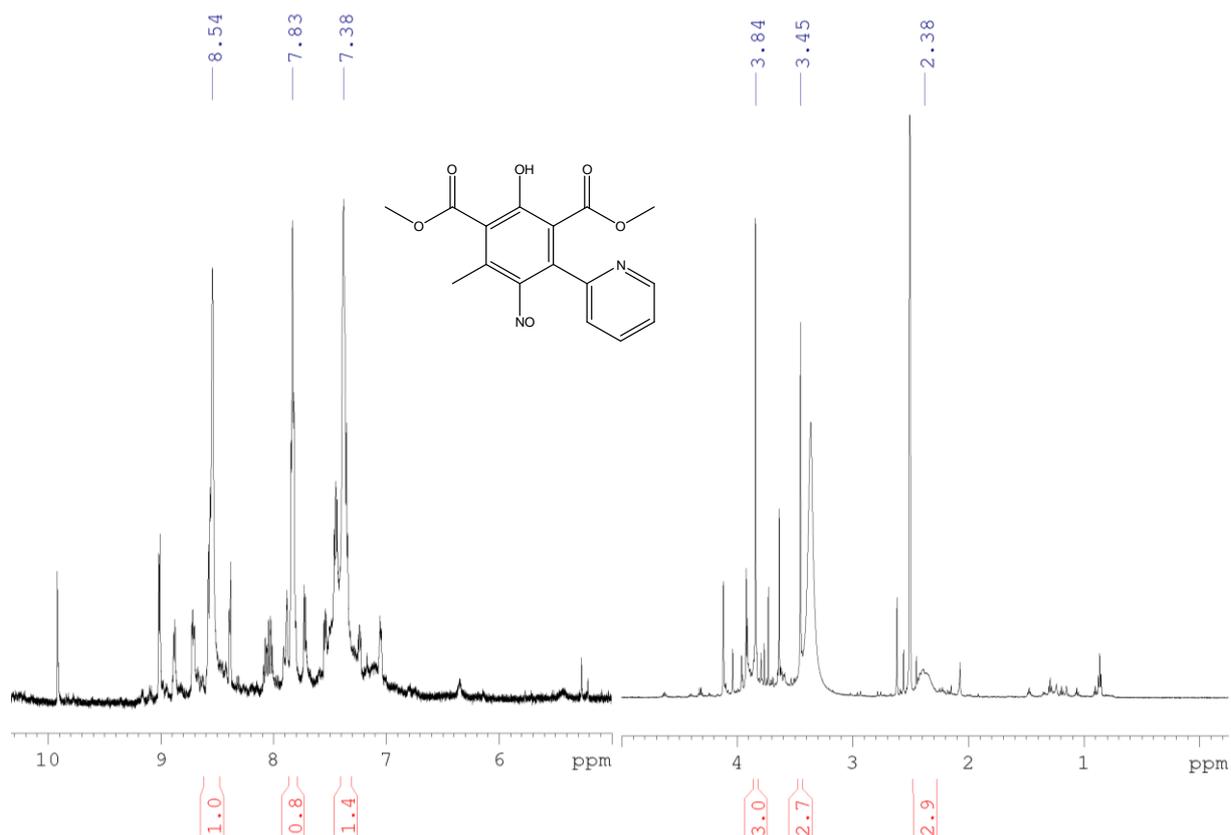
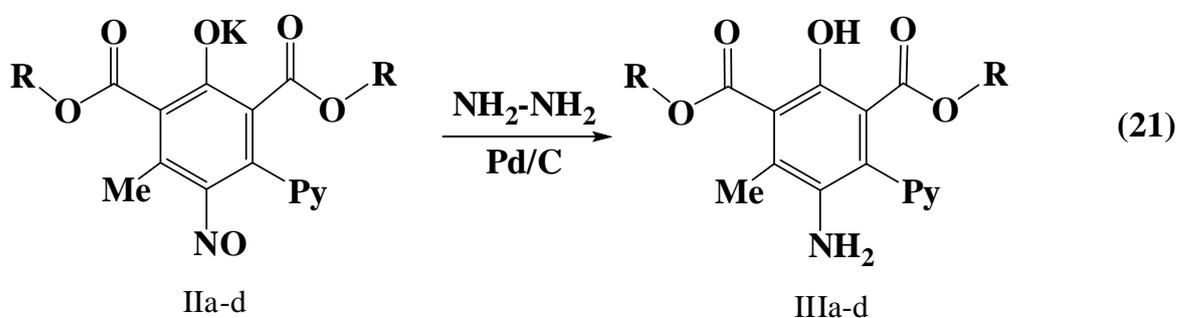


Рисунок 31 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенола в DMSO-d_6 .

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенол. Выход 0.48 г (93%), светло-бежевые кристаллы. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): (0.1 н. КОН) 639 (53), (EtOH) 375(3390). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1716 (C=O). В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.45 с (3H, OCH_3), 3.84 с (3H, OCH_3), 7.38 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$) 7.83 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.54 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$) 9.01 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.95 с (1H, NOH). Сигналы в масс- спектре, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 226 (90), 212 (99), 211 (89), 197 (29), 168 (50), 44 (100), 28 (31), 18 (45). Найдено, %: C 59.32; H 4.99; N 8.71. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 60.75; H 5.10; N 8.86.

5.7 Восстановление полученных калиевых солей и свободных нитрофенолов до аминифенолов. Общая методика.

Полученные нитрофеноляты калия либо свободные нитрофенолы растворяли при перемешивании 0,76 ммоль соответствующего свежеполученного нитрофенолята калия в 2 мл абсолютного спирта, вносили каталитическое количество Pd/C. Постепенно порциями с интервалами в 2-4 часа, не допуская разогрева, добавляли гидразин гидрат, в случае нитрофенолята с метоксикарбонильными заместителями - 1,5 мл, в случае нитрофенолята с этоксикарбонильными заместителями - 1,1 мл, наблюдали изменение цвета раствора с зеленого на коричневый. Восстановление проводили 50 часов при комнатной температуре. После этого удаляли катализатор. Выделяли целевой аминифенол добавлением «сухого льда» либо продували углекислым газом до полной нейтрализации маточного раствора. При pH=7 выпадали кристаллы бежевого цвета, которые отфильтровывали. Для дополнительного выделения аминифенола маточный раствор упаривали, затирали гексаном и снова отфильтровывали (схема 13).



IIa Py= Пиридин-4-ил, R = C₂H₅, 96%

IIb Py= Пиридин-4-ил, R = CH₃, 92%

IIIc Py= Пиридин-3-ил, R = C₂H₅, 67%

IIId Py= Пиридин-3-ил, R = CH₃, 76%

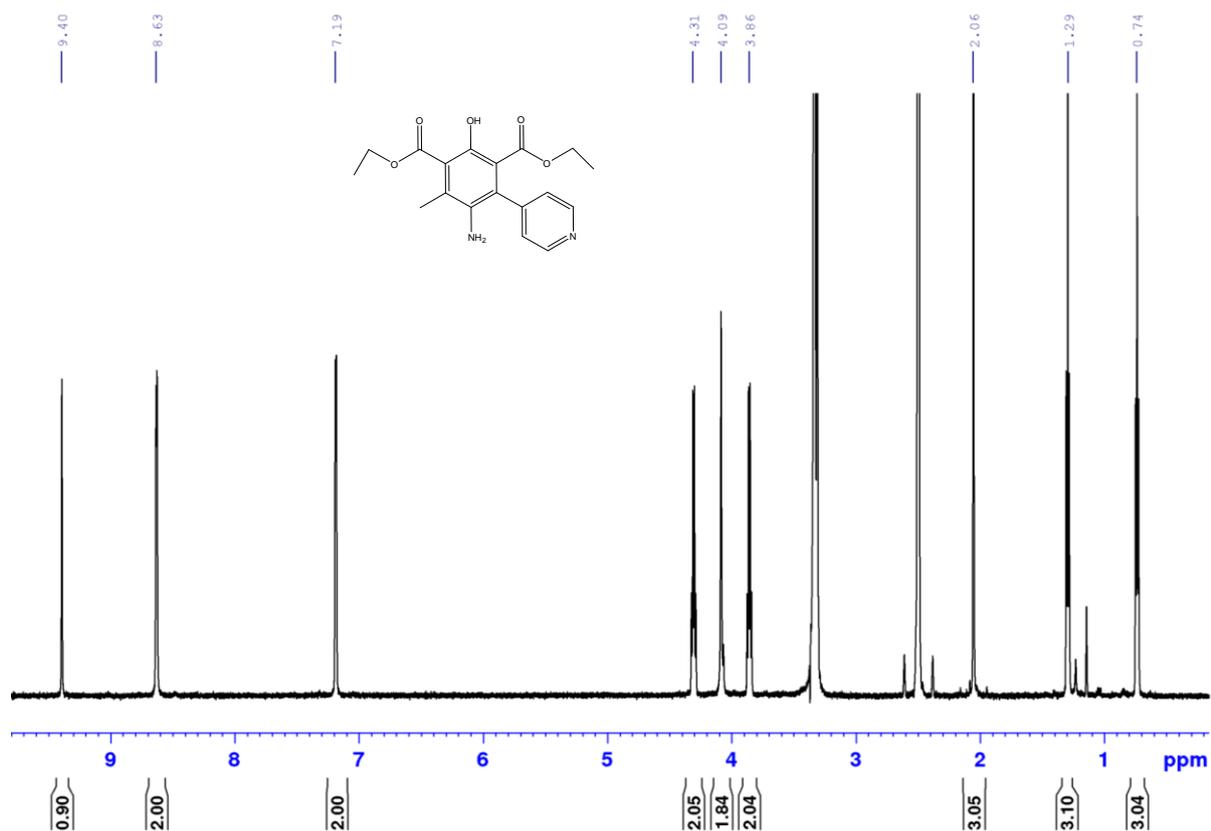


Рисунок 32 – Спектр ЯМР ¹H 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола в DMSO-d₆.

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенол. Выход 0.96 г (96%), светло-бежевые кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3456 (OH), 3350-3250 (NH₂), 1714 (C=O), 1592 (NH₂). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH₃), 1.29 т (3H, CH₃), 2.06 с (3H, CH₃), 3.86 к (2H, OCH₂), 4.09 д (2H, NH₂), 4.31 к (2H, OCH₂), 7.19 д (2H_{аром.}), 8.63 д (2H_{аром.}), 9.40 с (1H, OH). Сигналы в масс-спектре, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 344 (76), 298 (100), 252 (31), 242 (20), 226 (10), 197 (8), 169 (27), 77 (3), 44 (16), 29 (54).

