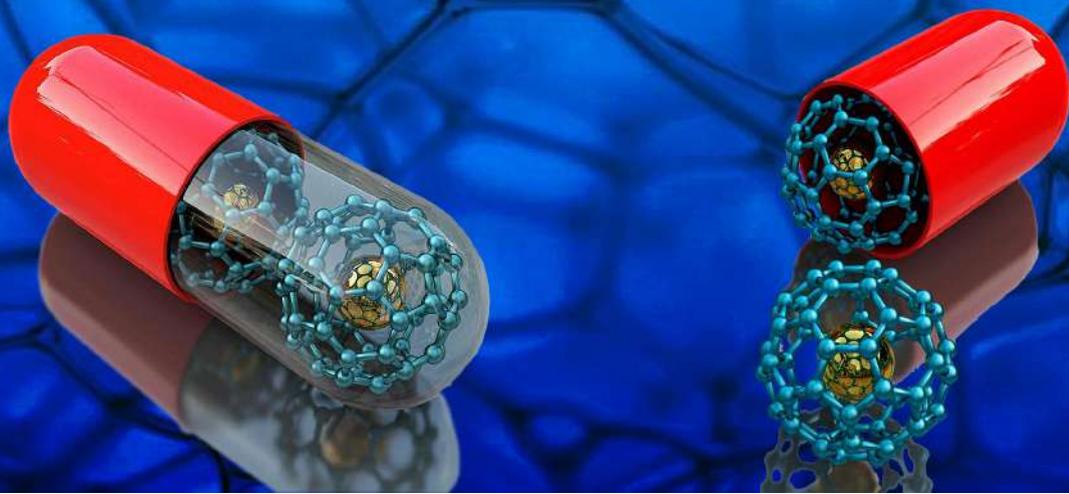


Д. П. Хрусталеv

БЕЗОПАСНЫЙ СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Д. П. Хрусталев

БЕЗОПАСНЫЙ СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

(учебно-методическое пособие)

**Караганда
2017**

УДК 577.1
ББК 24.2
Х 95

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

А. Т. Едрисов – заведующий лабораторией солнечной энергетики, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, доктор химически наук, профессор, член-корр. НАН РК.

С. А. Ивасенко – и.о. профессора кафедры Фармацевтических дисциплин и химии Карагандинского государственного медицинского университета, д.фарм.н., доцент.

В. Ю. Куликов – профессор кафедры «Нанотехнологии и металлургия», Карагандинского государственного технического университета, кандидат технических наук, доцент.

Х 95 Хрусталеv, Д.П. **Безопасный синтез лекарственных веществ: учебно-методическое пособие** / Караганда, 2017. -128 с.

В учебно-методическом пособии подробно рассмотрены современные вопросы безопасного синтеза лекарственных веществ в аспекте внедрения принципов концепции Зеленая химия и переходу Республики Казахстан к «Зеленой экономике».

УДК 577.1
ББК 24.2

Обсуждено и одобрено на заседании Учебно-Методического Совета КГМУ.
Протокол № 8 от «12» апреля 2017 г.

Утверждено и рекомендовано к изданию Ученым Советом КГМУ.
Протокол № 10 от «24» апреля 2017 г.

© Д. П. Хрусталеv, 2017

Перечень сокращений, условных обозначений, символов

АЭ	–	атомная эффективность
ГИНК	–	гидразид изоникотиновой кислоты
Гц	–	герц
ГГц	–	гигагерц
д.	–	дублет
д.д.	–	дублет дублетов
ИК	–	инфракрасный спектр
ИНК	–	изоникотиновая кислота
МГц	–	мегагерц
МВ	–	микроволны
МВА	–	микроволновая активация
МВИ	–	микроволновое излучение
МВО	–	микроволновое облучение
МЭР	–	массовая эффективность реакции
м.	–	мультиплет
м.д.	–	миллионных долей
мм.рт.ст.	–	миллиметр ртутного столба
ПМР	–	протонно-магнитный резонанс
ПТ	–	противотуберкулезный
РСА	–	рентгено-структурный анализ
РС	–	реакционная способность
РЦ	–	реакционный центр
с.	–	синглет
СВЧ	–	сверхвысокочастотное излучение
СТЭ	–	специфический термический эффект
т.	–	триплет
т.кип.	–	температура кипения
т.пл.	–	температура плавления
ТСХ	–	тонкослойная хроматография
ТЭ	–	термический эффект
ЯМР	–	ядерный магнитный резонанс
ν	–	длина волны
MAOS	–	Microwave Assisted Organic Synthesis
MORE	–	Microwave-induced Organic Reaction Enhancement
CH	–	Conventional Heating (Конвекционный нагрев)
MW	–	Microwave Heating (Микроволновой нагрев)

Содержание

Перечень сокращений, условных обозначений, символов.....	3
Содержание.....	4
Введение.....	6
1 Безопасный синтез лекарственных веществ	7
1.1 Принципы концепции «Зеленой химии».....	7
1.2 Растворитель	13
1.2.1 Растворитель в фармацевтическом производстве.....	14
1.3 Альтернативные растворители	22
1.3.1 Ионные жидкости	22
1.3.2 Сверхкритические жидкости.....	24
2 Органический синтез в условиях микроволновой активации.....	29
2.1 Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в условиях микроволнового облучения.....	29
2.2 Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов в условиях микроволнового облучения.....	34
2.3 Проведение реакции Манниха в условиях микроволновой активации	42
2.4 Окисление кетонов в условиях микроволнового облучения.....	48
2.5 Синтез 2-фенилпиразина и 2-фенилхиноксалина в условиях микроволнового облучения	51
2.6 Синтез и 2-аминотиазола в условиях микроволнового облучения.....	56
2.7 Новые методы синтеза некоторых симметричных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения.....	63
2.8 Новые методы проведения реакции Биджинелли в условиях микроволнового облучения	71
2.9 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинонов в условиях микроволнового облучения	74
2.10 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинтиононов в условиях микроволнового облучения	78
3 Практикум.....	81
3.1 Синтез 1,3-оксазолидина на основе диэтанолamina.....	82
3.2 Синтез 1,3-диоксоланов на основе этиленгликоля	85
3.3 Аминометилирование фенилацетилена.....	87
3.4 Синтез фенилглиоксаля на основе ацетофенона.....	90
3.5 Синтез 2-фенилхиноксалина из фенилглиоксаля и орто-фенилендиамина	94
3.6 Синтез 2-амино-4-фенилтиазола.....	96
3.7 Синтез Нифедипина.....	99
3.8 Синтез Монастрола.....	102
3.9 Синтез Метазида.....	104
3.10 Синтез «Фтивазида»	107

Приложение А – Прибор для проведения реакции с азеотропной отгонкой воды.....	110
Приложение Б – Прибор для кипячения с обратным холодильником.	111
Приложение В – Прибор для проведения обычной перегонки.....	112
Приложение Г – Прибор для проведения перегонки под вакуумом.....	113
Приложение Д – Модифицированная бытовая печь для проведения синтезов в условиях микроволновой активации.....	114
Список литературных источников	115

Введение

Основными задачами алхимиков всех времен и народов был поиск способа получения золота из неблагородных металлов и эликсира вечной молодости. Решая эти сверхзадачи, они синтезировали огромное количество полезных материалов, разработали высокоэффективные технологии и внесли огромный вклад в развитие науки. Их усилиями химическое, фармацевтическое производство было и остается одним из самых прибыльных. На протяжении тысячелетий химики пытались разработать процессы такими, чтобы они были максимально выгодными. Вопросы влияния химических процессов на безопасность окружающей среды, здоровья человека не возникали. Рост масштабов химического производства стал оказывать на окружающую среду, на здоровье человека такой объем негативного влияния, которым пренебречь стало невозможным. По оценкам специалистов, если существующие способы производства не будут кардинальным образом изменены, если они не будут учитывать влияние на окружающую среду и здоровье человека, то, через 200-250 лет на земле жить будет уже не возможно. Большая часть цивилизованного мира, приняли концепции об озеленении своих экономик. В Республике Казахстан с 2013 года, по инициативе Президента РК, была принята программа перехода Республики Казахстан к «Зеленой экономике».

Осуществление этой программы возможно только при переходе к зеленым методам производства везде, но особенно в тех отраслях, которые наносят максимальный вред окружающей среде. А именно к этим отраслям относятся химическое и фармацевтическое производство.

Прочитав эту книгу, читатель ознакомится:

- с принципами концепции «Зеленой химии» и их влияние на развитие современных экономически рентабельных, экологически дружелюбных методов производства фармацевтических препаратов;
- способах оценки степени опасности классических растворителей;
- способах подбора классических и применения альтернативных растворителей;
- современными методами органического синтеза в условиях микроволновой активации.
- приведенные практические работы позволят студенту провести синтез одного и того же вещества в классических и микроволновых условиях и самостоятельно сделать выводы о преимуществах и недостатках современных «зеленых» технологий.

1 Безопасный синтез лекарственных веществ

Абсолютно очевидно, что современные научные достижения и грядущий научно-технический прогресс совершенно не возможен без химии, точнее тех продуктов и материалов, которые изготавливаются посредством химических превращений. С другой стороны, мы все являемся современниками и, пусть и посредством средств массовой информации, были свидетелями крупных технологических катастроф, приведших к серьезным экологическим последствиям. Примерами этого являются аварии на Чернобыльской и Фукусимской АЭС; розлив нефти на платформе компании Шеврон в мексиканском заливе; аварии на химических комбинатах Китая; неконтролируемое применение средств защиты растений. Непосредственные последствия этих событий понятны и очевидны – быстрая смерть живых организмов в непосредственной близости от источника катастрофы. Но есть и отдаленные и менее очевидные последствия. Например, резкое увеличение заболеваемости населения, появление детей с врожденными уродствами, резкое увеличение смертности от раковых и генетических заболеваний в районах экологических катастроф.

Очевидно, что при сохранении методов производства XX века; при неизменном отношении к управлению отходами; экологическая ситуация будет только ухудшаться. Через некоторое время, наступит тот предел, когда вслед за тысячами вымерших, по причине изменения окружающей среды видов растений и животных, настанет очередь человечества избавить землю от своего присутствия. В 1996 году американским ученым Полом Анастасом разработана концепция «Зеленой химии» [1], ставшая де-факто, стандартом химического производства в XXI веке.

1.1 Принципы концепции «Зеленой химии» [1,2]

1. Предотвращение образования отходов лучше, чем их утилизация. Каждая химическая операция требует затрат энергии, воды, материальных и человеческих ресурсов и может быть оценена в денежном эквиваленте. Так, как на этих стадиях продукция не создается, их стоимость включаются в себестоимость продукта. Также надо отметить, что эффективность процедур очистки не всегда равна 100%. Следовательно, в случае применения технологий, подразумевающих образование отходов, нельзя говорить о ее безопасности, можно говорить только о степени вреда этого производства. Оценить степень «зелености» технологии можно с помощью E-фактора, описанного Роджером Шелдоном. E-фактор связывает массу образующихся отходов с массой желаемого продукта [3].

В последнее время ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable (ACS GCIPR) предлагает оценивать экологичность технологии через интенсивность процесса, которая выражается отношением масс всех

материалов (воды, растворителей, сырья, реагентов, технологических добавок) используемых для получения одной единицы массы Активного фармацевтического ингредиента (API) [4]. В фармацевтической промышленности расход материалов на производство 1 кг API превышает 100. Но введение принципов «зеленой химии» позволило уменьшить это соотношение.

2. Атомная экономия. Традиционно, эффективность реакции принято измерять вычислением процентного выхода продукта реакции. Считается, что чем он выше, тем лучше. Так ли это? Любая реакция обмена, протекающая с выходом 100%, приводит лишь к частичному включению взаимодействующих атомов в состав продукта. Другая часть атомов, заведомо, образует отходы. Это заложено в природе самой реакции. Более адекватно оценить экологичность протекаемого процесса можно с помощью показателя атомной экономии, которая вычисляется отношением массы всех атомов вошедших в состав продукта, к массе всех атомов введенных в реакцию. Чем ближе этот показатель к 1, тем экологичнее этот процесс. Таким образом, химики должны не только стремиться к достижению максимального процентного выхода продукта, но и разрабатывать синтезы, которые максимизируют включение исходных атомов в желаемый продукт [5].

3. Желательно применять такие синтетические методы, в которых используются и производятся вещества с максимально низкой опасностью по отношению к окружающей среде и человеку.

Формулировка третьего принципа содержит фразу, которая позволяет отказаться от экологически чистого метода в пользу экономически эффективного. Со времен строительства египетских пирамид и по настоящее время алхимики, химики меньше всего беспокоились об экологической дружелюбности разрабатываемых ими процессов. Для многих химиков серная кислота, бензол, диэтиловый эфир и другие, очень опасные вещества, в первую очередь, полезные химические реактивы, обеспечивающие эффективное протекание химических реакций. И до тех пор, пока не будут разработаны химикаты-заменители и до их замены наряду с новыми синтетическими стратегиями, по-прежнему будут использоваться токсичные материалы и методы. Третий принцип бросает вызов химикам, призывая тратить свою творческую энергию на разработку зеленых методов синтеза эффективно сочетающих экономическую рентабельность с экологической дружелюбностью.

4. Производимые химические продукты должны выбираться таким образом, чтобы сохранить их функциональную эффективность при снижении токсичности. Минимизация токсичности, одновременно сохраняя функциональность и эффективность, может быть одним из наиболее сложных аспектов проектирования безопасных продуктов и процессов. Этот принцип можно проиллюстрировать на примере средств защиты растений. Так ДДТ оставался популярным инсектицидом широкого спектра действия.

Он был высокоэффективен против комаров и саранчи и поэтому производился миллионами тонн. Также он высокотоксичен для хладнокровных, для птиц и мелких млекопитающих. В процессе эксплуатации было установлено, что ДДТ относится к стойким органическим загрязнителям, т.к. он устойчив к действию света, влаги, тепла и не разлагается с течением времени. Попадая в пищевую цепь, он аккумулируется в организме человека [6-8].

В настоящее время, все активнее используются синтетические инсектициды, безвредные для человека, разлагающиеся под действием влаги, солнечного света и воздуха до безопасных продуктов.

Для реализации этого пункта, химикам нужны знания в смежных областях, особенно в токсикологии.

5. Применение вспомогательных веществ (например, растворителей, экстрагентов и т. д.) должно быть сведено к минимуму. В фармацевтическом производстве, масса растворителей составляет до 80% от массы всех используемых веществ. Кроме того, на растворители приходится 75% совокупного влияния на окружающую среду. Растворители и экстрагенты являются основными потребителями электроэнергии. Растворители поочередно нагревают, перегоняют, охлаждают, перекачивают, смешивают, перегоняют в вакууме, фильтруют и т.д. И это прежде, чем они будут регенерированы или утилизированы. Во многих случаях реакции не будут протекать без растворителей. Растворители, экстрагенты, элюенты обеспечивают перенос массы и энергии, и без этого многие реакции не возможны. Нельзя забывать, что растворители, их транспортировка, хранение, регенерация, утилизация стоят денег. Растворители причины розливов, пожаров, взрывов. Зачастую, именно токсичность растворителя, вносит основной вклад в совокупную токсичность химического процесса.

6. Энергетические расходы должны быть пересмотрены с точки зрения их экономии и воздействия на окружающую среду и минимизированы. По возможности, химические процессы должны проводиться при низких температурах и давлении. Энергия - ключевой вопрос для XXI века. Большинство производимой энергии основано и будет по-прежнему основываться на ископаемом топливе. И большая часть энергии, которая доставляется до места использования, теряется при конверсии и передаче. Это означает, что если проанализировать жизненный цикл производства энергии и рассмотреть, сколько энергии действительно доступно для полезной работы, то это составит менее 1-2% энергии, которая изначально была доступна в ископаемом топливе.

Этот принцип призывает химиков, используя огромное количество синтетических возможностей, изменить этот профиль использования энергии на более эффективный.

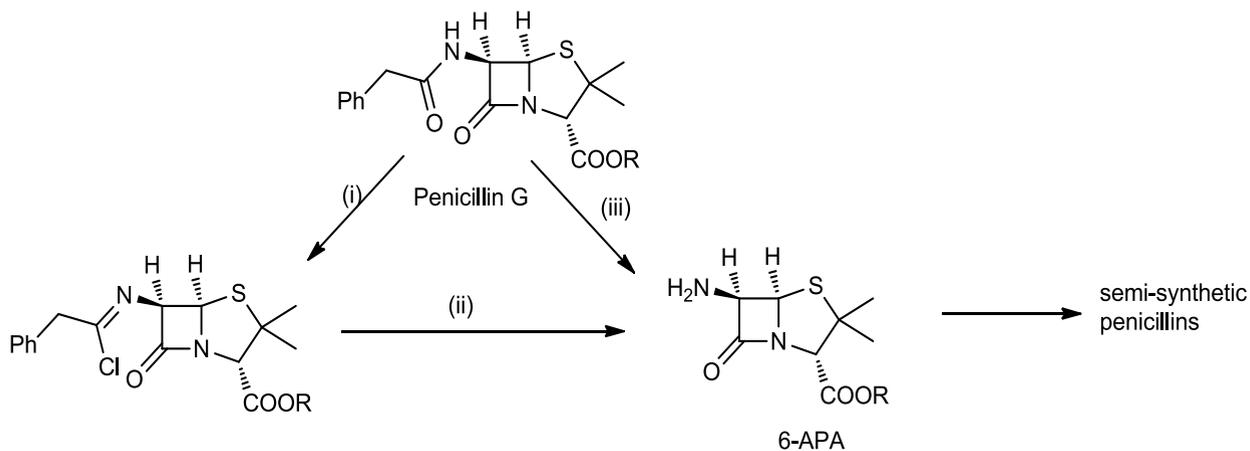
7. Сырье для получения продукта должно быть возобновляемым, а не исчерпаемым, если это экономически целесообразно и технически возможно. Идея создания топлива, реактивов и материалов из

возобновляемого сырья, представляет собой интересную концепцию, которая на первый взгляд, кажется невыполнимой. Человечество самым активным образом продолжает извлекать из недр земли топливо, руды и прочие не возобновляемые ресурсы. Воздействие на здоровье человека и окружающую среду является значительным и представляет собой серьезную проблему для наших ученых и руководителей в ближайшие 50 лет. Природа производит около 170 миллиардов тонн растительной биомассы в год, из которых в настоящее время перерабатывается для удовлетворения человеческих потребностей только 3,5%. По оценкам специалистов, для полной генерации биоэкономической экономики потребуется около 40 миллиардов тонн биомассы, или около 25% годового производства. Техническая проблема в использовании такого возобновляемого сырья заключается в разработке низкоэнергетических нетоксичных путей преобразования биомассы в полезные химические вещества таким образом, чтобы не образовывать больше углерода, чем удаляется из воздуха. За последние 10 лет были достигнуты значительные успехи в разработке топлива, химических веществ и материалов из возобновляемого сырья. К ним относятся, например, биодизель из растительных масел и водорослей, биоэтанол и бутанол из сахаров и лигноцеллюлозы, пластмассы, пены и термореактивные вещества из лигнина и растительных масел и даже электронные материалы из куриных перьев. С точки зрения принципа 7 зеленой химии наше будущее ярко и оптимистично из-за продолжающегося плодотворного сотрудничества между биотехнологией, агрономией, токсикологией, физикой, инженерией, химией и другими дисциплинами, где новые виды топлива, химикаты и материалы получают переработкой возобновляемого сырья источником которого является из «тонкого воздуха» с минимальным воздействием на здоровье человека и окружающую среду.

8. Вспомогательные стадии синтеза (защита функциональных групп, введение блокирующих заместителей, временные модификации физических и химических процессов) должны быть сведены к минимуму. Одним из ключевых принципов зеленой химии является сокращение использования защитных групп в синтезе молекул-мишеней. Один из лучших способов сделать это - применение ферментов. Ферменты настолько специфичны, что они могут реагировать с одним фрагментом молекулы, не затрагивая остальную молекулу отдельно. Следовательно, защитные группы в таких процессах не требуются.

Прекрасным примером применения ферментов для защиты функциональных групп является промышленный синтез полусинтетических антибиотиков, таких как ампициллин и амоксициллин.

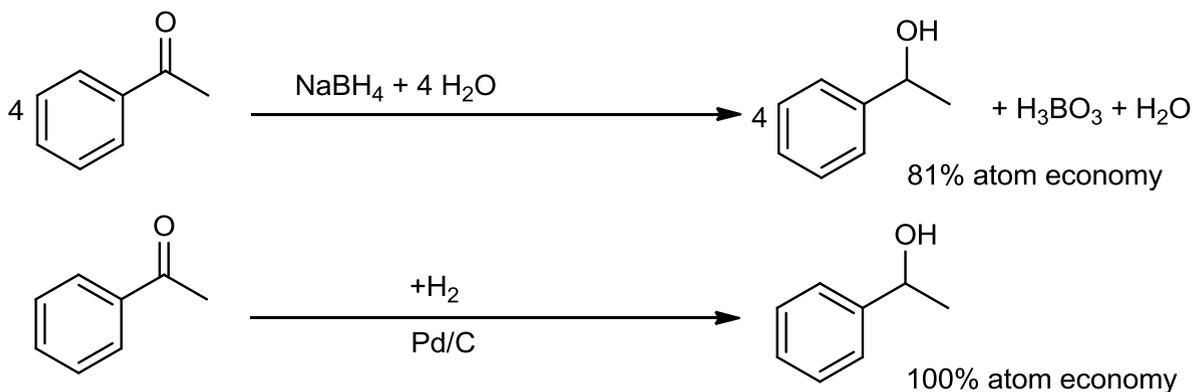
В первом промышленном синтезе пенициллина G ($R = H$) сначала вводится защита в виде силилового эфира [$R = Si (Me)_3$], который подвергают взаимодействию с пентахлоридом фосфора при $-40^\circ C$ с последующим гидролизом хлоримидата 1. При этом получается желаемый 6-APA из которого производят полусинтетические пенициллины.



(i) TMSCl , PCl_5 , PhNMe_2 , CH_2Cl_2 , -40°C (ii) $n\text{-BuOH}$, -40°C , H_2O , 0°C (iii) Penacyclase, water.

Химический синтез 6-АРА в значительной степени заменен новым ферментативным процессом, использующим пенацилазу. Этот синтез проводится в воде, при температуре чуть выше комнатной. Новый синтез имеет много преимуществ с точки зрения «зеленой» химии, один из которых заключается в том, что никаких дополнительных стадий для ее осуществления не требуется. Ежегодно производится более 10 000 тонн 6-АРА, а большая часть - благодаря «зеленой» ферментативной технологии. Так, что некогда фантастические примеры воплощения принципов «Зеленой химии» имеют практическое воплощение.

9. Каталитические системы и процессы (как можно более селективные) во всех случаях лучше, чем стехиометрические. Основной целью зеленой химии является минимизация или, предпочтительно, недопущение образования отходов при производстве химических веществ и смежных продуктов: «профилактика лучше, чем лечение». Это требует сдвига парадигмы в концепции эффективности в органическом синтезе, от той, которая ориентирована на химический выход на тот, который придает ценность минимизации отходов. Что является причиной отходов? Ключ к концепции атомная экономия: «синтетические методы должны быть разработаны таким образом, чтобы максимально использовать все материалы, используемые в процессе, вошли в состав конечного продукта». В схеме приведенной ниже, восстановлении кетона в соответствующий вторичный спирт протекает с использованием боргидрида натрия или молекулярного водорода в качестве восстановителя. В этом случае атомная экономия составляет 81%, 19% атомов превращаются в отходы и их надо утилизировать. Восстановление водородом протекает со 100%-ной атомной эффективностью, то есть синтез заканчивается продуктом, отходов нет.



К сожалению, водород не реагирует с кетонами при нормальных условиях. Для этого нужен катализатор, например, палладий на угле. Катализатору можно дать следующее определение: «это вещество, которое изменяет скорость реакции, не изменяясь при этом в процессе». Он снижает энергию активации реакции, но при этом не расходуется. Это означает, что, по крайней мере, в принципе, его можно использовать в небольших количествах и перерабатывать бесконечно, то есть он не образует отходов. Кроме того, молекулярный водород является наименее дорогостоящим восстановителем, и по этой причине каталитическая гидрогенизация широко применяются в нефтехимической промышленности, где использование других восстановителей обычно экономически нецелесообразно. Однако только в последние два десятилетия, после появления зеленой химии, этот катализатор широко применяется в фармацевтической и тонкой химической промышленности с целью минимизации огромных количеств отходов, образующихся при использовании стехиометрических неорганических реагентов [9-11].

10. Производимые химические продукты должны выбираться таким образом, чтобы по окончании их функционального использования они не накапливались в окружающей среде, а разрушались до безвредных продуктов. В живой природе любой органический материал растительного или животного происхождения, рано или поздно становится частью пищевой цепи другого организма. Этот материальный баланс строго поддерживался до тех пор, пока химики не создали синтетические, биологически не разрушаемые материалы. Точно не известно, сколько может пролежать в условиях тропического климата, где любая мертвая органика перерабатывается в считанные дни, лист полипропилена, но, предположительно, более 100 лет в неизменном виде. Ожидается, что выпуск полипропилена в 2020 году составит 73 млн. тонн. И так ежегодно! Что же делать с полипропиленовыми изделиями после окончания их службы?

Одним из элегантных решений является создание биоразлагаемых пластиков, например, на основе полимолочной кислоты. Полимерные материалы, на основе полимолочной кислоты, не уступая по техническим свойствам полистиролу, оказавшись во влажной теплой почве, окажутся

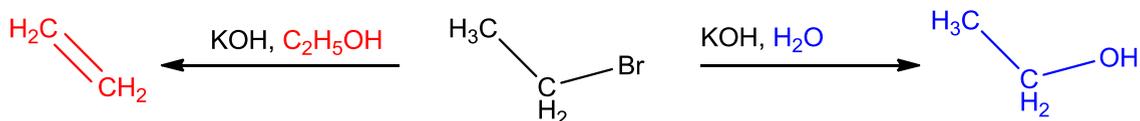
прекрасными удобрениями. Объем рынка биопластмасс, по мнению европейских экспертов, вырастет с 1,4 млн т в 2012 году до 6,2 млн. т. в 2017 году. Но даже с учетом таких темпов роста площадь земель, фактически используемых для выращивания возобновляемого сырья для биопластмасс, составит лишь 0,02 % от общемировой площади сельскохозяйственных угодий.

11. Вещества и их агрегатное состояние в химических процессах должны выбираться таким образом, чтобы минимизировать вероятность непредвиденных несчастных случаев, включая утечки, взрывы и пожары. Это очень важный принцип. Одно и то же вещество может быть получено разными способами. И от химика зависит потенциальная опасность того или иного процесса. Замена высокотоксичных реактивов относительно безвредными, пожароопасных – негорючими, проведение реакции при комнатной температуре и атмосферном давлении заметно повысят безопасность процесса. К безопасным методам синтеза относятся биотехнологические процессы.

12. Необходимо создание аналитических методов контроля в режиме реального времени с целью предотвращения образования вредных веществ. Достаточно очевидна необходимость наличия технологии on-line мониторинга входящих и выходящих потоков, в том числе выбросов в землю, воду, воздух. Для решения этой проблемы разработано много новых высокоэффективных методов контроля [12-13].

1.2 Растворитель

подавляющее большинство органических реакций протекает в среде растворителя. Растворитель, не смотря на то, что он, формально, не включен в уравнение реакции и, как правило, не входит в состав продукта, является неотъемлемой частью процесса. От качества и природы растворителя зависит не только скорость и путь реакции, но и сам факт ее успешного осуществления.



Результат взаимодействия бромистого этила с гидроксидом натрия зависит от природы растворителя. В водной среде это взаимодействие приводит к образованию этилового спирта. Замена воды на этанол меняет путь реакции, приводя к образованию этилена. Подробно ознакомиться с ролью растворителей в химической реакции можно в следующих источниках [14-16].

1.2.1 Растворитель в фармацевтическом производстве

В фармацевтической промышленности, в среднем, для синтеза 1 кг активного фармацевтического ингредиента (API) затрачивается до 100 кг расходных материалов [3]. И это не учитывая стадии очистки! В среднем, объем растворителя в синтезе API составляет 56% от массы реакционной смеси, вода 32%, реагенты только 7%, другие вещества 5%. Графически это представлено на рисунке 1.

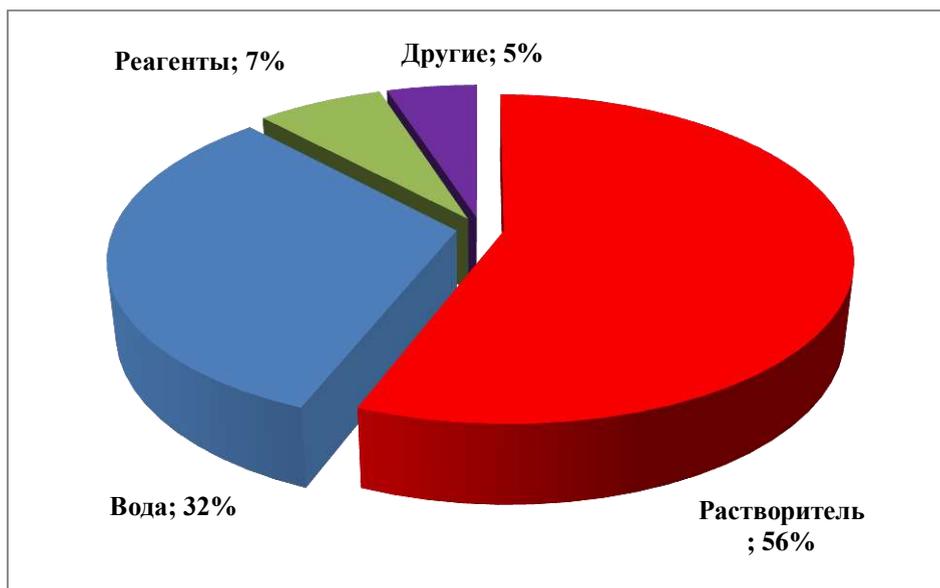


Рисунок 1 – Диаграмма расходных материалов в синтезе API.

Таким образом, наибольший вклад в загрязнение окружающей среды (воздуха, воды, земли) вносит именно растворитель. На втором месте по объемам загрязнений, но не по значимости находится вода, используемая в фармацевтическом производстве и только на третьем используемые для синтеза реагенты. Следовательно, замена высокотоксичных растворителей на экологически чистые приведет к существенной экономии, как на стадии синтеза, так и на стадиях очистки [17].

Поиском экологически дружелюбных альтернатив токсичным растворителям занялись практически все гиганты фармацевтического рынка такие как: «Pfizer», «Merck», «Lilly», «AstraZeneca», «Johnson&Johnson», «Novartis», «Codexis», «DSM», «AMGEN», «Boehringer Ingelheim», «Roche, Dr. Reddy's», «SANOFI», «Bristol-Myers Squibb», «GlaxoSmithKline». Не остались в стороне крупнейшие университеты мира. С уверенностью можно утверждать, что замена экологически грязных, высокотоксичных растворителей на экологически дружелюбные, зеленые самый современный тренд в фармацевтическом производстве [18].

Каким же должен быть «Зеленый» растворитель? Он должен соответствовать следующим критериям.

Изготавливаться из возобновляемого сырья. Примером растворителей изготавливаемых из возобновляемого сырья являются этанол, метанол,

глицерин получаемый переработкой растительного сырья. К возобновляемому сырью относится все, что является продуктом жизнедеятельности растений, животных, микроорганизмов. К не возобновляемому сырью относятся нефть, уголь газ.

Он должен быть биodeградируемым. Это означает, что попав в окружающую среду, под действием солнца, влаги, воздуха и микроорганизмов, он превращается в безвредные для окружающей среды вещества.

Зеленый растворитель нерастворим в воде. В этом случае, даже попав в какие-либо водные источники, он оказывает на них значительно меньшее воздействие, в отличие от водорастворимых веществ.

Растворитель должен быть стабильным к хранению, транспортировке, в эксплуатации. Это требование определяется, прежде всего безопасностью.

Растворитель должен обладать не высокой и не низкой температурой кипения (ориентировочно от 70 до 140°C). Это позволяет снизить потери на испарение при хранении и транспортировки. Также это позволяет, в мягких условиях, регенерировать растворитель для повторного использования.

Зеленый растворитель имеет высокую температуру вспышки. Чем меньше температура вспышки, тем более пожароопасным является растворитель.

Он должен быть низкотоксичным. Токсичность компонентов химического синтеза, в том числе растворителя, долгое время воспринималась химиками, как неизбежное зло любого химического процесса и глубоко укоренилось в их сознании. Только современные разработки в области «зеленой химии» показали, что химический процесс может быть не опаснее приготовления кофе. Одним из самых безопасных растворителей является вода.

Поиск идеального растворителя оказался довольно простой задачей в теории, которая на практике полностью не решена до сих пор. Исследователи сошлись во мнении, что нельзя оценивать степень экологичности растворителя в отрыве от области его применения. Но, в тоже время, разными группами ученых один и тот же растворитель, по своей степени опасности, был отнесен к разным группам опасности. До сих пор не выработаны единые критерии оценки степени экологичности растворителя. В частности, это связано в том, что представители крупных фармацевтических компаний пытаются навязать свои взгляды на растворители и методы их оценивания. Начиная с 2008 года многие из перечисленных компаний стали публиковать свои научные исследования и руководства по подбору замене растворителей.

Компания «Pfizer», была первой, которая разделила существующие растворители на три группы: Preferred (предпочтительные), Usable (годные к применению), Undesirable (нежелательные). Также она впервые ввела для их обозначения понятный цветовой код в котором растворители группы Preferred обозначались зеленым цветом, Usable – желтым, Undesirable - красным. Но их список растворителей оказался самым коротким.

«Sanofi» разделила растворители на 4 группы: Recommended (рекомендованные), Subst. Advisable (желательно заменить), Subst. requested (требуется заменить), Banned (запрещены для использования).

«Astra Zeneca» не предоставила четких критериев расчета степени соответствия растворителей критериям зелёности, и свою оценку составила на основе 2 критериев безопасности, 1 критерия влияния на здоровье, 7 критериев безопасности для окружающей среды. Ранжирование критериев проводилось по десятибалльной шкале от 1 (наилучшее) до 10 (наихудшее).

«GCI-PR» разработала похожую систему, но проще. За основу расчета они взяли 1 критерий безопасности, 1 критерий безопасности для здоровья, 3 критерия безопасности для окружающей среды. Ранжирование критериев проводилось по десятибалльной шкале от 1 (наилучшее) до 10 (наихудшее).

Компания «GlaxoSmithKline» разработала своё руководство по подбору «зеленых» растворителей в который включила 1 критерий безопасности (safety criterion), 1 критерий безопасности для здоровья (health), 3 критерия безопасности для окружающей среды (environment), а также законодательные запреты (legislation flag) и рекомендации EHS (EHS flag). Ранжирование критериев компанией GSK также проводилось по десятибалльной шкале, но наилучшему значению присваивалось значение 10, а наихудшему 1.

Каждая из компаний разработала свою систему оценки растворителя. Мы рассмотрим методику применяемую CHEM21 Solvent Selection Guide [17,18].

Шаг 1. Сбор данных. На первом шаге оценки экологичности растворителя необходимо собрать сведения о таких физических данных как точка кипения (BP), температура вспышки (FP), температура самовоспламенения (AIT). Далее, используя паспорта данных или открытые источники найти данные кода GHS. Шифр H3XX характеризует вид воздействия на здоровье человека, шифр H4XX – вид вреда наносимый окружающей среде. Попробуем оценить экологичность использования диэтилового эфира.

Таблица 1 – Сведения, характеризующие свойства растворителя.

Растворитель	BP(°C)	FP (°C)		AIT (°C)	Worst H3xx	H4xx
Диэтиловый эфир	34	-45	160	H302	-	
Этанол	75	13	423	H319	-	

Шаг 1. Оценка безопасности. Для оценки безопасности используются данные температуры вспышки, температуры самовоспламенения, стабильности и т.д. Диэтиловый эфир имеет температуру вспышки -45°C (что соответствует 7 баллам), температуру самовоспламенения 160°C (1 балл), сопротивление $3 \times 10^{11} \Omega \text{ m}$ (1 балл), склонен к образованию пероксидов (1 балл). Суммарно, безопасность диэтилового эфира оценивается в 10 баллов.

Basic Safety score	1	3	4	5	7
Flash Point ($^{\circ}\text{C}$)	> 60	23 to 60	22 to 0	-1 to -20	< -20
GHS	-	H226 		H225 or H224 	
1 is added to the safety score for each of the following properties: - AIT < 200°C - Resistivity > $10^8 \Omega \cdot \text{m}$ - Ability to form peroxides (EUH019)					

Шаг 2. Оценка безопасности для здоровья

В таблице 1 указан шифр GHS H 302, что оценивается в 2 балла. Так, как температура кипения меньше 85°C , то к оценке вреда здоровью добавляем еще 1 балл. Итого, оценка безопасности здоровья диэтилового эфира составляет 3 балла.

CMR: канцероген, мутаген или токсичен для репродуктивных органов (carcinogen, mutagen or reprotoxic).

STOT: поражает один орган (single target organ toxicity)

Шаг 3. Оценка вреда для окружающей среды. В таблице 1 не указан шифр GHS, но его температура кипения ($+35,5^{\circ}\text{C}$) соответствует шкале в 7 баллов.

Выводы о соответствии растворителя той или иной группе делаются на основе анализа комбинации баллов полученных за безопасность, здоровье, окружающая среда, согласно таблице № 2.

Health score	2	4	6	7	9
CMR 			H341 H351 H361 (cat. 2)		H340 H350 H360 (cat. 1)
STOT 	H371 H373	H334	H370 H372		
Acute toxicity 	H302 H312 H332 H336		H301 H311 H331		H300 H310 H330
Irritation 	H315 H317 H319 H335	H318 (eyes)		H314 (skin) 	
Environment score	3		5		7
BP ($^{\circ}\text{C}$)	70-139		50-69 140-200		<50 >200
GHS	No H4xx after full REACH registration		H412 H413 		H400 H410 H411 
Other			No, or partial REACH registration		
Water: score = 1 H420 (ozone layer hazard): score = 10					

Таблица 2 – Оценка степени опасности растворителя.

Комбинация баллов (безопасность, здоровье, окружающая среда)	Ранг растворителя
Одно значение >8 (красный)	Опасный
Два значения >7 (красный)	Опасный
Одно значение = 7 (желтый)	Проблематичный
4 < два значения <6 (желтый)	Проблематичный
Другие (зеленый)	Рекомендованный

Сумма баллов набранных диэтиловым эфиром приведена в таблице 2. Из нее следует, что диэтиловый эфир относится к очень опасным (НН) растворителям. Аналогичные расчеты Вы можете провести самостоятельно по данным приведенным для этанола и сравнить с результатам, приведенным в таблице 2. Подобным образом была проанализирована большая часть наиболее популярных растворителей. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Ранг некоторых растворителей, вычисленных по методике CHEM21 Solvent Selection Guide.