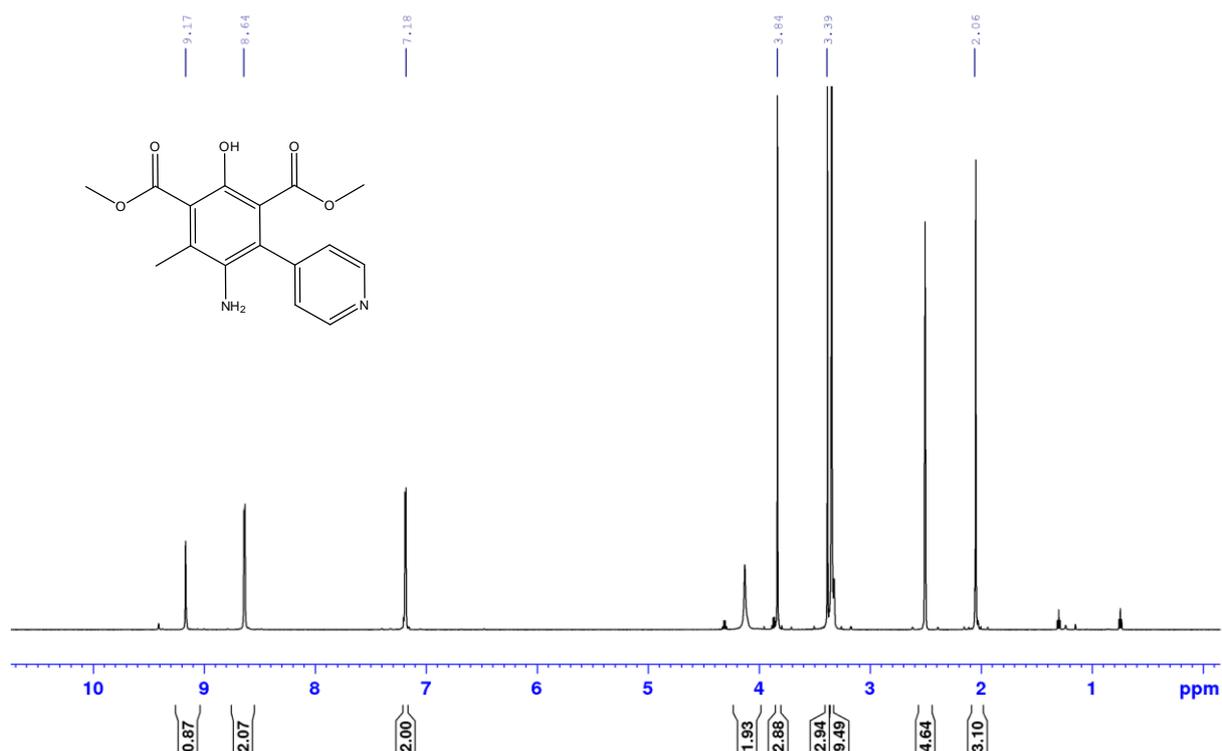


Рисунок 34 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола в DMSO-d_6 .

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенол. Выход 0.92 г (92%), светло-бежевые кристаллы. 3480 (OH), 3300-3150 (NH_2), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1600(NH_2). В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 2.06 с (3H, CH_3), 3.39 с (3H, CH_3), 3.84 с (3H, CH_3), 4.14 д (2H, NH_2), 7.18 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.64 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.17 с (1H, OH). Сигналы в масс- спектре, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 224 (2), 198 (1), 187 (3), 168 (2), 149 (3), 121 (8), 105 (83), 77 (1), 60 (27), 44 (100), 29 (34).

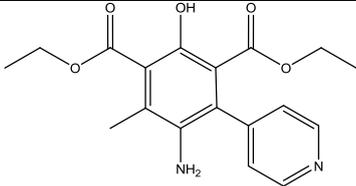
2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-аминофенол. Выход 0.67 г (67%), светло-бежевые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (OH), 3000-2860 (NH_2), 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1600(NH_2). В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH_3), 1.43 т (3H, CH_3), 2.09 с (3H, CH_3), 3.55 к (3H, OCH_2), 4.03 к (3H, OCH_2), 4.51 д (2H, NH_2), 8.30 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.06 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.24 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.43 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$). Сигналы в масс- спектре, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 344 (16), 329 (26), 298 (41), 270 (80), 255 (33), 239 (36), 224 (40), 198 (48), 168 (30), 78 (45), 44 (81), 28 (42).

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-аминофенол. Выход 0.76 г (76%), светло-бежевые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (OH), 3100-2900 (NH_2), 1680 (C=O), 1590(NH_2). В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы: δ , м.д.: 1.82 с (3H, CH_3), 3.35 с (3H, CH_3), 3.66 с (3H, CH_3), 4.47 д (2H, NH_2), 7.47 м (2H_{аром.}), 8.39 м (1H_{аром.}), 8.85 м (1H_{аром.}), 9.31 м (1H_{аром.}). Сигналы в масс- спектре, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 315 (4), 298 (23), 269 (3), 252 (11), 211 (11), 198 (12), 169 (9), 154 (5), 78 (60), 44 (10), 29 (100).

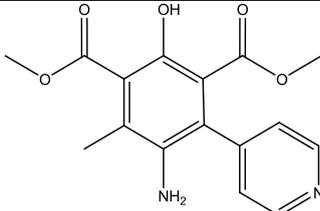
5.8 Прогнозирование биологической активности

Таблица 8

Результаты компьютерного прогнозирования биологической активности 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4(3)-ил-4-аминофенолов с помощью программы PASS.

Name	diethyl 5-amino-2-hydroxy-4-methyl-6-(pyridin-4-yl) isophthalate
Structure	
Pharm. activity	11 of 497 Possible Pharmacological Effects at Pa > 0.500 0,766 0,033 Antiseborrheic 0,731 0,017 Fibrinolytic 0,664 0,068 Sialagogue 0,679 0,107 Antieczematic 0,592 0,029 Lipid metabolism regulator 0,591 0,057 Antineoplastic (lymphoma) 0,628 0,134 Immunomodulator (HIV) 0,523 0,039 Respiratory analeptic 0,560 0,134 Kidney function stimulant 0,525 0,123 Neuroprotector 0,546 0,173 Antacid
Mol. mechanisms	31 of 3378 Possible Mechanisms of Action at Pa > 0.500 0,902 0,008 Retinal oxidase inhibitor 0,739 0,007 Peroxidase inhibitor 0,728 0,006 Laccase inhibitor 0,742 0,027 Membrane permeability inhibitor 0,703 0,014 Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor 0,627 0,016 Cholesterol antagonist

	<p>0,618 0,022 Calcium channel (voltage-sensitive) activator 0,598 0,018 tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor 0,687 0,142 Transferase stimulant</p>
Toxicity	<p>43 of 274 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,840 0,024 Twitching 0,799 0,012 Hyperuricemia 0,821 0,042 Porphyria 0,792 0,032 Nail discoloration 0,699 0,009 Methemoglobinemia 0,728 0,042 Necrosis 0,712 0,033 Anemia, hemolytic 0,672 0,026 Muscle weakness 0,650 0,018 Gastrointestinal disturbance 0,658 0,048 Weakness 0,671 0,078 Shock 0,626 0,045 Apnea 0,636 0,057 Toxic, respiration 0,622 0,046 Acidosis, metabolic 0,619 0,053 Drowsiness 0,626 0,067 Toxic, gastrointestinal 0,604 0,047 Optic atrophy</p>
Metabolism	<p>2 of 206 Possible Metabolism-Related Actions at Pa > 0.500 0,599 0,069 CYP2C9-Cys144 substrate 0,537 0,068 CYP2C8 inhibitor</p>
Name	<p>diethyl 5-amino-2-hydroxy-4-methyl-6-(pyridin-3-yl) isophthalate</p>
Structure	
Pharm. activity	<p>7 of 497 Possible Pharmacological Effects at Pa > 0.500 0,722 0,019 Fibrinolytic 0,741 0,039 Antiseborrheic 0,713 0,034 Sialagogue 0,614 0,049 Antineoplastic (lymphoma) 0,559 0,037 Lipid metabolism regulator 0,576 0,175 Immunomodulator (HIV) 0,569 0,168 Antieczematic</p>
Mol. mechanisms	<p>27 of 3378 Possible Mechanisms of Action at Pa > 0.500 0,906 0,007 Retinal oxidase inhibitor 0,732 0,006 Laccase inhibitor 0,722 0,008 Peroxidase inhibitor 0,654 0,013 tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor 0,650 0,013 Cholesterol antagonist 0,658 0,023 Oxidoreductase inhibitor 0,633 0,005 Thromboxane B2 antagonist 0,670 0,057 Membrane permeability inhibitor 0,622 0,043 Protoporphyrinogen oxidase inhibitor 0,599 0,021 Lysostaphin inhibitor 0,604 0,028 Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor</p>

	0,605 0,040 Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist 0,669 0,148 Transferase stimulant
Toxicity	30 of 274 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,858 0,017 Twitching 0,777 0,039 Nail discoloration 0,764 0,072 Porphyria 0,704 0,031 Hyperuricemia 0,701 0,038 Anemia, hemolytic 0,667 0,011 Methemoglobinemia 0,638 0,031 Muscle weakness 0,641 0,075 Necrosis 0,614 0,053 Hepatitis 0,619 0,060 Weakness
Metabolism	1 of 206 Possible Metabolism-Related Actions at Pa > 0.500 0,508 0,112 CYP2C9-Cys144 substrate
Name	dimethyl 5-amino-2-hydroxy-4-methyl-6-(pyridin-4-yl) isophthalate
Structure	
Pharm. activity	12 of 497 Possible Pharmacological Effects at Pa > 0.500 0,706 0,025 Fibrinolytic 0,701 0,041 Sialagogue 0,674 0,054 Antiseborrheic 0,622 0,047 Antineoplastic (lymphoma) 0,530 0,045 Preneoplastic conditions treatment 0,576 0,118 Kidney function stimulant 0,531 0,091 Digestive functional disorders treatment 0,570 0,167 Immunostimulant (HIV) 0,518 0,127 Neuroprotector 0,548 0,171 Antacid 0,555 0,192 Immunomodulator (HIV)
Mol. mechanisms	19 of 3378 Possible Mechanisms of Action at Pa > 0.500 0,884 0,013 Retinal oxidase inhibitor 0,725 0,033 Membrane permeability inhibitor 0,691 0,010 Peroxidase inhibitor 0,639 0,016 Calcium channel (voltage-sensitive) activator 0,643 0,038 Protoporphyrinogen oxidase inhibitor 0,589 0,024 Kinase inhibitor 0,605 0,046 Lysase inhibitor
Toxicity	37 of 274 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,837 0,034 Porphyria 0,805 0,028 Nail discoloration 0,787 0,014 Hyperuricemia 0,718 0,046 Necrosis 0,694 0,041 Anemia, hemolytic 0,691 0,080 Subarachnoid hemorrhage 0,671 0,069 Iritis 0,638 0,041 Apnea

	<p>0,637 0,047 Hepatitis 0,639 0,049 Nephritis 0,628 0,057 Ulcer, aphthous 0,677 0,111 Dependence 0,590 0,041 Muscle weakness 0,616 0,075 Hepatic failure 0,605 0,065 Weakness 0,592 0,055 Acidosis, metabolic</p>
Metabolism	<p>2 of 206 Possible Metabolism-Related Actions at Pa > 0.500 0,575 0,086 CYP2H substrate 0,521 0,076 CYP2C8 inhibitor</p>
Name	<p>dimethyl 5-amino-2-hydroxy-4-methyl-6-(pyridin-3-yl) isophthalate</p>
Structure	
Pharm. activity	<p>5 of 497 Possible Pharmacological Effects at Pa > 0.500 0,746 0,019 Sialagogue 0,697 0,028 Fibrinolytic 0,642 0,041 Antineoplastic (lymphoma) 0,631 0,062 Antiseborrheic 0,543 0,081 Digestive functional disorders treatment</p>
Mol. mechanisms	<p>18 of 3378 Possible Mechanisms of Action at Pa > 0.500 0,889 0,011 Retinal oxidase inhibitor 0,673 0,012 Peroxidase inhibitor 0,678 0,023 Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist 0,673 0,031 Protoporphyrinogen oxidase inhibitor 0,606 0,006 Thromboxane B2 antagonist 0,608 0,022 Kinase inhibitor 0,648 0,068 Membrane permeability inhibitor</p>
Toxicity	<p>26 of 274 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,790 0,033 Nail discoloration 0,786 0,060 Porphyria 0,749 0,061 Dependence 0,699 0,035 Hepatitis 0,686 0,035 Hyperuricemia 0,682 0,047 Anemia, hemolytic 0,613 0,049 Apnea 0,617 0,058 Nephritis 0,630 0,080 Necrosis 0,636 0,087 Iritis 0,641 0,097 Subarachnoid hemorrhage</p>
Metabolism	<p>2 of 206 Possible Metabolism-Related Actions at Pa > 0.500 0,535 0,017 UGT1A6 substrate 0,538 0,106 CYP2H substrate</p>

5.9 Исследование *in vivo* на лабораторных животных

Исследование биологической активности для исследуемых веществ проводили на нормотензивных, наркотизированных тиопенталом натрия (в дозе 30 мг/кг внутривенно) взрослых самцах крыс массой 190-220г. Животные были выращены в виварии Института цитологии и генетики СО РАН, все работы с животными были проведены согласно правилам и принципам гуманного обращения с животными. Опыты проводились строго в одном временном промежутке с 9⁰⁰ до 12⁰⁰.

Проводилось разделение животных на группы, по 10 особей в каждой. Испытания антиаритмических свойств проводили при внутривенной инфузии агентов в различных дозировках. Аритмию генерировали путем единоразового введения в бедренную вену 10% раствора CaCl₂ в дозе 250 мг/кг или адреналина гидрохлорида (АГ) в дозе 0,3 мг/кг. Такие дозировки являются смертельными для крыс в 100% случаях. Регистрацию ЭКГ производили в течение 10 мин. ЭКГ фиксировали во втором стандартном отведении на приборе фирмы «LabLinc V» model v75-11. Оценивали длительность интервалов RR, PQ, QRS, QT, зубца P; амплитуду зубцов P, T, R.

Запись параметров артериального давления проводили в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию. Фиксирование показателей давления осуществляли на приборе фирмы «Coulbourn instruments» (США), а статистическую обработку данных проводили в программе “Statistica 6.0”, усредняя основные показатели систолического артериального давления. Среднюю статистическую ошибку использовали в качестве отклонения от среднего значения, а в качестве критерия достоверности был взят t-критерий Стьюдента.

В результате было установлено, что:

1) для перзамещенных аминофенолов с пиридиновыми заместителями в применяемых концентрациях существенно значимого антиаритмического или антиаритмического действия не наблюдали.

2) для перзамещенных аминофенолов с ариламидными вместо сложноэфирных групп вывлены следующие эффекты: 2,6-ди(*n*-хлорфенилкарбамоил)-3,5-диметил-4-аминофенол в дозе 0,5 мг/кг показал на модели адреналовой аритмии, стабилизацию сердечного ритма у 50% животных; 2,6-Ди(*n*-толилкарбамоил)-3,5-диметил-4-аминофенол в дозе 4 мг/кг проявил антиаритмический эффект, стабилизируя сердечный ритм у 70% животных. Испытание этих соединений на артериальное давление крыс показало, что в дозе 0,5мг/кг они оказывают антигипертензивный эффект и понижают артериальное давление более чем на 20%. Это полезное действие было нами запатентовано [90].

5.10 Исследование *in vitro* на грибных культурах

Исследование антифунгальной активности 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола проводили на грибах рода *Trichoderma asperellum* методом лунок в лаборатории микробиологии кафедры химической технологии древесины и биотехнологии (СибГУ им. академика М.Ф. Решетнева). В стерильные чашки Петри разливалась стерильная питательная среда «сусло-агар». После застывания на твердую агаровую пластинку делался посев тест-организма газоном. Чашки подсушивались в термостате при 37 °С в течение 15–20 минут. Далее в толще агаровой пластинки стерильным пробочным сверлом диаметром 10 мм делали лунки, вырезая агаровые блоки и удаляя из чашки с помощью стерильного скальпеля. В лунки пипеткой вносились различные концентрации раствора (0,003125 – 0,1 г/мл) аминофенолов в диметилсульфоксиде (ДМСО) в количестве 0,2 мл. В качестве контроля использовался чистый ДМСО. Посевы инкубировали в термостате при температуре 30 °С в течение 7 суток в трех повторностях. Степень антибиотической активности учитывали по диаметру зоны подавления роста тест-культуры в мм.

В результате экспериментального исследования на антифунгальную активность 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола в различных концентрациях установлено, что он оказывает ярко выраженное

ингибирующее действие на рост штаммов рода *Trichoderma asperellum* (рисунок 35).

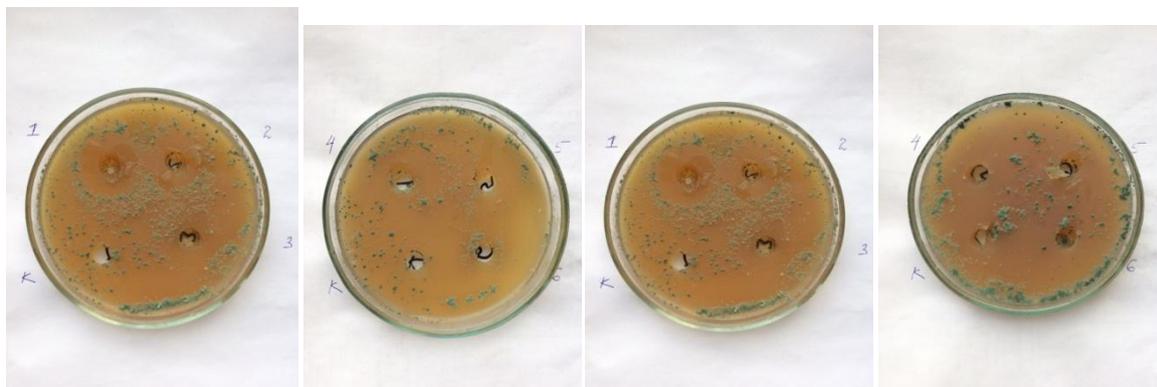


Рисунок 35. Влияние 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола на рост грибов рода *Trichoderma asperellum*

Данные по исследованию антифунгальной активности этого ранее неизвестного перзамещенного *para*-аминофенола сведены в табл. 9.

Таблица 9

Влияние 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола на рост грибов

№	Концентрация г/мл	Подавление роста <i>Trichoderma asperellum</i> , %
Контроль	0	0
1	0,10000	100
2	0,05000	100
3	0,02500	90
4	0,01250	90
5	0,00625	60
6	0,00312	10

Выявлено антифунгальное действие 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминофенола на грибы рода *Trichoderma asperellum*. При концентрациях от 0,1 до 0,0125 г/мл рост грибов практически полностью отсутствует, но даже при концентрации 0,003125 г/мл наблюдается подавление роста грибов на 10%, что подтвердило наличие явного фунгицидного эффекта.

5.11 Определение констант кислотности перзамещенных *para*-нитрозофенолов

Определение pK_a для перзамещенных *para*-нитрозофенолов проводили спектрофотометрическим методом [106] при температуре $25 \pm 0,1$ °С в цитратных и фосфатных буферных растворах [107]. Оптическую плотность растворов нитрозофенолов определяли на спектрофотометре «Helios» Omega в кварцевых кюветах 1 см в интервале длин волн от 320 до 510 нм.

Для определения pK_a готовили спиртовые растворы нитрозофенолов с таким расчетом, чтобы после разбавления рабочая концентрация составляла 10^{-4} моль/л.

На спектрофотометре получали график зависимости оптической плотности (D) от длины волны (λ). Определяли аналитическую длину волны для каждого нитрозофенола. Затем готовили серию цитратных буферных растворов, в которых и проводили определение pK_a гексазамещенных *para*-нитрозофенолов. При длине волны, на которой наблюдалась максимальная оптическая плотность перзамещенного нитрозофенола в 0,1 Н растворе NaOH ($\lambda = 390-400$ нм) определяли значение оптической плотности полученных растворов. Полученные данные заносили в таблицы 10-17. Строили графики в координатах $\lg I - pH$ для каждого из новых гексазамещенных *para*-нитрозофенолов. Константу кислотности определяли как точку пересечения линейной зависимости с осью pH (графический метод), в результате получали приближенное значение pK_a . Аналитически значения pK_a рассчитывали как разность между pH и $\lg I$ (логарифмом ионизационного отношения). После вычисления дисперсии по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n-1} (\Delta pK_{a_i})^2}{n(n-1)}}$$

с учетом принятого уровня вероятности $\alpha = 0,95$ находили табличное значение критерия Стьюдента ($t = 2,45$) и вычисляли абсолютную ошибку $\Delta pK_a = t \times \sigma$.

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенол.

Таблица 10 – Таблица результатов и расчетов, при аналитической длине волны для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола.