Solvent	BP	FP	Худший	H4xx	Безопасность	Здоровье	Среда	Ранжирование по	Ранжирование по
	(°C)	(°C)	H3xx		балл	балл	Балл	умолчанию	исследованию
Вода	100	na	-	-	1	1	1	R	R
EtOH	78	13	H319	-	4	3	3	R	R
i-PrOH	82	12	H319	-	4	3	3	R	R
n-BuOH	118	29	H318	-	3	4	3	R	R
Этилацетат	77	-4	H319	-	5	3	3	R	R
i-PrOAc	89	2	H319	-	4	2	3	R	R
n-BuOAc	126	22	H336	-	4	2	3	R	R
Диэтиловый эфир	34	-45	H302	-	10	3	7	H	НН
Me-ГФ	80	-11	H318	-	6	5	3	P	P
1,4-диоксан	101	12	H351	-	7	6	3	P	H
Анизол	154	52	-	-	4	1	5	P	R
DME	85	-6	H360	-		9	3	H	H
Гексан	69	-22	H361	H411	8	7	7	H	H
Гептан	98	-4	H304	H410	6	2	7	P	P
Бензол	80	-11	H350	-	6	10	3	H	НН
Толуол	111	4	H351	-	5	6	3	P	P
Ксилолы	140	27	H312	-	4	2	5	P	P

НН – очень опасный, запрещенный; **H** – опасный; **P** – проблемный; **R**- рекомендованный

Компания «Pfizer» была первой фармацевтической компанией, которая не только оценила степень опасности того или иного растворителя, но и предложила альтернативы для каждого их них. Растворители с доказанным канцерогенным действием, такие, как бензол и хлороформ было предложено заменить на толуол и дихлорметан. Пожароопасный пентан и нейротоксичный гексан заменить менее пожароопасным и токсичным гептаном. Очень опасный диэтиловый эфир заменить 2-метилтетрагидрофураном или трет-бутилметиловым эфиром, которые гораздо безопаснее. Амидные растворители, такие как диметилформамид, формамид были заменены на ацетонирил. Список альтернативных растворителей «Pfizer» изложен в таблице 4.

Таблица 4 – Альтернативы, предложенные компанией «Pfizer» [19].

Опасный растворитель	Вид опасности	Альтернативный растворитель
Пентан	Температура вспышки, ниже чем у других аналогичных растворителей	Гептан
Диэтиловый эфир		2-МеТГФ, ТВМЕ
Диизопропиловый эфир		2-МеТГФ, ТВМЕ
Гексан(s)	Более токсичен, чем другие подобные растворители	Гептан
Бензол	Канцероген	Толуол
Хлороформ		DCM
1,2-DCE		DCM
1,2-DME		2-МеТГФ, ТВМЕ
Пиридин	Канцерогенность (не классифицируется)	Триэтиламин (основание)
1,4-диоксан		2-МеТГФ, ТВМЕ
DCM	Выбросы	Зависимые приложения
Четыреххлористый углерод		DCM
DMF	Репродуктивная токсичность	Ацетонитрил
DMAc		Ацетонитрил
NMP		Ацетонитрил

Идея замены токсичных растворителей экологически дружелюбными вызвала бурный рост исследований в этой области. И не только в области процесса синтеза. В исследовании авторов [20] утверждается, что ими разработан уникальный элюент на основе исключительно зеленых растворителей, таких как этанол, гептан и изопропилацетат. В зависимости от соотношения этих растворителей он может быть использован для колоночного разделения органических соединений самого разнообразного строения.

Компании «GSK», «AstraZeneca» и «ACS GCI» общими усилиями разработали шести ступенчатый рейтинг растворителей, приведенный в таблице 5.

Таблица 5 – Общий рейтинг растворителей с использованием руководств по выбору растворителей от «GSK», «AstraZeneca» и «ACS GCI» [17].

Категория растворителей	Растворители
Рекомендуемые	

Между рекомендуемым и проблемными	
Проблемные	
Между проблемными и опасными	
Опасные	
Очень опасные	

Одним из критериев отнесения растворителя к «зеленым» является возможность их производства из возобновляемого сырья. Все растворители, отнесенные к категории «рекомендуемые» могут быть произведены из возобновляемого сырья. В тоже время, ни один из растворителей, отнесённых к категории «очень опасные», не может быть произведен на основе биоресурсов. Подробное ранжирование возможности производства того или иного растворителя на основе биоресурсов приведено в таблице 6.

Таблица 6 – Возможность производства растворителей на основе возобновляемого сырья [21].

Категория	Получают на биооснове	Могут быть получены из возобновляемых источников	Потенциальная биомасса может получена из отходов	Нет биоресурсов
Рекомендуемые	Этанол Вода	1-Бутанол Этилацетат	1-Бутилацетат Изопропанол Изопропилацетат	Анизол Сульфолан
Между рекомендуемыми и проблемными		Уксусная кислота Ацетон Этиленгликоль Метанол	Уксусный ангидрид трет-Бутанол Метилацетат Метилизобутил кетон	Бензиловый спирт Циклогексанон Метилэтилкетон

Проблемные	ДМСО 2-МеТГФ			Ацетонитрил Хлорбензол Диметилтетра- гидропиримидинон Гептан Метилциклогексан Толуол Ксилол
Между проблемными и опасными		ТГФ	Муравьиная кислота трет-Бутилметилловый эфир	Циклогексан Дихлорметан Пиридин
Опасные		Триэтиламин	1,4-диоксан 1,2-Диметоксиэтан Диметилацетамид Диметилформаид Метоксиэтанол N-метилпирролидон	Диизопропиловый эфир, н-гексан, пентан
Очень опасные			Диэтиловый эфир	Бензол Хлороформ Тетрахлорметан 1,2-дихлорэтан Нитрометан

Растворители первой группы, как и следует из названия, рекомендованы к употреблению, но, в силу того, что вещества этой группы относятся либо к спиртам, либо к сложным эфирам, веществам относительно реакционно-способным, они могут использоваться далеко не во всех химических процессах.

Надо заметить, что этот список меняется. Вокруг таких популярных растворителей, как формаид, диметилформаид, диметилацетамид, которые относятся к группе «опасные», идут жаркие споры, которые могут привести к законодательному запрету применения этих веществ в фармацевтическом производстве.

В категорию «очень опасные» отнесены растворители, которые либо категорически не рекомендуются, либо законодательно запрещены в фармацевтическом производстве на любой стадии. Надо отметить, что в категорию «очень опасны» включены бензол, диэтиловый эфир, тетрачлорметан, хлороформ, вещества, которые были и до сих пор остаются очень популярными у химиков. Они дешевы, доступны, хорошо зарекомендовали себя на протяжении столетий применения. Применение этих веществ описано в подавляющем большинстве существующих методик синтеза органических веществ. Как же без них?!

Такое положение дел означает только одно: перед химиками огромное поле творческой деятельности по созданию экологически дружелюбных, экономически рентабельных методов синтеза химических веществ (в том числе и фармпрепаратов).

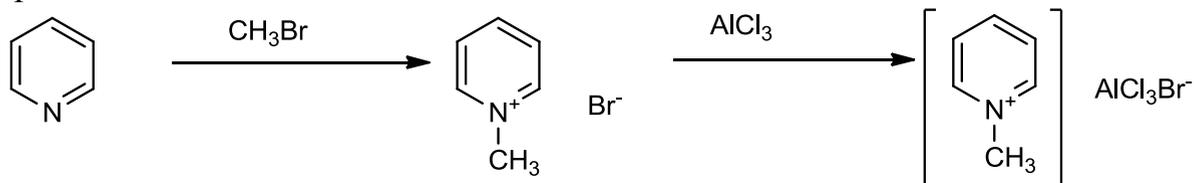
1.3 Альтернативные растворители

Как мы установили в предыдущей главе, классические органические растворители обладают массой недостатков: токсичностью, загрязняют окружающую среду, взрыво-, пожароопасны. И им успешно найдена альтернатива.

1.3.1 Ионные жидкости

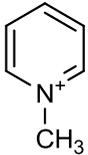
Ионными жидкостями назвали новый класс жидких или легкоплавких веществ на основе расплавов солей на основе органических веществ. В отличие от классических растворителей, представляющих молекулярные системы, ионные жидкости состоят, как правило, из ионов. Свойства и поведение ионных жидкостей сильно отличаются от свойств молекулярных жидкостей. В отличие от классических растворителей для ионных жидкостей характерны: низкая воспламеняемость и взрывоопасность, негорючесть, низкая летучесть (давление паров) при сохранении приемлемой вязкости, безвредность для окружающей среды [22].

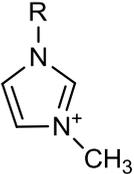
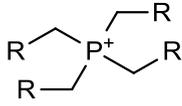
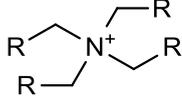
Типичный пример синтеза ионной жидкости можно рассмотреть на примере получения метилпиридиния трихлоралюмобромид. Это вещество получено по-стадийным взаимодействием пиридина с метилбромидом. В результате образуется четвертичная пиридиновая соль – пиридиния метилбромид, взаимодействие которого с хлоридом алюминия приводит к образованию желаемой ионной жидкости.



В общем виде, образование ионной жидкости можно описать, как взаимодействие четвертичной соли какого-либо азотистого основания с кислотой или основанием Льюиса.

Таблица 7 – Примеры некоторых радикалов, катионов и анионов.

Типичные катионы	Типичные радикалы	Типичные анионы
 N-метилпиридиний	C_2H_5 C_4H_9	$[\text{PF}_6]^-$ $[\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]^-$ $[\text{BR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4]^-$

 <p>1-алкил-3-метил- имидазолий</p>	C_6H_{11} C_8H_{17}	$[BF_4^-]$ $[CF_3SO_3^-]$
 <p>Тетраалкилфосфоний</p>	$C_{10}H_{21}$	$[CH_3COO^-]$ $[CH_3SO_2^-]$
 <p>Тетраалкиламмоний</p>		$[NO_3^-]$ $[Cl^-]$

Разумеется, катионов, радикалов и анионов гораздо больше, чем указано в таблице 7. Их комбинация позволяет синтезировать бесконечное количество ионных жидкостей с самым разнообразным строением. Это позволяет задавать требуемым ионным жидкостям необходимую полярность, гидрофильность или гидрофобность, кислотность или основность, вязкость, растворяющую или экстрагирующую способность, изменять электропроводность, придавать каталитическую активность и многое, многое другое. Это свойство позволяет создать ионную жидкость с необходимым сочетанием свойств, что в принципе невозможно при применении классических растворителей [23].

Количество описанных в литературе к настоящему времени ионных жидкостей, очень велико (свыше 500). Это и хорошо известные с 90-х годов XX века ионные жидкости, такие как: пиридиниевые, имидазолиевые, и относительно новые: гуанидиниевые, пиперидиниевые, пирролиевые, пирролидиниевые, морфолиниевые, холиниевые, пиперазиниевые, тиазолиевые и др. производные гетероциклических соединений; полициклические, ионные жидкости с мостиковыми структурами, биядерные или полиядерные, цвиттерионные, гидрофобные (фторированные), хиральные [22-23].

От классических органических растворителей ионные жидкости отличает намного больший диапазон эксплуатации – около 300 – 400 градусов. К настоящему времени описаны ионные жидкости, которые находятся в жидком состоянии при комнатной температуре [24], но это исключение. Обычно ионные жидкости находятся в жидком состоянии от +80°C и стабильны до + 350°C. Разработаны ионные жидкости, стабильные при 450°C. Для сравнения вода и органические растворители находятся в жидком состоянии в значительно более узком диапазоне – около 100°C, а аммиак, в котором также проводят некоторые реакции, – лишь 44°C. Это преимущество ионных жидкостей чрезвычайно важно для химической технологии.

Область применения ионных жидкостей удивительно широка. Они являются не только высокоэффективными промышленными растворителями [25, 26], но и эффективными катализаторами многих процессов, как для тонкого органического синтеза [22], так и для многотоннажной переработки углеводородов [23]. Для некоторых ионных жидкостей характерна кислотность по Бренстеду или Льюису, а также суперкислотные свойства, которые контролируются и варьируются в широких интервалах. Ионная природа этих веществ позволила открыть новые возможности их применения в электрохимии [27].

Если в 90-е годы, на заре бума научного интереса к ионным жидкостям, цены на эти вещества были заоблачно высоки, о возможности их промышленного применения не мечтали даже оптимисты, то сейчас уже есть промышленно выпускаемые образцы ионных жидкостей для многотоннажного производства [28-31].

В то же время, ионные жидкости – новый и далеко еще не полностью изученный класс соединений, поэтому некоторые из упомянутых достоинств могут быть преувеличены, и возможно, ионные жидкости не станут полноценной альтернативой традиционным растворителям в органических синтезах в процессах «зеленой» химии. Некоторые их недостатки уже известны, какие-то могут обнаружиться в процессе дальнейшего и использования.

1.3.2 Сверхкритические жидкости

Экстракция на протяжении нескольких тысячелетий остается одним из важнейших методов извлечения полезных продуктов из растительного сырья. Традиционно экстрагирование на фармацевтических предприятиях базируются на равновесных процессах массопереноса (твердое тело – жидкость / жидкость – твердое тело) и осуществляются путем перколяции или мацерации растительного сырья в батарее перколяторов либо настаивания в экстракторах. Промышленное применение этих методов в производстве лекарственных средств сопряжено с традиционным использованием проверенных столетиями и хорошо зарекомендовавших себя органических растворителей. Наиболее популярными органическими растворителями для экстракции являются петролейный эфир, гексан, дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан и т.д. Эти и многие другие растворители включены в список опасных и очень опасных для эксплуатации растворителей. В случае их применения качество экстрактов, и готовых ЛС необходимо определять с учетом наличия в них приведенных выше остаточных количеств токсичных растворителей.

Решением, позволившим значительно сократить применение органических растворителей для экстракции, явились технологии экстракции с использованием сверхкритических жидкостей иначе называемые сверхкритическими флюидами (СКФ) или, просто, флюидами.

Сверхкритический флюид, сверхкритическая жидкость - состояние вещества, при котором исчезает различие между жидкой и газовой фазой. Любое вещество, находящееся при температуре и давлении выше критической точки, является сверхкритической жидкостью. Физические свойства вещества в сверхкритическом состоянии принимают промежуточные значения между его свойствами в газовой и жидкой фазе [32].

Таблица 8 – Сравнительная характеристика физических свойств газа, сверхкритической жидкости, жидкости.

Показатель	Газ (н. у.)	Сверхкритическая жидкость	Жидкость
Плотность, кг/м ³	1	100 – 800	1000
Вязкость, сП	0,01	0,05 – 0,1	0,5 – 1,0
Диффузия, мм ² с ⁻¹	1 – 10	0,01 – 0,1	0,001

Так, СКФ обладает плотностью, более близкой к жидкости, чем к газу, низкой вязкостью и при отсутствии межфазных границ поверхностное натяжение также исчезает. Коэффициент диффузии СКФ имеет промежуточное между жидкостью и газом значение. Наиболее популярные СКФ приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Критические параметры различных растворителей [33, 34].

Растворитель	Молярная масса	Критическая температура, Т крит.	Критическое давление, Р крит.	Критическая плотность, ρ крит.
	г/моль	К	МПа (атм.)	г/см ³
Диоксид углерода (CO ₂)	44,01	303,9	7,38 (72,8)	0,468
Вода (H ₂ O)	18,015	647,096	22,064 (217,755)	0,322
Метан (CH ₄)	16,04	190,4	4,60 (45,4)	0,162
Этан (C ₂ H ₆)	30,07	305,3	4,87 (48,1)	0,203
Пропан (C ₃ H ₈)	44,09	369,8	4,25 (41,9)	0,217
Этилен (C ₂ H ₄)	28,05	282,4	5,04 (49,7)	0,215
Пропилен (C ₃ H ₆)	42,08	364,9	4,60 (45,4)	0,232
Метанол (CH ₃ OH)	32,04	512,6	8,09 (79,8)	0,272
Этанол (C ₂ H ₅ OH)	46,07	513,9	6,14 (60,6)	0,276
Ацетон (C ₃ H ₆ O)	58,08	508,1	4,70 (46,4)	0,278
Аммиак (NH ₃)	17,03	405,3	11,35 (115,7)	0,322
Ксенон (Xe)	131,29	289,5	5,84 (58,4)	1,110

Одно из наиболее удивительных и практически полезных свойств СКФ является способность к растворению веществ, которая может изменяться в

самом широком диапазоне в зависимости от температуры и давления СКФ. Так, может быть получена СКФ, по свойствам близкая либо к жидкости, либо к газу. Растворяющая способность флюида увеличивается с увеличением плотности. Поскольку плотность возрастает при увеличении давления, то меняя давление можно влиять на растворяющую способность флюида (при постоянной температуре). В случае с температурой зависимость свойств флюида несколько более сложная - при постоянной плотности растворяющая способность флюида также возрастает, однако вблизи критической точки незначительное увеличение температуры может привести к резкому падению плотности, и, соответственно, растворяющей способности [35]. В нормальном состоянии, вода является полярным растворителем. Она хорошо растворяет полярные, и не растворяет неполярные вещества. В сверхкритическом состоянии вода приобретает такие же экстрагирующие свойства, как популярный органический растворитель бензол, растворяя неполярные гидрофобные вещества. Сверхкритическая вода используется для уничтожения органических отходов, получения наночастиц, проведения химического синтеза. Вода имеет очень жесткие условия перехода в сверхкритическое состояние, что не применимо для экстракции термически не устойчивых лекарственных средств.

Диоксид углерода имеет относительно мягкие условия перехода в сверхкритическое состояние, высокие экстракционные свойства, низкую токсичность и низкую реакционную способность. Эти свойства сделали его самым популярным экстрагентом для выделения лекарственных веществ из растительного сырья [36].

Самым ярким примером многотоннажного применения углекислотной экстракции в промышленности является извлечение кофеина из кофе. Процесс углекислотной экстракции позволил пищевым компаниям расширить ассортимент продукции и, помимо классического кофе, предложить рынку еще два востребованных продукта: кофе без кофеина и кофеин.

Как видно из рисунка 2, все, приведенные на рисунке, классы органических соединений могут быть экстрагированы комбинацией сверхкритического диоксида углерода, воды и этилацетата или ацетона. которые относятся к зеленым растворителям.

Углеводы	Каротиноиды	Диглицириды	Моноглицериды	Стерины	Фосфолипиды	Токоферолы	Терпеноиды	Альдегиды, кетоны	Сложные эфиры	Флавоновые агликконы	Спирты	Аминокислоты	Органические кислоты	Углеводы	Алкалоиды	Дубильные вещества	Фенольные соединения	Гликозиды	Минеральные вещества	Полисахариды	Олигосахариды	Белки, пептиды	Пектины	
Бензин, нефрас, гексан																								
CO ₂ докритический																								
Фреоны																								
Ацетон																								
Этилацетат																								
Спирты																								
Водные спирты																								
Диметилсульфоксид																								
Вода																								
CO ₂ сверхкритический																								
CO ₂ сверхкритический с азеотропообразователем																								

Рис. 2 – Ряд полярности природных БАВ и экстракционные свойства растворителей по А. Улесову [36].

К несомненным достоинствам углекислотной экстракции относятся [36]:

- Является энергосберегающим технологическим процессом.
- Обладает высокими показателями массообменного процесса экстракции. Сверхкритический флюид принципиально лучше, чем классические растворители способен проникать в клетки растений и выделять из них необходимые вещества
- Высокая селективность выделения отдельных компонентов. Изменяя параметры давления и температуры сверхкритического флюида, или модифицируя его состав небольшими количествами органических растворителей определенной полярности, можно достичь селективной экстракции определенного компонента (группы компонентов) из растительного сырья.
- Простота регенерации экстрагента. Газ-экстрагент при понижении давления над экстрактом испаряется, а после при помощи компрессоров вновь сжимается до жидкого состояния.
- Высокая степень экстрагирования и высокое качество получаемого продукта.
- Отсутствие остаточных растворителей. При проведении классической экстракции органических растворителей (в случае получения густых либо сухих экстрактов) обязательным является удаление из экстракта растворителя, пределы содержания которого при производстве ЛС регулируются Фармакопеей.
- Диоксид углерода не горит; не поддерживает горения; не токсичен; не является взрывоопасным газом; в реакции с органическими веществами, как

правило, не вступает; в сверхкритическое состояние переходит в относительно мягких условиях.

- Технология экстрагирования лекарственного растительного сырья сверхкритическими газами и, в частности, сверхкритическим углерода диоксидом, является перспективным методом получения экстрактов БАВ принципиально нового качественного уровня. Данная технология позволяет рационально использовать растительное сырье и энергоресурсы, а экстракты, полученные с помощью этих методов, дают возможность расширить номенклатуру новых фитопрепаратов.

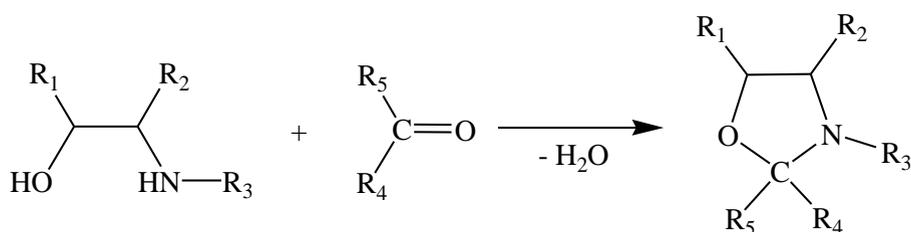
2 Органический синтез в условиях микроволновой активации

2.1 Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в условиях микроволнового облучения

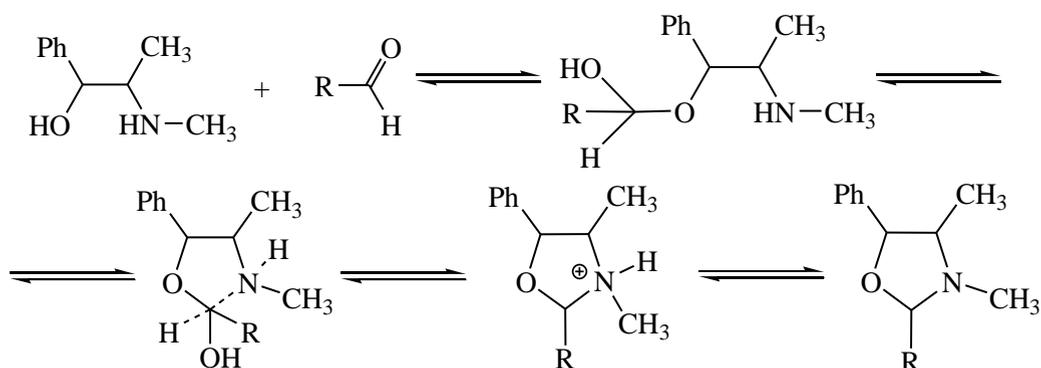
1,3-Оксазолидинами (тетрагидрооксазолами, циклическими аминаоацетальями) называются предельные пятичленные гетероциклические соединения, содержащие два гетероатома: азот и кислород, разделенные атомом углерода.

1,3-оксазолидины нашли широкое применение в производстве высокопрочных пластиков, регуляторов роста растений, в процессе синтеза противораковых препаратов «Taxol», «Taxotere», «Paclitaxel», для промышленного производства антибиотика «Фторфеникол» [37].

Наиболее распространенный метод синтеза 1,3-оксазолидинов – это конденсация альдегидов или кетонов с вицинальными аминспиртами.

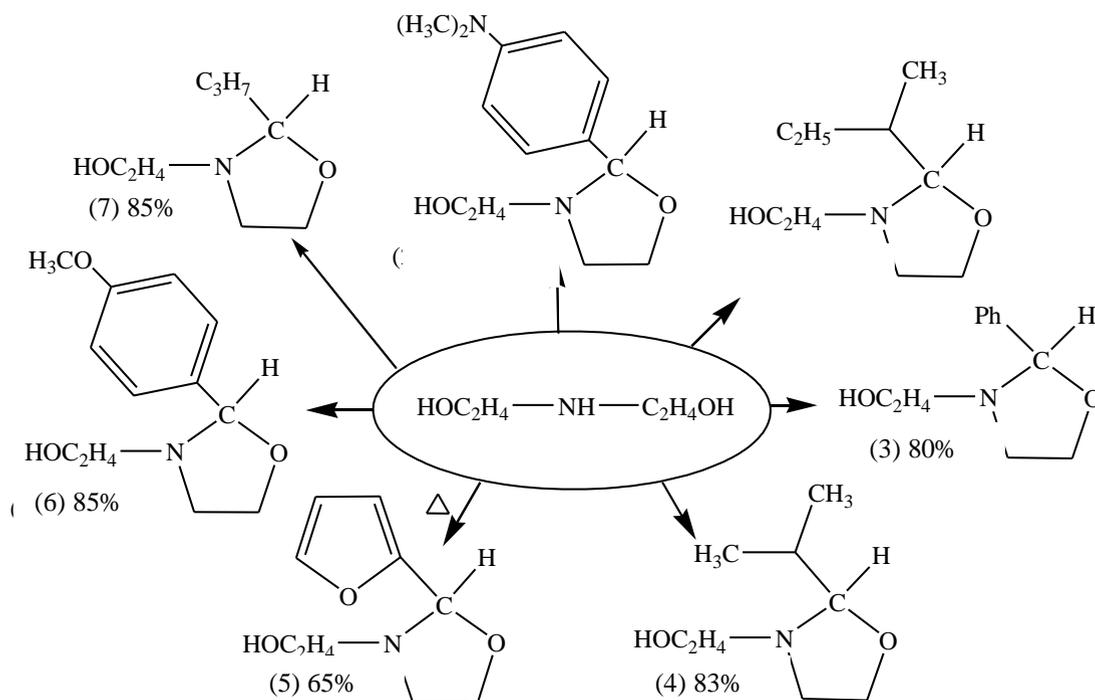


Механизм образования 1,3-оксазолидинов подробно изучен и описан в работе [38]. Считается, что ключевой стадией, приводящей к образованию цикла, является образование полуацетала, что приводит к активации гидроксильной группы и возможности ее внутримолекулярного нуклеофильного замещения действием электронной пары атома азота:



Конвекционные условия синтеза 1,3-оксазолидинов заключаются в длительном кипячении (4-18 ч) исходных веществ, в среде органического растворителя, с отделением выделяющейся в процессе синтеза воды [174-176]. Необходимо заметить, что, длительность процесса, необходимость в использовании растворителя, его приготовления, хранения, утилизации делают процесс синтеза 1,3-оксазолидинов экологически не безопасным и экономически затратным. Наибольшие значения выходов 1,3-оксазолидинов

(85-95 %) достигаются при применении ароматических [39] альдегидов и более скромные для алифатических альдегидов (65-85 %) [40].



Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в условиях микроволнового облучения протекает гораздо быстрее, чем в условиях конвекционного нагрева и продолжается от 3 до 30 минут при мощности облучения 100 Вт. Применение микроволновой активации позволили отказаться от использования растворителя.

«Зеленая химия» является очень молодой наукой, но критерии, предъявляемые ею к экологической безопасности химических процессов de-facto стали критериями пригодности технологии для промышленного внедрения во всех развитых странах мира. Последователями «GreenChemistry» постепенно вырабатываются новые как качественные, так и количественные методы оценки экологичности проводимого процесса, с ними можно подробно ознакомиться в работе [41].

Одним из наиболее информативных показателей является «Массовая производительность» (MP) - он рассчитывается как соотношение массы полезного продукта реакции к массе всех компонентов, использованных в синтезе (включая, катализатор, растворитель, дополнительные реагенты). Исходные данные для расчетов массовой производительности на примере 2-изопропил-3-(N-этан-2-ол)-1,3-оксазолидина (1.4) мы приводим в таблице 10.

На основе приведенных данных массовая производительность рассчитывается согласно формуле $MP = M1 / (M2 + M3 + M4)$.

Как следует из вычислений, значения массовой производительности для классических условий и при микроволновом облучении составляют 0,056 и 0,529 соответственно, т.е. в условиях микроволновой активации массовая производительность процесса в приблизительно в 10 раз выше, чем при обычном методе синтеза.

Таблица 10 – Сравнение массовой производительности 2-изопропил-3-(N-этан-2-ол)-1,3-оксазолидина в классических и в условиях микроволнового облучения.

Параметр	Синтез в классических условиях	Синтез в условиях микроволнового облучения
1	2	3
Масса продукта реакции (M1)	6,201	7,91
Масса диэтаноламина (M2)	6,3	6,3
Масса изомаляного альдегида (M3)	4,32	8,64
Масса растворителя (M4)	100	0

На рисунке 3 приведена диаграмма сравнения хронометрических затрат на примере синтеза 2-изопропил-3-(N-этан-2-ол)-1,3-оксазолидина (4) в условиях конвекционного нагрева и микроволнового облучения. Из графика следует, что проведение реакции в классических условиях требует четыре полных рабочих дня, в то время как в условиях микроволнового облучения производственный цикл можно завершить за неполный один [42].

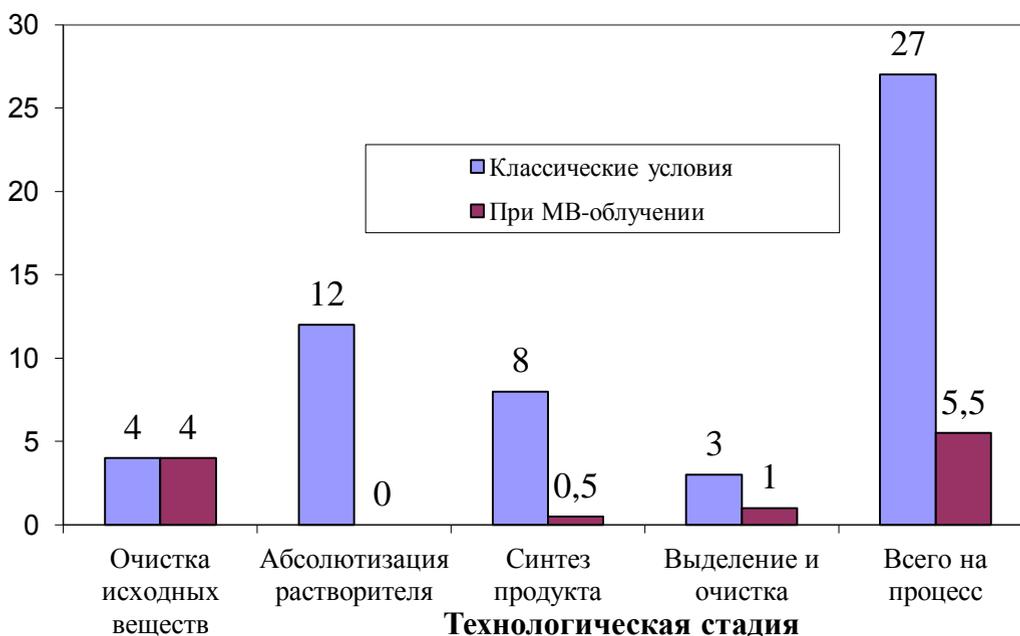


Рисунок 3 – Хронометрические затраты на синтез 2-изопропил-3-(N-этан-2-ол)-1,3-оксазолидина (4) в классических условиях и условиях микроволнового облучения.

На рисунках 4 и 5 приведены ИК и ¹H-ЯМР спектры соединения 2-фенил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (3) и 2-изопропил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (4) соответственно.

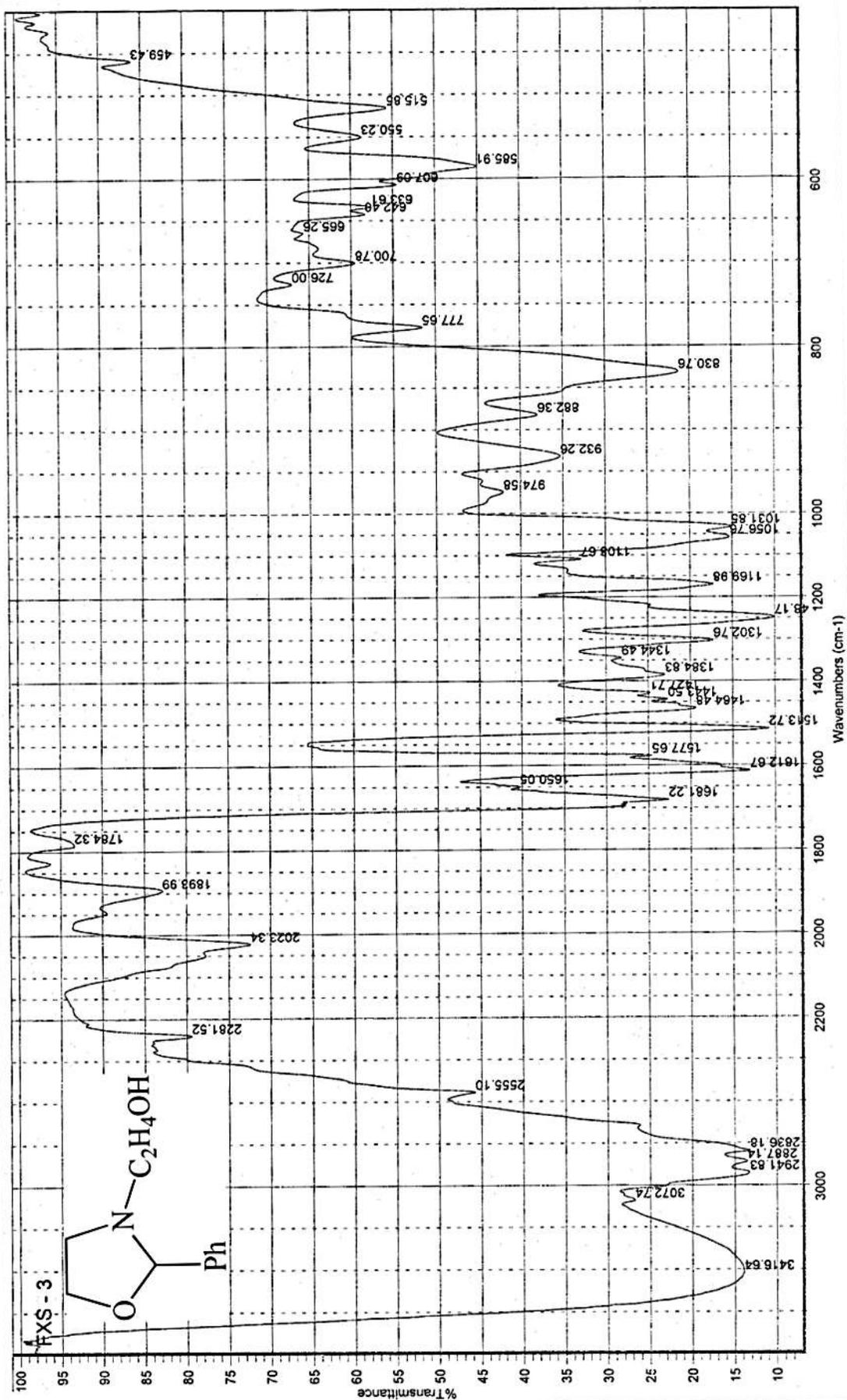
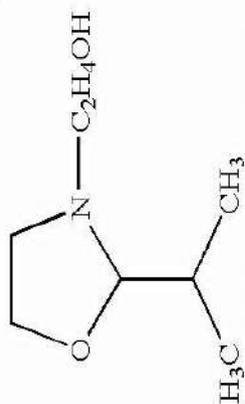


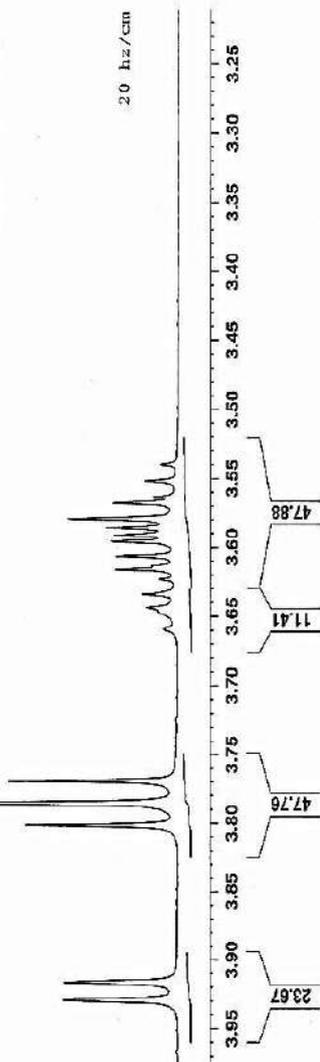
Рисунок 4 – ИК – спектр соединения 2-фенил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (3) [42].



1; CDCl₃

0.914
0.897
0.881
0.864

3.929
3.916
3.801
3.785
3.759
3.616
3.606
3.595
3.591
3.586
3.579
3.567
3.167
3.141
2.781
2.664
2.647
2.622
2.533
2.123



NAME 1 Emi-1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20080428
Time 12.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 64
DS 2
SWH 8223.685 Hz
FIDRES 0.125483 Hz
AQ 3.9846387 sec
RG 203
DW 60.800 use
DE 6.50 use
TE 295.1 K
D1 5.0000000 sec
TD0 11111

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.80 use
PL1 -1.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
SI 32768
SF 400.1300131 MHz
WDW HC
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

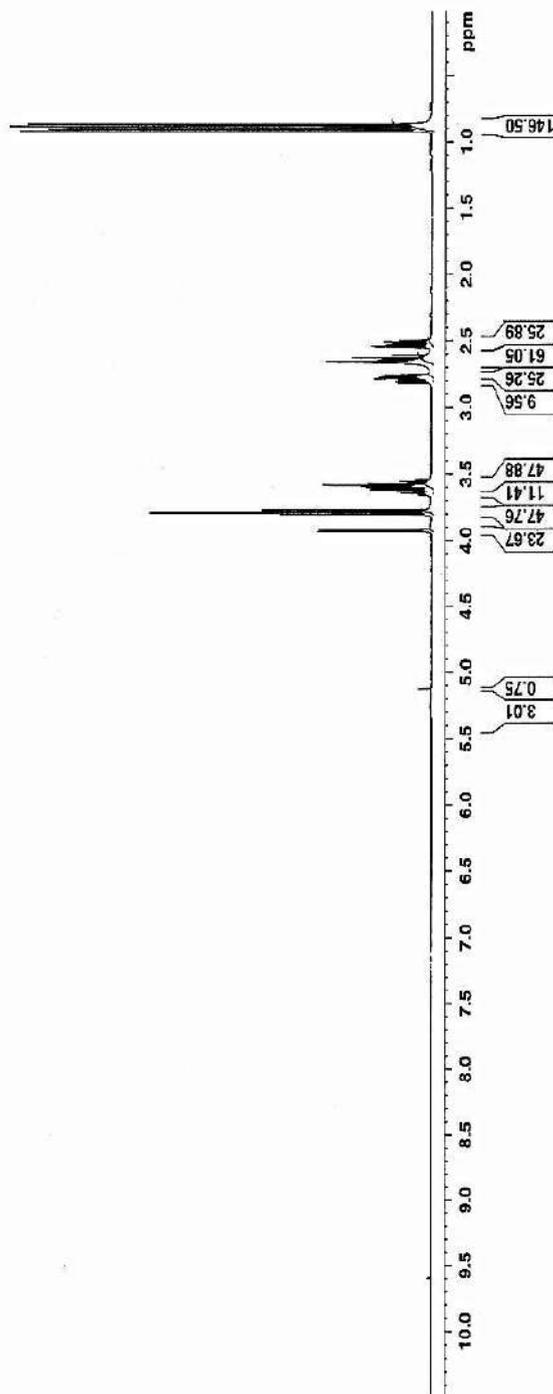
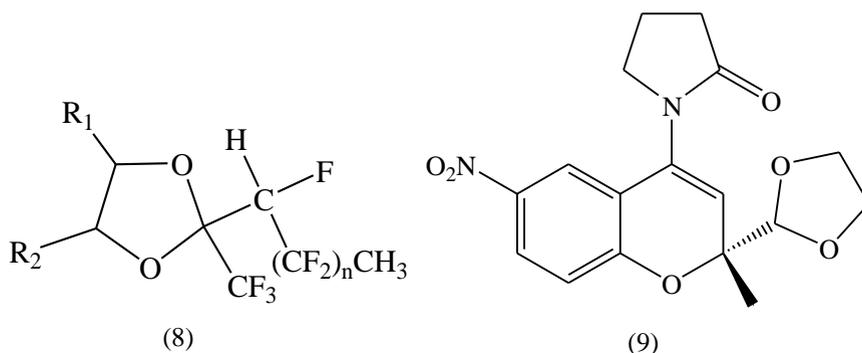


Рисунок 5 – ЯМР-¹H – спектр соединения 2-изопропил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (4) [42].