№	pH	Dx	Dx-Dk	Dщ-Dx	J	Lg J	pKa	ΔpKa^2
1	3,02	0,083	0,067	1,117	0,059982	-1,22198	4,241978	1,9E-05
2	3,57	0,235	0,219	0,965	0,226943	-0,64408	4,214083	0,000554
3	3,91	0,428	0,412	0,772	0,533679	-0,27272	4,18272	0,003014
4	4,28	0,611	0,595	0,589	1,010187	0,004402	4,275598	0,001442
5	4,46	0,743	0,727	0,457	1,59081	0,201618	4,258382	0,000431
6	4,63	0,846	0,83	0,354	2,344633	0,370075	4,259925	0,000497

pKa 4,237622 ΔpKa 0,036217

pKa=4,23±0,04

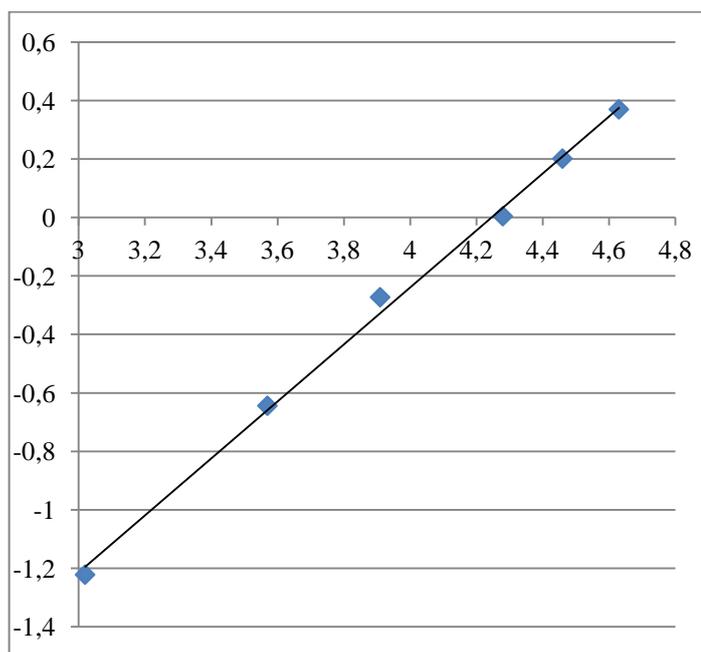


Рисунок 36 – Зависимость $\lg I$ от pH для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенол.

Таблица 11 – Таблица результатов и расчетов, при аналитической длине волны для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола.

№	pH	Dx	Dx-Dk	Dц-Dx	J	Lg J	pKa	ΔpKa^2
1	3,02	0,109	0,069	0,791	0,087231	-1,05933	4,079327	0,000558
2	3,57	0,227	0,187	0,673	0,27786	-0,55617	4,126173	0,000539
3	3,91	0,397	0,357	0,503	0,709742	-0,1489	4,0589	0,001941
4	4,28	0,56	0,52	0,34	1,529412	0,184524	4,095476	5,59E-05
5	4,46	0,62	0,58	0,28	2,071429	0,31627	4,14373	0,001663
6	4,63	0,697	0,657	0,203	3,236453	0,510069	4,119931	0,000288

pKa 4,102952 ΔpKa 0,033327

pKa=4,10±0,03

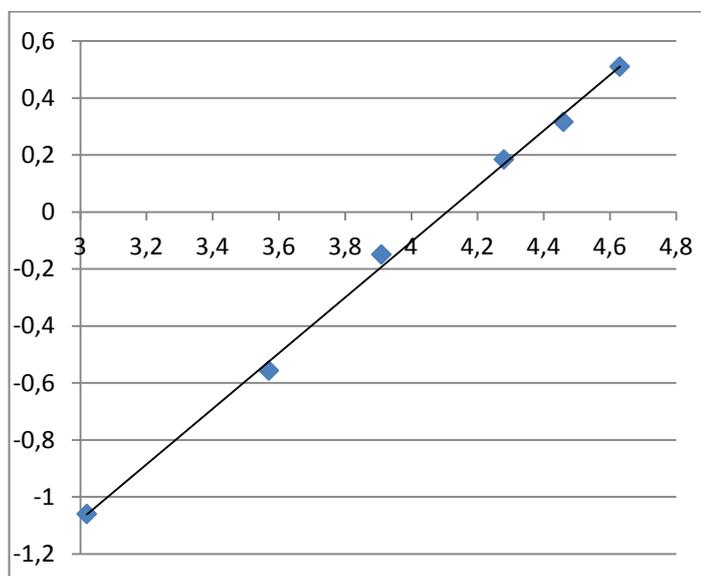


Рисунок 37 – Зависимость lgI от pH для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенол.

Таблица 12 – Таблица результатов и расчетов, при аналитической длине волны для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенола.

№	pH	Dx	Dx-Dk	Dц-Dx	J	Lg J	pKa	ΔpKa^2
1	3,8	0,153	0,108	0,724	0,149171	-0,82631	4,626315	7,05E-05
2	4,3	0,321	0,276	0,556	0,496403	-0,30417	4,604166	0,000189
3	4,45	0,369	0,324	0,508	0,637795	-0,19532	4,645319	0,000751
4	4,6	0,427	0,382	0,45	0,848889	-0,07115	4,671149	0,002834
5	4,8	0,532	0,487	0,345	1,411594	0,14971	4,65029	0,001048
6	4,9	0,597	0,552	0,28	1,971429	0,294781	4,605219	0,000161
7	5	0,664	0,619	0,213	2,906103	0,463311	4,536689	0,006598

pKa 4,617916 ΔpKa 0,040807

pKa=4,61±0,04

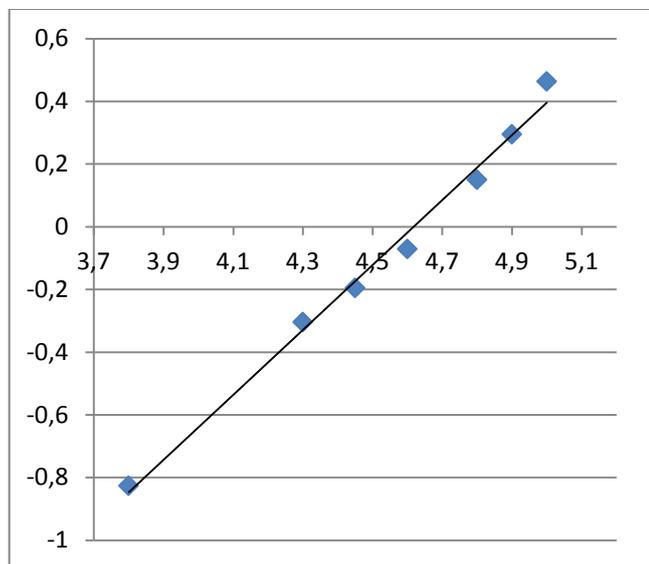


Рисунок 38 – Зависимость lgI от pH для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенола

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенол.

Таблица 13 – Таблица результатов и расчетов, при аналитической длине волны для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенола.

№	pH	Dx	Dx-Dk	Dц-Dx	J	Lg J	pKa	ΔpKa^2
1	3,8	0,209	0,177	0,64	0,276563	-0,55821	4,358207	0,00384
2	4	0,294	0,262	0,555	0,472072	-0,32599	4,325992	0,00887
3	4,27	0,363	0,331	0,486	0,68107	-0,16681	4,436808	0,000277
4	4,45	0,442	0,41	0,407	1,007371	0,003189	4,446811	0,00071
5	4,7	0,552	0,52	0,297	1,750842	0,243247	4,456753	0,001338
6	4,8	0,587	0,555	0,262	2,118321	0,325992	4,474008	0,002898
7	5	0,664	0,632	0,185	3,416216	0,533545	4,466455	0,002142

pKa 4,420172207 ΔpKa 0,053563

pKa=4,42±0,05

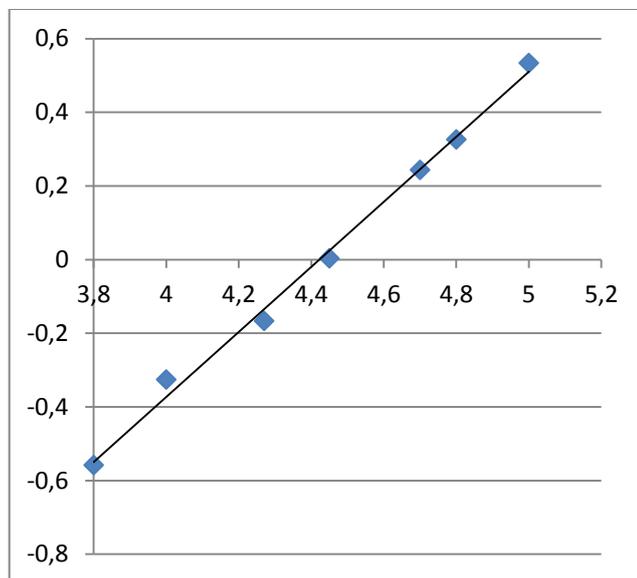


Рисунок 39 – Зависимость lgI от pH для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенола

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенол.

Таблица 14 – Таблица результатов и расчетов, при аналитической длине волны для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенола.

№	pH	Dx	Dx-Dk	Dц-Dx	J	Lg J	pKa	ΔpKa^2
1	3,85	0,156	0,109	0,408	0,267157	-0,57323	4,423234	0,001137
2	3,9	0,163	0,116	0,401	0,289277	-0,53869	4,438686	0,000334
3	4,1	0,217	0,17	0,347	0,489914	-0,30988	4,409881	0,002216
4	4,3	0,243	0,196	0,321	0,610592	-0,21425	4,514249	0,003282
5	4,45	0,287	0,24	0,277	0,866426	-0,06227	4,512269	0,003059
6	4,6	0,353	0,306	0,211	1,450237	0,161439	4,438561	0,000339
7	4,75	0,385	0,338	0,179	1,888268	0,276064	4,473936	0,000288

pKa 4,45696 ΔpKa 0,039024

pKa=4,45±0,04

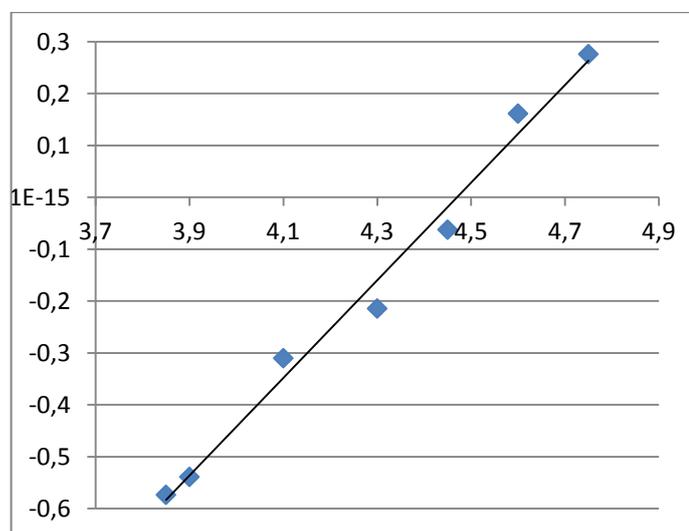


Рисунок 40 – Зависимость lgI от pH для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенола

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенол.

Таблица 15 – Таблица результатов и расчетов, при аналитической длине волны для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенола.

№	pH	Dx	Dx-Dk	Dц-Dx	J	Lg J	pKa	ΔpKa^2
1	3,85	0,362	0,296	0,849	0,348645	-0,45762	4,307616	0,001912
2	3,9	0,401	0,335	0,81	0,41358	-0,38344	4,28344	0,004611
3	4,1	0,491	0,425	0,72	0,590278	-0,22894	4,328944	0,000502
4	4,3	0,589	0,523	0,622	0,840836	-0,07529	4,375289	0,000573
5	4,45	0,668	0,602	0,543	1,108656	0,044797	4,405203	0,002901
6	4,6	0,778	0,712	0,433	1,644342	0,215992	4,384008	0,001067
7	4,75	0,863	0,797	0,348	2,29023	0,359879	4,390121	0,001503

pKa 4,351347 ΔpKa 0,043219

pKa=4,35±0,04

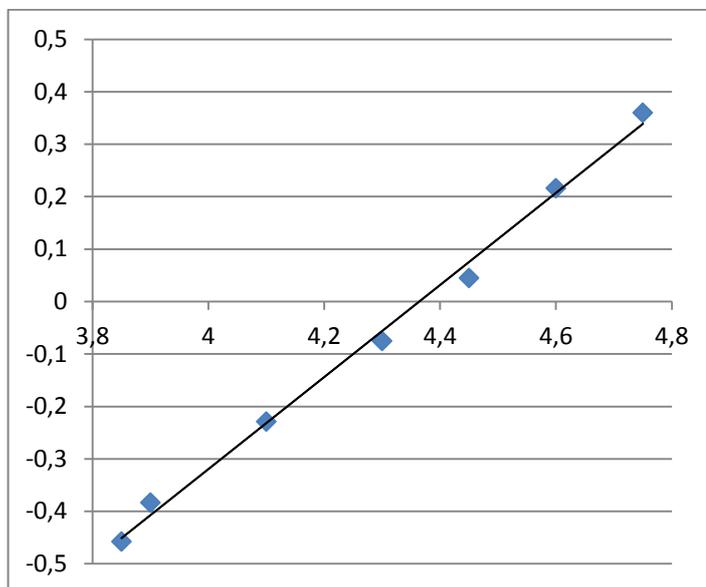


Рисунок 41 – Зависимость lgI от pH для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенола

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенол.

Таблица 16 – Таблица результатов и расчетов, при аналитической длине волны для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенола.

№	pH	Dx	Dx-Dk	Dц-Dx	J	Lg J	pKa	ΔpKa^2
1	3,95	0,02	0,018	0,097	0,185567	-0,7315	4,681499	0,004674
2	4,45	0,048	0,046	0,069	0,666667	-0,17609	4,626091	0,015321
3	4,65	0,05	0,048	0,067	0,716418	-0,14483	4,794834	0,002022
4	4,75	0,0595	0,0575	0,0575	1	-9,6E-17	4,75	1,7E-08
5	4,95	0,067	0,065	0,05	1,3	0,113943	4,836057	0,007428
6	5,2	0,081	0,079	0,036	2,194444	0,341325	4,858675	0,011839

pKa 4,74987 ΔpKa 0,043219

$pKa=4,75\pm 0,04$

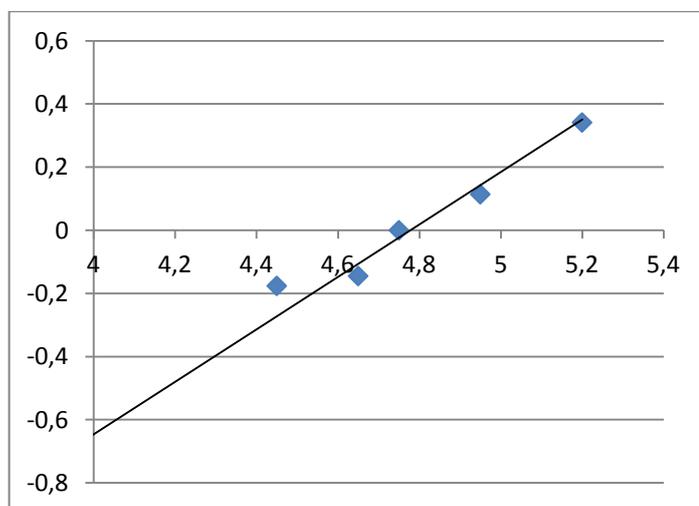


Рисунок 42 – Зависимость lgI от pH для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенола

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенол.

Таблица 17 – Таблица результатов и расчетов, при аналитической длине волны для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенола.

№	pH	Dx	Dx-Dk	Dц-Dx	I	Lg J	pKa	ΔpKa^2
1	3,95	0,032	0,023	0,157	0,146497	-0,83417	4,784172	0,004223
2	4,45	0,074	0,065	0,115	0,565217	-0,24778	4,697784	0,000458
3	4,65	0,094	0,085	0,095	0,894737	-0,0483	4,698305	0,000436
4	4,75	0,103	0,094	0,086	1,093023	0,038629	4,711371	6,11E-05
5	4,95	0,121	0,112	0,068	1,647059	0,216709	4,733291	0,000199
6	5,2	0,146	0,137	0,043	3,186047	0,503252	4,696748	0,000503

pKa 4,719185 ΔpKa 0,034302

$pKa=4,72\pm 0,03$

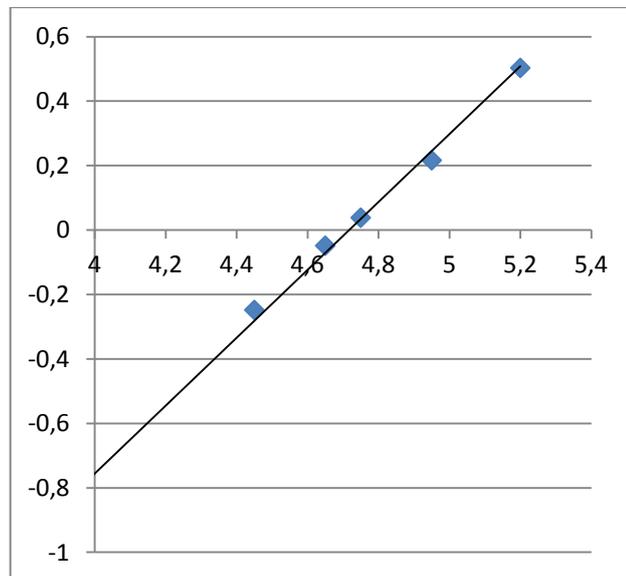


Рисунок 43 – Зависимость lgI от pH для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенола

5.12 Оценка копланарности квантовохимическими методами.

Геометрическое строение рассматриваемых молекул оценивались посредством квантово-химических вычислений методом стационарной теории функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала BP86 [110,111], базисного набора атомных орбиталей def2-SVP [112,113] и полуэмпирического дисперсионного потенциала *Grimme* [114,115] в программном пакете ORCA [116]. При этом дополнительно после оптимизации геометрии осуществлялся расчёт их колебательных спектров с использованием RI-приближения [117-123]. Отсутствие отрицательных частот в данных спектрах указывает на то, что молекулярная структура исследуемых соединений действительно соответствует их равновесному строению.

В результате проведённых вычислений показано (Рисунок 44), что расположение пиридинового и фенольного колец друг относительно друга не является ни компланарным, ни ортогональным. Абсолютное значение торсионного угла $\theta(C1C2C3C4)$ (Рисунок 45) между ними находится в диапазоне от $47,3^\circ$ до $56,7^\circ$, либо от $125,5^\circ$ до $128,7^\circ$ (Таблица 18).

Учитывая рассчитанный угол поворота, можно предположить, что относительное небольшое влияние пиридинового кольца объясняется ухудшением перекрывания из-за некоторого вывода π -систем из сопряжения.

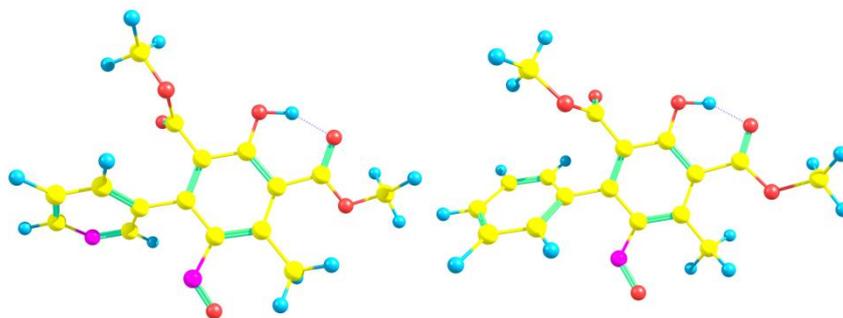
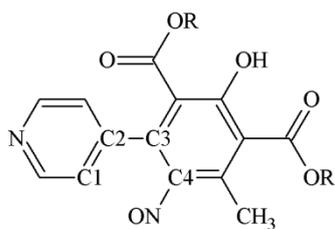
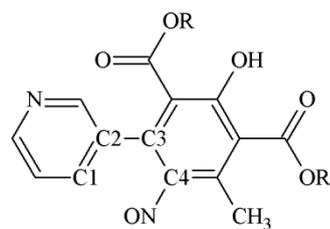


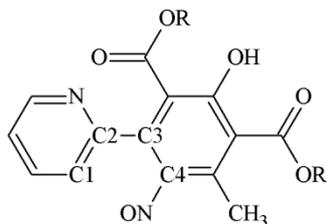
Рисунок 44 – Геометрическое строение 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенола и 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенола



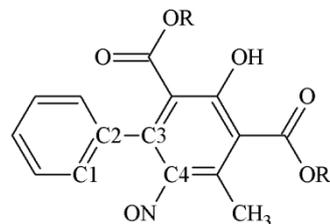
R = C₂H₅; 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенол (*Структура 1*)
R = CH₃; 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенол (*Структура 2*)



R = C₂H₅; 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенол (*Структура 3*)
R = CH₃; 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-нитрозофенол (*Структура 4*)



R = C₂H₅; 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенол (*Структура 5*)
R = CH₃; 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2-ил-4-нитрозофенол (*Структура 6*)



R = C₂H₅; 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенол (*Структура 7*)
R = CH₃; 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенол (*Структура 8*)

Рисунок 45 – Структурные формулы рассматриваемых соединений

Таблица 18 – Параметры рассматриваемых соединений

Соединение	$\theta(\text{C1C2C3C4})$, градусы	$d(\text{O} \cdots \text{H})$, Å	$q(\text{O})$, e	$q(\text{H})$, e
<i>Структура 1</i>	125,5	1,518	-0,267	0,207
<i>Структура 2</i>	126,0	1,522	-0,264	0,207
<i>Структура 3</i>	128,3	1,521	-0,268	0,207
<i>Структура 4</i>	128,7	1,527	-0,264	0,207
<i>Структура 5</i>	52,2	1,527	-0,265	0,205
<i>Структура 6</i>	47,3	1,529	-0,262	0,205
<i>Структура 7</i>	56,7	1,526	-0,267	0,206
<i>Структура 8</i>	55,0	1,525	-0,265	0,206

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведена реакция циклоароматизации изонитрозодикетонов, содержащих пиридиновые фрагменты, с эфирами ацетондикарбоновой кислоты, что позволило расширить препаративные возможности реакции и синтезировать ряд новых, ранее неизвестных перзамещенных *para*-нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями. Данный метод является удобным способом пиридилирования бензольного кольца в мягких условия при комнатной температуре.