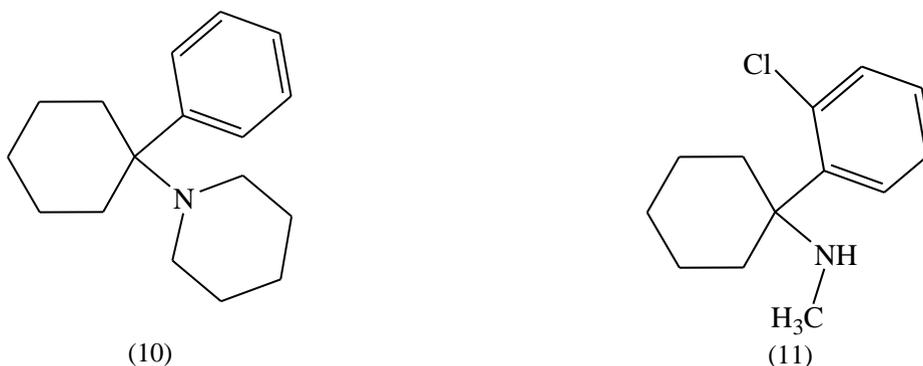
2.2 Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов в условиях микроволнового облучения

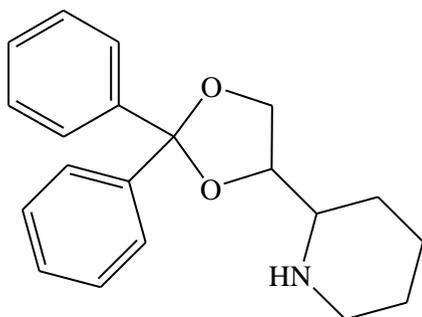
1,3-Диоксоланами (циклическими ацетальями) называются предельные пятичленные гетероциклические соединения, содержащие два атома кислорода, разделенные атомом углерода.

Производные 1,3-диоксолана хорошо изучены, а многие из них проводятся в промышленных масштабах. Они, по прежнему, привлекают внимание исследователей как потенциальные носители практически полезных свойств и активно используются в медицине, сельском хозяйстве, полимерной, лакокрасочной промышленности и других областях науки и техники. Например, достаточно простые по своему строению, фторпроизводные 1,3-диоксоланов (8) успешно применяются в фармакологии в качестве анестезирующих и седативных средств [43]. Исследования Канадских ученых показали, что соединения гораздо более сложного строения (9) проявили активность, схожую с аминозином [44].

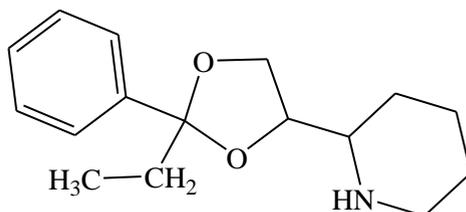


Еще более широкое применение в медицине, в качестве анестетиков и седативных препаратов нашли структурные аналоги «Фенциклидина» (10) и «Кетамина» (11) такие как «Dexodrol» (12) и «Etoxadrol» (13) [45]. Как видно из схемы, структурная аналогия очевидна.



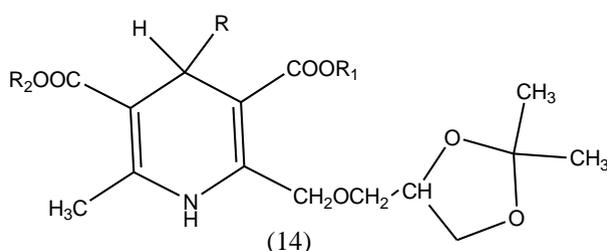


(12)



(13)

Исследователями [46] было проведено изучение корреляции «структура-активность» на примере введения диоксоланового фрагмента в структуру 1,4-дигидропиридинов, что привело к получению высокоэффективных блокаторов кальциевых каналов, обладающих выраженным антиишемическим и антигипертензивным эффектом.

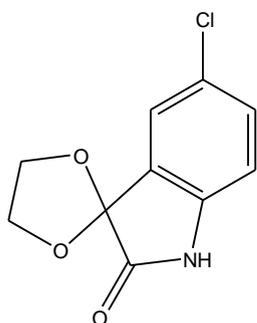


(14)

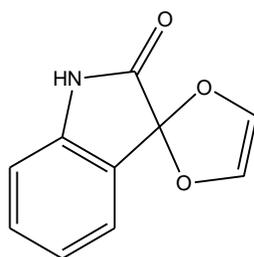


Биологическая активность гетероциклических структур, обладающих антигипертензивным действием, содержащих в своей структуре диоксолановый фрагмент активно изучается, что отражено в соответствующей литературе [47].

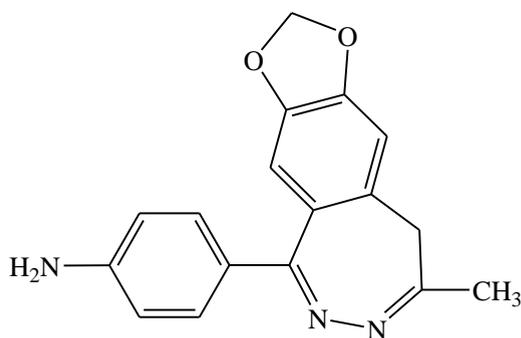
Несмотря на то, что 1,3-диоксоланы активно изучаются более 100 лет, они по-прежнему являются благодарной почвой для исследования и не перестают удивлять исследователей. Так в настоящее время, разными группами исследователей, в ряду соединений, содержащих диоксолановый фрагмент, обнаружены соединения, обладающие выраженным противосудорожным эффектом [48- 50].



(15)



(16)

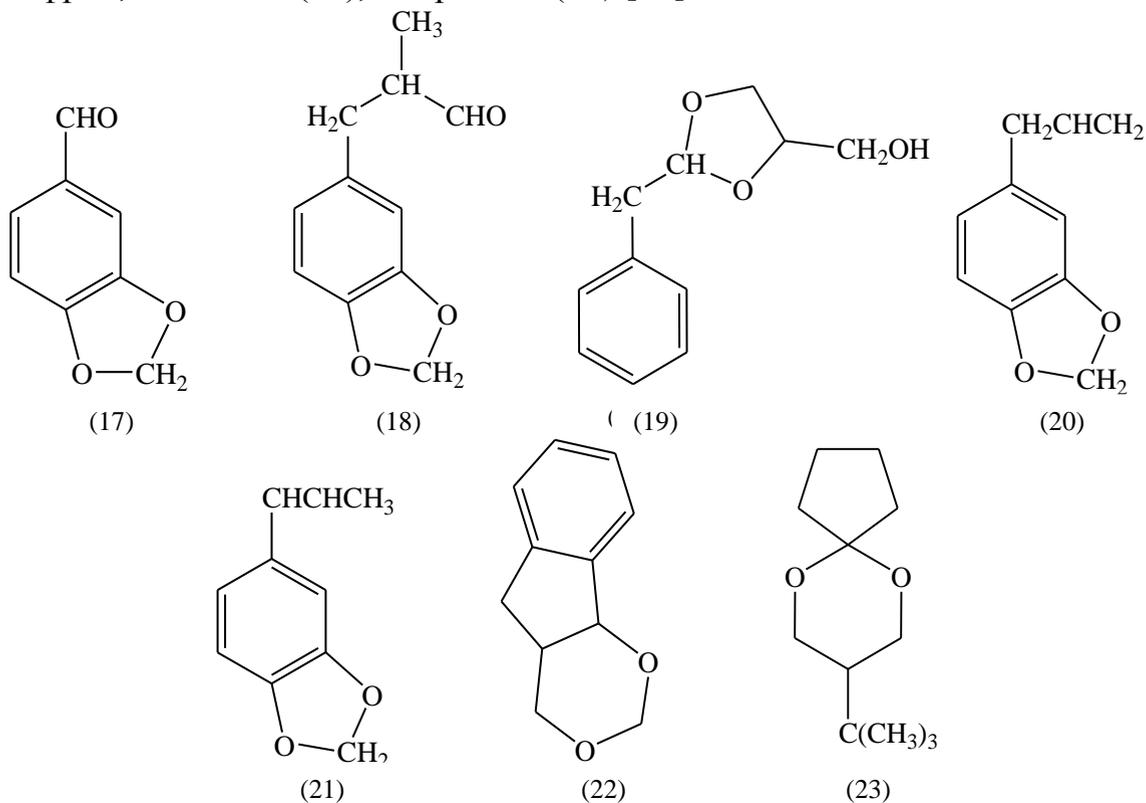


(17)

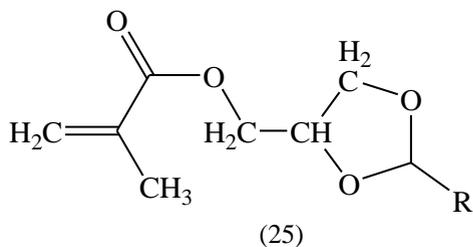
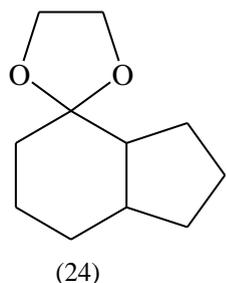
Новый способ применения ранее известных 1,3-диоксоланов [51] был разработан в американской компании «Macrochem Corporation».

Разработчиками было предложено использование 1,3-диоксоланов для транспорта через кожу человека антибиотиков группы макролидов имеющих молекулярный вес от 500 до 1200 дальтон. Для транспорта макролидов ими были предложены 1,3-диоксоланы, синтезируемые на основе этиленгликоля, глицерина и некоторых других гликолей и карбонильных соединений C1-C40 различного строения. Как показали исследования авторов, 1,3-диоксоланы, синтезированные на основе доступных гликолей, в том числе и глицерина, и высших алифатических альдегидов, активно способствуют проникновению через кожу многих лекарственных препаратов.

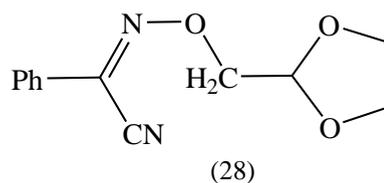
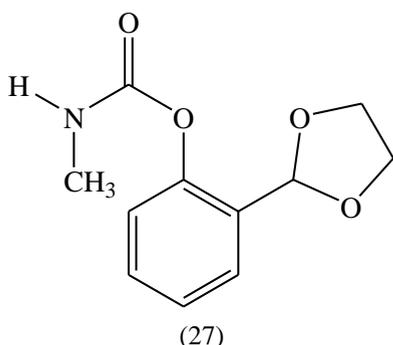
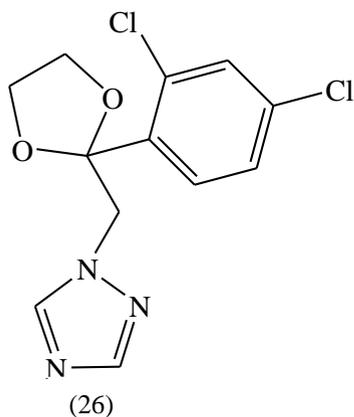
Широкое применение 1,3-диоксоланы нашли в парфюмерной промышленности благодаря тонкому, пикантному аромату [52]. Несмотря на то, что многие из применяемых препаратов давно известны, они до сих пор не потеряли своего практического значения. К ним относятся гелиотропин (17), пиональ (18), глицеринацеталь фенолацетальдегида (19), сафрол (20), изосафрол, индоксан (21), кипреналь (22) [53].



Как следует из обзора патентной литературы, в настоящее время парфюмерная промышленность активно развивается в двух направлениях: создание композиций на основе известных веществ [54, 55] и созданию новых душистых веществ, носителей оттенков тех или иных запахов. В частности, разрабатываются новые вещества, содержащие в своей структуре 1,3-диоксолановый фрагмент, как это показано на схеме:



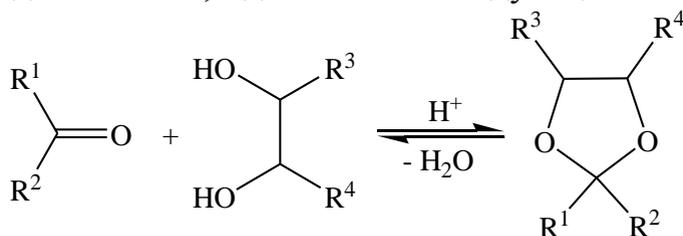
1,3-Диоксолановый центр является структурной единицей многих применяемых в сельском хозяйстве полезных веществ, таких как гербициды, фунгициды, инсектициды, регуляторы роста растений. Они описаны в соответствующей литературе, а с наиболее современными из них можно ознакомиться на сайте организации «Compendium of Pesticide Common Names Index of IUPAC Systematic Names» [54]. Строение наиболее современных диоксолансодержащих рострегуляторов таких как фунгицид «Azosconazole» (26), инсектицид «Dioxocarb» (27) и «Oxobetrinil» (28) гербицид приведены ниже:



Производные 1,3-диоксолана применяются в качестве пластификаторов в полимерной промышленности, в роли растворителей - в лакокрасочной и целлюлозно-бумажной. Они используются, как и ингибиторы коррозии, как термостойкие и незамерзающие жидкости [56].

В лабораторном органическом синтезе к получению 1,3-диоксоланов прибегают при необходимости защиты карбонильной группы или смежных гидроксильных групп [57].

Основным методом получения 1,3-диоксоланов остается реакция карбонильных соединений с 1,2-диолами по следующей схеме.

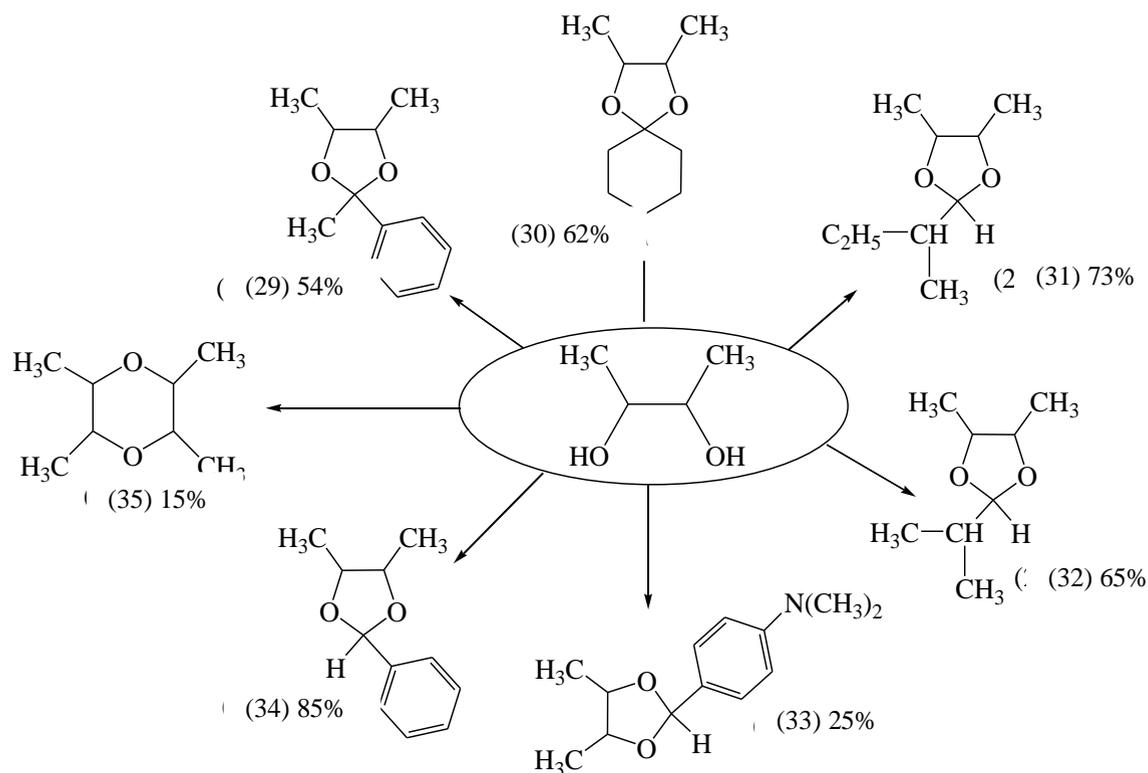


Реакция является обратимой, обычно проводится в среде инертного растворителя (бензол, толуол) и протекает в присутствии кислотных катализаторов. Хорошие выходы 1,3-диоксоланов получают в присутствии

щавелевой кислоты, бензол- или толуолсульфокислот, HClO_4 , ZnCl_2 , BF_3 , SnCl_4 [58]. Например, в работе [59] описывается пятичасовой синтез 1,3-диоксоланов в присутствии катионообменной смолы КУ-2 (^+H -форма).

К основным недостаткам описанных методов синтеза 1,3-диоксоланов можно отнести: длительность проведения реакции (5-9 часов), необходимость в использовании катализаторов, применение растворителя и связанная с этим необходимость его приготовления, хранения, утилизации. Все это делает процесс синтеза экологически небезопасным и экономически затратным.

Синтез 1,3-диоксоланов является промышленно востребованным процессом, обладающий двумя недостатками: длительностью протекания реакции и необходимостью в применении растворителя. В целях изучения возможности интенсификации процесса синтеза 1,3-диоксоланов авторами [60, 61] была изучена конденсация бутандиола-2,3 с различными альдегидами и кетонами под воздействием микроволнового излучения по следующей схеме:



В ходе подбора оптимальных условий проводилось варьирование времени облучения в диапазоне от 30 сек до 60 мин и мощности излучения от 70 до 800 Вт. В качестве катализатора использовалась пара-толуолсульфокислота.

Найдено, что оптимальное время облучения микроволнами составляет 5-15 минут для альдегидов и 40-60 минут для кетонов при мощности излучения 70 Вт. Увеличение мощности не желательно, так как это приводит не столько к увеличению интенсивности процесса, сколько к образованию продуктов осмоления и снижению выхода желаемого продукта.



Рисунок 6 – Анализ затрат времени на синтез диоксоланов в классических условиях и в условиях микроволнового облучения.

Как следует из диаграммы, по классической методике большая часть времени затрачивается на абсолютизацию растворителя и синтез продукта. На эти операции расходуется не только время, но и материальные и трудовые ресурсы. В описанном методе стадия подготовки растворителя отсутствует, а стадия синтеза продукта сокращена до 1 часа (в случае кетонов). Стадия выделения и очистки продукта также сокращена за счет отсутствия необходимости в отгоне растворителя из реакционной среды, его очистки и регенерации.

Таким образом, можно сделать вывод об очевидном преимуществе проведения синтезов 2-замещенных-1,3-диоксоланов в условиях МВА, что связано с уменьшением времени производственного цикла в 5-6 раз, отказом от использования растворителя. Это делает предложенный метод более экологичным и полностью соответствующим концепции «Зеленая химия» [2].

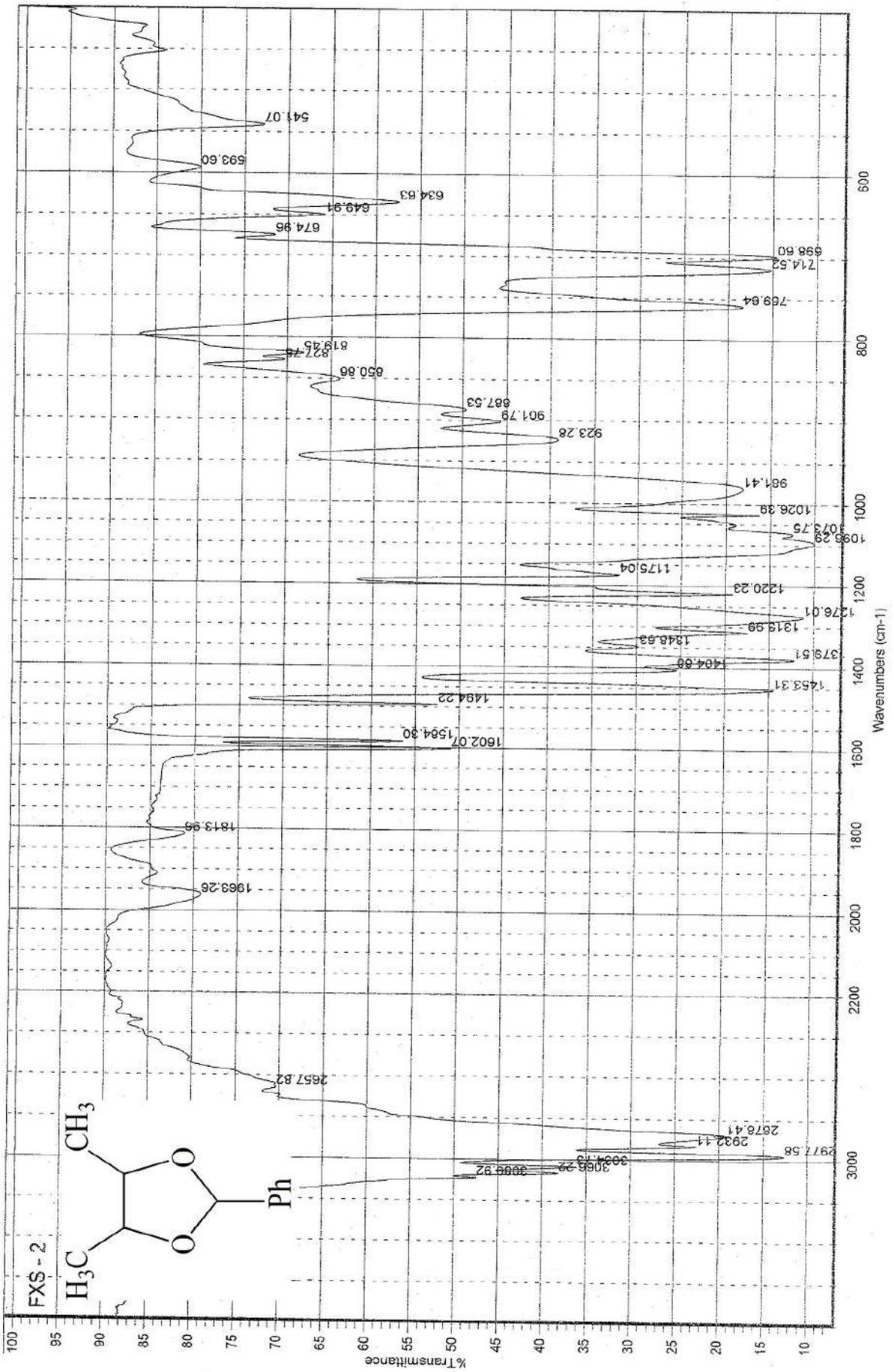
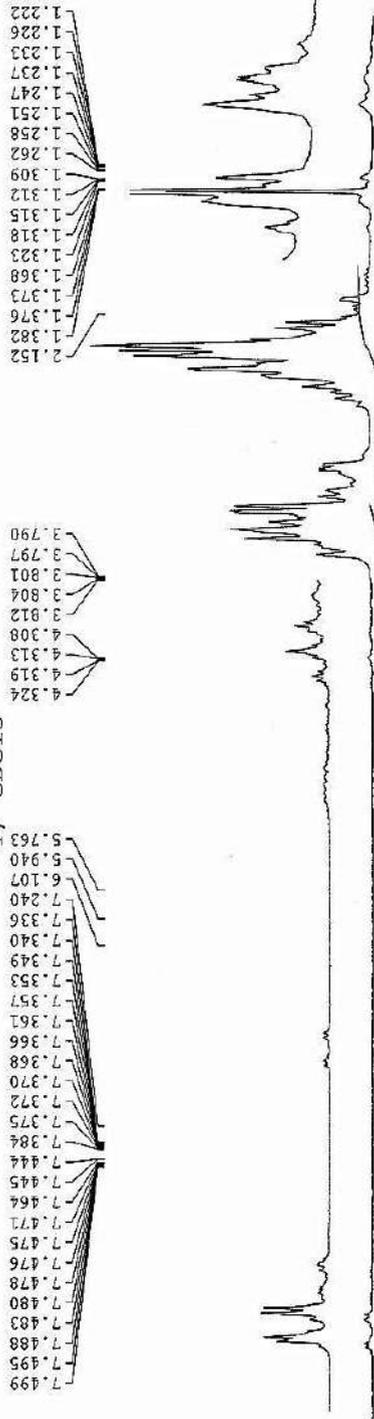
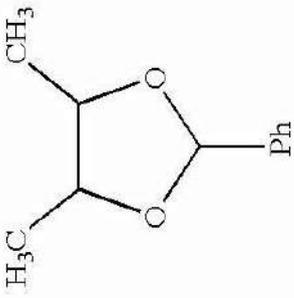


Рисунок 7 – ИК – спектр соединения 2-фенил-4,5-диметил-1,3-диоксолана (34) [42].

4; CDCl₃



NAME	15ml-4
EXPNO	1
PROCNO	1
Date_	20080428
Time	13.41
INSTRUM	SPCT
PROBHD	5 mm QNP 1H/13
FULLPRG	ZG30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	64
DS	2
SWH	8223.685 H
FIDRES	0.125483 H
AQ	3.984537 S
RG	203
DW	60.800 u
DE	6.50 u
TE	295.7 K
D1	5.0000000 S
TD0	11111

===== CHANNEL f1 =====	NUCL	IN
	13.80 u	13.80 u
	-1.00 d	-1.00 d
	400.1324710 M	400.1324710 M
	32768	32768
	400.1300731 M	400.1300731 M
	0	0
	0.00 H	0.00 H
	0	0
	1.00	1.00

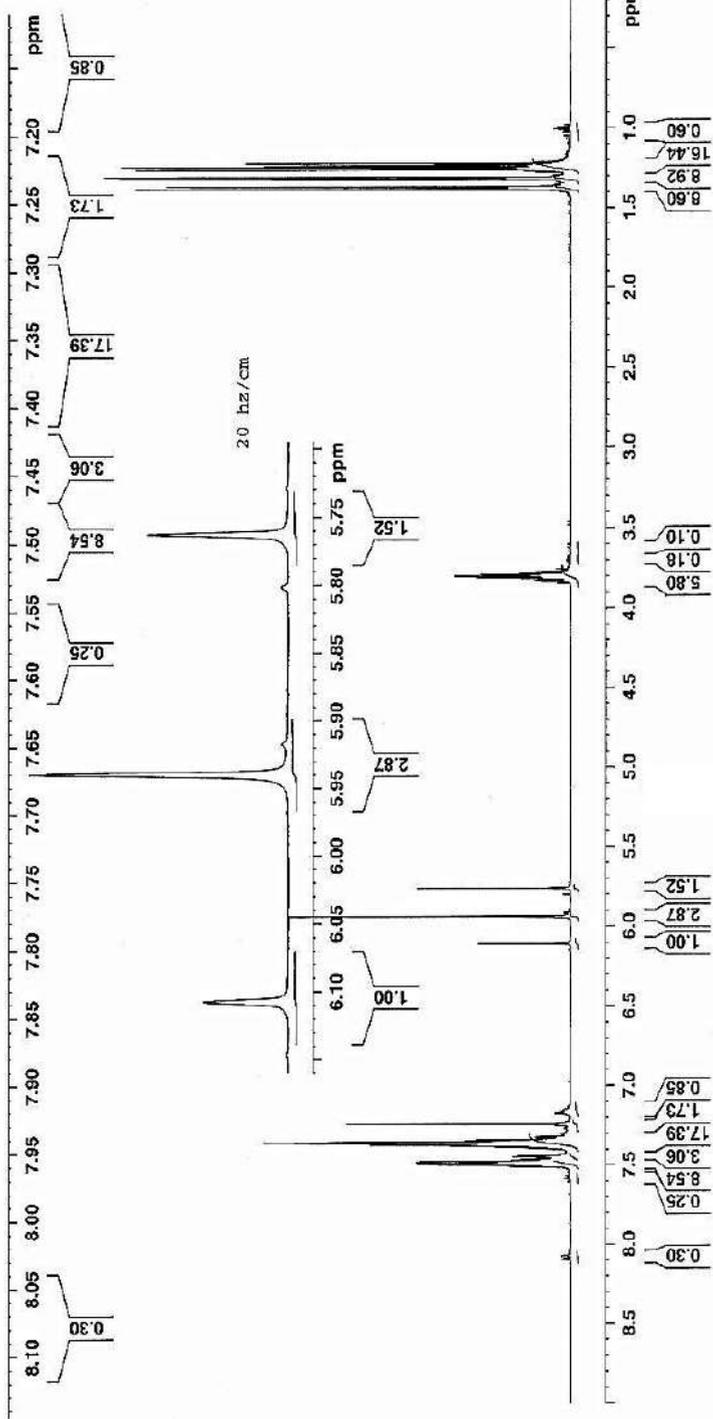
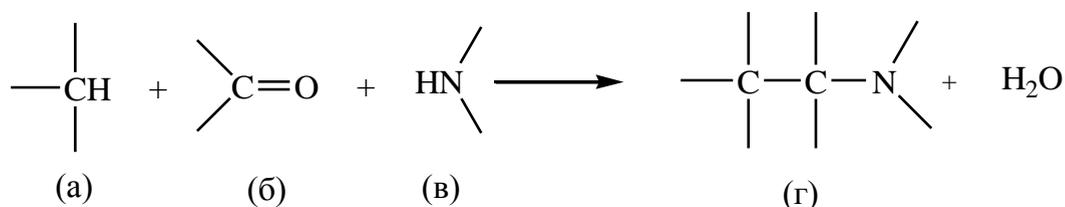


Рисунок 8— ЯМР-¹H— спектр соединения 2-фенил-1,3-диоксолана (34) [42].

2.3 Проведение реакции Манниха в условиях микроволновой активации

Реакция Манниха – была открыта немецким химиком Карлом Маннихом (1877–1947) в 1917 г. Реакция Манниха является классическим процессом для получения β-аминокетонов. Область ее применения столь широка, а продукты могут быть столь разнообразными интермедиатами, что она безусловно является одним из прекраснейших инструментов для комбинаторных методов синтеза.

В общем виде реакция Манниха записывается следующим образом:



Как видно из обобщенной схемы в реакции Манниха участвуют три компонента: субстрат (а) – соединение, подвергаемое аминотетилированию, карбонильная компонента (б) и аминная компонента (в). В результате реакции Манниха образуется продукт аминотетилирования (г) называемый основание Манниха, а также выделяется молекула воды.

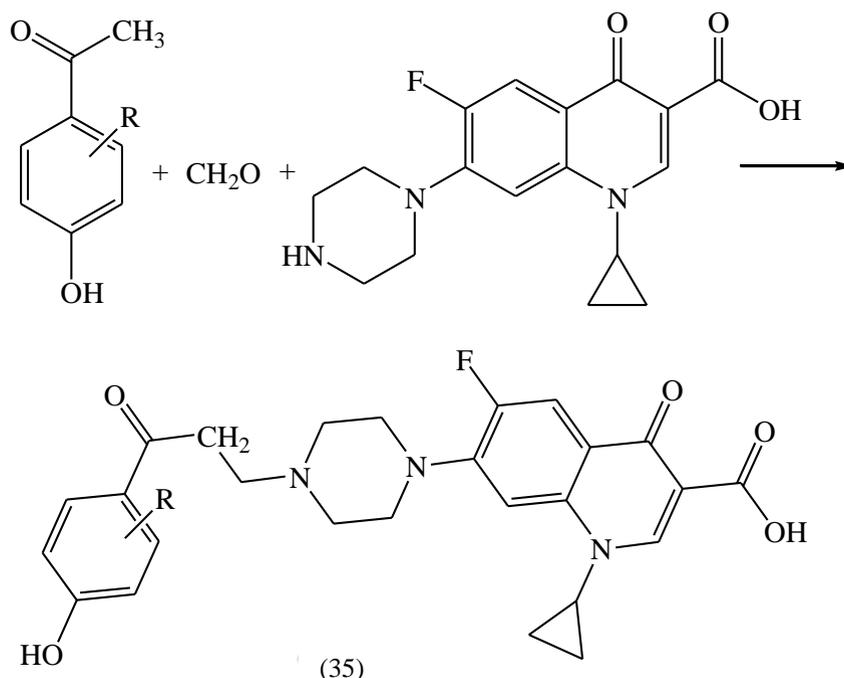
Субстратом в реакции Манниха может быть большой класс органических соединений: кетоны, имеющие, по крайней мере, один α-водородный атом, фенолы, содержащие не более одного заместителя в *орто*-положении, терминальные алкины, нитроалканы, гетероциклические соединения (например, индол) и ряд других. Необходимым условием участия таких соединений в качестве субстрата в реакции Манниха является наличие α-водородного атома по отношению к активирующей функциональной группе.

Обычно карбонильным компонентом является простейший альдегид – формальдегид, хотя могут применяться и другие альдегиды как алифатического, так и ароматического ряда, а также кетоны. Аминная компонента традиционно представлена вторичными аминами, хотя в случае синтеза циклических соединений можно использовать первичные амины и даже аммиак.

Несмотря на то, что реакция Манниха хорошо изучена, она активно применяется в синтезе новых практически-полезных соединений, а методы ее проведения постоянно улучшаются. Обзор публикаций за 1999-2009 годы показал, что реакция Манниха используется в синтезе лекарственных препаратов, горюче-смазочных материалов, присадок для топлива, в полимерной промышленности.

Индийскими учеными была изучена возможность создания антибиотиков нового поколения на основе хорошо изученных

фторхинолонов, в частности «Ципрофлоксацина». Реакция последнего с замещенными пара-гидроксиацетофенонами привела к получению веществ, обладающих выраженной антибактериальной активностью (35) [62].



Противовоспалительные препараты были получены аминотилированием 2-гидрокси-5-метилацетофенона параформом и некоторыми вторичными аминами в изопропанолу [63-66].

Проведение органических реакций в водной среде является актуальным направлением современной органической химии. Особенности аминотилирования ацетофенона и циклогексанона в воде ароматическими аминами и карбонильными соединениями различного строения было изучено в работе [67]. Найденный авторами катализатор, трифталат висмута, позволил провести указанную реакцию с выходом от 67 до 94%. Длительность процесса составляла от 4 до 12 часов.

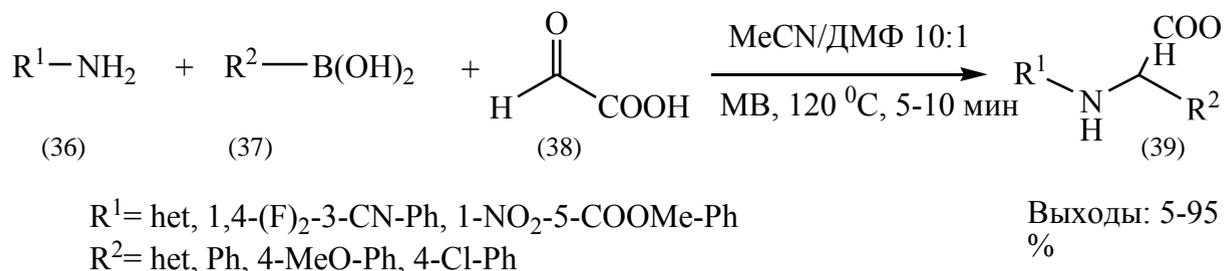
С целью поиска биологически-активных и модификации лекарственных соединений разными авторами в условиях конвекционного нагрева была проведена серия реакций с участием ацетофенона и его производных [68-70].

За последние 5 лет в высокорейтинговых журналах опубликовано применение реакции Манниха для синтеза антимикробных средств на основе производных бензотиазола [71], триазола [72] и изатина [73], ингибиторов ферментов на основе фталальдегида и первичных аминов [74], психотропных препаратов на основе 1,2-дегидроизохинолинов [75]. Описано применение реакции Манниха для модификации имидазолов, бензотриаолов и многих других классов органических соединений.

Так, авторами [76] были изучены термальные эффекты микроволнового облучения в ряде реакция Манниха, катализируемых (S)-пролином. В классических условиях при нагревании на водяной бане реакция протекает в течение 23 ч при температуре 45-50 °С. Установлено, что проведение реакции

в условиях МВ-излучения сокращает реакционное время до 3-4 ч, повышая выходы до 83-86 %.

В работе [77] проведена реакция Петасиса (борная реакция Манниха) между тремя компонентами: амином (36), борной кислотой (37) и глиоксильным альдегидом (38).



В результате исследований показано, что в условиях МВ-облучения продукты аминотетилирования N-арил- α -аминокислоты (39) получают в течение 5-10 мин с выходами 5-95 % в зависимости от природы радикалов R^1 и R^2 . В этих и других работах [78-86] авторы подчеркивают следующие преимущества микроволнового облучения - равномерность прогрева реакционной массы по всему объему; безынерционность нагрева, высокую динамичность регулирования температуры; отсутствие теплоносителя; возможность мгновенного прекращения подачи энергии в случае необходимости и т.д. Все это позволяет сделать вывод о больших перспективах применения микроволнового синтеза в органической химии.

Область практического применения реакции Манниха поражает воображение. Современные варианты проведения реакции Манниха отличаются широтой условий проведения синтеза с одной стороны, и возможностью контроля образующегося продукта с другой. Это означает, что экспериментально могут быть созданы условия для полного регио- и стерео селективного контроля реакции. Однако, при всем совершенстве и многообразии классических методов проведения указанных реакций они имеют два недостатка: длительность протекания процесса (от 0,5 до 12 ч) и необходимость в использовании растворителя.

Реакция С-Н аминотетилирования по Манниху в условиях МВ-облучения

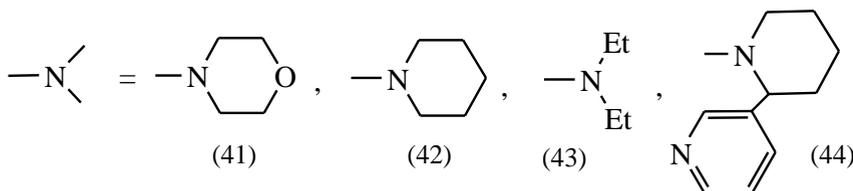
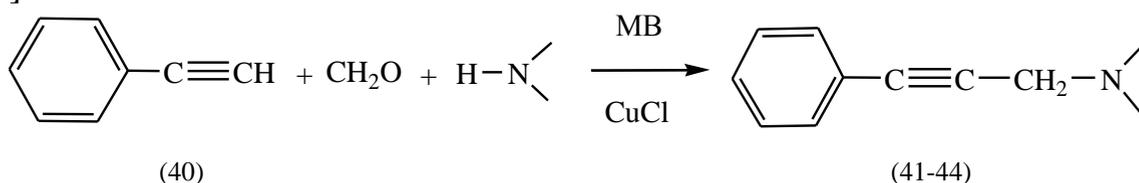
Не смотря на то, что молекула фенилацетилена обладает выраженной С-Н кислотностью, в реакции аминотетилирования, реакционная способность фенилацетилена в условиях микроволнового облучения не изучалась.