2. Установлено, что в CDCl_3 полученные перзамещенные *para*-нитрозофенолы существуют в нитрозоформе, в равновесии димер-мономер, где преобладает димерная форма. Впервые вычислена константа равновесия мономеризации димерной формы.

3. Для полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями показано наличие равновесия между хиноноксимным и нитрозофенольным таутомерами, положение которого зависит от растворителя: в диметилсульфоксиде присутствует только хиноноксимный таутомер.

4. Впервые получены константы кислотности для *para*-нитрозофенолов с метильными, фенильными и пиридинными заместителями и показано, что введение пиридинового остатка значительно увеличивает кислотность нитрозофенолов по сравнению с метильным и фенильным заместителями. Квантовохимический расчет позволил оценить степень копланарности нитрозофенольного кольца и пиридинового заместителя.

5. Разработанный метод восстановления нитрозофенолов позволил впервые получить новые перзамещенные аминофенолы с пиридиновыми заместителями.

6. Установлено, что синтезированные перзамещенные аминофенолы с пиридиновыми заместителями обладают полезной фунгицидной активностью по отношению к грибам *Trichoderma Aspirellum*. Ариламидные производные перзамещенных аминофенолов оказывают антиаритмическое и антигипертензивное действие в экспериментах на животных.

Библиографический список

- 1 Jacquet, J. Biological effects of nitroso derivatives [Text] / J. Jacquet, C.H. Huynh, P. Boutibonnes // C.R. Acad. Sci, D. - 1974. - V.278(16). - P.2053-2054.
- 2 Данилов, Е.А. Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов [Текст] / Е.А. Данилов, М.К. Исляйкин; под ред. Г.П. Шапошникова. - Иваново: 2002. – 284 с.
- 3 Мелентьева, Г.А. Фармацевтическая химия [Текст] / Г.А. Мелентьева. - 2-е изд. – М.: Медицина, 1976. – Т.1. – 826с.
- 4 Guan, Y. Study of synthesis of paracetamol [Text] / Y. Guan, N. Chen, F. Li, Z. Liao, Yang // Guangdong Gongue Daxue Xuebao. – 1997. – V.14, №2. – P.39-42.
- 5 Eiden, F. 5-Aminoacetamido-4,6-dimethyl-2-hydroxy-isophthalic acid diethyl ester: synthesis investigation of antiarrhythmic properties [Text] / H. P. Leister, D. Mayer // Arzneimittel-Forschung. - 1983. - № 33. - S. 101-105.
- 6 Беляев Е. Ю., Горностаев Л. М., Еськин А. П., Субоч Г. А., Ельцов А. В., Товбис М. С. Исследование реакции образования нитрозофенолов путем ароматизации изонитрозо- β -дикарбонильных соединений с кетонами под действием алколюлятов металлов // ЖОрХ. 1977. Т. 13. Вып. 11. С. 2307-2311.
- 7 Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии [Текст] / Вейганд-Хильгетаг. - М.: Химия, - 1968. – 944 с.
- 8 Orndorff, W.R. Dinitrosoresorcinol [Text] / W.R. Orndorff, M.L. Nichols // J. Amer. Chem. Soc. – 1923. – V.45. – P.1536 –1539.
- 9 Freund, H.E. Explosion bei der Herstellung von Trinitrosophloroglucin [Text] / H.E. Freund // Angew. Chem. – 1961. - Bd.73. – S.433.
- 10 Challis, B.C. Chemistry of nitrosocompounds. III. Nitrosation of substituted benzenes in concentrated acids [Text] / B.C. Challis, R.J. Higgins, A.J. Lawson // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1972. - №12. – P.1831-1836.
- 11 Ibne-Rasa, K.M. The mechanism of nitrosodecarboxylation of 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoic acid and nitrosodeprotonation of 2,6-dibromophenol [Text] / K.M. Ibne-Rasa, // J. Amer. Chem. Soc.- 1962. – V.84. – P.4962-4969.

12 Gonzalez-Mancebo, S. Nitrosation of phenolic compounds: inhibition and enhancement [Text] / S. Gonzalez-Mancebo, M.P. Garcia-Santos, J. Hernandez-Benito, E. Calle, J. Casado // J. Agr. and Food Chem. – 1999. – V.47, №6. – P.2235-2240.

13 Bayliss, N.S. The spectrophotometry of sodium nitrite solutions in aqueous sulfuric acid and perchloric acid and the equilibrium between nitrosonium ion and nitrous acid [Text] / N.S. Bayliss, R. Dingle, D.W. Watts, R.J. Wilkie // Austral J. Chem. – 1963. – V.16, №6. – P.933-942.

14 Turney, T.A. Nitrous acid and nitrosation [Text] / T.A. Turney, G.A. Wright // Chem. Rev. – 1959. – V.59, №3. – P.497-513.

15 Wiechert, K. Nitroization and condensation of aromatic compounds with sodium nitrite in anhydrous hydrogen fluoride [Text] / K. Wiechert, K. Schwabe // Z. Chem. – 1975. – Bd. 15, №2. – S.49-50.

16 Бородкин, Г.И. π - Комплексы производных аценафтилена с нитрозоний-катионом. Кинетическая шкала относительной устойчивости катионных σ - и π - комплексов. [Текст] / Г.И. Бородкин, И.Р. Еланов, М.М. Шакиров, В.Г. Шубин // Журн. орг. хим. – 1991. – Т.27, вып.5. – С.889-900.

17 Пат. R0108558 Румыния. Preparation of 4-nitrosophenol by back nitrosation method [Text] / M. Chiga, L. S. Harles, F. Angheluta; Chem. Abstr. -1994. - V. 132. - P. 222338.

18 Пат. Румыния R0108864. Process for the preparation of 4-nitrosophenol / N. Badicioiu; Chem. Abstr. - 1994. -V. 132. P. 236871.

19 Пат. 2350867 ФРГ, С 07 С. Nitrosation and diazotization with ammonium nitrite solutions / W. J. Wassen.; Chem. Abstr. -1974. -Vol. 81. P. 13250.

20 Li, J. Synthesis of p-nitrosophenol [Text] / J. Li // Guangzhou Huagong. - 1996. - V. 24. № 2. - P. 34-36.

21 Зык, Н. В. Нитрозирование ароматических соединений этилсульфатом нитрозония [Текст] / Н. В. Зык // Изв. РАН. Сер. хим. -1999. - Т. 3. №. 2. - С. 510-513.

22 Ворожцов, Н.Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей [Текст] / Н.Н. Ворожцов. - М: ГОСНИТИ, 1955. – 839с.

- 23 Синтезы органических препаратов. Сб. 1. - М: Госиздатинлит, 1949. - 604 с.
- 24 Пат. 2077635. С 07 С Франция, Nitrosophenols / H. Pascal, J. Vaganay, J. Dubar // Chem.Abstr. 1972. Vol. 77. P. 61559.
- 25 Henrich, F. Ueber die Constitution des Mononitrosoresorcins [Text] / F. Henrich // Chem. Ber. - 1902. - Bd. 35. - S. 4191-4195.
- 26 Cronheim, G. O-Nitrosophenols. I. The typical properties of o-nitrosophenol and its inner complex metal salts [Text] / G. Cronheim // J. Org. Chem. - 1947. - Vol. 12. № 1. - P. 1-6.
- 27 Cronheim, G. O-Nitrosophenols. II. New substituted o-nitrosophenols and characteristic properties of there inner complexes metal salts [Text] / G. Cronheim // J. Org. Chem. - 1947. - Vol. 12. № 1. - P. 7-19.
- 28 Cronheim, G. O-Nitrosophenols. III. Some additional characteristics of substituted o-nitrosophenols [Text] / G. Cronheim // J. Org. Chem. - 1947. Vol. 12. № 6. - P. 20-29.
- 29 Тарнопольский, Ю. И. Синтез устойчивых алкил-о-нитрозофенолов [Текст] / Ю. И. Тарнопольский, Я. И. Шпинель, Л. И. Денисович // Журн. орган. хим. - 1976. - Т. 12. Вып. 5. - С. 1124-1125.
- 30 Тарнопольский Ю. И. Экстракция меди алкил-орто-нитрозофенолами [Текст] / Ю. И. Тарнопольский, Я. И. Шпинель, В. Ф. Борбат // Журн. неорган. хим. - 1977. - Т. 22. Вып. 4. - С. 1031-1033.
- 31 Goldschmidt H. Ueber die Nitrosophenole [Text] / H. Goldschmidt // Chem. Ber. - 1884. - Bd. 17. - S. 213-217.
- 32 Woskressensky, A. Ueber die Zusammensetzung der Chinasäure [Text] / A. Woskressensky // Lieb. Ann. - 1838. - Bd. 27. - S. 257-269.
- 33 Vaughan, W. R. The effect of alkyl groups on 4-nitro- and 4- nitrosophenols [Text] / W. R. Vaughan, G. K. Finch // J. Org. Chem. - 1956. - Vol. 21. № 11. - P. 1201-1210.
- 34 Kehrmann, F. Ueber das Dioxim des Thymochinons [Text] / F. Kehrmann, J. Messinger // Chem. Ber. - 1890. - Bd. 23. - S. 3557-3564.

- 35 Hantzsch, A. Constitution der Chlor- und Bromanilsäure [Text] / A. Hantzsch, K. Zur. Schniter // Chem. Ber. - 1887. - Bd. 20. - S. 2279-2282.
- 36 Губен-Вейль. Методы органической химии [Текст] / Губен-Вейль. - Т.2. М.: Химия, 1967. – 1032с.
- 37 Kehrman, F. Ueber die Isomeric der beiden Benzoyläther und Methyläther des Clorchinon-meta-oxims [Text] / F. Kehrman, // Chem. Ber. - 1894. Bd. 27. - S. 217-219.
- 38 Goldschmidt, H. Ueber die Nitrosophenole [Text] / H. Goldschmidt, H. Schmid // Chem. Ber. - 1884. – Bd. 17. - S. 2060-2065.
- 39 Baeyer, A. Ueber die Einwirkung der salpetrigen Säure auf Dimethylanilin und über Nitrosophenol [Text] / A. Baeyer, H. Caro // Chem. Ber. - 1874. -Bd. 7. - S. 963-968.
- 40 Boon, W. R. Respiratory stimulants. Part 1. Fully-substituted ureas derived from $\alpha\omega$ -alkylenediamines [Text] / W. R. Boon // J. Chem. Soc. - 1947. - P. 307-318.
- 41 А.с. №1114673 СССР, С 07 С 81/05, С 07 D 295/02. Способ совместного получения морфолина и п-нитрозофенола [Текст] / М.Ю. Могилевский, О.В. Чекина, О.Д. Киселева, С.А. Мороз (СССР). - опубл. Б.И. – 1984. - №35.
- 42 Губен, И. Методы органической химии [Текст] / И. Губен. – Т.4, вып.1, кн.1. – М.: Госхимиздат, 1949. – С. 770с.
- 43 Baudisch, O. Simple formation of o-nitrosophenol from benzene and hydroxylamine by air oxidation. Preparation of o-nitrosophenol and nitrosocresol from benzene or toluene by hydrogen peroxide oxidation [Text] / O. Baudisch // Naturwissenschaften. -1939. - Vol. 27. № 2. - P. 768-769.
- 44 Baudisch, O. Über o-Nitroso-Phenol [Text] / O. Baudisch, N. Karzeff // Chem. Ber. – 1912. – Bd.45. – S.1164-1171.
- 45 Maruyama, K. Studies on the Baudisch reaction. I. The synthesis of o-nitrosophenols [Text] / K. Maruyama, I. Tanimoto, R. Goto // J. Org. Chem. – 1967. – V.32. – P.2516-2521.

46 Tanimoto, I. Baudisch reaction. Copper (II) – hydroxylamine complex [Text] / I. Tanimoto // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1970. – V.43, №1 – P.139-142.

47 Tanimoto, I. Baudisch reaction. III. Possible intermediate in the reaction [Text] / I. Tanimoto // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1970. – V.43, №4. – P.1182-1185.

48 Maruyama, K. Studies on the Baudisch reaction. IV. The reaction mechanism [Text] / K. Maruyama, I. Tanimoto // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1971. – V.44. – P.3120-3123.

49 Бусев, А. И. Синтез новых органических реагентов для неорганического анализа [Текст] / А. И. Бусев. - М.: МГУ, 1972. - 245 с.

50 Беляев Е. Ю., Ельцов А. В., Кочетков Б. Б., Орловская Н. Ф., Товбис М. С. Изучение реакции циклизации изонитрозо- β -дикарбонильных соединений с кетонами под действием алколюлятов щелочных металлов // ЖОрХ. 1982. Т. 18. Вып. 7. С. 1489-1495.

51 Способ получения диарилзамещенных п-нитрозофенолов : а.с. СССР : №897768, МКИ С 07 С 81/05. / Е. Ю. Беляев // Бюл. изобретений. 1982. № 2.

52 Орловская Н. Ф., Никуличева Т. И., Беляев Е. Ю., Товбис М. С. Влияние катиона металла, координированного с катализирующим основанием на скорости направления циклизации изонитрозо- β -дикетонов с кетонами // Тез. докл. краевой конференции «Химия внешнесферных комплексных соединений». Красноярск 1983. С. 189.

53 Субоч Г. А., Орловская Н. Ф., Семин И. В., Голоунин А. В., Товбис М. С. Синтез нитрозофенолов конденсацией изонитрозо- β -дикетонов с кетонами // Изв. вузов. Химия и хим. технол. 2005. Т. 48. № 8. С. 117-118.

54 Семин И.В., Товбис М.С., Соколенко В.А. Димеризация пространственно-затрудненных пара-нитрозофенолов // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 4. С. 545-548.

55 Слащинин, Д.Г. Каталитическое гидрирование перзамещенных п-нитрозофенолов [Текст] / Д.Г. Слащинин, М.С. Товбис, Е.В. Роот, В.Е. Задов, В.А. Соколенко // Журн. орг. хим. - 2010. - Т. 46. Вып. 4. - С. 527-529.

56 Федорова, Н.А. Синтез солей новых ариламидов 2-гидрокси-5-нитрозо-4,6-диметилизофталевой кислоты [Текст] / Н.А. Федорова, Д.Г. Слащинин, А.В. Любяшкин, И.В. Петерсон, М.С. Товбис / Журн. орг. Хим. - 2013. - Т. 49. Вып.8. - С. 1250-1251.

57 Besthorn, E. Ueber die Einwirkung von Acetondicarbonsäureester auf Anilin [Text] / E. Besthorn, E. Garden // Berichte. – 1903 - № 33 - С 3439-3447.

58 Levine, R. The relative reactivities of the isomeric methyl pyridinecarboxylates in the acylation of certain ketones [Текст] / R. Levine, J.K.Sneed // J.Am.Chem.Soc. – 1951 – Vol. 73 – P. 5614–5616.

59 Кукушкин А.А., Роот Е.В., Субоч Г.А., Гончаров Е.В., Гончарова Л.А. Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2012 – Том 55, вып.8, с. 124-125.

60 Матросов, Я.А. Циклоконденсация пиридилзамещенных 1,3-дикетонов с адамантил гидразином [Текст] / Я.А. Матросов, Е.В. Роот, А.Н. Шапкин, А.А. Кукушкин, Т.А. Фроленко // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» Красноярск. - 2015. - Т. 2. - С. 49-51.

61 Березовский В.М. Химия витаминов. – М., 1973. – Стр. 632.

62 А.С. №536167 СССР, МКИ С 07 С 91/44. Способ получения п-аминофенолов [Текст] / И.А. Абрамов, В.А. Градов, С.С. Кузнецова, А.С. Волкова, А.Я. Клубов, В.П. Гостихин, К.Н. Белоногов / - опубл. Б.И. – 1976. - №13.

63 Англ.пат.2202219 С 07 С. p-Aminophenol and p-aminophenetole from p-nitrosophenol [Text] / A. Girantet, M. Gominet / Chem. Abstr. – 1972. - V.77. – P.126226

64 Пат. США 3.683.034, С 07 С, 260/620. Substituted hydroquinones [Text] / W. Doering, W. Farrissey, F. Frulla / Chem. Abstr. 1972. – V.77. – P.114031.

65 Пат. США 3.676.503, С 07 С, 260/621Н. Catalytically preparing hydroquinones [Text] / W. Doering, W. Farrissey, F. Frulla / Chem. Abstr. 1972 – V. 77 – P.101155.

66 Lalor, F.J. Intramolecular oxime-acyl attack: routes to 1,2,4-triazine 4-oxides and 1,2,3-triazoles [Text] / F.J. Lalor, F.L. Scott // J. Chem. Soc. – 1969. – P.1034-1043.

67 www.chembuyersguide.com/partners/chemlin2-115.html

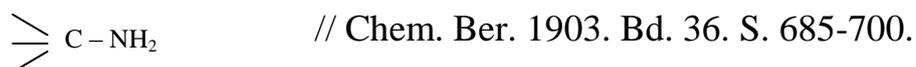
68 Пат. 2410371 Российская Федерация, МПК С 07С 229/64. Гексазамещенные *пара*-аминофенолы со сложноэфирными группами в 2,6 положениях по отношению к гидроксилу / Товбис М.С., Слащинин Д.Г., Роот Е.В., Соколенко В.А., Задов В.Е.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Сибирский государственный технологический университет. - №2009118074/04; заявл. 12.05.2009; опубл. 27.01.2011, Бюл. №3. 6с.

69 Gowenlock B. G., Trotman J. Geometrical isomerism of dimeric nitrosomethane // J. Chem. Soc. 1955. № 12. P. 4190-4196.

70 Фойер Г. Химия нитро- и нитрозогрупп. М. : Мир, 1972. 536 с.

71 Dietrich H., Hodgkin D. C. The crystal structure of the trans-dimer of nitrosobutane // J. Chem. Soc. 1961. P. 3686-3690.

72 Bamberger E., Seligman R. Oxydation aliphatischer Basen vom tipus



73 Azoulay, M.; Lippman, R.; Wettermark, G. Aromatic C-nitroso compounds. Thermodynamics and kinetics of the equilibrium between 2,6-dimethylnitrosobenzene and its trans-dimer. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1981, 256–259.

74 Keussler V., Luttke W. Spectroscopic investigations of nitroso compounds. III. The dissociation energy of nitroso dimers // Z. Electrochem. 1959. Bd. 63. №2. S. 614-623.

75 Swartz J. R. Nature of aliphatic c-nitroso compounds. I. Study of the rate of dissociation of the aliphatic c-nitroso dimer in various solvents // J. Amer. Chem. Soc. 1957. Vol. 79. № 16. P. 4353-4355.

76 Nakamoto K., Rundle R. E. Spectroscopic study of the monomer and the dimer in nitrosobenzene derivatives // J. Amer. Chem. Soc. 1956. Vol. 78. № 6. P. 1113-1118.

77 Holmes R. R. Studies on nitroso compounds. II. Dimerisation of 4-substituted 2, 6-dichloronitrosobenzenes. An equilibrium controlled by the resonance effect of param substituents // J. Org. Chem. 1965. Vol. 30. №9. P. 3837-3840.

78 Holmes R. R. Reduction potential and effect of ortho substituents on dimerisation of aromatic nitroso compounds // J. Org. Chem. 1964. Vol. 29. №9. P. 3076-3078.

79 Smith P. A. S. Open chain nitrogen compounds. New-York : W.A. Benjamin, 1965. Vol. 2. 531 p.

80 Lüttke W. Spectroscopic investigations of nitroso compounds. 11. Vibrational frequency and bonding character of the NO bond as arguments in the determination at the structure of the nitroso dimmers // Z. Electrochem. 1957. Bd. 61. №3. S. 976-986.