Авторами [87] изучалась реакция аминотетилирования фенилацетилена в классических условиях при применении термического нагрева. Ими была предложена методика аминотетилирования фенилацетилена в диоксане параформом и простейшими вторичными аминами (морфолин, пиперидин, диэтиламин). Этот метод имеет существенные недостатки: во-первых, время

протекания реакции, которая завершается за 40 ч, во-вторых, реакцию проводят в среде растворителя – диоксана. Современные тенденции в разработке новых путей синтеза практически полезных веществ, в частности заключаются в снижении или полном отказе от использования растворителя. Отказ от применения растворителя приводит к сокращению не производственных затрат таких как: транспортировка, очистка, хранение регенерация растворителя. Отсутствие растворителя в принципе исключает возможность его разлива, взрыва, воспламенения. В работе [88] предлагается проведение данной реакции в среде без растворителя нагреванием на водяной бане. Описанный способ позволил сократить время реакции до 6 ч.

Перечисленные причины являлись основанием разработки нового более экологически чистого и экономически рентабельного способа проведения реакции аминотилирования фенилацетилена, например, с помощью активирующего действия микроволнового облучения.

Изучение особенностей и поиск оптимальных условий протекания реакции С-Н аминотилирования фенилацетилена вторичными аминами и параформом в условиях МВ-облучения проводилось по следующей схеме [89, 90]:



В ходе эксперимента установлено, что микроволновым облучением реакционной смеси, состоящей из фенилацетилена, параформа и соответствующего амина при мощности исходящего облучения 350 Вт в течение 3-5 мин удастся синтезировать целевые продукты (41-44). Реакция была проведена в отсутствие растворителя. При проведении реакции, при мощности облучения 90 и 150 Вт, интенсивность процесса уменьшается в 3-4 раза и составляет 12-20 мин.

Сравнение результатов микроволнового и конвекционного способов активации этих реакций показывает, что применение МВ-облучения приводит к многократному (72-120 раз) сокращению времени реакции, однако увеличение выходов целевых продуктов в случае применения МВО не обнаружено. Данное наблюдение позволяет предположить, что решающая роль в ускорении химической реакции принадлежит термическим эффектам. Реакция протекает по классическому механизму. Таким образом, можно отметить, что разработанный метод синтеза может являться основой для его применения в параллельном синтезе библиотек оснований Манниха.

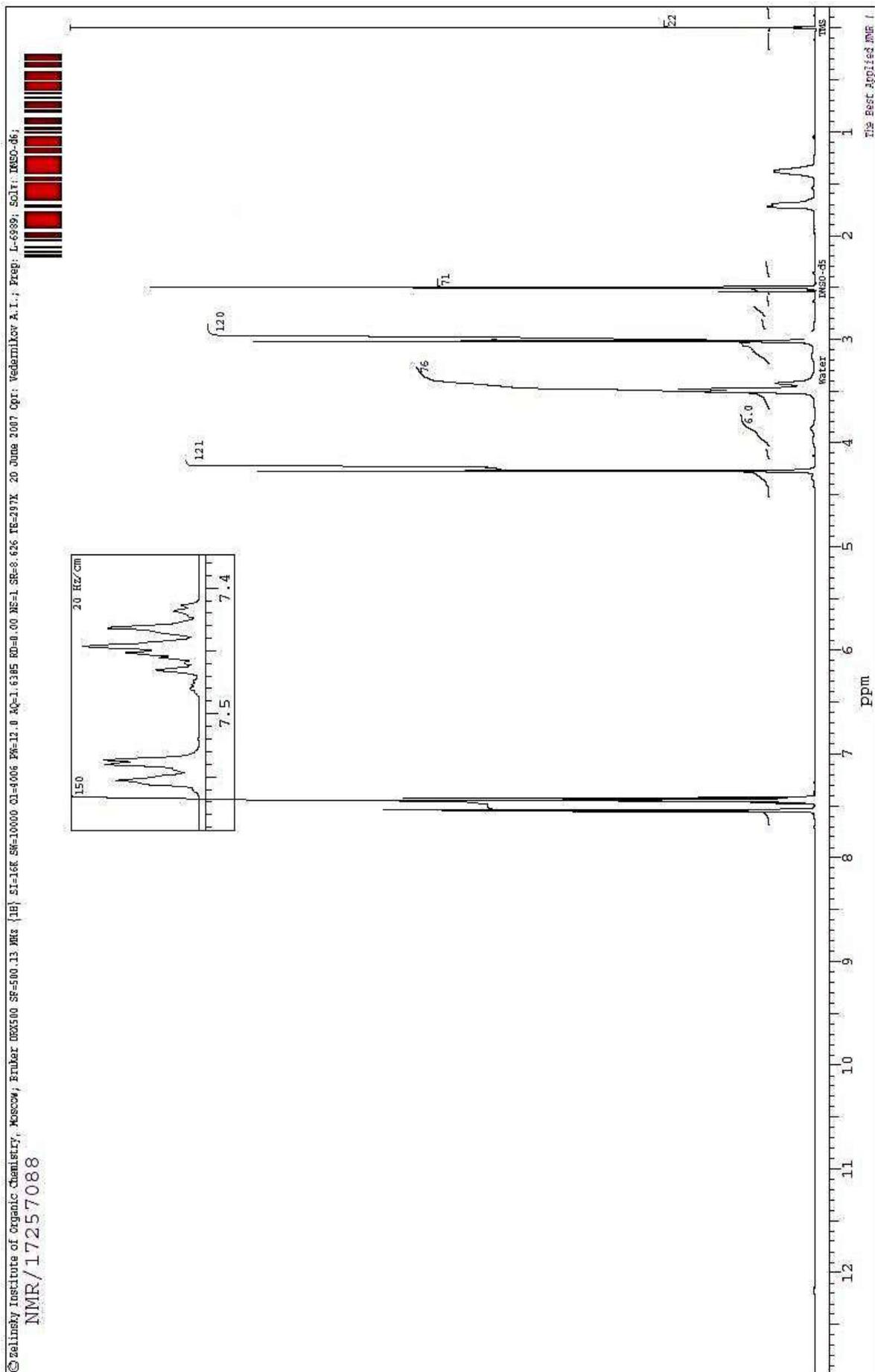


Рисунок 9 – Спектр ЯМР-¹H 1-морфолино-3-фенил-2-пропина гидрохлорид (41) [42].

На рисунке 10 представлена диаграмма анализа затрат времени на аминометилирование фенилацетилена альдегидами и вторичными аминами в классических условиях и в условиях МВ-облучения. Диаграмма наглядно демонстрирует преимущество нового метода проведения реакции аминометилирования по Манниху.

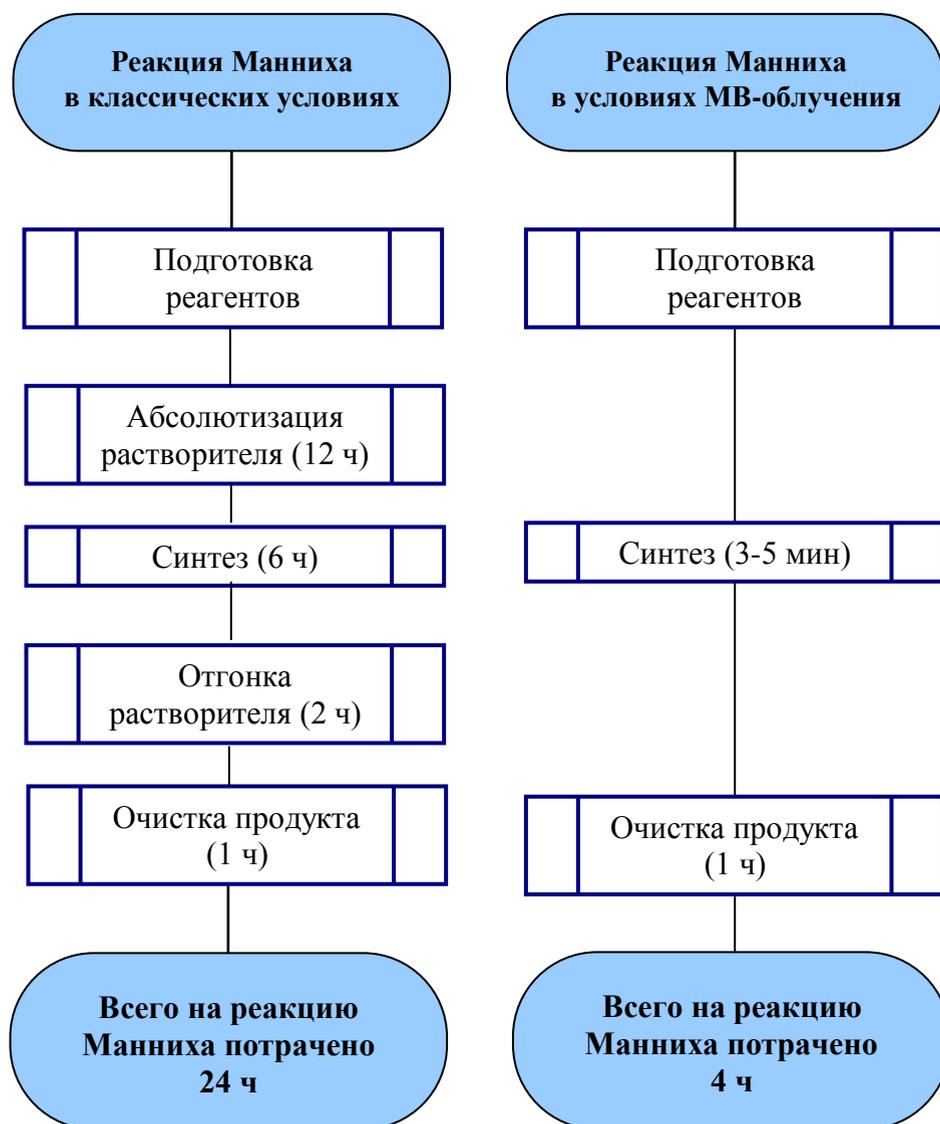


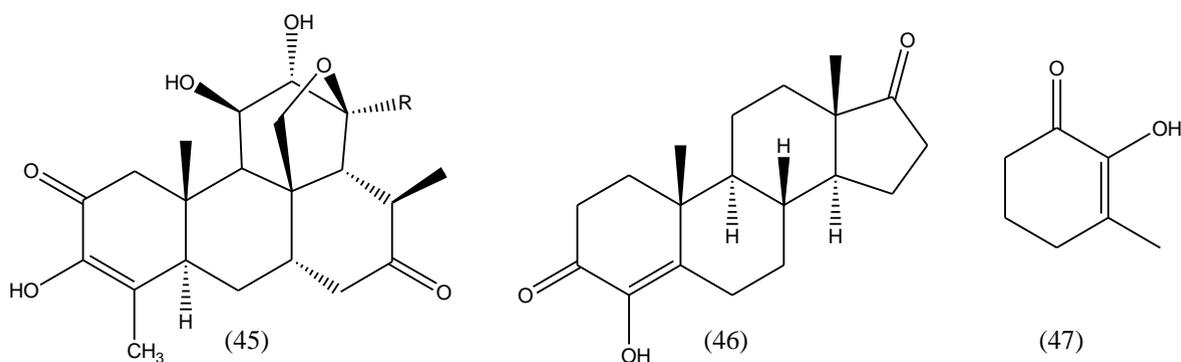
Рисунок 10 - Диаграмма анализа времени реакции аминометилирования фенилацетилена в классических условиях и в условиях МВ-облучения [42].

Как следует из диаграммы, по классической методике большая часть времени затрачивается на абсолютизацию растворителя и синтез продукта. На эти операции расходуется не только время, но и материальные и трудовые ресурсы. В предложенном нами методе стадия подготовки растворителя отсутствует, а стадия синтеза продукта сокращена до 3-5 мин. Стадия выделения и очистки продукта также сокращена за счет отсутствия необходимости в отгоне растворителя из реакционной среды, его очистки и регенерации.

2.4 Окисление кетонов в условиях микроволнового облучения

По мнению авторов ряда публикаций, [91], соединения, содержащие 1,2-дикетоновый фрагмент являются недостаточно изученным классом органических соединений, но несмотря на это, они обладают уникальными химическими свойствами. Они активно используются как строительные блоки в синтезе различных гетероциклических соединений, в частности пиразинового и хиноксалинового ряда. Электронное строение позволяет им участвовать в разнообразных фотохимических превращениях [91-93].

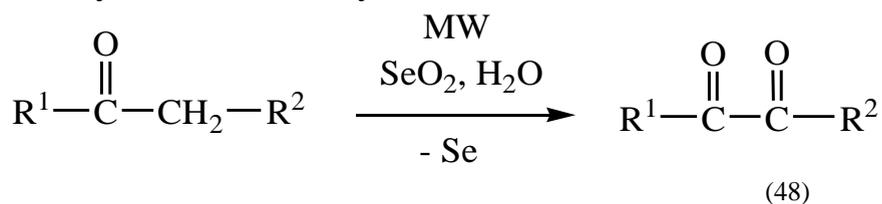
1,2-Дикетоновая группа является структурным фрагментом ряда биологически активных веществ. Например, тритерпенового лактона Бруцеатин (45), стероида 4-гидроксиандростена-4-диона-3,17 (46) обладающих выраженным противораковым действием. 3-Метил-1,2-циклогексацион (47), придаёт кофе его неповторимый аромат. На схеме вещества приведены в более устойчивой, енольной форме [94-96].



Одним из часто используемых методов синтеза 1,2-дикетонов является окисление исходных кетонов оксидом азота (III). Широкое применение этого метода ограничивает его трудоемкость, сложность аппаратного оформления и необходимость работы с высокотоксичным газом [97].

Наиболее популярным лабораторным методом получения α -дикетонов является окисление карбонильных соединений (альдегидов или кетонов) до желаемого продукта диоксидом селена. Нарботанный опыт позволяет проводить эту реакцию для сложных природных соединений, стероидов. Однако при удобстве применения этот метод отличается длительностью проведения процесса – от 3 до 15 часов [100].

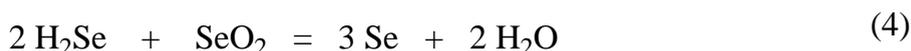
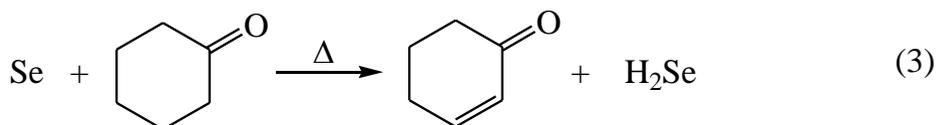
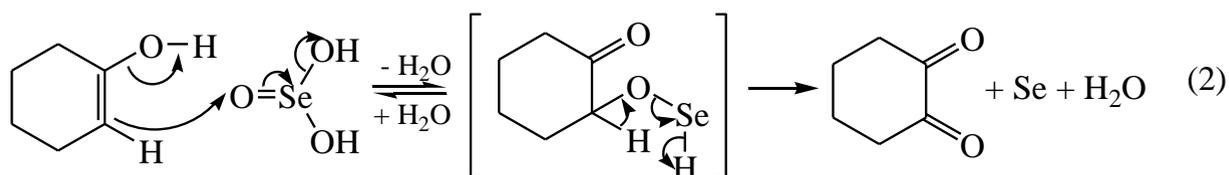
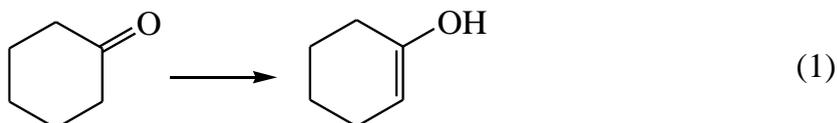
Авторами [97-99] была изучена возможность окисления кетонов на примере ацетофенона, циклогексанона, малонового и ацетоуксусного эфиров диоксидом селена в среде водного диоксана облучением реакционной смеси микроволновым излучением по следующей схеме:



В ходе исследования было обнаружено, что выходы целевых продуктов не превышают описанных в литературе для конвекционных способов [101, 42]. Однако, необходимо отметить, что интенсивность процесса значительно выше, Применение микроволнового облучения позволило уменьшить время реакции с 4-6 часов до 2-4 минут. Количества исходных реагентов брались аналогично классическим условиям, что делает сравнение корректным.

Окисление проводилось в среде наиболее популярных и подходящих для проведения этой реакции растворителей: этанол, трет-бутанол, уксусная кислота, диоксан. Наилучшие результаты были получены с применением диоксана. Электромагнитная восприимчивость диоксана мала, за 2-4 минуты облучения он не успевал нагреться даже до температуры кипения. Относительно низкая температура реакции, менее 100°C в сочетании со значительным сокращением времени протекания реакции (до 180 раз) свидетельствует о том, что ускорение химической реакции происходит благодаря специфическому нетермическому микроволновому эффекту.

Особое внимание хотелось бы уделить тому факту, что выход по селену, практически во всех случаях составляет 90-95 %, в то время как выход по веществу при окислении непредельного ароматического кетона составляет 70 %. При окислении предельных соединений (циклогексанона) выход, и в классических условиях, и в условиях СВЧ-облучения составляет 19-25 %. Столь высокую разницу в выходе по селену и по веществу в случае использования предельных кетонов мы объясняем следующим циклом превращений:



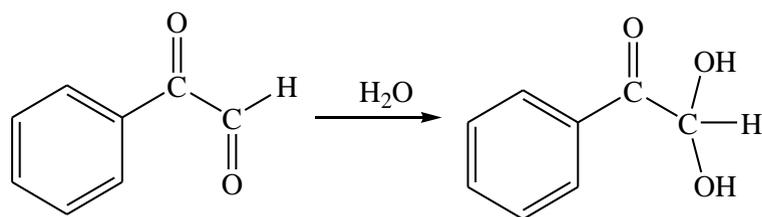
Так как реакция протекает в условиях внешнего нагрева, то селен, образующийся в ходе реакции (1-2) может дегидрировать предельный кетон (например, циклогексанон, как это показано в уравнении (3)) с образованием селеноводорода, который, в свою очередь, вступает в окислительно-восстановительную реакцию с диоксидом селена (4), что приводит к уменьшению диоксида селена и образованию амфотерного селена. Это означает снижение выхода желаемого продукта и усиление процессов

дегидрирования. Указанная схема объясняет, почему ацетофенон, который не может быть дегидрирован селеном, образует продукт окисления метильной группы с выходом 70 %.

Как следует из вышесказанного, основным фактором, влияющим на низкий выход предельных дикетонов, является конкурирующая реакция дегидрирования. Так как реакция окисления ускоряется микроволновым облучением, а реакция дегидрирования - термически, то можно предположить, что проведение этой реакции в режиме контроля температуры, например 20°C, позволило бы увеличить выход соответствующего дикетона и остановить процессы дегидрирования.

Как уже было сказано раньше, наиболее успешным оказался синтез фенилглиоксаля. Реакция проводилась в среде диоксана с добавлением небольших количеств воды. Процесс протекает в мягких условиях при мощности микроволнового облучения 350 Вт. Время реакции составляет 4-5 минут. Количество и соотношение реагентов было взято без изменений [101, 42], что делает сравнение выходов и времени реакции корректным.

Так как фенилглиоксаль легко полимеризуется, была разработана методика получения моногидрата фенилглиоксаля без выделения продукта. Для этого в реакционную колбу после завершения микроволнового облучения, добавляли небольшое количество воды, затем снова подвергали микроволновому облучению в течении 3-5 минут. Горячим фильтрованием отделяли металлический селен. После охлаждения раствора в осадок выпадал фенилглиоксальгидрат в виде белых кристаллов. Синтезированный по описанному методу и перекристаллизованный фенилглиоксальгидрат был использован в дальнейших синтезах 2-фенилпиразина, 2-фенилхиноксалина.



Несмотря на то, что в литературе описан удобный метод окисления камфары диоксидом селена до соответствующего дикетона [102], эту реакцию в условиях микроволнового облучения провести не удалось. Независимо от условий проведения реакции, после обработки реакционной смеси, была выделена камфара. Жесткая каркасная структура камфары, отсутствие вращательных степеней свободы ее атомов, делает ее не способной взаимодействовать с микроволновым излучением. Это косвенно подтверждает выдвинутое ранее предположение, что основным фактором, влияющим на ускорение реакции окисления кетонов, является нетермический специфический микроволновой эффект.

Таким образом, на примере таких карбонильных соединений, как ацетофенон, циклогексанон, диэтилмалоновый эфир и этиловый эфир

ацетоуксусной кислоты была показана принципиальная возможность синтеза 1,2-дикарбонильных соединений окислением соответствующих карбонильных соединений диоксидом селена в условиях микроволнового облучения. При этом удалось уменьшить продолжительность реакции с 2-6 часов до 2-5 минут. Совокупность признаков, в частности химическая инертность камфары в описанных условиях, свидетельствует, что ускорение реакции происходит вследствие влияния нетермического специфического микроволнового эффекта. Термические эффекты, наоборот, инициируют побочную реакцию – дегидрирование предельных соединений. Необходимо отметить, что синтез фенилглиоксаля и его моногидрата в условиях микроволнового облучения по простоте проведения эксперимента превосходит все известные классические методики и может быть рекомендован для его использования в лабораторном практикуме для обучения студентов.

2.5 Синтез 2-фенилпиразина и 2-фенилхиноксалина в условиях микроволнового облучения

Соединения, имеющие в своём составе пиразиновый фрагмент, широко распространены в природе. В живых организмах биосинтез пиразинового кольца осуществляется из аминокислот серин, аланин, глутаминовая и аспарагиновая кислота [103]. Пиразиновое ядро является структурным фрагментом многих физиологически активных соединений природного происхождения, таких, как птеридины, фолиевая кислота (витамин B₉), рибофлавин (витамин B₂), аллоксантин [104].

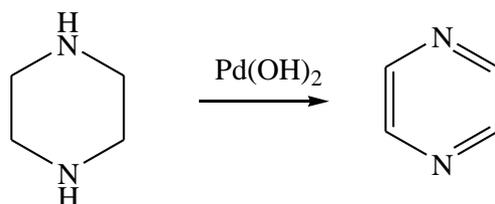
Широким спектром физиологической активности обладают и синтетические производные пиразинового ряда. В их число входят такие известные медицинские препараты, как сульфолен (2-параминофенилсульфонамидо-3-метоксипиразин) – сульфаниламидмид пролонгированного действия; амид пиразин-2-карбоновой кислоты – широко действующий компонент противотуберкулезного препарата «Пиразинамид».

Пиразиновый фрагмент послужил основой для создания разнообразных лекарственных средств: антидиабетических, антидепрессантов, тромболитиков, антибиотиков, регуляторы липидного обмена, диуретики и многие другие [105].

Производные пиразинового ряда используются и в других отраслях науки и техники, особенно новых в создании новых материалов, в том числе, в качестве компонентов жидкокристаллических композиций для улучшения четкости и цветопередачи информации, в цветной ксерографии, как электрооптический материал, позволяющий расширить температурную область смектической фазы жидкокристаллических составов.

Производные пиразина активно исследуются для синтеза и биоскрининга различных биологически активных веществ и их композиций. Например, N-оксиды производных пиразина исследуются на антибактериальную активность [106-108].

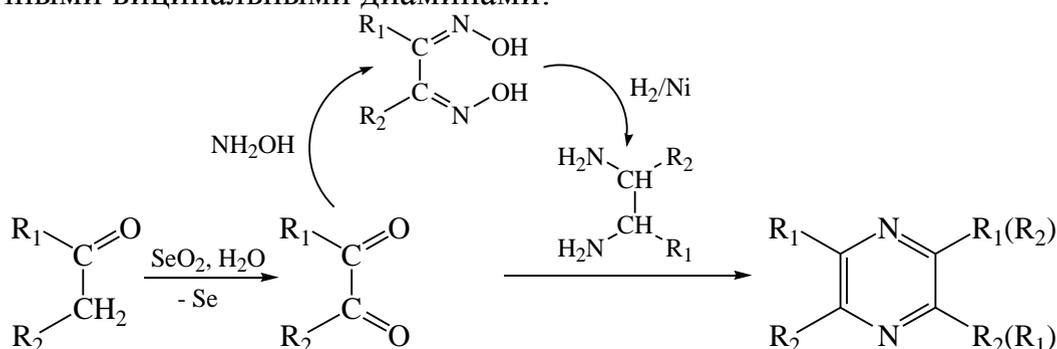
Наиболее распространенным методом синтеза производных пиразина является реакция дегидрирования соответствующих пиперазинов. Реакция протекает при окислении гидроокисью палладия в щелочной среде (pH=9-10) при 100 °С. Для окисления применяются также и другие различные катализаторы (Pt, In₂O₃, Re₂O₇, CuCrO₂ нанесенный на силикагель), но требующие при этом значительного повышения температуры (350-400 °С) [103].



Выходы целевых продуктов варьируются в пределах 35-93 %. Серьезными недостатками этих методов являются длительность проведения процессов, необходимость в использовании катализаторов – тяжелых металлов и их оксидов, а также протекание побочных реакций – термодеструкции.

К распространенным способам синтеза производных пиразина относится каталитическая конденсация аминспиртов, исследованная, в частности, карагандинскими учеными [103]. Серьезной причиной сдерживающей применение и развитие этих методов в лабораторной практике является сложность аппаратного обеспечения и потребность в высококвалифицированных специалистах.

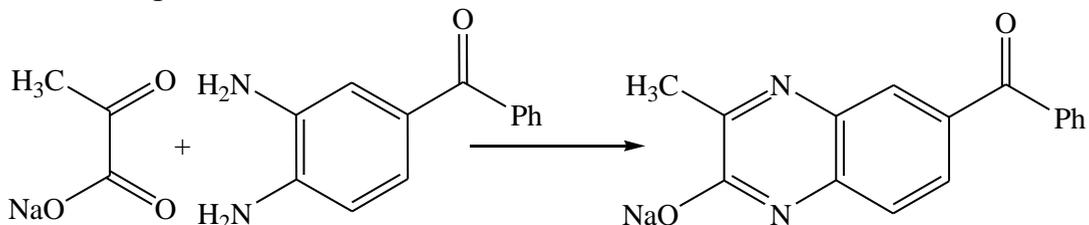
Одним из перспективных и применяемых лабораторных способов синтеза пиразинов является взаимодействие вицинальных дикетонов с различными вицинальными диаминами:



Необходимо заметить, что строение и реакционная способность 1,2-дикетона позволяет использовать его в качестве «строительного блока» в разнообразных химических реакциях. Так, например, путём описанных в литературе превращений 1,2-дикетон может быть последовательно превращен в соответствующий 1,2-диоксим. Эта превращение описано даже для весьма малореакционноспособных 1,2-дикетонов. 1,2-Диоксим химически, каталитически или электрокаталитически может быть превращен в другой «строительный блок» - соответствующий 1,2-диамин [102].

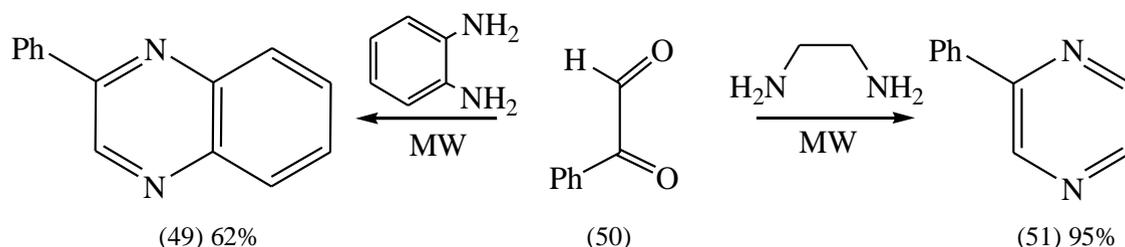
Производные хиноксалина применяются как исходные реагенты для дальнейшей химической модификации, например, для синтеза N-оксидов [108, 109]. На основе производных хиноксалина были разработаны новые

антибактериальные вещества [110]. Также на основе производных хиноксалина осуществляется синтез биологически активных веществ, обладающих другими видами активности. Авторами [111] с целью поиска новых биологически активных веществ была изучена реакция взаимодействия уксуснокислого раствора 4-бензоил-1,2-фенилендиамина с пируватом натрия в минимальном количестве воды по схеме:



Желаемый продукт образуется в течение 2 ч при комнатной температуре. Дальнейшая модификация привела к получению производных хиноксалина различного строения, показавших выраженную антибактериальную активность.

Эффективность применения микроволнового облучения для синтеза пиазинового кольца была подтверждена на примере взаимодействия фенилглиоксаля с этилендиамином и орто-фенилендиамином [112-114].



Наиболее удобный способ получения 2-фенилпиазина заключался во взаимодействии разбавленных растворов фенилглиоксальгидрата и этилендиамина в диоксане. Сразу после смешивания образуется осадок белого цвета, предположительно 2-фенилдигидропиазин, который при облучении волнами микроволнового диапазона окисляется до соответствующего 2-фенилпиазина. Однако, как показал анализ ЯМР-¹H спектра, полученный продукт содержит незначительные количества недоокисленного 2-фенилдигидропиазина. Таким образом, для более эффективного синтеза 2-фенилпиазина необходимо использовать рекомендуемые для этой цели окислители: хромат меди, например [103].

Синтез 2-фенилхиноксалина проводился взаимодействием орто-фенилендиамина и фенилглиоксаля (фенилглиоксаль гидратом) в среде диоксана при микроволновом облучении в течении 2-5 минут при мощности облучения 350 Вт. В отличие от синтеза 2-фенилпиазина, синтез 2-фенилхиноксалина протекает строго хемиселективно с образованием исключительно желаемого продукта, который легко выделяется из реакционной смеси.

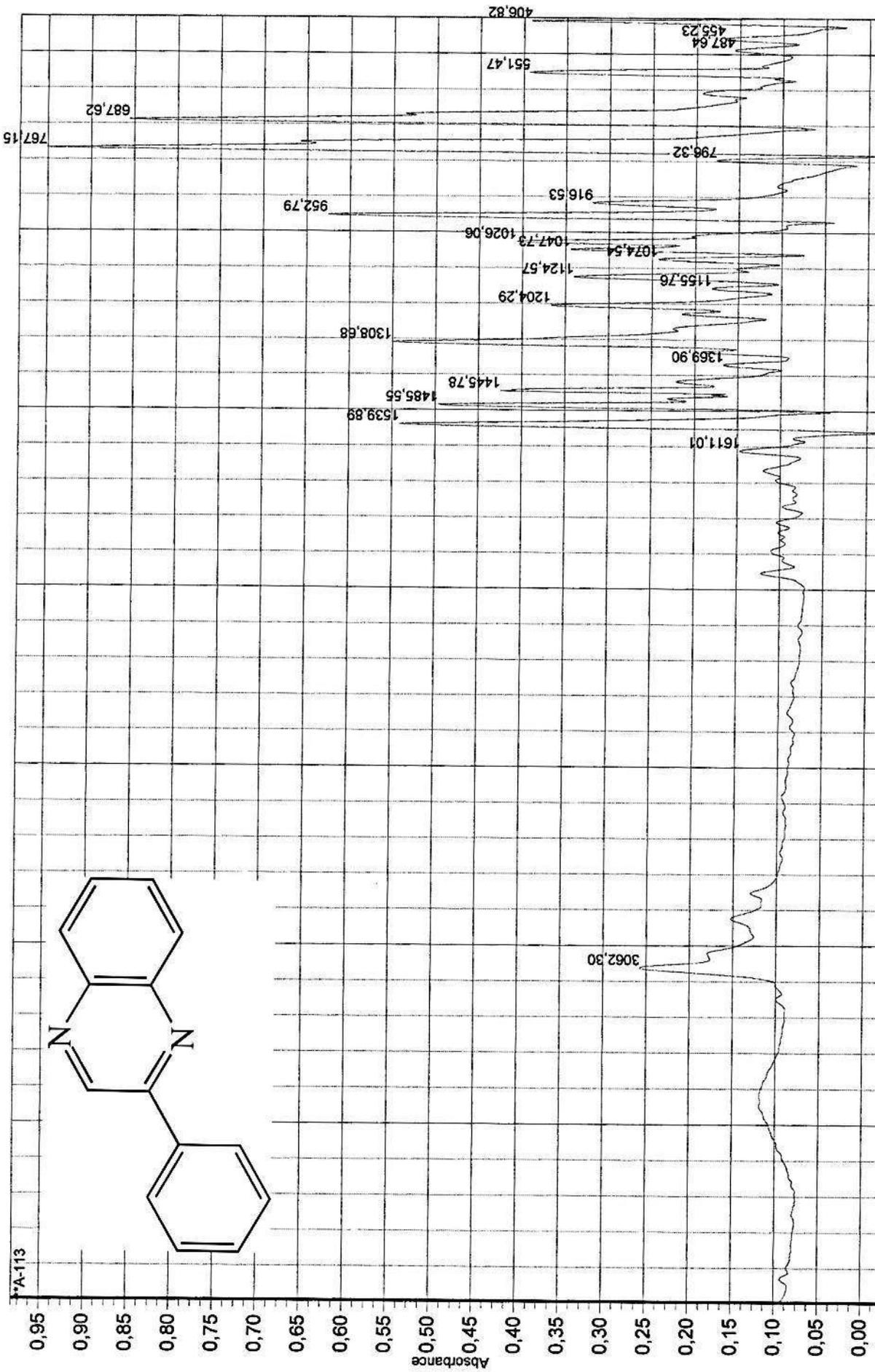


Рисунок 11 – ИК – спектр соединения 2-фенилхиноксалина (49) [42].

NMR/18217899

page 1 of 3

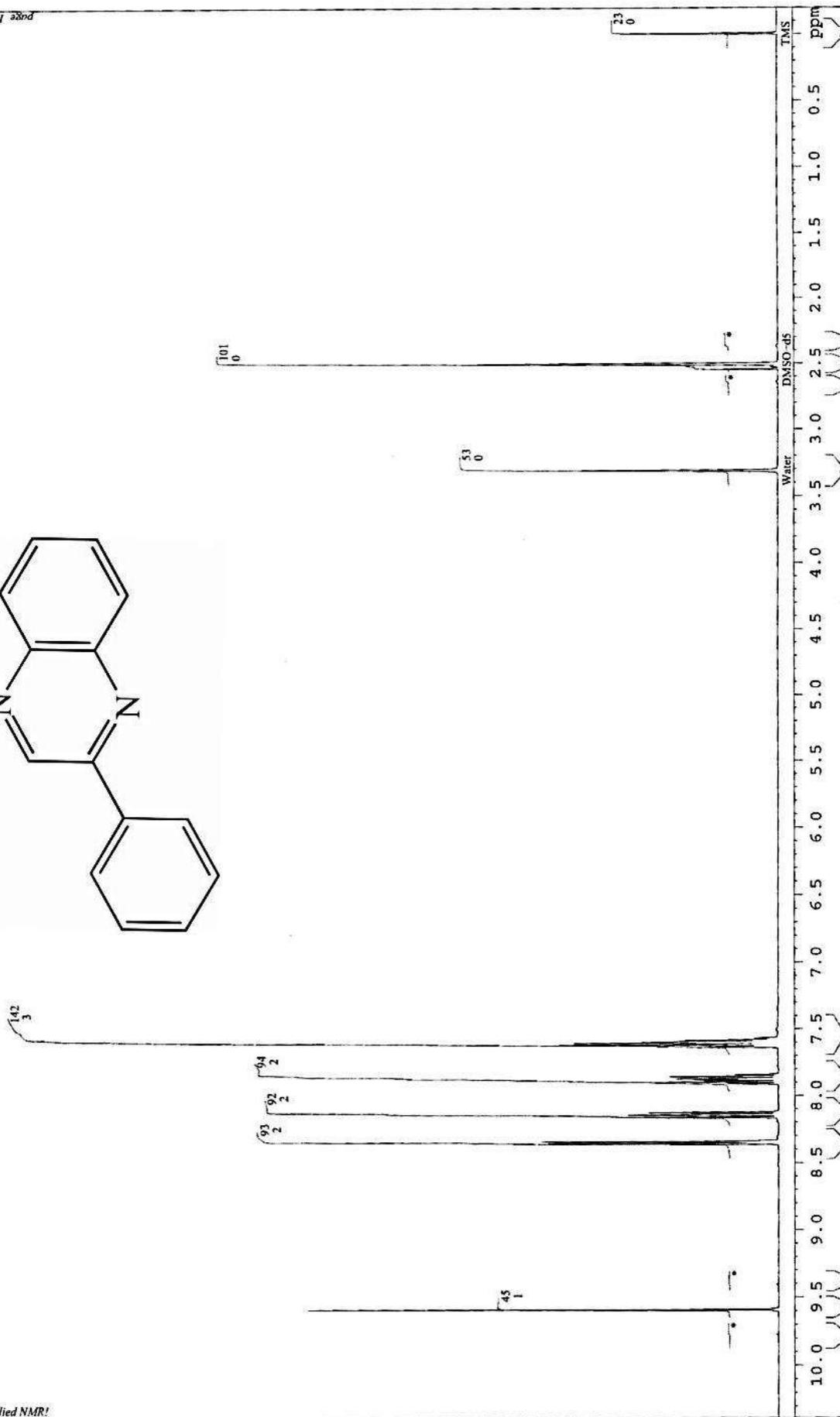
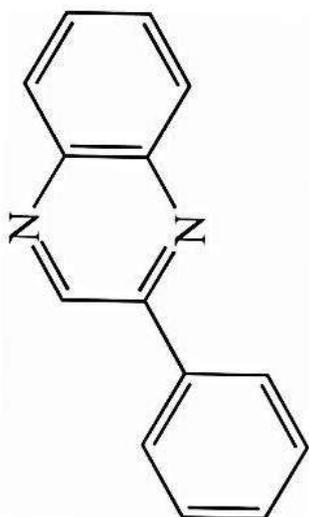
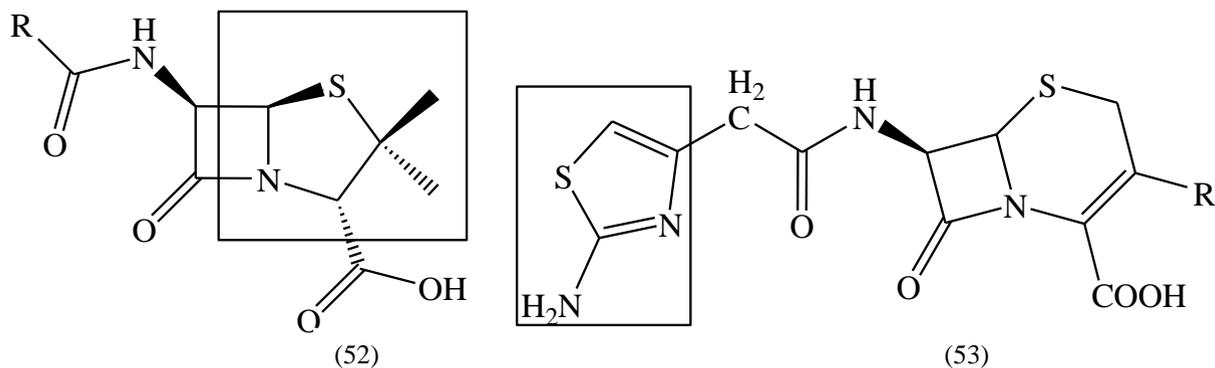


Рисунок 12 – ЯМР ¹H – спектр соединения 2-фенилхинокалина (49) [42].

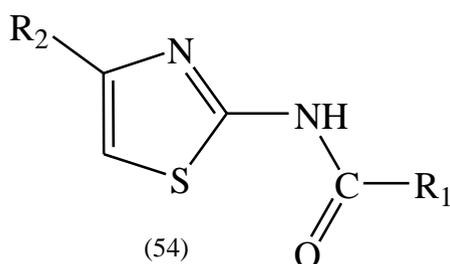
2.6 Синтез и 2-аминотиазола в условиях микроволнового облучения

Соединения ряда тиазола приобретают все большее значение в фармацевтическом производстве, биохимии, технике, клинической и экспериментальной медицине. Тиазольный фрагмент входит в состав молекул некоторых природных и синтетических биологически активных соединений, например, антибиотиков группы пенициллина (52), цефалоспорины (53) и витамина В6 (тиамина).



Повышенный интерес к производным ряда тиазола прежде всего обусловлен фармакологически активными свойствами молекул, содержащих тиазольный фрагмент. Особенно хотелось бы отметить повышенный интерес, нашедший свое отражение в патентной литературе, к исследованию производных 2-амино-4-фенилтиазола. Это связано с тем, что 2-амино-4-фенилтиазол (и его производные) обладает широчайшим спектром биологической активности и входит в состав соответствующих действующих лекарственных средств [115].

Так, среди производных 2-аминотиазола были найдены фармакологически активные соли, регулирующие активность мегакариоцитов и применяющихся в терапии тромбоцитопении [116, 117].

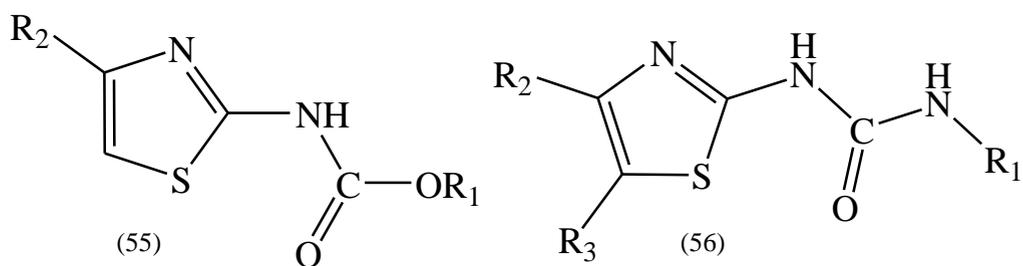


Авторами [118] были изучены 4-замещенные-2-N-монозамещенные-аминотиазолы. Ими был проведен комбинаторный синтез с применением классических методов большого числа производных, и была подробно изучена зависимость природы радикалов в 4 и 2 положении на биологическую активность полученных соединений. В частности, изучение фармакологических свойств 2-амино-4-фенилтиазола показало, что это соединение проявляет выраженную активность в лечении герпес-вирусной

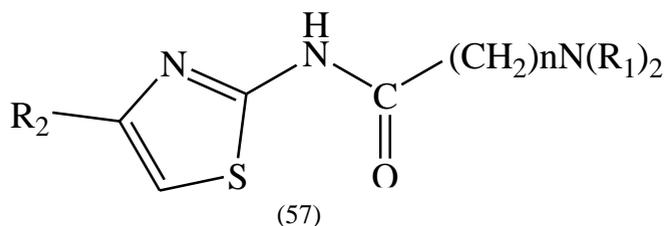
инфекции. Ранее авторами [119] показана эффективность использования 2-амино-4-фенилтиазола в лечении ишемической болезни сердца.

Производные 2-(2-гидроксиэтиламино)-4-фенилтиазола и их соли обладают выраженным психотропным и седативным эффектом [120]. Синтез биологически активных веществ на основе 2-амино-4-фенилтиазола (55) [121]. Результаты исследования показали, что полученные производные обладают биологической активностью разной направленности.

Синтез N-(4-фенил-2-тиазолил) карбоматов, на основе 2-амино-4-фенилтиазола описан в [122]. Полученные карбоматы, общей формулой (56), обладают иммуномодулирующей активностью, могут использоваться в лечении хронического ревматоидного артрита, вирусных заболеваний и в иммунной терапии онкологических заболеваний. Аналогичную активность проявили N-замещенные-N-(4-фенил-2-тиазолидил) карбамиды, описанные ранее в патенте [123].

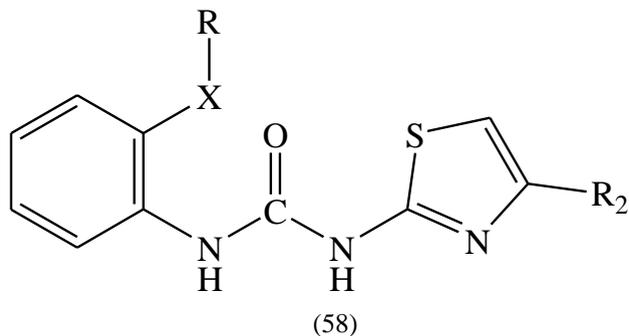


Синтезу, модификации и изучению корреляции «структура-активность» посвящена работа [124], Полученные автором производные 2-аминотиазола (57), в частности производные 2-амино-4-фенилтиазола обладают выраженным противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, способностью блокировать действие различных ферментов, участвовать в ряде биохимических процессов, например в синтезе простагландинов.

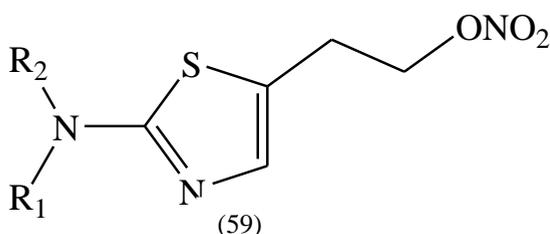


Авторами [125,125] установлено, что соединения общей формулы (57) могут применяться при лечении вирусных заболеваний, иммунотерапии онкологических заболеваний, обладают иммуномодулирующим действием и синергетическим эффектом входя в состав некоторых фармакологических композиций и косметических составов [127].

Современные исследования методов синтеза и биологической активности, производных 2-аминотиазола позволили выявить в ряду производных вещества, общей формулы (58) являющиеся активаторами фермента глюкокиназы, важнейшего из регуляторов метаболизма углеводов.



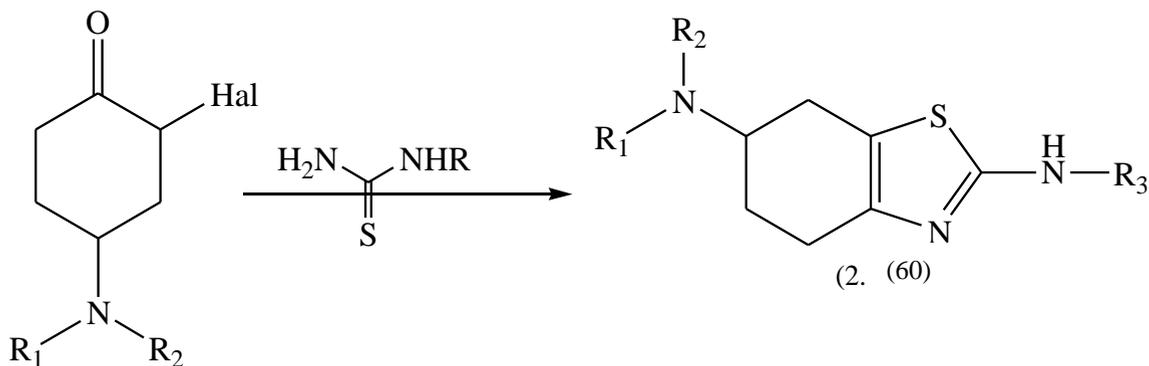
Как показали исследования [128, 129], соединения несколько более простого строения (59) являются активными донорами окиси азота (II), что позволяет их использовать в купировании сердечных приступов вместо широко распространенного нитроглицерина, перед которым изученные соединения имеют массу преимуществ.



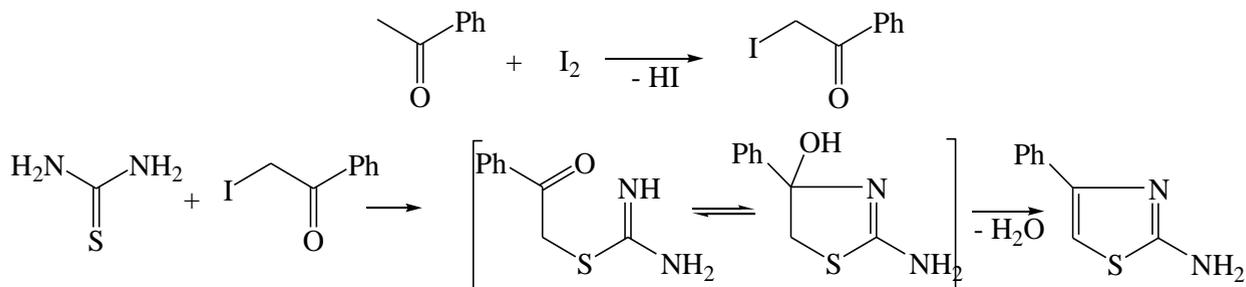
Так, изученные соединения обладают набором уникальных фармакологических свойств таких как: седативным, сдерживающим тромбоцит образование, препятствуют сворачиваемости крови, укрепляющими стенки сосудов, а также противомикробным, сосудорасширяющим, химиотерапевтическим, анти-пролиферативным, антиоксидантным, антидиабетическим и гепарин подобным действием.

Производные 2-аминобензотиазола, 2-аминотетрагидробензотиазола также активно исследуются и активно используются в медицинской практике, а методы их синтеза постоянно разрабатываются и совершенствуются, о чем красноречиво свидетельствует ряд патентов [129 - 132].

Так, коллективом авторов [129] была разработана технология получения известного ингибитора серотониновых рецепторов, препарата, применяющегося при лечении болезни Паркинсона – прамипексола (60) (торговые названия «Mirapexin», «Mirapex», «Sifrol»). Ими же синтезирована библиотека структурных аналогов прамипексола, показавших высокую биологическую активность. Синтез был осуществлен по классической реакции Ганча взаимодействием соответствующего α -галоген кетона с алкилированной тиомочевинной кипячением в среде метанола. Время реакции составило 6 ч. Синтез этого же препарата по реакции Ганча взаимодействием фталимидного производного соответствующего пара-аминокетона, йода и тиомочевинной запатентован в 2006 г специалистами крупнейшего фармацевтического концерна «Novartis» (Швейцария). Реакция также проводится в жестких условиях в течение продолжительного времени.



Наиболее широкое как лабораторное, так и промышленное распространение синтеза производных 2-аминотиазола получили два варианта проведения подробно исследованной реакции Ганча. Первый из них [133] заключается в нагревании в течение 24 часов на водяной бане смеси ацетофенона, йода и тиомочевины, что приводит к образованию сырого продукта с выходом 94 %. Процесс синтеза заключается в двух последовательно протекающих реакциях [134]: галогенирование α -углеродного атома соответствующего кетона с последующей конденсацией α -галогенсодержащего кетона с тиомочевинной, как это показано на примере ацетофенона на следующей схеме:

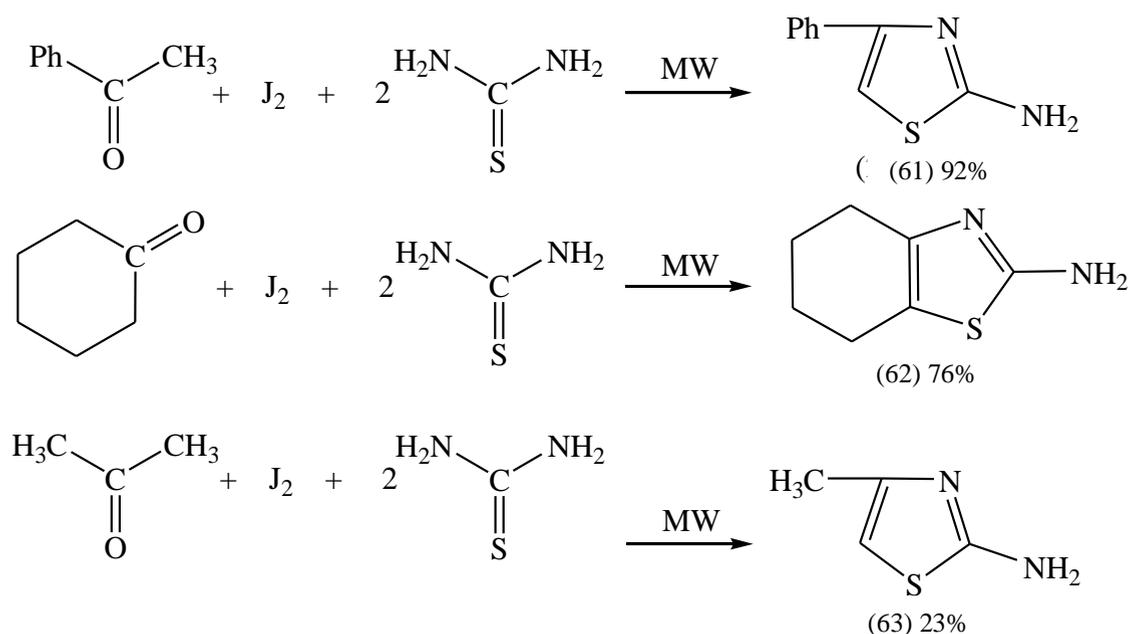


Авторами [135] описанный метод был усовершенствован, и на основе тех же исходных реагентов удалось сократить время реакции до 8 часов. Основным недостатком этих методов является длительность реакции, энергозатраты, расход воды.

Второй метод [136, 137] заключается в кипячении α -хлоргалогенкетона или α -бромгалогенкетона с тиомочевинной в среде метанола в течение 2-6 часов с выходом 80-90 %. К существенным недостаткам этого метода относится: необходимость предварительного получения α -галогензамещенного кетона, что требует работы с высокотоксичными галогенами. А в случае получения α -хлоркетонных необходимо специализированное оборудование и тщательное соблюдение условий для работы с газом, являющимся боевым отравляющим веществом. Получаемые α -хлоркетоны также являются высоко токсичными веществами, например, α -хлорацетофенон, применяется силовыми структурами в качестве раздражителя и лакриматора. Необходимо заметить, что получение соответствующих 2-

аминотиазолов из α -хлоркетонов требует использования высокотоксичного, пожароопасного растворителя - метанола. На основании изложенного следует вывод, что классические методы получения 2-аминотиазолов обладают существенными недостатками.

Авторами [138] была изучена возможность применения микроволнового облучения для синтеза 2-амино-4-фенилтиазола и его гомологов по реакции Ганча. Установлено, что 2-амино-4-фенилтиазол (61) и 2-амино-3,4,5,6-тетрагидробензотиазол (62) образуются с выходами 92 % и 76 % соответственно при микроволновом облучении реакционной смеси, состоящей из тиомочевины, йода и ацетофенона (циклогексанона, ацетона) в мольном соотношении (2:1:1). В классических условиях выходы (61) и (62) составляют 94 % и 86 %, а вещество (63) не образуется.



В ходе поиска оптимальных значений мощности излучения и времени реакции, было установлено, что эффективно воздействует на скорость процесса микроволновое излучение мощностью 350 Вт при времени экспозиции 5 минут.

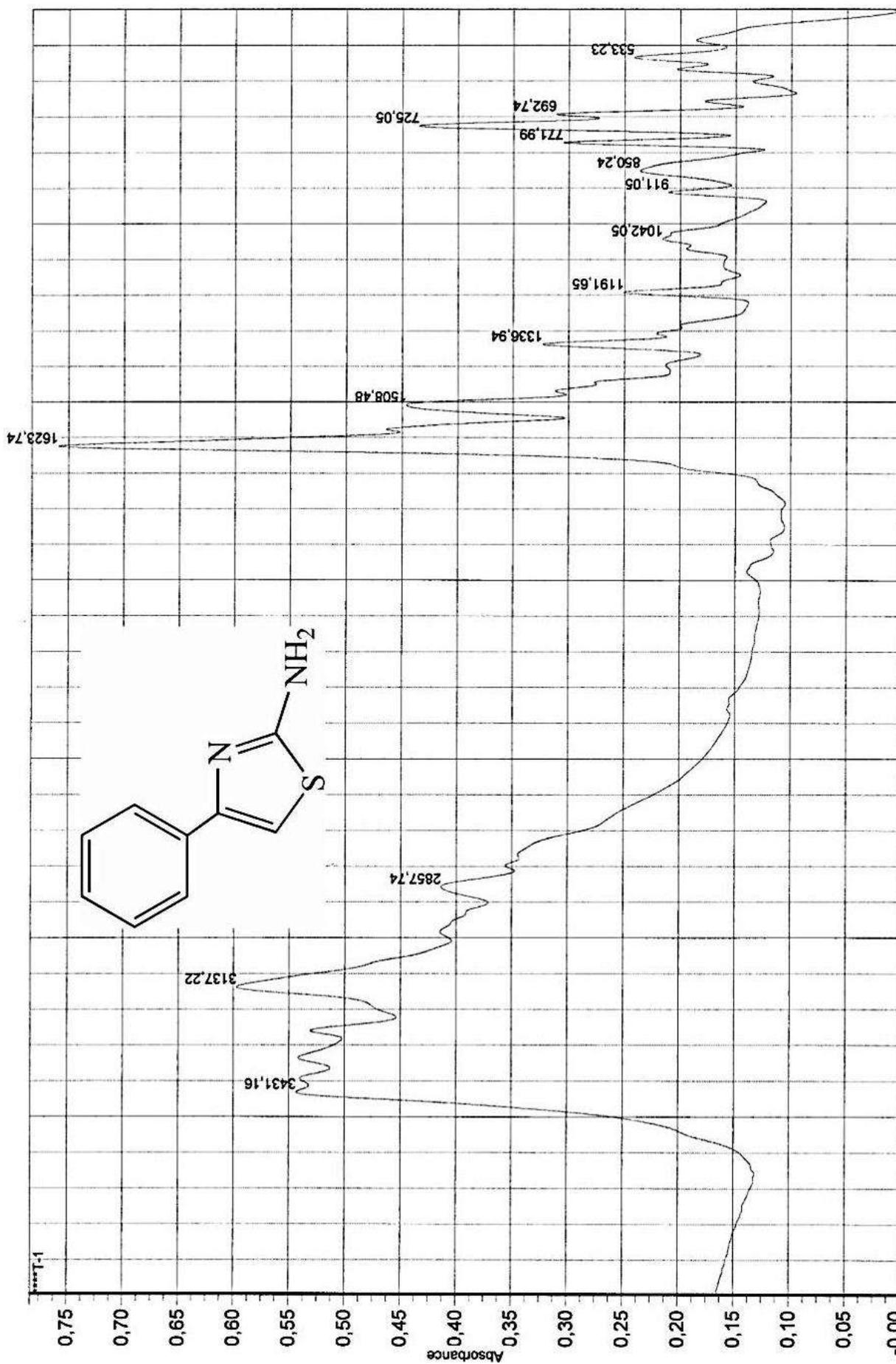


Рисунок 13 – ИК – спектр соединения 2-амино-4-фенилтиазола (61) [42].

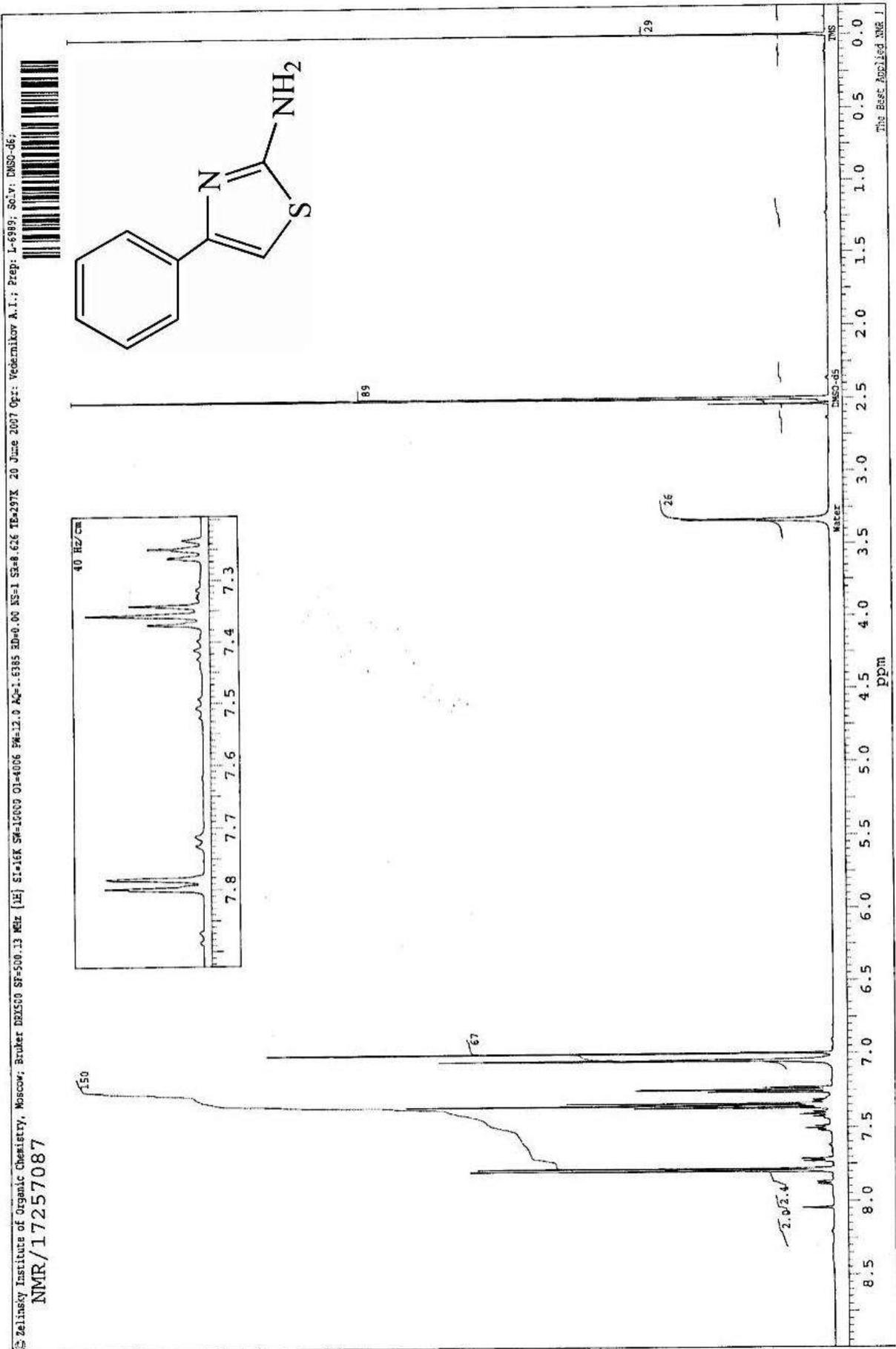
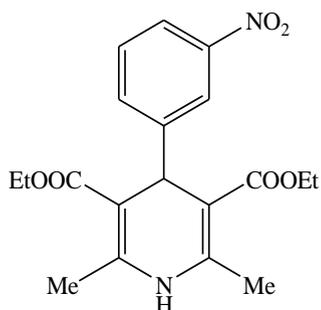


Рисунок 14— ЯМР ¹H — спектр соединения 2-амино-4-фенилтиазола (61) [42].

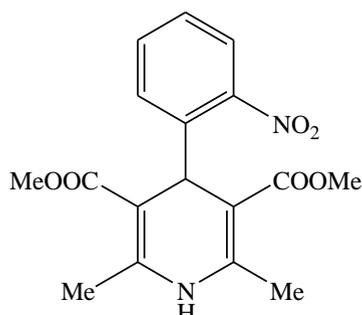
2.7 Новые методы синтеза некоторых симметричных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения

Впервые о мультикомпонентной реакции, заключающейся в длительном кипячении трехкомпонентной смеси, состоящей из альдегида, β -кетоефира и водного раствора аммиака в среде метанола, было сообщено в 1881 году Ганчем [139]. Выход реакции меняется в зависимости от условий её проведения и варьируется в широком диапазоне от 35 до 95% [389]. Это одна из эффективных мультикомпонентных реакций, изучение особенностей проведения которой легло в основу разработки современных методов комбинаторной химии [140].

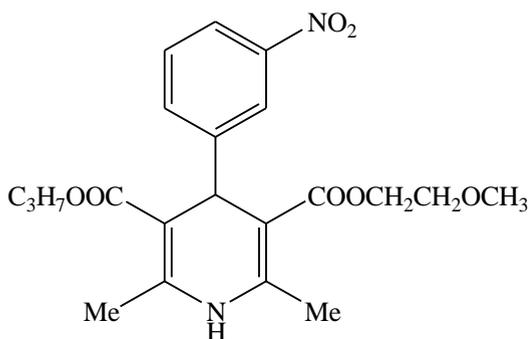
Синтезируемые по реакции Ганча 1,4-дигидропиридины широко применяются в современной медицине для лечения гипертонической болезни, сердечно-сосудистых заболеваний, лечения и профилактики инсульта. Помимо этого, некоторые представители этого класса используются в лечении диабета, ревматоидного артрита, атеросклероза. Строение и торговое название наиболее известных из них приведено ниже [139-143].



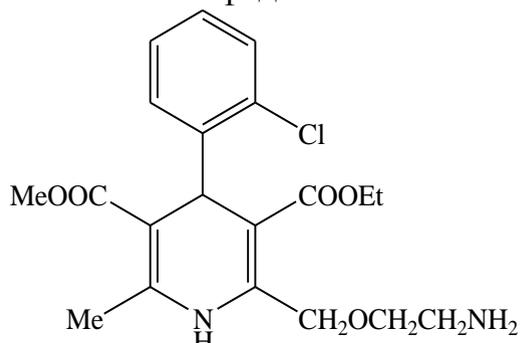
«Нитрендипин»



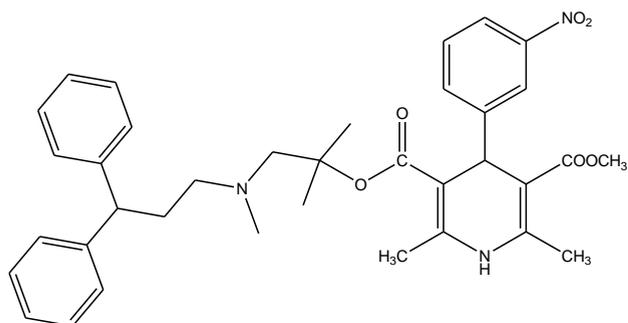
«Нифедипин»



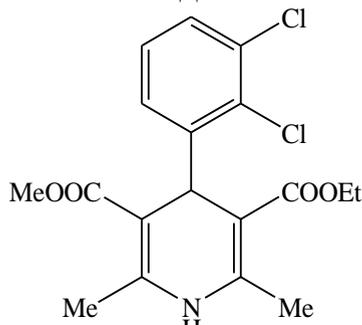
«Нимодипин»



«Амлодипин»



«Лерканидипин»

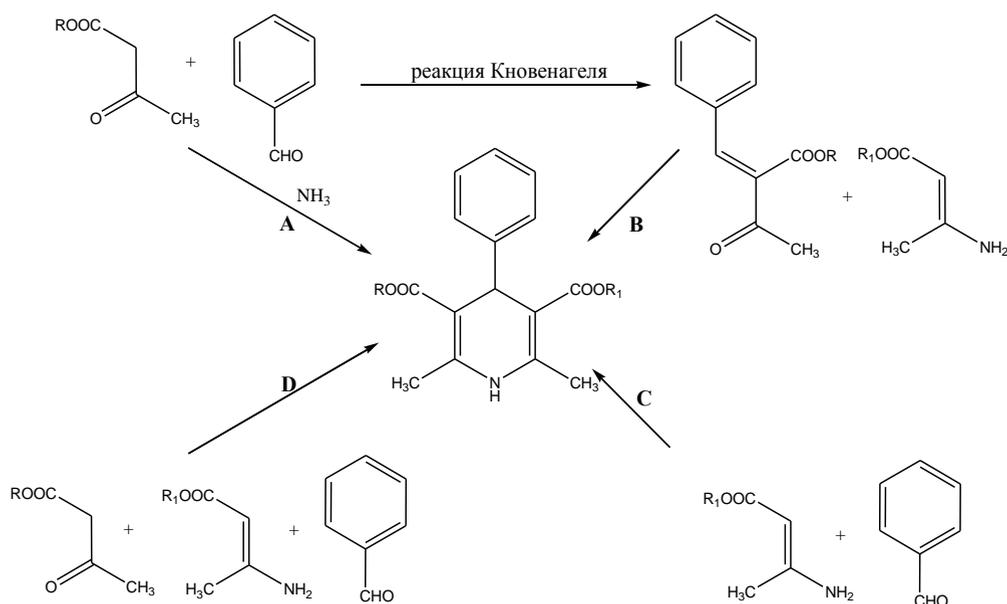


«Фелодипин»

«Нифедипин», первый и до сих пор наиболее широко применяемый из представителей этого класса препаратов, был внедрен в медицинскую практику еще в 60-х годах XX века и успешно применяется до сих пор в качестве антигипертензивного средства. Активную конкурентную борьбу на рынке блокаторов кальциевых каналов, производных 1,4-дигидропиридинов ведут такие крупнейшие фармацевтические компании как «Bayer» («Nifedipine», «Nimodipine»), «Pfizer» («Almodipine»), «AstraZeneca» («Felodipine»), «Berlin Chemie» («Lercanidipine»). О высоком научном интересе к разработке новых методов синтеза производных 1,4-дигидропиридинов свидетельствуют соответствующие научные публикации и патенты [144-148]. Несмотря на глубокое и всестороннее изучение как методов синтеза, так и биологической активности производных 1,4-дигидропиридинов, производные этого класса по-прежнему преподносят сюрпризы. Так, в 2009 году иранскими учеными опубликована статья, в которой впервые описывается выраженная противотуберкулезная активность в ряду новых производных 1,4-дигидропиридинов [149].

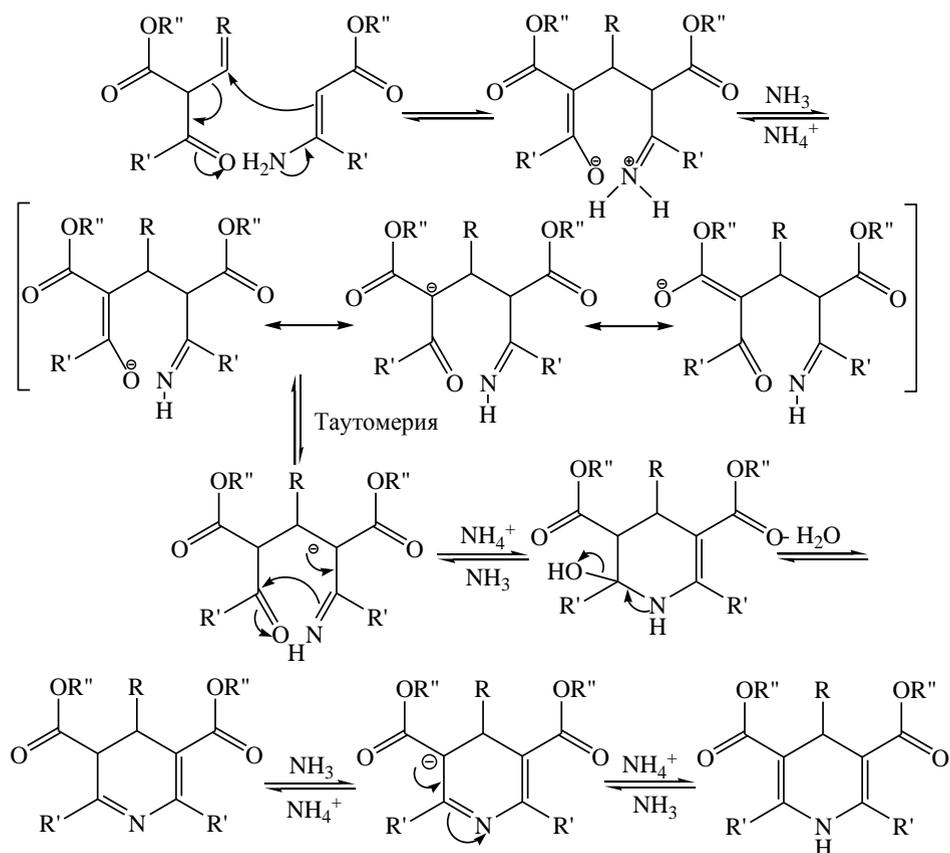
Таким образом, поиск принципиально новых путей синтеза, разработка и оптимизация имеющихся методов синтеза 1,4-дигидропиридинов является востребованной практически значимой задачей.

Как следует из схемы, предложенной ниже, четырехкомпонентная реакция Ганча может быть реализована по четырем возможным маршрутам.



По направлению А и С могут быть получены только симметричные, не хиральные, 1,4-дигидропиридины ($\text{R}=\text{R}_1$). Методы В и D обычно используют для синтеза несимметричных, хиральных 1,4-дигидропиридинов ($\text{R}\neq\text{R}_1$).

Механизм синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов подробно описан [150] и представляет собой цепь последовательных конденсаций:



Конвекционные методы синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов не отличаются разнообразием и сводятся к взаимодействию альдегида, β-кетоефира и донора аммиака (водный раствор аммиака, газообразный аммиак, карбонат аммония, ацетат аммония) в среде органических растворителей.

Наиболее распространенными растворителями являются низшие спирты, в частности, высокотоксичный метанол. Более экологически чистые – этанол, изопропанол. В некоторых случаях применяются высококипящие растворители: формамид, диметилформамид. Однако их применение приводит к частичному осмолению реакционной смеси и затрудняет очистку конечного продукта от высококипящего растворителя.

В оригинальном патенте [150] действующие вещества лекарственных препаратов Нифедипин и Нитрендипин были получены многочасовым кипячением соответствующего эфира ацетоуксусной кислоты, нитробензальдегида и водного раствора аммиака. Выход продукта составил 75-80%. Методика без изменения была использована авторами для синтеза более чем 30 соединений. Аналогичная методика рекомендована и в более поздних работах [150].

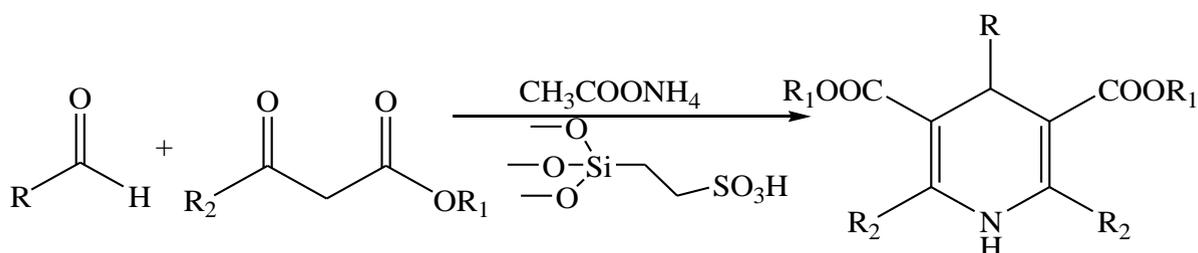
Авторами [144] была изучена возможность синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов из ароматического альдегида, суспензии ацетата аммония в изопропанол и водного раствора аммиака. После кипячения реакционной смеси в течение 22 ч были получены нужные продукты с выходами 25-41 %.

В работе [151, 152] изучена возможность синтеза дигидропиридинов из ароматического или алифатического альдегида, метилового эфира

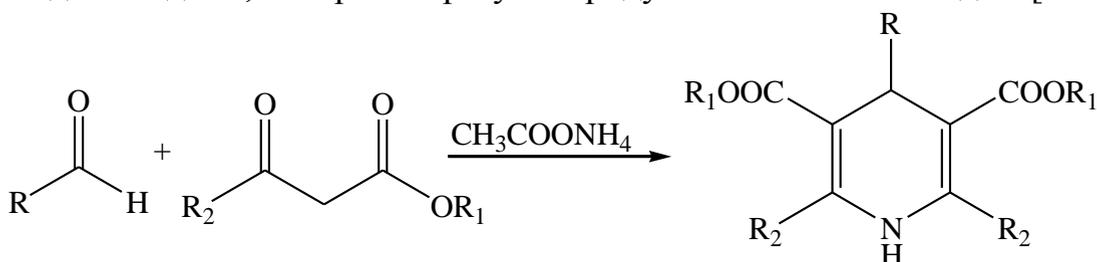
ацетоуксусного эфира и ацетата аммония нагреванием в течение часа при температуре 80°C. Выходы продуктов при этом составили 70-97 %.

Известно, что биологическая активность эпимеров одного и того же вещества может отличаться в сотни раз. Положение 4 в 1,4-дигидропиридинах – хиральное, и синтезируемые обычными методами 1,4-дигидропиридины представляют смесь энантиомеров. Проведение синтеза Нитрендипина на нанооксидных катализаторах позволило увеличить продукт, обогащенный S-эпимером более чем на 20%. [153]

Полярные растворители на гексан удалось заменить авторам [154]. Ими разработана оригинальная методика проведения реакции Ганча, используя в качестве донора аммиака ацетат аммония. Реакция проводится на катализаторе, которым является силикагель, к которому привит ковалентной связью остаток пропансульфоновой кислоты. Реакция завершается в течение 4,5 – 7 часов при температуре 60°C. Выходы конечного продукта высоки и составляют 85-95%. Катализатор может повторно использоваться без потери активности.

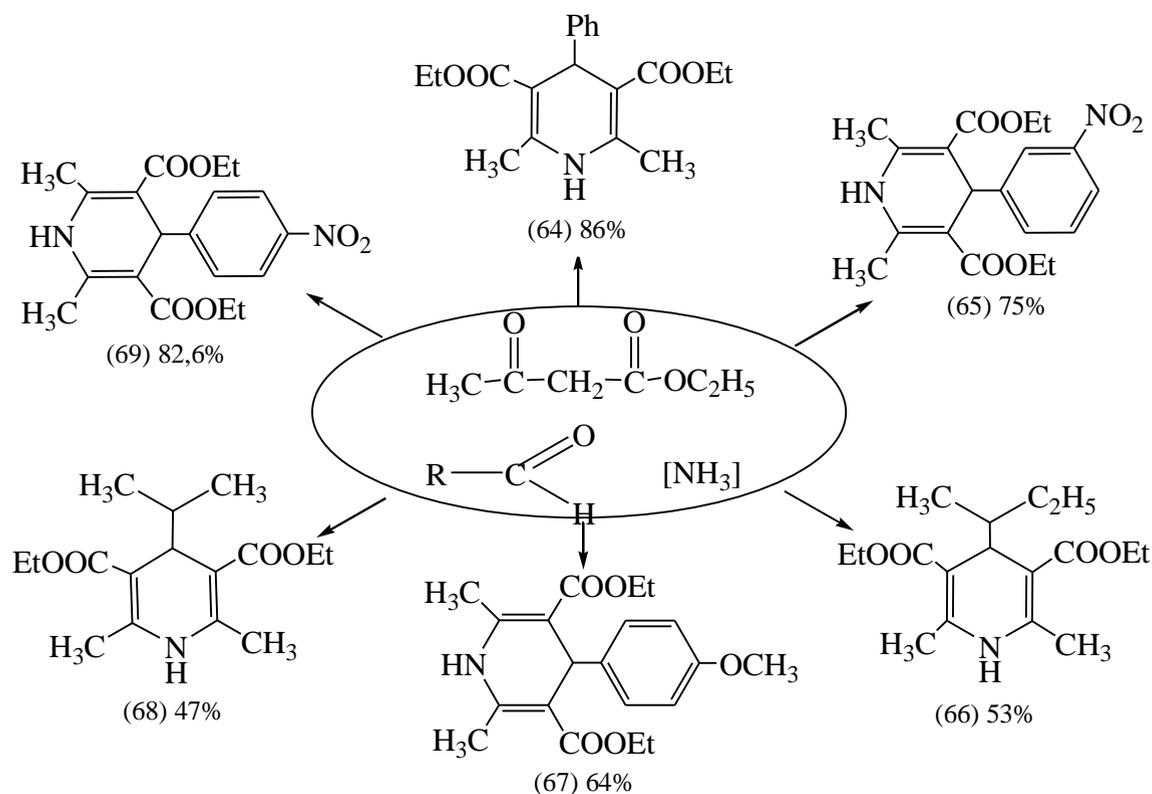


Весьма интересным является использование 2,4,6-трихлор[1,3,5] триазина, в качестве катализатора в реакции Ганча, которая проводится в течении 15-150 мин, при комнатной температуре. При этом реакция осуществляется в отсутствие растворителя, а донором аммиака является ацетат аммония. Выходы конечного продукта высоки и находятся в диапазоне 88-94%. Мягкость условий позволяет использовать в качестве альдегидов альдозы, которые образуют продукт с высоким выходом [155].