81 Orrell, K. G.; Stephenson, D.; Rault, T. NMR Study of the Monomer-Dimer Equilibria of Dimethylnitrosobenzenes in Solution. Identification of Mixed Azodioxy Dimeric Species. Magn. Reson. Chem. 1989, 27, 368–376.

82 Orrel, K. G.; Stephenson, D.; Verlaque, J. H. Monomer–Dimer solution equilibria of 2,4,6-trialkylnitrosobenzenes and 2,4,6-trialkylnitrosobenzene/nitrosobenzene mixtures. A study using one- and twodimensional NMR techniques. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1990, 1297–1303

83 Товбис М. С., Беляев Е.Ю., Письменная Г.И., Догадина А.В., Ельцов А.В. Кислотно-основные свойства пространственно-затрудненных *n*-нитрозофенолов // ЖОрХ. 1979. Т. 15. Вып. 2. С. 356-360.

84 Norris R. K., Sternhell S. Tautomerism and syn-anti isomerism in the *p*-nitrosophenol-*p*-benzoquinone monoxime system // Tetrahedron Letters. 1967. № 2. P. 97-101.

85 Slaschinin D. G., Alemasov Yu. A., Tovbis M. S., Kirik S. D. X-Ray diffraction and spectroscopic verification of dimerization in hexasubstituted *para*-nitrosophenols // Journal of Molecular Structure. 2011. Vol. 985. P. 184-190.

86 Holmes R. R. Reduction potential and effect of ortho substituents on dimerisation of aromatic nitroso compounds // J. Org. Chem. 1964. Vol. 29. №9. P. 3076-3078.

87 Слащинин Д. Г., Коростелева Н. С., Перьянова О. В., Котловский Ю. В., Товбис М. С. Изучение биологической активности гексазамещенных *para*-аминофенолов // Труды 11-й Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки». Естественные науки. Ч. 8. Самара. 2010. С. 9-11.

88 Слащинин Д. Г., Коростелева Н. С., Перьянова О. В., Котловский Ю. В., Товбис М. С. Бактериостатическая активность перзамещенных *para*-аминофенолов // Лесной и химический комплексы – проблемы и решения. Всероссийская научно-практическая конференция. Красноярск. 2010. Том 2. С. 190-192.

89 Комар, Н.А. Получение аминопроизводных перзамещенных ариламидов изофталевой кислоты и изучение их биологической активности [Текст] / Н.А. Комар, М.С. Товбис, Д.Г. Слащинин, О.В. Тепляшина // Всероссийская научно-практическая конференция Лесной и химический комплексы – проблемы и решения. Красноярск. - 2013. Т.2. - С. 65 – 69.

90 Пат. № 2593592 Российская Федерация, МПК С 07С 237/44. Применение гексазамещенных *para*-аминофенолов с ариламидными группами в 2,6-положениях по отношению к гидроксилу в качестве антиаритмических и антигипертензивных средств / Товбис М.С., Толстикова Т.Г., Брызгалов А.О., Роот Е.В., Кукушкин А.А., Субоч Г.А.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Сибирский государственный технологический университет. - №2015126147/04; заявл. 30.06.2015; опубл. 10.08.2016, Бюл. №22. 6с.

91 Кукушкин, А.А. Получение новых перзамещенных *para*-нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, М.С. Товбис, Е.В. Роот // Всероссийская научно-практическая конференция

Лесной и химический комплексы – проблемы и решения. Красноярск. - 2013. Т.2. - С. 72 – 73.

92 Кукушкин, А.А. Синтез β -пиридилзамещенных нитрозофенолов и доказательство их строения [Текст] / А.А. Кукушкин, М.С. Товбис, Е.В. Роот, Е.В. Кулумаева, А.В. Скрипальщикова // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» Красноярск. - 2014. - Т. 2. - С. 79-81.

93 Кукушкин, А.А. Синтез 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил- 4-нитрозо-5-[пиридин-3(4)-ил]фенолятов калия [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Г.А. Субоч, А.А. Кондрасенко // Журн. орган. химии, 2015.-Т.51, вып. 5.- С. 749-750.

94 Кукушкин, А.А. Поиск оптимальных условий синтеза и идентификация пиридилзамещенных *para*-нитрозофенолов [Текст] /А.А. Кукушкин, М.С. Товбис, Е.В. Роот, Е.В. Кулумаева, А.В. Скрипальщикова //Materiały X Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Europejska nauka XXI wieką - 2014». Matematyka. Chemia i chemiczne technologie.: Przemysł. «Nauka i studia» - 2014 – Vol. 29 - P. 89-91.

95 Кукушкин А.А., Кулумаева Е.В., Кондрасенко А.А., Роот Е.В. Субоч Г.А., Товбис М.С. / Получение новых перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем / ЖОрХ, 2016.-Т.52.- Вып.8. С.-1219-1221. [Kukushkin A.A., Kulumaeva E.V., Kondrasenko A.A., Root E.V., Suboch G.A., Tovbis M. S./ Preparation of new completely substituted 4-nitrosophenols with a pyridine residue / Russian Journal of Organic Chemistry, 2016. V. 52.-N8.- P. 1212-1214.]

96 Bordwell F.G., Matthews W.S. Equilibrium acidities of carbon acids. II. Hydrocarbon indicators. Phenyacetilene and others carbon acids in the 20-27 pK region // J. Amer. Chem. Soc – 1974. – V.96, №4. – P.1214-1216.

97 Гаммет Л. Основы физической органической химии. М.: Мир, 1972. – 536с.

- 98 Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М.: Химия, 1971. – 280с.
- 99 Гордон, А., Спутник химика [Текст] / А. Гордон, Р. Форд. - М.: Мир, 1976. - 541 с.
- 100 Слащинин Д. Г., Антишин Д. В., Дёмин М. А., Товбис М. С. *Син-* и *анти-* изомерия на примере перзамещенного *пара*-нитрозофенола // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященная 80-летию СибГТУ «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. 2010. Т.2. С. 157-159.
- 101 Norris R. K., Sternhell S. Tautomerism and syn-anti isomerism in the p-nitrosophenol-p-benzoquinone monoxime system // Tetrahedron Letters. 1967. № 2. P. 97-101.
- 102 Wuest, J.D. Dimerization of Aromatic C-Nitroso Compounds, [Text] / D. Beaudoin, J.D. Wuest // Chem. Rev. – 2016. – V.116, №1. – P.258-286.
- 103 Кукушкин, А.А. Спектроскопическое изучение строения, таутомерии и димеризации новых перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями [Текст] / А.А. Кукушкин, М.С. Товбис, Е.В. Роот, А.А. Кондрасенко, А.В. Скрипальщикова // Успехи современного естествознания, 2016, вып. 4, С. 32-37
- 104 Беляев Е. Ю., Гидаспов Б. В. Ароматические нитрозосоединения. СПб. : Теза. 1996. 208 с.
- 105 Слащинин Д. Г., Кукушкин А. А., Товбис М. С. Кислотность новых гексазамещенных *n*-нитрозофенолов // ЖОрХ 2011. Т. 47. Вып. 9. С. 1406.
- 106 Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований. М.: Химия, 1964, 180.
- 107 Швабе К. Основы техники измерения рН. М.: Издательство, 1962, 472.
- 108 Ингольд К. Теоретические основы органической химии. М.: Мир, 1973. – 1056с.
- 109 Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М.: Химия, 1971. – 280с.

110 Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A* 1988. Vol. 38(6), P. 3098-3100.

111 Perdew J.P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Physical Review B* 1986. Vol. 33(12), P. 8822-8824.

112 Schäfer A., Horn H., Ahlrichs R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr. *The Journal of Chemical Physics* 1992. Vol. 97(4), P. 2571-2577.

113 Schäfer A., Huber C., Ahlrichs R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. *The Journal of Chemical Physics* 1994. Vol. 100(8), P. 5829-5835.

114 Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry* 2011. Vol. 32(7), P. 1456-1465.

115 Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *The Journal of Chemical Physics* 2010. Vol. 132(15), 154104.

116 Neese F. The ORCA program system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 2012. Vol. 2(1), P. 73-78.

117 Baerends E.J, Ellis D.E., Ros P. Self-consistent molecular Hartree-Fock-Slater calculations I. The computational procedure. *Chemical Physics* 1973. Vol. 2(1), P. 41-51.

118 Dunlap B.I., Connolly J.W.D., Sabin J.R. On some approximations in applications of $X\alpha$ theory. *The Journal of Chemical Physics* 1979. Vol. 71(8), P. 3396-3402.

119 Van Alsenoy C. Ab initio calculations on large molecules: The multiplicative integral approximation. *Journal of Computational Chemistry* 1988. Vol. 9(6), P. 620-626.

120 Kendall R.A, Früchtl H.A. The impact of the resolution of the identity approximate integral method on modern ab initio algorithm development. *Theoretical Chemistry Accounts* 1997. Vol. 97(1-4), P. 158-163.

121 Eichkorn K., Treutler O., Öhm H., Häser M., Ahlrichs R. Auxiliary basis sets to approximate Coulomb potentials. *Chemical Physics Letters* 1995. Vol. 240(4), P. 283-290.

122 Eichkorn K., Weigend F., Treutler O., Ahlrichs R. Auxiliary basis sets for main row atoms and transition metals and their use to approximate Coulomb potentials. *Theoretical Chemistry Accounts* 1997. Vol. 97(1-4), P. 119-124.

123 Whitten J.L. Coulombic potential energy integrals and approximations *The Journal of Chemical Physics* 1973. Vol. 58(10), P. 4496-4501.

124 Mulliken R.S. Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I. *The Journal of Chemical Physics* 1955. Vol. 23(10), P. 1833-1840.

125 Mulliken R.S. Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. II. Overlap Populations, Bond Orders, and Covalent Bond Energies. *The Journal of Chemical Physics* 1955. Vol. 23(10), P. 1841-1846.

126 Кукушкин, А.А. Синтез пара-аминофенолов, содержащих альфа-пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Ю.А. Заборцева, Г.А. Субоч // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2017. - Т. 2. - С. 45-47.

127 Кукушкин, А.А. Восстановление нитрозофенолов, содержащих гамма-пиридиновый фрагмент, дитионитом натрия. [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.Д. Раджабов, Г.А. Субоч // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2017. - Т. 2. - С. 47-49.

128 Кукушкин, А.А. Получение перзамещенных аминофенолов с бета-пиридиновым фрагментом. [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Н.С. Босая, Г.А. Субоч // Всероссийская научно-практическая конференция студентов,

аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2017. - Т. 2. - С. 47-49.

129 Кукушкин А.А., Бондарь П.Н., Любяшкин А.В., Товбис М.С. Фунгицидная активность полностью замещенных аминофенолов с γ -пиридиновым заместителем// Science, society, progress: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, 2017. – С 19-24.