Описанные конвекционные методы имеют серьезные недостатки, такие как длительность проведения реакции и связанные с этим затраты электроэнергии, использование водных и трудовых ресурсов, стоимость которых входит в себестоимость продукции. Использование пожароопасного высокотоксичного растворителя, метанола, также связано с операциями транспортировки, хранения, очистки, регенерации, утилизации. Наличие растворителя создает опасность его взрыва, разлива, хранения. Интенсификация процесса синтеза, отказ от использования растворителя могут служить основой создания конкурентоспособной технологии синтеза 1,4-дигидропиридинов.

В ходе исследования [156-159] было изучено несколько методов синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов четырехкомпонентным взаимодействием донора аммиака, этилового эфира ацетоуксусной кислоты и ароматических альдегидов в условиях микроволнового облучения по следующей схеме:



Авторами исследования установлено, что МВИ многократно повышает интенсивность синтеза 1,4-дигидропиридинов, сокращая время синтеза с 6-12 часов до 1-10 минут.

Безусловно, наибольший практический интерес в исследовании этой реакции заключался в изучении возможности применения водного раствора аммиака в условиях микроволнового облучения. Наибольшим опасением было то, что аммиак испарится раньше, чем вступит в реакцию. Однако выход желаемого продукта в указанных условиях составил 62-70 %, что сопоставимо с выходами соответствующих продуктов в условиях конвекционного нагрева [157].

Логично было предположить, что выход желаемого продукта можно увеличить, уменьшив летучесть аммиака. Для этой цели водный раствор аммиака (25 %) растворялся в трехкратном избытке уксусной кислоты. Известно, что соль, образованная слабым основанием и слабой кислотой, весьма легко гидролизуеться, но летучесть аммиака при этом сильно снижается. И для смещения в сторону образования аммиака и уксусной кислоты необходим сильный нагрев.

Необходимо отметить, что аммонийные соли сильно поглощают микроволновое излучение, и это свойство используется для более сильного

разогрева мало восприимчивых к СВЧ жидкостей. Ион аммония, получая порцию излучения, нагревается, диссоциирует, переходит в возбужденное состояние, что приводит, в свою очередь, к более быстрому и более полному протеканию реакции. Как и было предположено, применение уксусной кислоты в качестве растворителя позволило повысить выход с 62-70% до 82-86 %.

Одним из специфических направлений синтеза, применяемых исключительно в синтезах в условиях микроволнового облучения – это синтезы на подложке. Подложкой является инертный материал, прозрачный для микроволнового излучения (силикагель, окись алюминия, цеолит), который пропитывается реакционной смесью. Обзор литературы показывает, что использование подложки, как правило, приводит к увеличению выхода и меньшему осмолению продуктов реакции [160, 161].

Некоторые авторы полагают, что за счет адсорбированной на поверхности подложки воды, в микроволновом поле поверхность подложки способна оказывать каталитическое действие на многие химические реакции. В некоторых случаях, что определяется спецификой реакции, поверхность подложки активируется теми или иными реагентами.

Как было установлено в ходе проведенных исследований, наиболее высокие выходы (75-86 %) были достигнуты в случае применения в качестве растворителя водного раствора ацетата аммония, получаемого *in situ* непосредственно смешиванием водного раствора аммиака и уксусной кислоты до слабокислой реакции. Эффективность данного метода заключается в том, что образовавшийся ацетат аммония не летуч, но при высокой температуре диссоциирует на аммиак и уксусную кислоту, что позволяет повысить температуру реакции и, как следствие, уменьшить ее время.

Также высокую эффективность показал метод проведения реакции Ганча на подложке из силикагеля. Как показано выше, реакция Ганча является постадийной реализацией трех двумолекулярных реакций. Как следует из рисунка, скорость определяющими реакциями являются конденсации аммиака с ацетоуксусным эфиром и бензальдегида с ацетоуксусным эфиром. Каждая из этих стадий может быть проведена отдельно. Также известно, что реакция Кнёвенагеля, заключающаяся в конденсации бензальдегида с ацетоуксусным эфиром катализируется четвертичными аммонийными солями [162].

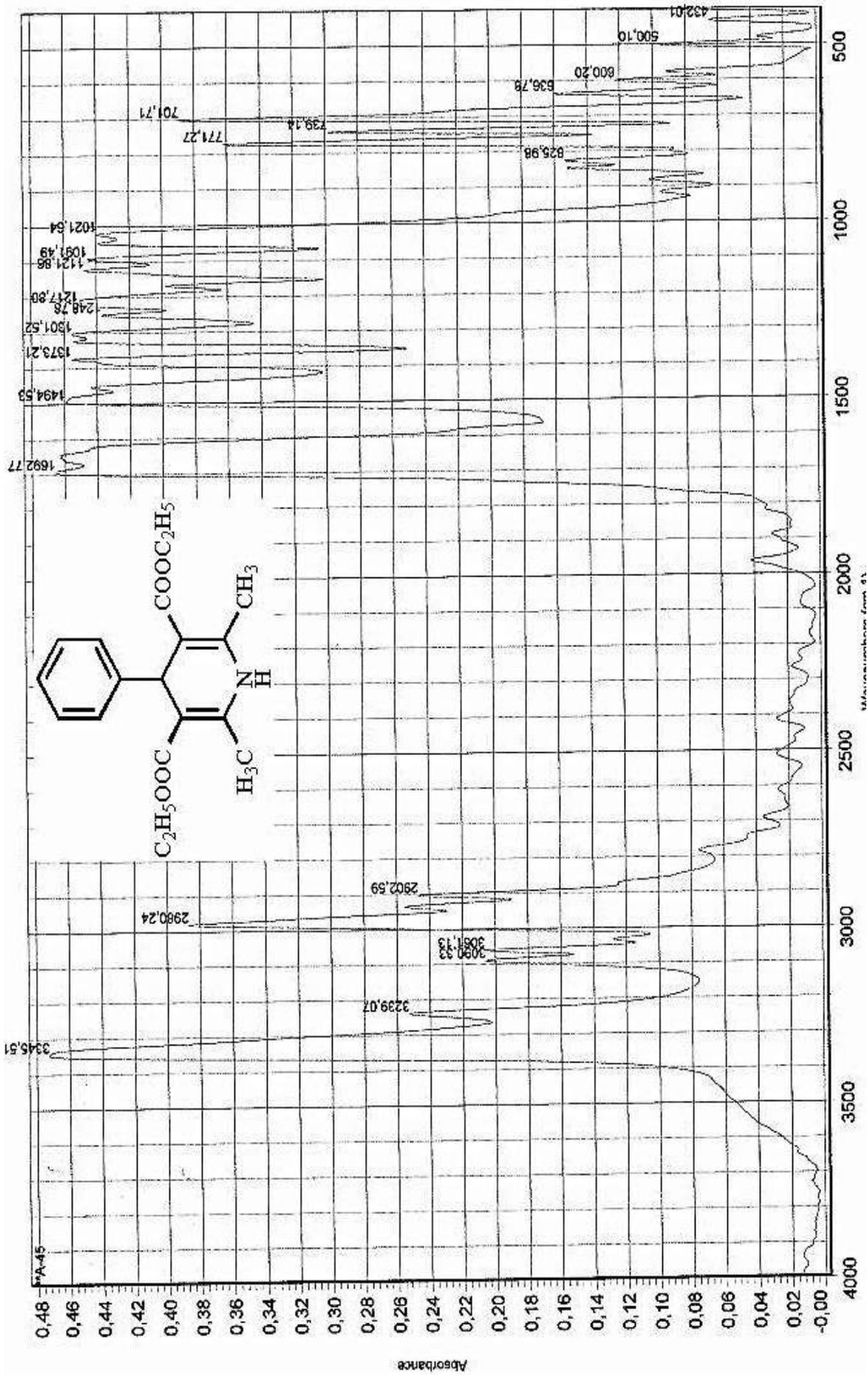


Рисунок 16 – ИК – спектр соединения 4-фенил-2,6-диметил-3,5-дикарбоксиметил-1,4-дигидро-пиридина (64) [42].

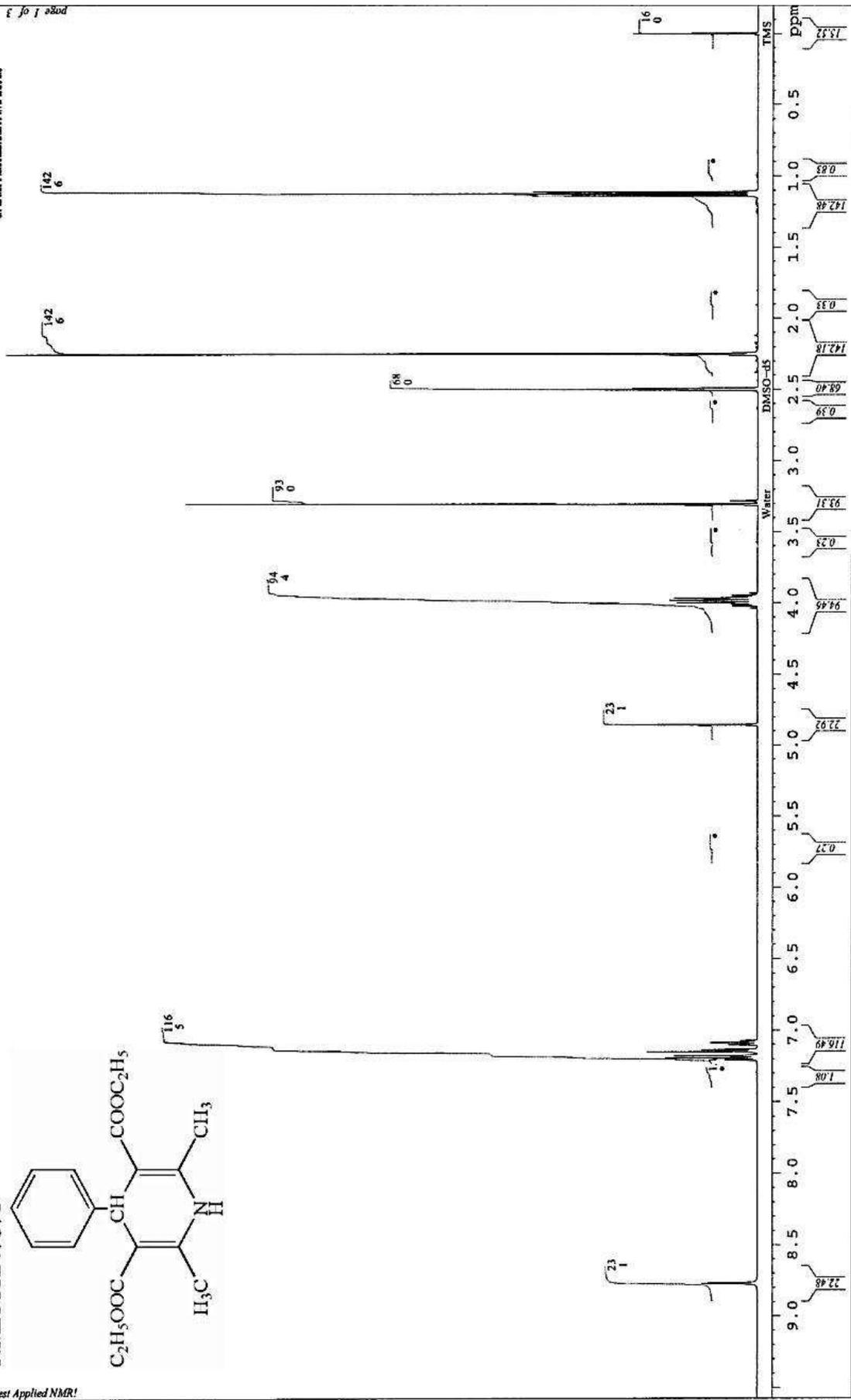
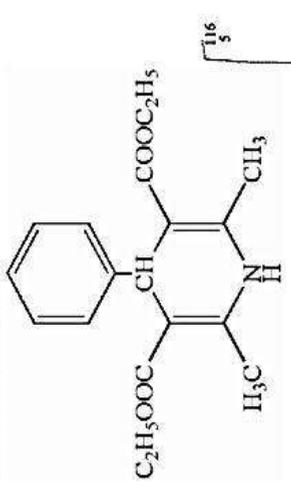
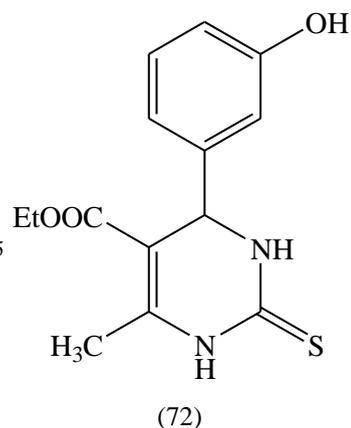
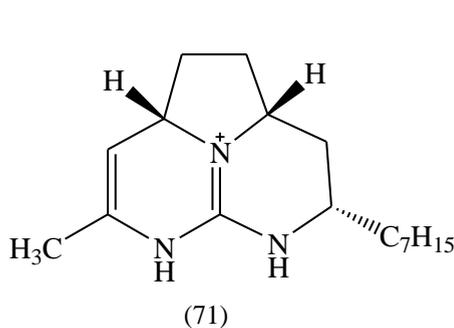
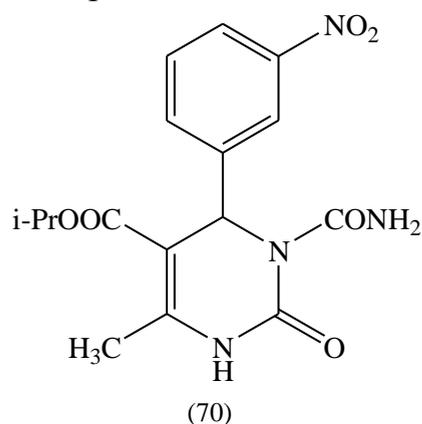


Рисунок 17 – ЯМР ¹H – спектр соединения 4-фенил-2,6-диметил-3,5-дикарбометокси-1,4-дигидро-пиридина (64) [42].

2.8 Новые методы проведения реакции Биджинелли в условиях микроволнового облучения

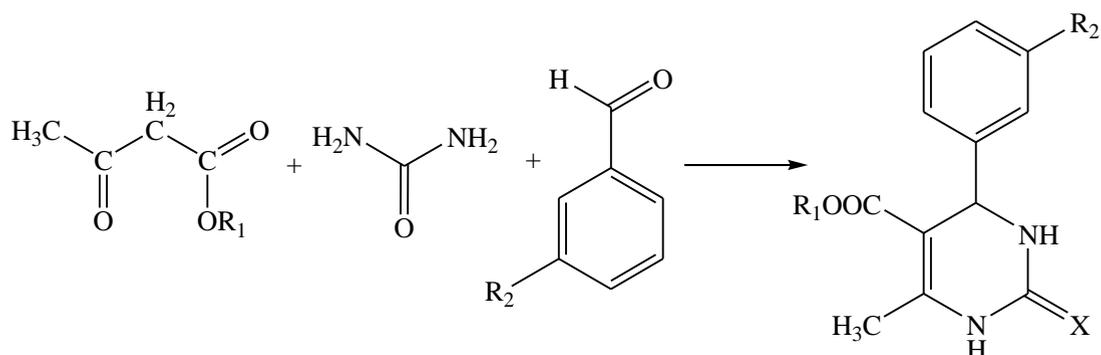
Несмотря на то, что впервые синтез 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) был проведен итальянским ученым Р. Biginelli более века назад, в 1893 году, эта реакция по-прежнему привлекает активный интерес исследователей [163-166]. В первую очередь это обусловлено структурной близостью производных 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) с известными блокаторами кальциевых каналов 1,4-дигидропиридинами, что позволяло ожидать от них проявления антигипертензивных свойств. Данное ожидание нашло экспериментальное подтверждение. Одними из эффективных антигипертензивных препаратов, применяемыми в медицине для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, являются SQ-32296 (70) [167-169] и SQ-32547. Однако, более тщательное изучение биологически активных свойств позволило расширить область применения 3,4-дигидропиримидинонов (-тионов). Так в медицинскую практику введен алкалоид Batzelladine (71), являющийся препаратом, применяющимся при лечении ВИЧ-инфекции. Первоначально он был выделен из морской губки «Batzella sponge», впоследствии синтезирован искусственно [166,170]. Представитель ряда 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-тионов «Monastrol» (72), применяется как средство, регулирующее митоз, и используется при лечении ВИЧ-инфекции и для лечения онкологических заболеваний. Изучение зависимости «структура - активность», поиск новых, более эффективных препаратов, также, как и методов их синтеза, постоянно продолжается. Так, на основе «Монострола» к настоящему времени химиками только фармацевтического концерна «Bayer» синтезировано более 240 структурных аналогов «Монострола», проявивших высокую противоопухолевую активность. В настоящее время активно изучается возможность их медицинского применения [166, 171].

В числе широко распространенных препаратов группы 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов в качестве антибактериального средства активно применяется 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(5-нитрофурурил-2)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он действующий ингредиент препарата «Нитрацин».



Помимо перечисленного, в ряду 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) обнаружены вещества обладающие выраженной антибактериальной, антиоксидантной, адренорецепторной и многими другими полезными видами биологической активности [171].

Как можно видеть, препараты ряда 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) являются промышленно востребованными продуктами, обладающий высоким коммерческим потенциалом. Это объясняет огромное число работ, посвященное разработке и усовершенствованию методов их синтеза. Синтез 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) проводится взаимодействием соответствующего эфира ацетоуксусной кислоты, альдегида и мочевины (тиомочевины) как это указано на схеме:



Но условия проведения этой реакции могут быть самими разнообразными. Обычно используется длительное кипячение исходных реагентов в среде полярного высококипящего растворителя [172]. В качестве катализатора использовали доступные соляную и серную кислоты. Несмотря на кажущуюся простоту, этот метод имеет два недостатка, сдерживающих его промышленное применение. Синтезировать таким способом можно только термически и кислотоустойчивые продукты. Соляная и серная кислоты требуют утилизации и обладают сильным коррозирующим действием, что приводит к разрушению оборудования. Позднее неорганические кислоты были заменены органическими кислотами: додецилсульфоновой, пара-толуолсульфонокислотой [173]. Реакции, проводимые в этих условиях, завершаются за 3-12 часов. Время определяется температурой кипения растворителя и реакционной способностью компонентов.

Высокую каталитическую активность показали кислоты Льюиса. Наряду с классическими галогенидами тяжелых металлов (Bi, Cu, Sn...) еще более высокую каталитическую активность показали трифталаты тех же металлов [174]. В зависимости от природы катализатора реакция протекает как при кипячении, так и при комнатной температуре. Обычное значение времени реакции составляет 3-12 часов. Недостатком данного метода является необходимость очистки конечного продукта, который, как правило, имеет медицинское назначение от солей тяжелых металлов, которые обычно очень токсичны.

Наилучшей каталитической активностью обладают галогениды и трифталаты редкоземельных металлов: лантана (III) и иттербия (III) [175]. Несколько хуже каталитическая активность солей церия (IV). Реакция, катализируемая перечисленными солями редкоземельных металлов, завершается с выходом 95-99% (!) за промежутки времени от 30 секунд до 15 минут при комнатной температуре в среде тетрагидрофурана или иного инертного растворителя. По показателям времени синтеза и выхода конечного продукта, катализ солями редкоземельных металлов является наилучшим из описанных способов синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов). Единственным его недостатком является высокая стоимость соответствующих катализаторов [175-177].

Одним из современных органических катализаторов являются ионные жидкости, например трифталат метилимидазолия ([Hmim] Tfa). Возможность подбора катионного и анионного фрагмента ионной жидкости позволяет получить катализатор с любыми желаемыми физико-химическими свойствами, в том числе позволяет регулировать каталитическую способность. Использование каталитических количеств трифталата метилимидазолия ([Hmim] Tfa) в среде тетрагидрофурана позволяет провести синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она в течение 30 минут при температуре реакционной смеси 50°C с выходом 95%. В настоящее время это одни из самых малоизученных, перспективных и интенсивно исследуемых катализаторов [178].

3,4-Дигидропиримидин-2-(1H)-оны (-тионы) являются хиральными молекулами, обладающие разной степенью выраженности биологической активности. Например, R-энантиомер SQ-32296 обладает в 400 раз большим антигипертензивным эффектом по сравнению с S-энантиомером. Применение хиральных катализаторов авторами ряда работ позволило добиться стереоселективного синтеза желаемых энантиомеров [179].

Одной из современных тенденций планирования и разработки промышленно ориентированных технологий – это проведение химических реакции в отсутствие растворителя. Прежде всего это связано с возможностью отказаться от экономических издержек и экологических рисков, связанных с растворителем. Одним из интересных способов реализации этого направления является проведение реакции на подложке. Так, описаны способы синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) без растворителя на подложке из силикагеля, активированного хлором [180] и силикагеле, активированном ионами двухвалентной меди [167]. В классических условиях реакция на подложке завершается в течение 3-12 часов при температуре реакционной массы 80°C. Выход желаемого продукта составляет 80-95%. Удобство проведения этой реакции заключается в возможности удаления катализатора фильтрованием.

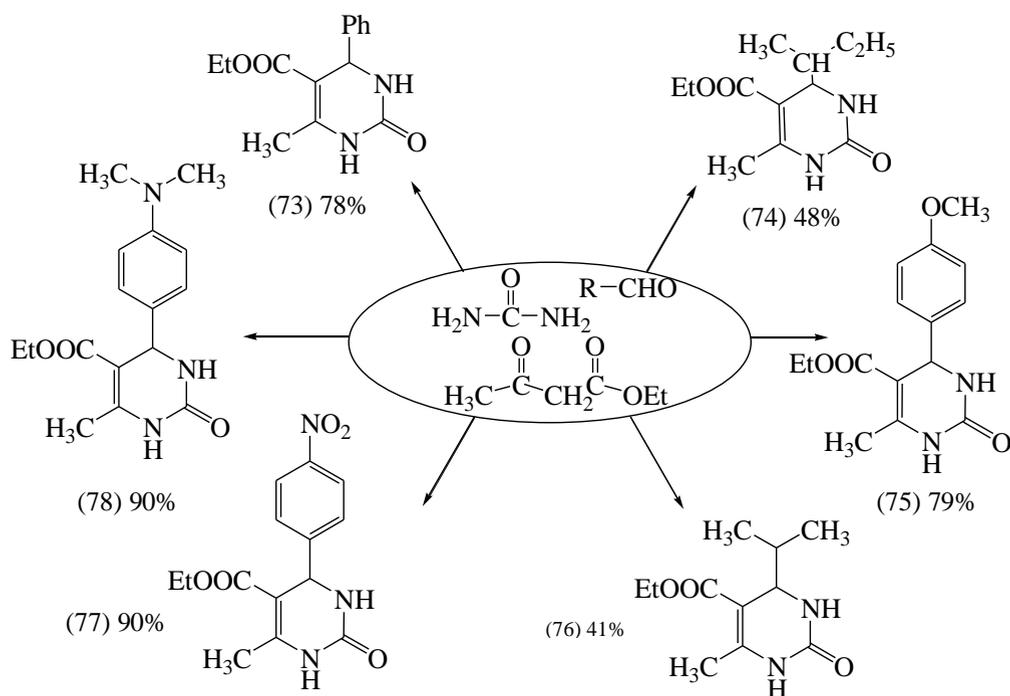
Методика проведения синтеза без растворителя заключается в нагреве реакционной смеси в присутствии какого-либо из выше перечисленных катализаторов. В условиях конвекционного нагрева реакция завершается за

период от 3 до 12 часов при температуре реакционной массы 80-120°C. Выходы продуктов составляют 75-90%.

Как следует из описанного выше, основными недостатками классических методов синтеза 3,4-дигидропиримидинов (-тионов) являются длительность процесса, необходимость в применении растворителя, труднодоступных и дорогостоящих катализаторов [379, 380].

2.9 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинов в условиях микроволнового облучения

Авторами [181,182] было разработано несколько методов синтеза 3,4-дигидропиримидинов по реакции Биджинелли трехкомпонентным взаимодействием мочевины, этилового эфира ацетоуксусной кислоты и ароматических альдегидов в условиях микроволнового облучения. Изучались особенности проведения реакции в растворителе, без растворителя, на подложке силикагеля. Синтез 3,4-дигидропиримидинов проводился по следующей схеме:



Синтезы проводились в условиях микроволнового облучения взаимодействием различных ароматических и алифатических альдегидов, ацетоуксусного эфира и мочевины в мольном соотношении 1:1:1,5 соответственно. В качестве катализатора реакции использовался N-бромсукцинимид, силикагель, активированный серной кислотой.

В процессе поиска оптимальных условий для проведения реакции проводился подбор мощности, времени облучения. Важную роль в выходе конечного продукта играл удачно подобранный растворитель. В реакции Биджинелли нами были опробованы этанол, изопропанол, ДМФА.

При проведении реакций в среде органического растворителя наилучшие результаты были показаны при проведении реакции в среде изопропилового спирта. Установлено, что благодаря применению микроволнового облучения, время реакции удалось сократить с 6 часов до 3-10 минут при мощности облучения 150 Вт.

Одной из современных тенденций проведения органического синтеза, с одной стороны снижающую экологическую опасность процесса, с другой повышающую экономическую рентабельность, являются процессы, проводимые без растворителя. Так как рассматриваемые в данном разделе процессы могут иметь промышленное значение, была проведена серия экспериментов в отсутствие растворителя. Установлено, что в отсутствие растворителя реакция завершается за 90-120 секунд. Необходимо заметить, что контрольный синтез в условиях конвекционного нагрева проводился по известным методикам с равными количествами реагирующих веществ, что делает сравнение времени протекания реакции корректным. В результате с выходами 35-75 % были получены продукты, представляющие собой белые (желтоватые) порошкообразные вещества, растворимые в органических растворителях.

Одним из специфических синтетических приемов, характерных для синтеза в условиях микроволнового облучения, является проведение химической реакции на подложке, материале прозрачном в области сверхвысокочастотного излучения, обладающем каталитическими свойствами. В этой реакции в качестве подложки был использован силикагель, активированный серной кислотой. Это позволило сократить время реакции до 30-50 секунд с выходом желаемого продукта 80-90 %. Мощность используемого в этом случае облучения составила 600 Вт. Несмотря на то, что выходы желаемых продуктов в методах «на подложке» и «без растворителя» одинаковы, использование подложки более оправдано, так как в этом случае желаемый продукт получается более чистым. Осмоление, загрязняющее желаемый продукт при проведении реакции на подложке, в выраженной степени протекает не по всему объему, а только на границе контакта силикагеля с воздухом. Это делает рентабельным применение более трудоемкого и многостадийного способа.

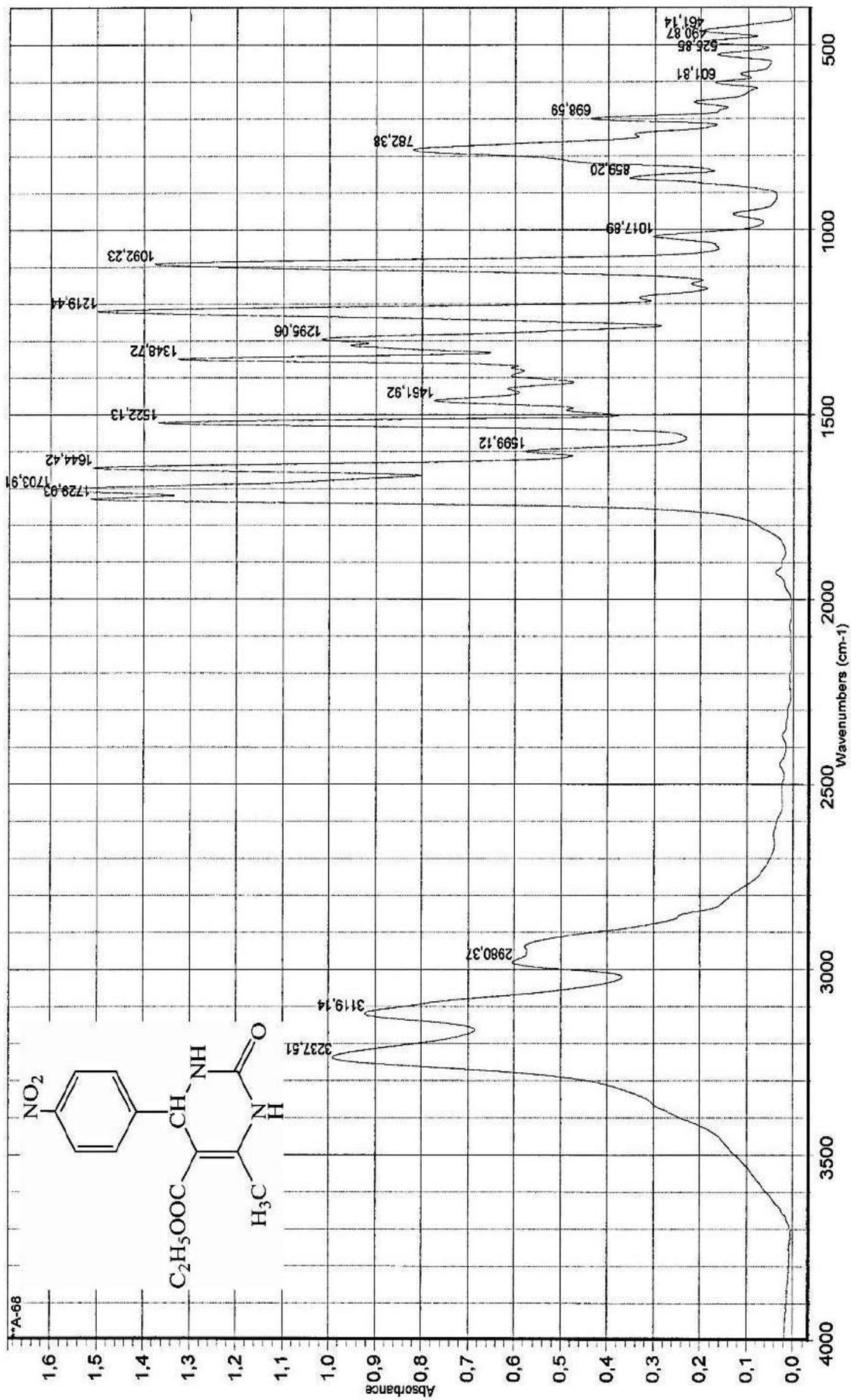


Рисунок 18 – ИК– спектр соединения 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидропи-римидин-2(1H)-она (77) [42].

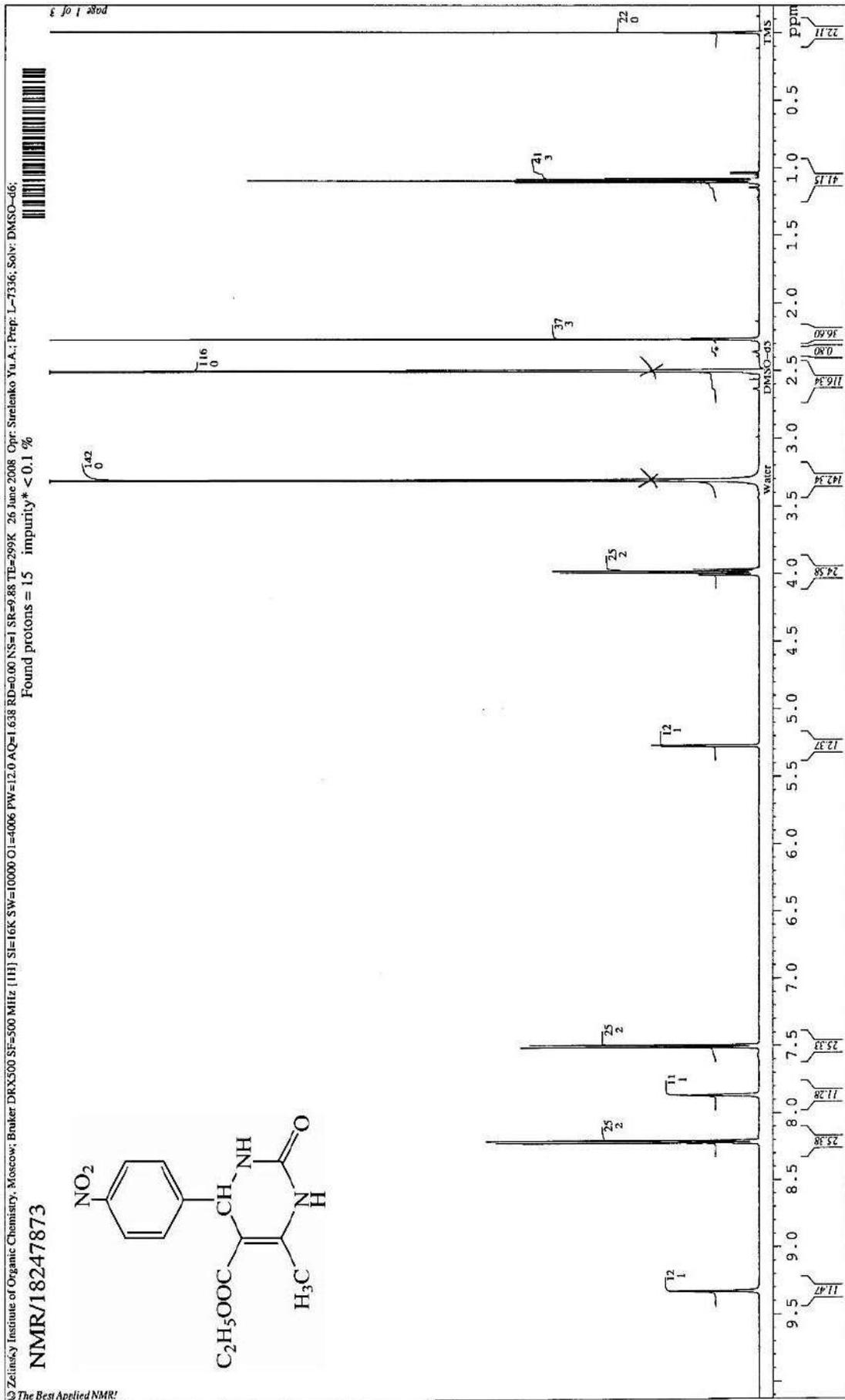
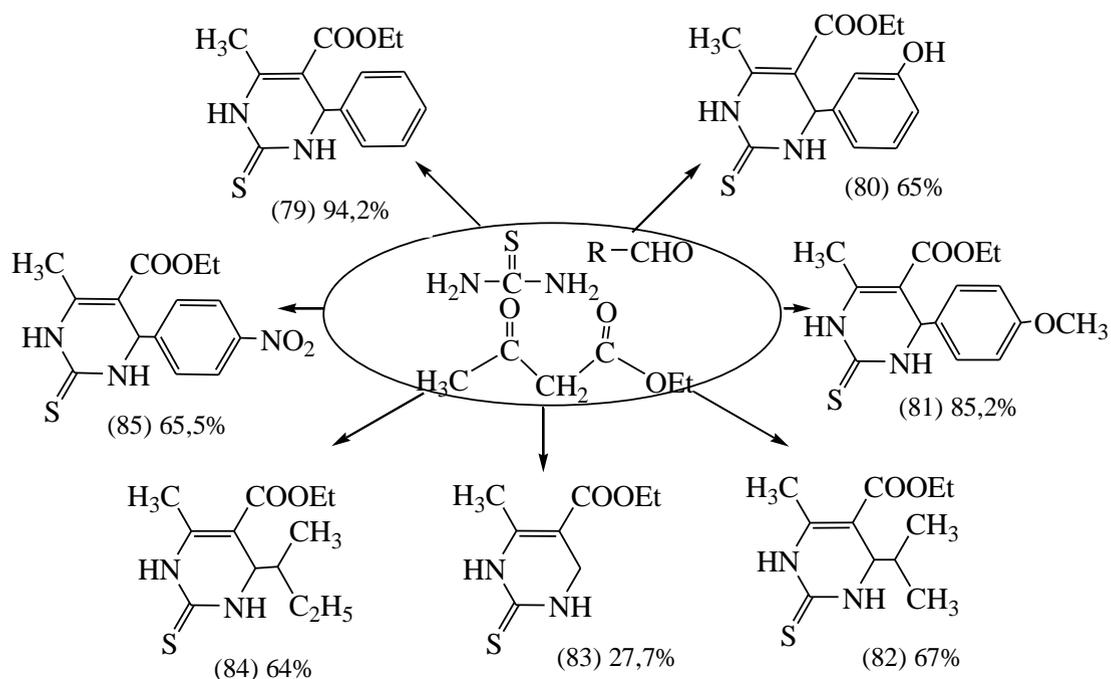


Рисунок 19 – ЯМР ^1H – спектр соед. 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидропи-римидин-2(1H)-она (77) [42].

2.10 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения [181,182]

Схожесть строения и реакционной способности мочевины и тиомочевины позволило применить описанные в предыдущем разделе методы синтеза 3,4-дигидропиримидинов для синтеза 3,4-дигидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения, без изменения методики. При этом желаемые продукты были синтезированы по следующей схеме:



Применение микроволновой активации позволило: сократить время реакции с нескольких часов до нескольких минут; отказаться от применения растворителя или провести синтез на подложке из силикагеля.

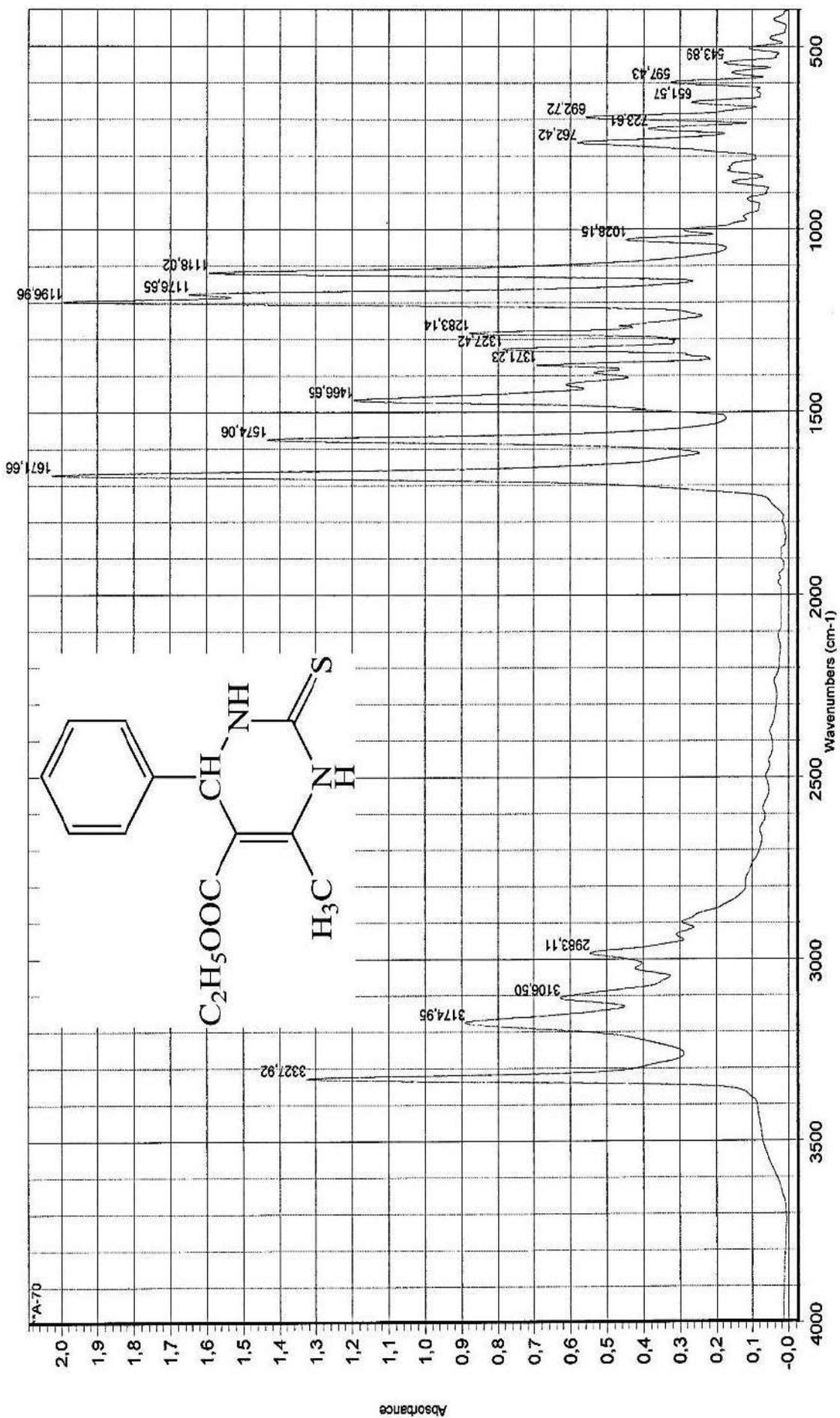


Рисунок 20— ИК — спектр соединения 5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-пиримидин-2(1H)-тиона (79) [42].

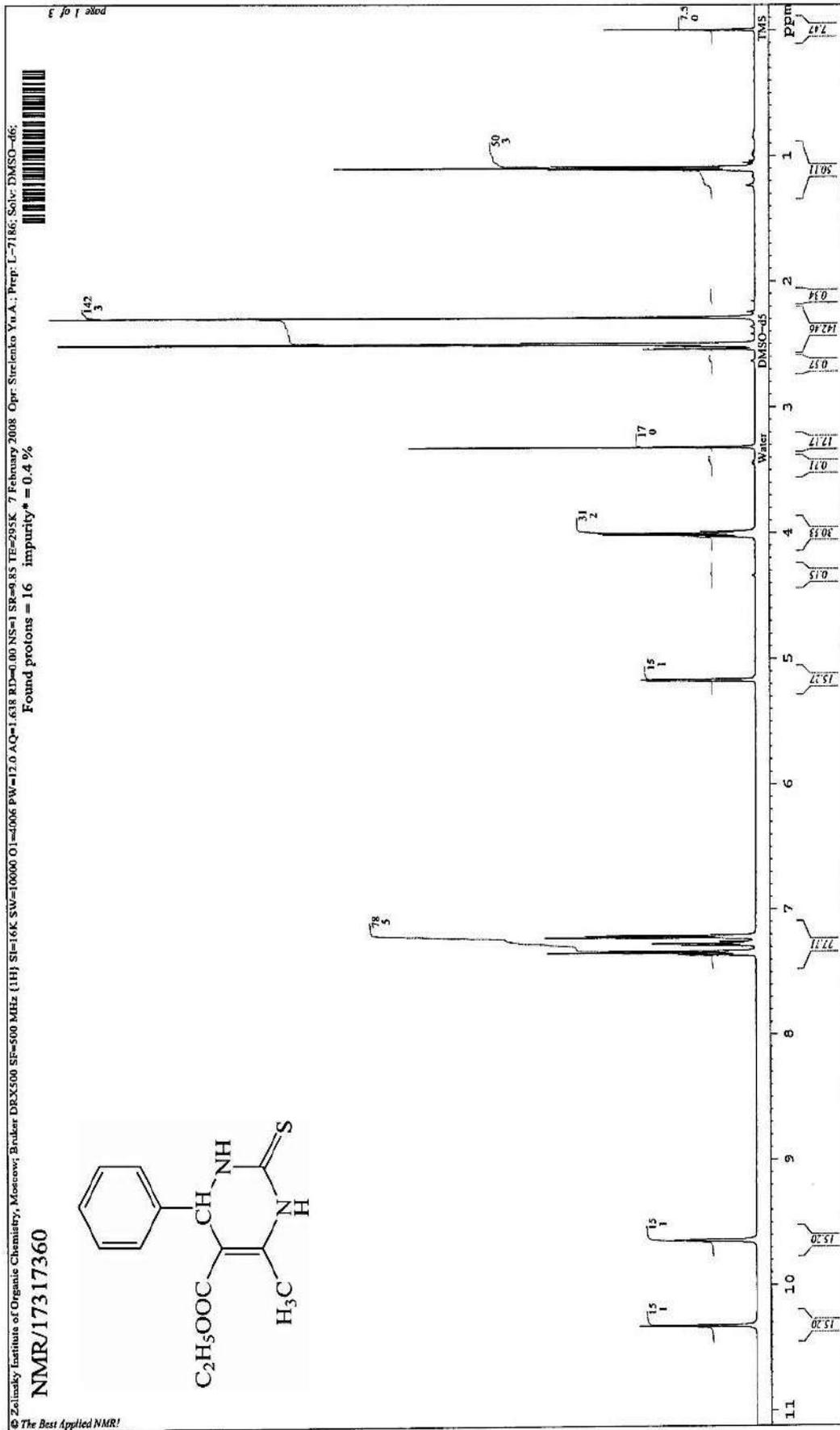


Рисунок 21 – ЯМР-¹H – спектр соединения 5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2(1H)-римидин-2(1H)-тиона (79) [42].

3 Практикум

Темы практических работ непосредственно перекликаются с главами, приведенными в дидактической части учебно-методического пособия. Практикум, изложенный в учебно-методическом пособии, является действующим практикумом для специальности бакалавриата «Технология фармацевтического производства» по дисциплине «Синтез органических лекарственных веществ».

Каждая лабораторная работа посвящена синтезу представителя определенного класса гетероциклических веществ. И, в свою очередь, синтез представителей этого класса может быть выполнен в условиях классического органического синтеза (в среде растворителя, при длительном кипячении) и в «зеленых» условиях, а именно в условиях микроволновой активации. Таким образом, студенту предоставляется возможность самостоятельно исследовать классические и «зеленые» методы синтеза и на своем опыте сделать выводы о преимуществе тех или иных методов.

Практикум жестко структурирован, а сам процесс синтеза составлен в виде пошаговой инструкции. Вся процедура синтеза разбита на небольшие самостоятельные этапы. Правильное выполнение каждого этапа позволит получить, в итоге, качественный результат. В практикуме приведены приборы, на которых рекомендуется проводить эксперименты; приводится чек-лист и пункты, необходимые для отражения в отчете.

Обязательным этапом проведения лабораторной работы является инструктаж по общим правилам ТБ и ПБ, принятым в конкретной лаборатории и инструктаж по проведению конкретной лабораторной работы. Без знаний этих пунктов лабораторной работы на «отлично» студент не должен допускаться к работе.

На усмотрение преподавателя остается выбор количества вводимых в реакцию веществ. Несмотря на то, что эти массы могут варьировать в широких пределах, желательно, чтобы масса реакционной смеси была не меньше одного и не больше 250 грамм. Оптимальными, для проведения синтеза в условиях микроволнового облучения являются реакционные смеси, массой 10-25 г.

Каждая лабораторная работа, для удобства читателя, начинается с новой страницы и занимает три - четыре полных листа. Преподаватель, студент и лаборант могут распечатать необходимые страницы из книги и использовать их либо для ведения занятия, либо для выполнения эксперимента, либо для поиска необходимой посуды и реактивов. Список литературы, имеющий отношение к эксперименту, изложен в конце каждой лабораторной работы.

3.1 Синтез 1,3-оксазолидина на основе диэтанолamina

□ **Цель:** Освоить методику синтеза 1,3-оксазолидинов на основе диэтанолamina и изомаляного альдегида в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; сборка установки для обычной перегонки; сборка установки для перегонки под уменьшенным давлением; обычная перегонка изомаляного альдегида; перегонка диэтанолamina под уменьшенным давлением; синтез 1,3-оксазолидина; контроль реакции методом ТСХ; выделение продукта методом простой перегонки; идентификация продукта измерением показателя преломления и сравнением с литературными данными.

□ **Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для обычной перегонки (круглодонная колба (100 мл), прямой холодильник, аллонж, коническая колба); установка для перегонки под уменьшенным давлением (водоструйный насос, круглодонная колба (100 мл), прямой холодильник, паук, три приемника); установка для проведения синтеза (круглодонная колба, обратный холодильник, ловушка Дина-Старка; высокий химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, колбонагреватель.

Реактивы: изомаляный альдегид, диэтанолamin, бензол, изопропанол.

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза 1,3-оксазолидинов [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Инструктаж по технике безопасности** (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкция по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

□ **Методика выполнения лабораторной работы**

1. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

2. Синтез 1,3-оксазолидина в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массы веществ на основе химической реакции (количество веществ, дает преподаватель в молях)

Шаг 2. Собрать установку для кипячения с азеотропной отгонкой воды (приложение 1)

Шаг 3. Поместить в реакционную колбу бензола (50 мл), изомасляного альдегида и диэтанолamina (на основании расчетов в Шаге 1)

Шаг 4. Полученную смесь нагревать на колбонагревателе и наблюдать процесс выделения воды в боковом носике ловушки Дина-Старка. Нагревание прекратить после прекращения выделения воды.

Шаг 5. Полученную смесь из реакционной колбы перенести в установку для перегонки под разряженным давлением. Перегонку начать при нормальном давлении и вести ее до тех пор, пока бензол не перестанет отгоняться.

Шаг 6. После окончания отгонки бензола, перегонную колбу охлаждают, вставляют в нее капилляр для перегонки под вакуумом и подключают систему к водоструйному насосу и начинают перегонку (приложение 2). Первые 10 капель собирают в первый приемник, всю последующую жидкость собирают во 2 и 3 приемники. Это и есть желаемый продукт. Сделать ТСХ продукта (система для ТСХ: бензол:этанол (5:1))

Шаг 7. Вычисление выхода продукта реакции.

Шаг 8. После окончания перегонки, студенты измеряют показатели преломления полученного вещества и сравнивают полученное значение с литературными данными [3,4].

3. Синтез 1,3-оксазолидина в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Необходимо рассчитать и взвесить на технических весах необходимую массу изомасляного альдегида и диэтанолamina.

Шаг 2. Вылить вещества в высокий химический стакан, емкостью 250 мл и тщательно перемешать смесь реагентов. Стакан накрыть чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 3 минуты экспозиции, 30 секунд пауза. Общее время экспозиции – 30 минут, мощность облучения 100 Вт.

Шаг 6. Полученную жидкость переносят в установку для перегонки под уменьшенным давлением и перегоняют, собирая фракцию 94°C/2 мм.рт.ст.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. Измерить показатель преломления и сравнить с литературными данными [3,4].

□ Чек-лист наблюдения

1. Знание методики синтеза и правил ТБ – допуск к выполнению работы.

2. Правильность написания уравнения реакции – 20 баллов.
3. Правильность исчисления массы веществ для реакции – 20 баллов.
4. Правильность осуществления шагов 3-5 – 20 баллов.
5. Правильность осуществления шага 6 – 20 баллов.
6. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – 20 баллов.

□ Отчет о выполнении лабораторной работы

1. Краткие сведения об 1,3- оксазолидинах (не менее 5 строчек).
2. Теоретические сведения о получении 1,3-оксазолидинов взаимодействием α,β -аминоспиртов с кетонами и альдегидами. Механизм реакции (не менее 10 строк).
3. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).
4. Найти в интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрывопожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
5. Написать уравнение реакции
6. Привести расчеты массы веществ для проведения реакции.
7. Наблюдение осуществления шагов 3-5 (фото и видео подтверждения приветствуются)
8. Наблюдение при осуществлении шага 6.
9. Приведение значения показателя преломления.

□ Литература

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бином. 2010. 568 с.
3. Хрусталева Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов условиях микроволнового облучения // Журнал общей химии. -2007. -Т. 77, №5. -С.875.
4. Д. Хрусталева, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.2 Синтез 1,3-диоксоланов на основе этиленгликоля

□ **Цель:** Освоить методику синтеза 1,3-диоксоланов на основе этиленгликоля и бензальдегида в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; сборка установки для обычной перегонки; сборка установки для перегонки под уменьшенным давлением; обычная перегонка бензальдегида; перегонка этиленгликоля под уменьшенным давлением; синтез 1,3-диоксолана; контроль реакции и чистоты продукта методом ТСХ; выделение продукта методом простой перегонки; идентификация продукта измерением показателя преломления и сравнением с литературными данными.

□ **Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для обычной перегонки (круглодонная колба (100 мл), прямой холодильник, аллонж, коническая колба); установка для перегонки под уменьшенным давлением (водоструйный насос, круглодонная колба (100 мл), прямой холодильник, паук, три приемника); установка для проведения синтеза (круглодонная колба, обратный холодильник, ловушка Дина-Старка; высокий химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, колбонагреватель.

Реактивы: бензальдегид, этиленгликоль, бензол, пара-толуолсульфокислота.

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза 1,3-диоксоланов [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Инструктаж по технике безопасности** (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкция по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

□ **Методика выполнения лабораторной работы**

1. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

2. Синтез 1,3-диоксолана в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массы веществ на основе химической реакции (количество веществ, дает преподаватель в молях)

Шаг 2. Собрать установку для кипячения с азеотропной отгонкой воды (приложение 1)

Шаг 3. Поместить в реакционную колбу бензола (50 мл), бензальдегида, этиленгликоля (на основании расчетов в Шаге 1), пара-толуолсульфо кислоты (на кончике шпателя).

Шаг 4. Полученную смесь нагреть на колбонагревателе и наблюдать процесс выделения воды в боковом носике ловушки Дина-Старка. Нагревание прекратить после прекращения выделения воды.

Шаг 5. Полученную смесь из реакционной колбы перенести в установку для перегонки под разряженным давлением. Но перегонку начать при нормальном давлении и вести ее до тех пор, пока бензол не перестанет отгоняться.

Шаг 6. После окончания отгонки бензола, перегонную колбу охладить, вставить в нее капилляр для перегонки под вакуумом и подключить систему к водоструйному насосу и начать перегонку под уменьшенным давлением. Первые 10 капель собрать в первый приемник, всю последующую жидкость собрать во 2 и 3 приемники. Это и есть желаемый продукт.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. После окончания перегонки, измерить показатели преломления полученного вещества и сравнить их с литературными данными [3,4].

3. Синтез 1,3-диоксолана в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Необходимо рассчитать и взвесить на технических весах необходимые массы бензальдегида и этиленгликоля. К смеси добавить 10 мг пара-толуолсульфо кислоты.

Шаг 2. Вылить вещества в высокий химический стакан, емкостью 250 мл и тщательно перемешать смесь реагентов. Стакан накрыть чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 3 минуты экспозиции, 30 секунд пауза. Общее время экспозиции – 30 минут, мощность облучения 100 Вт.

Шаг 6. Полученную жидкость переносят в установку для перегонки под обычным давлением и перегоняют, собирая фракцию 130°C при 30 мм.рт.ст.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. Измерить показатель преломления и сравнить с литературными данными [3,4].

□ Чек-лист наблюдения

1. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы.*
2. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*
3. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*

4. Правильность осуществления шагов 3-5 – 20 баллов
5. Правильность осуществления шага 6 – 20 баллов
6. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – 20 баллов

□ **Отчет о выполнении лабораторной работы**

1. Краткие сведения об 1,3- диоксоланах (не менее 5 строчек).
2. Теоретические сведения о получении 1,3-диоксоланов взаимодействием α,β -гликолей с кетонами и альдегидами. Механизм реакции (не менее 15 строк).
3. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).
4. Найти в Интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрыво-пожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
5. Написать уравнение реакции.
6. Рассчитать массы веществ для проведения реакции.
7. Наблюдение осуществления шагов 3-5 (фото и видео подтверждения приветствуются)
8. Наблюдение при осуществлении шага 6.
9. Привести значения показателя преломления.

□ **Литература**

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бинوم. 2010. 568 с.
3. Д.П. Хрусталёв. Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов на основе бутандиола-2,3 в условиях микроволнового облучения в отсутствие растворителя // Известия НАН РК. Сер. хим. -2008. -№1 (367). -С.51-54.
4. Д. Хрусталеv, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.3 Аминометилирование фенилацетилена

□ **Цель:** Освоить методику синтеза аминометилирования фенилацетилена морфолином и параформом в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; сборка установки для обычной перегонки; сборка установки для перегонки под уменьшенным давлением; обычная перегонка морфолина;

перегонка фенилацетилена под уменьшенным давлением; синтез продукта аминометилирования; контроль реакции и чистоты продукта методом ТСХ; выделение продукта методом простой перегонки; идентификация продукта измерением показателя преломления и сравнением с литературными данными.

Оснащение занятия.

Оборудование: установка для обычной перегонки (круглодонная колба (100 мл), прямой холодильник, аллонж, коническая колба); установка для перегонки под уменьшенным давлением (водоструйный насос, круглодонная колба (100 мл), прямой холодильник, паук, три приемника); установка для проведения синтеза (круглодонная колба, обратный холодильник, высокий химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, колбонагреватель.

Реактивы: фенилацетилен, морфолин, параформ, диоксан, однохлористая медь.

Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики аминометилирования [3,4], механизм образования, химические свойства.

Инструктаж по технике безопасности (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкция по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

Методика выполнения лабораторной работы

4. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

5. Аминометилирование в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массы веществ на основе химической реакции (количество веществ, дает преподаватель в молях)

Шаг 2. Собрать установку для длительного нагревания на водяной бане (приложение 3).

Шаг 3. Приготовление катализатора. 1 грамм однохлористой меди суспензируют в 3,5 мл диметилформамида.

Шаг 4. Поместить в реакционную рассчитанные количества фенилацетилена, морфолина и параформа (на основании расчетов в Шаге 1), добавить 3 капли катализатора (Шаг 3).

Шаг 5. Полученную смесь нагревать на кипящей водяной бане в течение 12 часов.

Шаг 6. Полученную смесь необходимо отфильтровывать от избытка параформа, фильтрат перегнать под разряженным давлением. Первые 10 капель собирают в первый приемник, всю последующую жидкость собирают во 2 и 3 приемники. Т. Кип. 131-133/2 мм.рт.ст. Это и есть желаемый продукт. Сделать ТСХ (система бензол: ацетонитрил (4:1).

Шаг 6. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. После окончания перегонки, измерить показатель преломления полученного вещества и сравнить полученное значение с литературными данными [3-5].

6. Аминометилирование фенилацетилена в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Необходимо рассчитать и взвесить на технических весах необходимые количества фенилацетилена, морфолина и параформа. К смеси добавить 3 капли катализатора (1 г однохлористой меди суспензируют в 3,5 мл диметилформамида.

Шаг 2. Вылить вещества в высокий химический стакан, емкостью 250 мл и тщательно перемешать смесь реагентов. Стакан накрыть чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 3 минуты экспозиции, при мощности облучения 350 Вт.

Шаг 6. Полученную жидкость фильтруют от избытка параформа и переносят в установку для перегонки под уменьшенным давлением и перегоняют, собирая фракцию от 130-133 °С/2 мм.рт.ст.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. Измерить показатель преломления и сравнить с литературными данными [3-5].

□ Чек-лист наблюдения

7. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы.*

8. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*

9. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*

10. Правильность осуществления шагов 3-5 – *20 баллов*

11. Правильность осуществления шага 6 – *20 баллов*

12. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – *20 баллов*

□ Отчет о выполнении лабораторной работы

10. Краткие сведения о реакции аминометилирования (не менее 10 строчек).

11. Теоретические сведения о протекании реакции аминометилирования. Механизм реакции (не менее 15 строк).

12. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).
13. Найти в Интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрыво-пожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
14. Написать уравнение реакции
15. Рассчитать массы веществ для проведения реакции (по 0,05 моль)
16. Наблюдение при осуществлении шагов 3-5 (фото и видео подтверждения приветствуются)
17. Наблюдение при осуществлении шага 6.
18. Привести значения показателя преломления.

Литература

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бином. 2010. 568 с.
3. Геворкян А.А., Аракелян А.С., Мовсисян А.А., Джанджулян Л.Ж., Петросян К.А. Улучшенная методика аминометилирования ацетиленов // ЖОХ. - 2006. - Т.76, №7. - С.1223.
4. Хрусталеv Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Аминометилирование фенилацетилена по Манниху в условиях СВЧ-облучения // ЖОХ. – 2007. – Т.77, №5. – С.876.
5. Д. Хрусталеv, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.4 Синтез фенилглиоксаля на основе ацетофенона

- Цель:** Освоить методику синтеза фенилглиоксаля на окисление ацетофенона диоксидом селена в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.
- Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.
- Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; сборка установки для перегонки под уменьшенным давлением; сборка установки для возгонки диоксидом селена; перегонка ацетофенона под уменьшенным давлением; синтез фенилглиоксаля; контроль реакции и чистоты продукта методом ТСХ; выделение продукта методом перегонки под уменьшенным давлением; выделение аморфного селена фильтрованием; идентификация продукта измерением показателя преломления и сравнением с литературными данными.
- Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для перегонки под уменьшенным давлением (водоструйный насос, круглодонная колба (100 мл), прямой холодильник, паук, три приемника); установка для возгонки диоксида селена; установка для проведения синтеза (круглодонная колба, обратный холодильник); установка для фильтрации; высокий химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, колбонагреватель.

Реактивы: ацетофенон, диоксид селена, диоксан, вода.

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза фенилглиоксаля [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Инструктаж по технике безопасности** (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкцию по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

□ Методика выполнения лабораторной работы

1. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

2. Синтез фенилглиоксаля в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массы веществ на основе химической реакции (количество веществ, дает преподаватель в молях)

Шаг 2. Собрать установку состоящей из круглодонной колбы и обратного холодильника (приложение 1).

Шаг 3. Поместить в реакционную колбу смесь диоксана и воды; растворить в смеси диоксан-вода диоксид селена; добавить ацетофенон.

Шаг 4. Полученную смесь нагреть на колбонагревателе и наблюдать процесс образования красного, аморфного селена. Нагревание продолжать 4 часа.

Шаг 5. Полученной смеси дать отстояться, затем отфильтровать. Фильтрат поместить в установку для перегонки под пониженным давлением. Но перегонку начинают при нормальном давлении и ведут ее до тех пор, пока диоксан не перестанет отгоняться.

Шаг 6. После окончания диоксана, перегонную колбу охлаждают, вставляют в нее капилляр для перегонки под вакуумом и подключают систему к

водоструйному насосу и начинают перегонку. Первые 10 капель собирают в первый приемник, всю последующую жидкость собирают во 2 и 3 приемники. Это и есть желаемый продукт.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. После окончания перегонки, измерить показатели преломления полученного вещества и сравнить полученные значения с литературными данными [3-5].

3. Синтез фенилглиоксаля в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Необходимо рассчитать и взвесить/отмерить необходимые количества диоксана, воды, ацетофенона и диоксида селена.

Шаг 2. В высокий химический стакан, емкостью 250 мл налить необходимые количества диоксана, воды и рассчитанное количество диоксида селена. Раствор нагревать в микроволновой печи и перемешивать до полного растворения диоксида селена. К полученному раствору, одной порцией, добавить необходимое количество ацетофенона. Стакан накрыть чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 2 минута экспозиции, 30 секунд пауза. Общее время экспозиции – 4 минуты, мощность облучения 360 Вт.

Шаг 6. Полученный раствор оставить отстаиваться в течение 10-15 минут. После этого раствор отфильтровать на обычном фильтре. Фильтрат перенести в установку для перегонки под уменьшенным давлением и отогнать диоксан, потом перегнать продукт, собирая фракцию 96°C/10 мм.рт.ст.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. Измерить показатель преломления и сравнить с литературными данными [3-5].

Чек-лист наблюдения

1. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы.*
2. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*
3. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*
4. Правильность осуществления шагов 3-5 – *20 баллов*
5. Правильность осуществления шага 6 – *20 баллов*
6. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – *20 баллов*

Отчет о выполнении лабораторной работы

1. Краткие сведения о диоксиде селена и фенилглиоксале (не менее 5 строчек).
2. Теоретические сведения о получении вицинальных дикетонов взаимодействием кетонов с диоксидом селена. Механизм реакции (не менее 15 строк).

3. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).
4. Найти в Интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрыво-пожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
5. Написать уравнение реакции.
6. Рассчитать массы веществ для проведения реакции.
7. Наблюдение осуществления шагов 3-5 (фото и видео подтверждения приветствуются).
8. Наблюдение при осуществлении шага 6.
9. Приведение значения показателя преломления.

□ Литература

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Окисление кетонoв диоксидом селена в условиях микроволнового облучения // Химический журнал Казахстана. -2007. -№16. -С. 139-141.
3. А. Шевченко, Д. Хрусталеv. Синтез 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволновой активации. Пошаговая инструкция поиска оптимальных условий синтеза в условиях МВА. LAP. Saarbrucken. 2014. 150 с.
4. Д.Хрусталеv, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.5 Синтез 2-фенилхиноксалина из фенилглиоксаля и орто-фенилендиамин

□ **Цель:** Освоить методику синтеза 2-фенилхиноксалина на основе фенилглиоксаля и орто-фенилендиамин в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; синтез 2-фенилхиноксалина; очистка продукта перекристаллизацией; контроль реакции и чистоты продукта методом ТСХ; выделение продукта методом простой перегонки; идентификация продукта измерением температуры плавления и сравнением с литературными данными.

□ **Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для проведения синтеза (круглодонная колба, обратный холодильник; высокий химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, колбонагреватель.

Реактивы: фенилглиоксаль, орто-фенилендиамин, диоксан.

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза 1,3-оксазолидинов [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Инструктаж по технике безопасности** (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкция по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

□ **Методика выполнения лабораторной работы**

1. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

2. Синтез 2-фенилхиноксалина в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массы веществ на основе химической реакции (количество веществ, дает преподаватель в молях)

Шаг 2. Собрать установку для синтеза (приложение 1)

Шаг 3. В реакционную колбу поместить диоксан, фенилглиоксаль, орто-фенилендиамин (на основании расчетов в Шаге 1).

Шаг 4. Полученную смесь нагревать на колбонагревателе и контролировать процесс с помощью ТСХ.

Шаг 5. Полученную смесь упарить, нагревая на водяной бане.

Шаг 6. Оставшийся смолоподобный продукт перекристаллизовать из диэтилового эфира.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. После окончания перегонки, измерить температуру плавления полученного вещества и сравнить полученное значение с литературными данными.

3. Синтез 2-фенилхиноксалина в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Необходимо рассчитать и взвесить на технических весах необходимые количества фенилглиоксаля, орто-фенилендиамина, диоксана.

Шаг 2. В высокий химический стакан, емкостью 250 мл необходимо налить диоксан и последовательно растворить орто-фенилендиамин и фенилглиоксаль. Смесь необходимо тщательно перемешать. Стакан накрыть чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 3 минуты экспозиции при мощности облучения 360 Вт.

Шаг 6. Диоксан удаляют отгонкой при пониженном давлении на водяной бане. Продукт перекристаллизовать из диэтилового эфира.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. Измерить температуру плавления и сравнить с литературными данными [3-5].

Чек-лист наблюдения

1. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы.*
2. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*
3. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*
4. Правильность осуществления шагов 3-5 – *20 баллов*
5. Правильность осуществления шага 6 – *20 баллов*
6. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – *20 баллов*

Отчет о выполнении лабораторной работы

1. Краткие сведения о производных хинолинов (не менее 5 строчек).
2. Теоретические сведения о получении хинолинов взаимодействием дикарбонильных соединений с вицинальными диаминами. Механизм реакции (не менее 15 строк).
3. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).

4. Найти в Интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрыво-пожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
5. Написать уравнение реакции.
6. Рассчитать массы веществ для проведения реакции.
7. Наблюдение осуществления шагов 3-5 (фото и видео подтверждения приветствуются).
8. Наблюдение при осуществлении шага 6.
9. Приведение значения температуры плавления и ТСХ.

□ Литература

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бином. 2010. 568 с.
3. Газалиев А.М., Хрусталева Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д. Синтез 2-фенилпиразина и 2-фенилхиноксалина в условиях микроволнового облучения // Тезисы докл. междунар. научно-практ. конф. «Аманжоловские чтения-2007». -Усть-Каменогорск, 2007. -С. 123-124.
4. А. Шевченко, Д. Хрусталева. Синтез 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволновой активации. Пошаговая инструкция поиска оптимальных условий синтеза в условиях МВА. LAP. Saarbrucken. 2014. 150 с.
5. Д. Хрусталева, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.6 Синтез 2-амино - 4-фенилтиазола

□ **Цель:** Освоить методику синтеза 2-амино-4-фенилтиазола из ацетофенона, тиомочевины и йода в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; синтез 2-амино - 4-фенилтиазола; выделение продукта; контроль чистоты продукта методом ТСХ; идентификация продукта измерением температуры плавления и сравнением с литературными данными.

□ **Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для проведения синтеза (коническая колба емкостью 250 мл, химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, электроплитка.

Реактивы: ацетофенон, тиомочевина, йод, водный раствор аммиака (25%), этанол, вода.

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза 2-амино-4-фенилтиазола [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Инструктаж по технике безопасности** (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкция по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

□ **Методика выполнения лабораторной работы**

1. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

2. Синтез 2-амино-4-фенилтиазола в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массы веществ на основе химической реакции (количество веществ, дает преподаватель в молях)

Шаг 2. Сбор установки для получения 2-амино-4-фенилтиазола (приложение 1)

Шаг 3. Поместить в реакционный сосуд ацетофенон, йод, тиомочевину и тщательно перемешать. Сосуд закрыть крышкой.

Шаг 4. Полученную смесь нагревать на водяной бане в течение 24 часов.

Шаг 5. Полученную смесь залить водой и кипятить в течение 30-60 минут до полного растворения осадка.

Шаг 6. Раствор охладить до комнатной температуры и добавить необходимое количество водного раствора аммиака (25%). Будет наблюдаться выпадение осадка. Осадок необходимо отфильтровать, высушить на воздухе. Это и есть продукт.

Шаг 7. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 8. После окончания сушки продукта, студенты снимают ТСХ и измеряют T. пл. полученного вещества и сравнивают полученное значение с литературными данными [3,4].

4. Синтез 2-амино-4-фенилтиазола в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Необходимо рассчитать и взвесить на технических весах ацетофенон, йод, тиомочевину.

Шаг 2. Взвешенные вещества поместить в коническую колбу емкостью 250 мл и тщательно перемешать стеклянной палочкой. Стакан накрыть чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 1 минута экспозиции, 20 секунд пауза. Общее время экспозиции – 5 минут, мощность облучения 360 Вт.

Шаг 6. Полученную смолу необходимо залить водой и нагревать в микроволновой печи в течении 10-15 минут до полного растворения смолы.

Шаг 7. Полученный раствор охладить до комнатной температуры и добавить водного раствора аммиака (25%). Наблюдается образование осадка.

Шаг 8. Осадок отфильтровать, высушить на воздухе и сделать ТСХ. Это и есть продукт

Шаг 9. Измерить температуру плавления и сравнить результат с литературными данными [3,4].

□ Чек-лист наблюдения

1. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы.*
2. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*
3. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*
4. Правильность осуществления шагов 3-5 – *20 баллов*
5. Правильность осуществления шага 6 – *20 баллов*
6. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – *20 баллов*

□ Отчет о выполнении лабораторной работы

1. Краткие сведения об тиазолах (не менее 5 строчек).
2. Теоретические сведения о получении 2-амино-4-фенилтиазола взаимодействием ацетофенона, тиомочевины в присутствии йода. Механизм реакции (не менее 15 строк).
3. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).
4. Найти в интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрывопожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
5. Написать уравнение реакции
6. Рассчитать массы веществ для проведения реакции.

7. Наблюдение осуществления шагов 3-5 (фото и видео подтверждения приветствуются)
8. Наблюдение при осуществлении шага 6.
9. Приведение значения температуры плавления и ТСХ (подтверждение чистоты).

□ Литература

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бином. 2010. 568 с.
3. Синтез 2-амино-4-фенилтиазола в условиях микроволнового облучения // ЖПХ. -2008. -Т. 81, №5. -С. 863.
4. Д.Хрусталева, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.7 Синтез «Нифедипина»

□ **Цель:** Освоить методику синтеза «Нифедипина» из метилового эфира ацетоуксусной кислоты, водного раствора аммиака, 2-нитробензальдегида в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; сбор установки для длительного кипячения реакционной смеси с обратным холодильником; синтез «Нифедипина»; выделение продукта; контроль чистоты продукта методом ТСХ; идентификация продукта измерением температуры плавления и сравнением с литературными данными.

□ **Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для проведения синтеза (коническая колба емкостью 250 мл, обратный холодильник, химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, электроплитка.

Реактивы: метиловый эфир ацетоуксусной кислоты, водный раствор аммиака (25%), 2-нитробензальдегид, этиловый спирт, вода.

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза «Нифедипина» [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Инструктаж по технике безопасности** (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкция по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

□ **Методика выполнения лабораторной работы**

1. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

2. Синтез «Нифедипина» в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массу и объем реагентов на основе уравнения реакции и дополнительных данных, представляемых преподавателем.

Шаг 2. Собрать установку для получения «Нифедипина» (приложение 1)

Шаг 3. Поместить в реакционный сосуд метиловый эфир ацетоуксусной кислоты, водный раствор аммиака, этиловый спирт.

Шаг 4. Полученную смесь кипятить на колбонагревателе в течении 10-12 часов.

Шаг 5. Раствор охладить до комнатной температуры. Наблюдается выпадение осадка. Осадок отфильтровать, перекристаллизовать из этанола, сушить на воздухе. Это и есть продукт. Фильтрат можно упарить, образовавшийся осадок перекристаллизовать, что позволит увеличить выход продукта.

Шаг 6. Вычисление выхода продукта реакции.

Шаг 7. Измерить температуру плавления полученного вещества и сравнить полученное значение с литературными данными. Сделать ТСХ.

3. Синтез «Нифедипина» в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Рассчитать и отмерить массу и объем реагентов на основе уравнения реакции и дополнительных данных, представляемых преподавателем.

Шаг 2. Взвешенные вещества поместить в коническую колбу емкостью 250 мл и перемешать стеклянной палочкой. стакан накрывают чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 1 минута экспозиции, 30 секунд пауза. Общее время экспозиции – 10 минут, мощность облучения 100 Вт.

Шаг 6. Полученный раствор охладить до комнатной температуры. Наблюдается образование осадка. Фильтрат упарить, остаток перекристаллизовать из этанола.

Шаг 7. Осадки отфильтровать и высушить на воздухе. Это и есть продукт

Шаг 8. Измерить температуру плавления и сравнить с литературными данными [3-5]. Сделать ТСХ.

□ **Чек-лист наблюдения**

1. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы*.
2. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*
3. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*
4. Правильность осуществления шагов 3-5 – *20 баллов*
5. Правильность осуществления шага 6 – *20 баллов*
6. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – *20 баллов*

□ **Отчет о выполнении лабораторной работы**

1. Краткие сведения о «Нифедипине» (не менее 5 строчек).
2. Теоретические сведения о получении «Нифедипине» взаимодействием метилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2-нитробензальдегида, аммиака. Механизм реакции (не менее 15 строк).
3. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).
4. Найти в Интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрыво-пожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
5. Написать уравнение реакции.
6. Рассчитать массы веществ для проведения реакции.
7. Наблюдение осуществления шагов 3-7 (фото и видео подтверждения приветствуются).
8. Наблюдение при осуществлении шага 8.
9. Приведение значения температуры плавления и ТСХ (подтверждение чистоты)

□ **Литература**

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бинوم. 2010. 568 с.
3. Хрусталёв Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Аяпбергенов К.А. Синтез некоторых 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения // ЖОХ. -2010. -Т. 80, №. 2, -С. 376–377.
4. А. Шевченко, Д. Хрусталев. Синтез 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволновой активации. Пошаговая инструкция поиска оптимальных условий синтеза в условиях МВА. LAP. Saarbrucken. 2014. 150 с.
5. Д. Хрусталев, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.8 Синтез «Монастрола»

□ **Цель:** Освоить методику синтеза «Монастрола» из салицилового альдегида, мочевины, этилового эфира уксусной кислоты в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; синтез «Монастрола»; выделение продукта; контроль чистоты продукта методом ТСХ; идентификация продукта измерением температуры плавления и сравнением с литературными данными.

□ **Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для проведения синтеза (коническая колба емкостью 250 мл, обратный холодильник, химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, электроплитка.

Реактивы: салициловый альдегид, мочевина, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, этанол, вода.

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза «Монастрола» [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Инструктаж по технике безопасности** (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкция по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

□ **Методика выполнения лабораторной работы**

1. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

2. Синтез «Монастрола» в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать и отмерить массу и объем реагентов на основе уравнения реакции и дополнительных данных, представляемых преподавателем.

Шаг 2. Собрать установку для получения «Монастрола» (приложение 1).

Шаг 3. Поместить в реакционный сосуд этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, салициловый альдегид, мочевины, добавить этанола, тщательно перемешать полученную смесь.

Шаг 4. Полученную смесь нагревать на колбонагревателе в течении 8-10 часов.

Шаг 5. Раствор охладить до комнатной температуры. Наблюдается выпадение осадка. Осадок отфильтровать, высушить на воздухе. Этанольный фильтрат упарить и перекристаллизовать из этанола, высушить на воздухе. Осадки объединить. Это и есть продукт.

Шаг 6. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 7. После выделения продукта, измерить температуру плавления полученного вещества и сравнить полученное значение с литературными данными [3,4]. Сделать ТСХ.

3. Синтез «Монастрола» в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Необходимо рассчитать и взвесить на технических весах мочевины, салициловый альдегид, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты.

Шаг 2. Взвешенные вещества поместить в коническую колбу емкостью 250 мл и перемешать стеклянной палочкой. Стакан накрыть чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 1 минута экспозиции, 30 секунд пауза. Общее время экспозиции – 10 минут, мощность облучения 100 Вт.

Шаг 6. Полученный раствор охладить до комнатной температуры. Наблюдается образование осадка. Фильтрат упарить, осадок перекристаллизовать из этанола.

Шаг 7. Осадки отфильтровать, высушить на воздухе и объединить. Это и есть продукт.

Шаг 8. Измерить температуру плавления и сравнить с литературными данными [3,4]. Сделать ТСХ.

□ Чек-лист наблюдения

1. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы.*
2. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*
3. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*
4. Правильность осуществления шагов 3-5 – *20 баллов*
5. Правильность осуществления шага 6 – *20 баллов*
6. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – *20 баллов*

□ Отчет о выполнении лабораторной работы

1. Краткие сведения о «Монастроле» (не менее 5 строчек).
2. Теоретические сведения о получении «Монастроле» взаимодействием этилового эфира ацетоуксусной кислоты, салицилового альдегида, мочевины без растворителя. Механизм реакции (не менее 15 строк).
3. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).

4. Найти в Интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрыво-пожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
5. Написать уравнение реакции.
6. Рассчитать массы веществ для проведения реакции.
7. Наблюдение осуществления шагов 3-5 (фото и видео подтверждения приветствуются)
8. Наблюдение при осуществлении шага 8.
9. Привести значения температуры плавления и ТСХ (подтверждение чистоты) и сравнить с литературными данными [3,4].

□ Литература

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бином. 2010. 568 с.
3. Хрусталёв Д.П. Синтез некоторых тетрагидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения // ЖОХ. -2009, -Т.79, №1, -С. 166-167.
4. Д. Хрусталева, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.9 Синтез «Метазида»

□ **Цель:** Освоить методику синтеза «Метазида» из гидразида изоникотиновой кислоты и параформа в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; синтез «Метазида»; выделение продукта; контроль чистоты продукта методом ТСХ; идентификация продукта измерением температуры плавления и сравнением с литературными данными.

□ **Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для проведения синтеза (коническая колба емкостью 250 мл, обратный холодильник, химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, электроплитка.

Реактивы: гидразид изоникотиновой кислоты, параформ, вода

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза «Метазида» [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Инструктаж по технике безопасности** (подробно, ТБ изучается на практическом занятии до начала лабораторных работ.)

Знать инструкция по ТБ для работы в учебной лаборатории.

Непосредственно перед работой сдается допуск на знание техники безопасности при работе с установками для перегонки жидкостей при нормальном и пониженном давлении.

Используемые в лабораторной работе вещества не являются высокотоксичными, при попадании реагентов на кожу рук, лица, пострадавшие участки кожи необходимо помыть водой с мылом, промыть большим количеством воды.

Для защиты глаз необходимо использовать защитные очки, но в случае попадания реагентов в глаза, промыть их большим объемом проточной холодной воды.

□ Методика выполнения лабораторной работы

1. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

2. Синтез «Метазида» в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массы веществ на основе химической реакции (количество веществ, дает преподаватель в молях)

Шаг 2. Собрать установку для получения «Метазида» (приложение 1)

Шаг 3. Поместить в реакционный сосуд гидразид изоникотиновой кислоты и параформ, залить водой, тщательно перемешать.

Шаг 4. Полученную смесь нагреть на колбонагревателе в течение 4-6 часов.

Шаг 5. Раствор охладить до комнатной температуры. Наблюдается выпадение осадка. Осадок фильтруют, сушат на воздухе. Это и есть продукт. Делают ТСХ.

Шаг 6. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 7. После получения сухого «Метазида», студенты измеряют температуру плавления полученного вещества и сравнивают полученное значение с литературными данными [3,4].

3. Синтез «Метазида» в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Рассчитать и взвесить на технических весах изониазид, параформ.

Шаг 2. Взвешенные вещества поместить в коническую колбу емкостью 250 мл, добавить необходимое количество воды и перемешать стеклянной палочкой. Стакан накрывают чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Провести нагрев полученной смеси в следующем режиме: 2 минуты экспозиции, 30 секунд пауза. Общее время экспозиции – 4 минуты, мощность облучения 360 Вт.

Шаг 6. Полученный раствор охладить до комнатной температуры. Наблюдается образование осадка.

Шаг 7. Осадок отфильтровать и высушить на воздухе. Это и есть продукт

Шаг 8. Измерить температуру плавления и сравнить с литературными данными [3,4].

□ **Чек-лист наблюдения**

1. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы*.
2. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*
3. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*
4. Правильность осуществления шагов 3-5 – *20 баллов*
5. Правильность осуществления шага 6 – *20 баллов*
6. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – *20 баллов*

□ **Отчет о выполнении лабораторной работы**

1. Краткие сведения о «Метазиде» (не менее 5 строчек).
2. Теоретические сведения о получении «Метазида» взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты и параформа в водной среде. Механизм реакции (не менее 15 строк).
3. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).
4. Найти в Интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрыво-пожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
5. Написать уравнение реакции.
6. Рассчитать массы веществ для проведения реакции.
7. Наблюдение осуществления шагов 3-6 (фото и видео подтверждения приветствуются).
8. Наблюдение при осуществлении шага 7.
9. Привести значение температуры плавления и ТСХ (подтверждение чистоты).

□ **Литература**

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бином. 2010. 568 с.
3. В. Тишкина, Д. Хрусталева. Новые методы синтеза «Метазида» и «Фтивазида» в условиях МВ активации. Пошаговое описание синтеза известных противотуберкулезных препаратов «Метазид» и «Фтивазид». LAP. Saarbrucken. 2013. 106 с.
4. Д. Хрусталева, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

3.10 Синтез «Фтивазида»

□ **Цель:** Освоить методику синтеза «Фтивазида» из гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Перечень практических навыков:** выполнение расчетов для проведения реакции; синтез Фтивазида; выделение продукта; контроль чистоты продукта методом ТСХ; идентификация продукта измерением температуры плавления и сравнением с литературными данными.

□ **Оснащение занятия.**

Оборудование: установка для проведения синтеза (коническая колба емкостью 250 мл, обратный холодильник, химический стакан на 250-500 мл., микроволновая печь, электроплитка.

Реактивы: гидразид изоникотиновой кислоты, ванилин, вода

□ Требования к предварительной подготовке к выполнению лабораторной работы. Перед лабораторной работой необходимо изучить классическую и микроволновую методики синтеза «Фтивазида» [3,4], механизм образования, химические свойства.

□ **Задачи обучения:** освоение навыков проведения экспериментов по органическому синтезу.

□ **Методика выполнения лабораторной работы**

4. Обсудить порядок выполнения лабораторной работы с преподавателем, сдать ТБ, получить допуск.

5. Синтез «Фтивазида» в классических условиях

Шаг 1. Рассчитать массы веществ на основе химической реакции (количество веществ, дает преподаватель в молях)

Шаг 2. Собрать установку для получения «Фтивазида» (приложение 1)

Шаг 3. Поместить в реакционный сосуд гидразид изоникотиновой кислоты и ванилин, залить водой, тщательно перемешать.

Шаг 4. Полученную смесь нагревают до кипения на колбонагревателе в течение 3-4 часов.

Шаг 5. Раствор охладить до комнатной температуры. Образующийся осадок отфильтровать и высушить на воздухе. Это и есть продукт.

Шаг 6. Вычислить выход продукта реакции.

Шаг 7. После полного высушивания продукта, измерить температуру плавления полученного вещества и сравнить результат с литературными данными [3,4].

6. Синтез «Фтивазида» в условиях микроволновой активации

Шаг 1. Необходимо рассчитать и взвесить на технических весах изониазид, ванилин.

Шаг 2. Взвешенные вещества необходимо поместить в коническую колбу емкостью 250 мл, добавить воды и перемешать стеклянной палочкой. Стакан накрывают чашкой Петри.

Шаг 3. Поместить полученную смесь в микроволновую печь.

Шаг 5. Нагреть полученную смесь в следующем режиме: 2,5 минуты экспозиции, 30 секунд пауза. Общее время экспозиции – 5 минут, мощность облучения 360 Вт.

Шаг 6. Полученный раствор охладить до комнатной температуры.

Шаг 7. Образовавшийся осадок отфильтровывать, высушить на воздухе. Это и есть продукт

Шаг 8. Измерить температуру плавления и сравнить с литературными данными [3,4].

Чек-лист наблюдения

7. Знание методики синтеза и правил ТБ – *допуск к выполнению работы*.
8. Правильность написания уравнения реакции – *20 баллов*
9. Правильность исчисления массы веществ для реакции (по 0,05 моль) – *20 баллов*
10. Правильность осуществления шагов 3-5 – *20 баллов*
11. Правильность осуществления шага 6 – *20 баллов*
12. Совпадение показателя преломления синтезированного вещества с литературными данными – *20 баллов*

Отчет о выполнении лабораторной работы

10. Краткие сведения о «Фтивазиде» (не менее 5 строчек).
11. Теоретические сведения о получении «Фтивазида» взаимодействием изониазида и ванилина в водной среде. Механизм реакции (не менее 15 строк).
12. Зарисовать (сфотографировать) установки для проведения реакции и подписать каждый блок (название, предназначение, особенности эксплуатации).
13. Найти в Интернете какими опасными свойствами (токсичность, взрыво-пожароопасность) обладают исходные вещества и продукты реакции. И, как следствие, подробно описать какие меры безопасности надо применять при работе с ними (не менее 7 строк).
14. Написать уравнение реакции.
15. Рассчитать массы веществ для проведения реакции.
16. Наблюдение осуществления шагов 3-6 (фото и видео подтверждения приветствуются).
17. Наблюдение при осуществлении шага 7.
18. Привести значения температуры плавления и ТСХ (подтверждение чистоты) и сравнить их с литературными данными [3,4].

Литература

1. Беккер Х. Органикум. Т. 1,2. Москва. «Мир». 2008. 998 с.
2. Практикум по органической химии. Москва. Бином. 2010. 568 с.

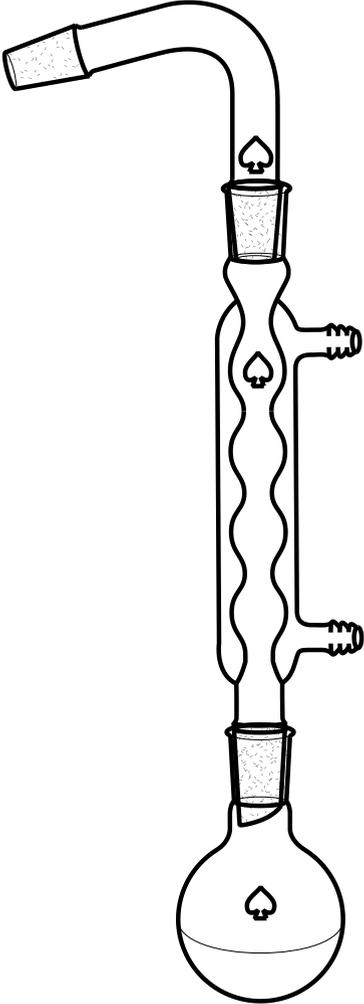
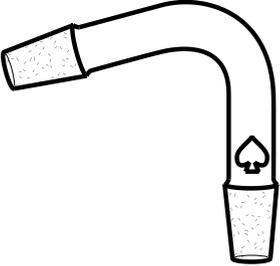
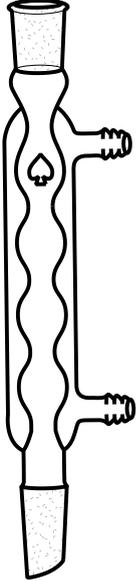
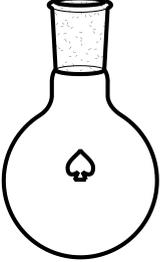
3. В. Тишкина, Д. Хрусталеv. Новые методы синтеза «Метазида» и «Фтивазида» в условиях МВ активации. Пошаговое описание синтеза известных противотуберкулезных препаратов «Метазид» и «Фтивазид». LAP. Saarbrucken. 2013. 106 с.
4. Д. Хрусталеv, А. Газалиев. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент. LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.

Приложение А – Прибор для проведения реакции с азеотропной отгонкой ВОДЫ.

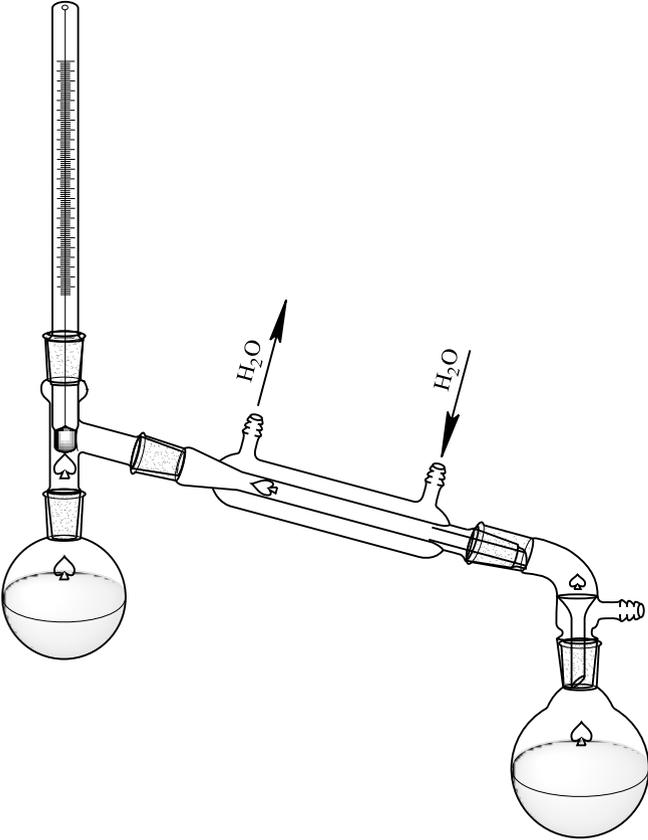
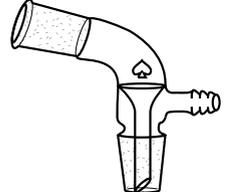
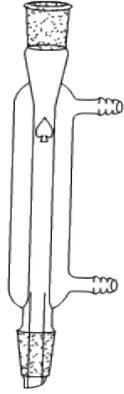
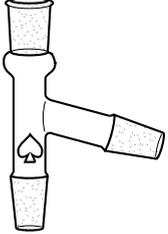
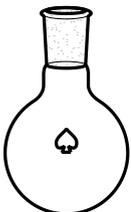
		<p><i>Шариковый холодильник используется исключительно как обратный. Вода подается через нижнюю трубку и отводится через верхнюю</i></p>
		<p><i>Насадка Дина-Старка позволяет отделить азеотропно отгоняемую воду, а растворитель вернуть в колбу. Позволяет контролировать полноту протекания реакции по объему выделяемой воды.</i></p>
		<p><i>Круглодонная колба выполнена из стекла устойчивого к химикатам и нагреву.</i></p>

В колбу помещаются реагенты, заливается растворитель, образующий при кипении азеотропную смесь с водой, например, бензол. Объем содержимого колбы не должен превышать 2/3 от ее объема. Обязательно необходимо добавить в колбу кипелку. При кипении растворитель, образуя азеотроп, отгоняется. В холодильнике смесь разделяется на растворитель и воду. Образующийся конденсат в ловушке Дина-Старка разделяется на воду и растворитель. Растворитель скапывает в реакционную колбу, вода остается в носике. Если воды образуется слишком много, то с помощью крана ее можно слить.

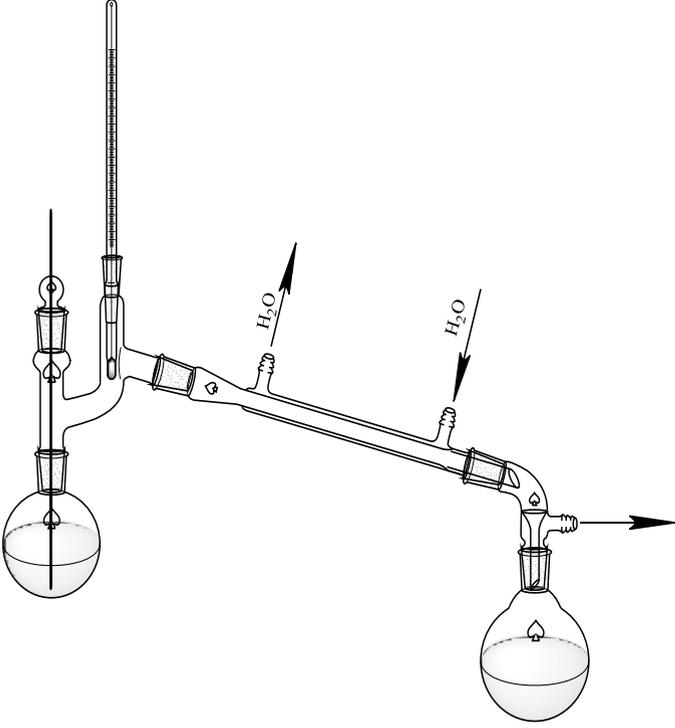
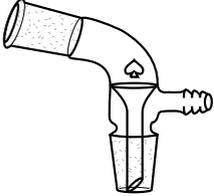
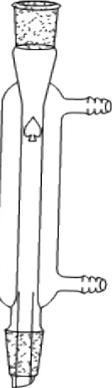
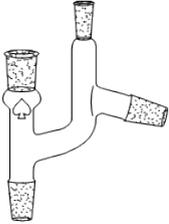
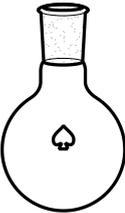
Приложение Б – Прибор для кипячения с обратным холодильником.

		<p><i>Хлоркальциевая трубка заполняется гигроскопичным материалом и позволяет изолировать реакционный сосуд от влаги воздуха и диоксида углерода</i></p>
		<p><i>Шариковый холодильник используется исключительно как обратный. Вода подается через нижнюю трубку и отводится через верхнюю. Если температура кипения компонентов реакционной среды превышает 150°С, можно использовать воздушное охлаждение.</i></p>
		<p><i>Круглодонная колба выполнена из стекла устойчивого к химикатам и нагреву.</i></p>
<p>В колбу помещаются реагенты, заливается растворитель (если это необходимо). Объем содержимого колбы не должен превышать 2/3 от ее объема. Обязательно необходимо добавить в колбу кипелку. Реакционную смесь кипятят время, указанное в методике.</p>		

Приложение В – Прибор для проведения обычной перегонки.

		<p><i>Аллонж соединяет холодильник и колбу-приемник.</i></p>	
		<p><i>Прямой холодильник. Вода подается через нижнюю трубку и отводится через верхнюю.</i></p>	
		<p><i>Насадка Вюрца соединяет перегонную колбу с холодильником</i></p>	
	<p><i>Круглодонная колба выполнена из стекла устойчивого к химикатам и нагреву</i></p>		<p><i>Термометр позволяет контролировать температуру перегоняемой жидкости</i></p>
<p>При обычном давлении перегоняют жидкости, кипящие до 150°С без разложения. Для этого в перегонную колбу помещают перегоняемый раствор, объемом не более 2/3 колбы и добавляют кипелки. Нагрев осуществляют на электроплитке или колбонагревателе. Нагрев на открытом огне запрещен! Интенсивность нагрева должна быть такой, чтобы скорость перегонки была 1 капля в 2-3 секунды. Чистое вещество собирают только после того, как температура перегонки станет стабильной. Она может незначительно отличаться от справочных значений, что объясняется переменчивостью атмосферного давления.</p>			

Приложение Г – Прибор для проведения перегонки под вакуумом.

 <p>Капилляр необходим для вакуумной перегонки</p>		<p>Аллонж соединяет холодильник и колбу-приемник.</p>	
		<p>Прямой холодильник. Вода подается через нижнюю трубку и отводится через верхнюю.</p>	
		<p>Дистилляционная насадка Кляйзена, предназначена для перегонки жидкостей под вакуумом.</p>	
	<p>Круглодонная колба выполнена из стекла устойчивого к химикатам и нагреву</p>		<p>Термометр позволяет контролировать температуру перегоняемой жидкости</p>
<p>При уменьшенном давлении перегоняются высококипящие ($>150^{\circ}\text{C}$) и нестабильные к действию высоких температур вещества. Для этого перегоняемое вещество помещают в колбу, в количестве не более 2/3 от объема колбы. Монтируется капилляр, достигающий до дна колбы. Нагрев осуществляют на песчаной, масляной бане. Эффективно использовать нагрев на сплаве Вуда. Нагрев на открытом огне запрещен! Интенсивность нагрева должна быть такой, чтобы скорость перегонки была 1 капля в 2-3 секунды. Чистое вещество собирают только после того, как температура перегонки станет стабильной</p>			

Приложение Д – Модифицированная бытовая печь для проведения синтезов в условиях микроволновой активации

	<p>Лабораторная микроволновая система MARSxS – мультимодовая, двухмагнетронная рабочая станция предназначена для параллельного органического синтеза (в том числе при высокой температуре и давлении) и для работы с большими объемами реакционной смеси при атмосферном давлении (возможность установки колб объемом до 2 л.). Преимущества: ускорение реакций в десятки раз; повышение выхода основного продукта; параллельный синтез как при повышенном, так и при атмосферном давлении; использование колб объемом от 250 мл до 2 л с холодильниками для синтеза при атмосферном давлении.</p>
	<p>Discover— серия моноמודовых микроволновых приборов для оптимизации известных реакций и синтеза новых соединений с использованием фокусированного микроволнового излучения (Focused Synthesis™) с функцией автоподстройки поля под различные типы образцов.</p> <p>Круглый самонастраивающийся СВЧ-резонатор систем Discover (патент CEM Corp.) сконструирован таким образом, что образец всегда находится в гомогенном поле высокой плотности излучения. Это позволяет добиться максимальной эффективности воздействия микроволнового излучения на образец и использовать для синтеза различные ёмкости.</p>
	<p>Модифицированная бытовая микроволновая печь относится к мультимодовым микроволновым реакторам с неравномерным распределением электромагнитных волн внутри резонансной камеры. Несмотря на это, при квалифицированном обращении, модифицированная бытовая микроволновая печь позволяет осуществлять все синтезы, предусмотренные для мультимодовых реакторов типа MARSxS. Существенным отличием является невозможность проведения синтезов под давлением, проведения контроля температуры в режиме реального времени. <i>Самостоятельно модифицируя печь, следует помнить о возможных последствиях для вашего здоровья в случае ошибок при модификации.</i> И, если это возможно, то лучше, предварительно посоветоваться со специалистами, имеющими опыт изготовления таких устройств.</p>

Список литературных источников

1. Anastas P.T., Warner J.C. Green Chemistry: Theory and Practice. -New York: Oxford University Press, 1998. – P.30.
2. Кустов Л.М., Белецкая И.П. Green Chemistry – новое мышление //Рос. Хим. Ж. – 2004.- Т.XLVIII, №6. - С. 3-12.
3. 1. The Atom Economy-A Search for Synthetic Efficiency; Barry M. Trost; Science 1991, (254), pp 1471-1477.
4. Atom Economy: A Measure of the Efficiency of a Reaction. Michael C. Cann and Marc E. Connelly; Real-World Cases in Green Chemistry; ACS, Washington, 2000.
5. The E Factor: fifteen years on; R.A. Sheldon; Green Chem. 2007, (9), pp 1273-1283, DOI: 10.1039/B713736M.
6. W. Zhang and B. Cue, Anastas, N. J. Green Toxicology: Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry // Wiley, 2012.
7. Anastas, N.D. and J.C. Warner. Incorporating Hazard Reduction as a Design Criterion in Green Chemistry // Health. Safety. Chem., 2005, March/April, 3-15.
8. P.T. Anastas, I. Levy and K.E. Parent. Green Chemistry Education: Changing the Course of Chemistry // J. Wiley ACS Symposium Series 1011, 2009.
9. R.A. Sheldon, I. Arends and U. Hanefeld. Green Chemistry and Catalysis // Wiley-VCH, Weinheim, 2007 (ISBN 978-3-527-30715-9).
10. R.A. Sheldon, Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design //Chem. Soc. Rev. 41, 2012, 1437-1451.
11. R.A. Sheldon, E Factors, green chemistry and catalysis: An odyssey // Chem. Commun., 2008, 3352-3365.
12. Manuele, F. A. Acceptable Risk // Professional Safety, 2010, 30-38 (accessed 11/22/2013).
13. US OSHA, Transitioning to Safer Chemicals: A Toolkit for Employers and Workers, (accessed 11/22/2013).
14. П. Сайкс. Механизмы реакций в органической химии. Москва. «Химия». 1991. 447 с.
15. А.Е. Агрономов. Избранные главы органической химии. Москва. «Химия». 1990. 560 с.
16. А.С. Днепровский. Т.И. Темникова. Теоретические основы органической химии. Ленинград. «Химия». 1991. 560 с.
17. Fergal P. Byrne, Saimeng Jin, Giulia Paggiola. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides // Sustain Chem Process, 2016, 4:7DOI 10.1186/s40508-016-0051-z.
18. Denis Prat, Andy Wells, John Hayler. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents// Green Chemistry. The Royal Society of Chemistry, 2015 DOI: 10.1039/c5gc01008j.
19. Kim Alfonsi K, Colberg J, Dunn PJ, Fevig T, Jennings S, Johnson TA, Kleine HP, Knight C, Nagy MA, Perry DA, Stefaniak M. Green chemistry tools to

- influence a medicinal chemistry and research chemistry based organization // *Green Chem* 10:31–36, 2008.
20. Florence M. Chardon, Nicole Blaquiere, Georgette M. Castanedob and Stefan G. Koenig. Development of a tripartite solvent blend for sustainable chromatography // *Green Chem.*, 2014,16, 4102-4105 DOI: 10.1039/C4GC00884G.
21. Prat D, Hayler J, Wells A. A survey of solvent selection guides // *Green Chem* 16:4546–4551, 2014.
22. Кустов Л.М., Васина Т.В., В.А. Ксенофонтов. Ионные жидкости как каталитические среды // *Рос. хим. ж. (Журнал рос. хим. об-ва. им. Д.И. Менделеева)*, 2004. XLVIII, №6, С. 13-35.
23. Dharaskar Swapnil A. Ionic Liquids (A Review): The Green Solvents for Petroleum and Hydrocarbon Industries // *Research Journal of Chemical Sciences*. Vol. 2(8), 80-85, August 2012.
24. Н.В. Игнатъев, У. Вельц-Бирман, Х. Вильнер. Новые перспективные ионные жидкости // *Рос. хим. ж. (Журнал рос. хим. об-ва. им. Д.И. Менделеева)*, 2004. XLVIII, №6, С. 36-39.
25. Я. С. Выгодский, Е. И. Лозинская, А. С. Шаплов. Синтез полимеров в ионных жидкостях // *Рос. хим. ж. (Журнал рос. хим. об-ва. им. Д.И. Менделеева)*, 2004. XLVIII, №6, С. 40-50.
26. И. В. Плетнев, С. В. Смирнова, К. С. Хачатрян, В. В. Зернов Применение ионных жидкостей в экстракции. *Рос. хим. ж. (Журнал рос. хим. об-ва. им. Д.И. Менделеева)*, 2004. XLVIII, №6, С. 51-59.
27. О.К. Лебедева, Д.Ю. Культин, Л.М. Кустов, С.Ф. Дунаев. Ионные жидкости в электрохимических процессах // *Рос. хим. ж. (Журнал рос. хим. об-ва. им. Д.И. Менделеева)*, 2004. XLVIII, №6, С. 59-73.
28. Н.П. Тарасова, Ю.В. Сметаников, А.А. Занин. Ионные жидкости в синтезе нанобъектов // *Успехи химии*. 79 (6) 2010. С. 516-530.
29. Rajni Ratti Ionic Liquids: Synthesis and Applications in Catalysis *Advances in Chemistry* Volume, Article ID 729842, 16 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/729842>, 2014.
30. Sergei V. Dzyuba, Katherine D. Kollar, and Salil S. Sabnis. Synthesis of Imidazolium Room-Temperature Ionic Liquids Exploring Green Chemistry and Click Chemistry Paradigms in Undergraduate Organic Chemistry Laboratory // *Journal of Chemical Education* Vol. 866 No. 7 July, 2009.
31. Ferraz R, Prudêncio C, Vieira M, Fernandes R, Noronha JP. Ionic Liquids Synthesis – Methodologies // *Organic Chem Curr Res* 1:e139. doi: 10.4172/2161-0401.1000e139, 2015.
32. А. А. Галкин, В. В. Лунин. Вода в суб- и сверхкритическом состояниях – универсальная среда для осуществления химических реакций // *Успехи химии*, 74 (1), 2005.
33. A.Baiker. *Chem.Rev.*, 99, 453, 1999.
34. R. van Eldik, C.D.Hubbard. *Chemistry under Extreme or non-classic conditions* // Wiley, New York, 1997.

35. Ю.Е. Горбатый, Г.В. Бондаренко. Сверхкритическое состояние воды. Сверхкритические флюиды: теория и практика. Том 2. № 2. 2007. С. 2-19.
36. Валентин Могилюк, Александр Добровольный. Сверхкритическая флюидная экстракция растительного сырья: перспективная технологическая платформа для фармацевтической промышленности // Фармацевтическая отрасль, февраль № 1 (48) 2015. С. 62-68.
37. Пат. 20070055066 A1 USA. Process for preparing oxazolidine protected aminodiols useful as intermediates to florfenicol / Towson J.C.; опубл. 08.03.07. -5с.
38. Хрусталеv Д.П., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. О механизме образования 2-фенилэтинил-5-фенил-3,4-диметил-1,3-оксазолидина // Вестник ПГУ. -2002. -№ 4. - С. 37-42.
39. Neelakantan L. Asymmetric synthesis. II. Synthesis and absolute configuration of oxazolidines derived from (-)-ephedrine and aromatic aldehydes // J.Org.Chem. -1971. - Vol. 16, № 36. -P. 2256-2259.
40. Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в условиях микроволнового облучения // Журнал общей химии. -2007. -Т. 77, № 5. -С.875.
41. Geoffrey R. Akien and Martyn Poliakoff A critical look at reactions in class I and II gas-expanded liquids using CO₂ and other gases // Green Chem.- 2009.- Vol.11.- P. 1083 – 1100.
42. Д. Хрусталеv и соавт. Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации. История, теория, эксперимент // LAP. Saarbrucken. 2011. 310с.
43. Henschel O., Keith E. Gipson and Angelique Bordey GABAA Receptors, Anesthetics and Anticonvulsants in Brain Development // CNS & Neurological Disorders - Drug Targets. – 2008.- № 7.- P. 211-224.
44. Shin W., Chae C.H., Yoo S.E. Antihypertensive 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-methyl-6-nitro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran. //Acta Crystallographica. - 1996. - Vol.52, №52. - P.2058-2060.
45. Chen G. Sympathomimetic anesthetic. // Canadian Journal of Anesthesia. - 1973. - Vol. 20, №2. - P. 180-185.
46. Пат. 4892881 USA. Dihydropyridine anty-ischaemic and antihypertensive agent / Alker D., Campbell S.F., Cross P.E.; опубл. 09.01.1990. – 4с.
47. Пат. 4975444 USA. Cycloalkyl-substituted glutaramide antihypertensive agents / Danielewicz J.C., James K., Kobylecki R.J.; опубл. 04.12.90 -15с.
48. Rajopadhye M., Popp F.D. Potential anticonvulsants. Synthesis and anticonvulsant activity of spiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-ones and structure analogues // J.Med.Chem. - 1988. - Vol.31, №5. - P. 1001-1005.
49. Zappala M., Micale N., Grasso S., Menniti F., Sarro G.D., Micheli C.D. Synthesis of 5-substituted 7,9-dihydro-8-H-[1,3]dioxolo[4,5-h][2,3] benzodiazepine-8-ones as anticonvulsant agent. // Arkivoc. - 2004. –P. 196-203.
50. Ozkanli F., Guney A., Calis U., Uzbay T. Synthesis and anticonvulsant activity of some new dioxolane derivatives //Arzneimittelforschung. - 2003. - Vol. 53, № 11. - P.758-762.

51. Пат. WO 2006099390 USA. Enhancement of macrolide penetration through human skin / Chan T.; опубл. 21.09.06. -7с.
52. Хейфиц Л.А., Дашунин В.М. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии.-М.: «Химия», 1994. – С. 255.
53. Керимов А.Х. Синтез хлорсодержащих производных 1,3-диоксолана из 4-циклогексенкарбальдегидов и изучение их свойств // ЖОХ. -2003. -Т. 73, № 1. -С. 139-142.
54. Пат. 7176324 USA. Hexahydroindan acetal and ketal compounds and their use in perfume compositions / Levorse A.T., Newirth B.D., Margaux D.J., Belko R.P., Michael G.; опубл. 13.02.07. -6с.
55. Пат. 7413731 USA. Fragrance compositions // Gabor H., Janszen J.A., Mattila J.M., Lynette A.M.; опубл. 19.08.08. – 9с.
56. Керимов А.Х. Синтез производных 1,3-диоксолана из 3-(2-пропенилокси)-1,2-пропандиола и изучение их свойств // ЖОХ. -2001. -Т. 71, № 4. -С. 583-587.
57. Погребной С.И. Ацетофеноны в синтезе гетероциклических соединений: дисс.докт. хим. наук.:02.00.03. –Кишинев: КГУ, 2006. -32 с.
58. Певзнер Л.М. Синтез и свойства (1,3-диоксолан-2-ил)фуранов // ЖОХ. - 2001. -Т. 71, № 7. -С. 1110-1115.
59. Керимов А.Х. Синтез непредельных производных 1,3-диоксолана и изучение их свойств // ЖОХ. -2004. -Т. 74, № 2. -С. 287-292.
60. Хрусталеv Д.П., Газалиев А.М., Сулейменова А.А., Власова Л.М. Синтез 1,3-диоксоланов на основе бутандиола-2,3 в условиях СВЧ-облучения // Тезисы докл. междунар. научно-практ. конф. «Современные проблемы органического синтеза, электрохимии и катализа». - Караганда, 2006. -366 с.
61. Хрусталеv Д.П.. Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов на основе бутандиола-2,3 в условиях микроволнового облучения в отсутствие растворителя // Известия НАН РК. Сер. хим. -2008. -№1 (367). -С.51-54.
62. Agarwal Sp., Bala H., Ali Mm. Ciprofloxacin prodrug via Mannich reaction // Indian Journal of Pharmaceutical Science. - 1999. - Vol. 61, № 4. - P. 223-226.
63. Popovici I., Popovici I., Marculescu A. Biochemical effects of some new Mannich Base from ortho-hydroxyaryl alkyl ketones on rats with chronic inflammation // Farmacia. - 2008. - Vol. LVI, № 2. - P. 221-228.
64. Roman G., Nanu D., Comanita E., Comanita B. Synthesis and Reactivity of Some Mannich Bases. New Arylamine Mannich Bases Derived From 2-Hydroxy-5-Methylacetophenone // Turk J Chem. – 2000.- Vol. 24, № 67. P. 71.
65. Pieroni M. Quinolones: new perspectives // XXVI Advanced Course of Medicinal Chemistry and "E. Duranti" National Seminar for PhD Students. – Universita degli studi di urbano “Carlo Bo”, European School of Medicinal Chemistry, 2006. P. 88-90.
66. Пат. 20060196107 A1 USA. Cyclic Mannich products/ Malfer D., Allen G., Thomas M., Sheets R.; опубл. 07.09.06. – 8 с.
67. Thierry O., Nadeau E., Guay-Begin A. Direct-type catalytic three-component Mannich reaction in aqueous media //Tetrahedron Lett. – 2006. - Vol. 47. - P. 8351-8354.

68. Turgut Z., Pelit E., Köycü A. Synthesis of New 1,3-Disubstituted-2,3-dihydro-1H-naphth-[1,2e][1,3]oxazines // *Molecules*. - 2007. – Vol. 12. - P 345-352.
69. Chi K., Ahn Y., Shim K., Park T., Ahn J. One-Pot Synthesis of Mannich Base Using Hydroxy Aromatic Rings and Secondary Amines // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 1999.- Vol. 20, № 8. - P. 973-976.
70. Mete E., Gul H., Kazaz C. Synthesis of 1-Aryl-3-phenethylamino-1-propanone Hydrochlorides as Possible Potent Cytotoxic Agents// *Molecules*.- 2007.- Vol. 12. – P. 2579-2588.
71. Katritzky A., Galuszka B., Rachwal S., Black M. Mannich Reactions of Carbonyl Compounds and Enamines with Benzotriazole as the NH Component // *J. Heterocyclic Chem.*-1994.- Vol 31. -P. 917.
72. Lingappa B., Girisha K., Kalluraya B., Rai N., Kumari N. Regioselective reaction: Synthesis of novel Mannich bases derived from 3-(4,6-disubstituted-2-thiomethylpyrimidyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their antimicrobial properties// *Indian Journal of Chemistry*. – 2008. - Vol. 47B. - P. 1858-1864.
73. Bhasin P., Sachdeva N., Pandeya S., Nath G., Singh S. Synthesis and Evaluation of Schiff and N-Mannich Bases of Isatin as Potential Antimicrobial Agents // *Acta Pharmaceutica*. -2005.- Vol. 47 - P.21-29.
74. Takahashi I., Nishiuchia K., Miyamoto R., Hatanaka M., Uchida H., Isa K., A. Sakushima and S. Hosoi. Reaction Systems Peripheral to the 1:2 Mannich Condensation Reaction between o-Phthalaldehyde and Primary Amine // *Letters in Organic Chemistry*. - 2005. – Vol. 2. -P. 40-43.
75. Mahmoud S., Fad T.A., Farag M.H., Mouhimed A.M. 1,2-Dihydroisoquinoline-N-Acetic Acid Derivatives as New Carriers for Specific Brain Delivery I: Synthesis and Estimation of Oxidation Kinetics Using Multivariate Calibration Method // *Arch. Parm. Pharm. Med. Chem.* - 2003. - № 336. –P. 573-584.
76. Rodríguez B., Bolm C. Thermal effects in Organocatalytic Asymmetric Mannich Reactions // *J. Org. Chem.* - 2006. - Vol.71. - P.2888-2891.
77. Follmann M., Gaul F., Schdfer T., Kopec S., Hamley P. Petasis Boronic Mannich Reactions of Electron-Poor Aromatic Amines under Microwave Conditions // *Synlett*. - 2005. - P.1009-1011.
78. Gronnow M.J., White R.J., Clark J.H., Macquarrie D.J. Energy efficiency in chemical reactions: a comparative study of different reaction techniques // *Org.Process Res. Dev.* - 2005. - Vol.9. - P.516-518.
79. Perreux L., Loupy A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium and mechanistic considerations // *Tetrahedron*. - 2001. - Vol.57. - P.9199-9223.
80. Hoz A. D.L., Diaz-Ortiz A., Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal effects // *Chem. Soc. Rev.* - 2005. - Vol.34. -P.164-178.
81. Xu G., Wang Y.-G. Microwave-Assisted Amination from Aryl Triflates without Base and Catalyst // *Org. Lett.* - 2004. - №6. - P.985.

82. Reddy A.C.S., Rao P.S., Venkataratnam R.V. Fluoro organics: Facile syntheses of novel 2- or 4-trifluoromethyl-1H-arylo-1,5-diazepines, oxazepines, thiazepines, 2-(1,1,1-trifluoroacetyl)imidazoles, oxazoles and thiazoles // *Tetrahedron Lett.* - 1997. - Vol.53. – P.5847-5854.
83. Chatti S., Bortolussi M., Loupy A. Synthesis of New Diols Derived from Dianhydrohexitols Ethers under Microwave-Assisted Phase Transfer Catalysis // *Tetrahedron.* – 2000.- Vol. 56, № 32. - P. 5877-5883.
84. Perreux L., Loupy A., Delmotte M. Microwave effects in solvent-free esters aminolysis // *Tetrahedron.* - 2003. - Vol.59. - P.2185-2189.
85. Perreux L., Loupy A., Volatron F. Solvent –free Preparation of Amides from Acids and Primary amines under Microwave Irradiation // *Tetrahedron.* - 2002. - Vol.58. – P.2155-2162.
86. Leadbeater N.E., Pillsbury S.J., Shanahan E., Williams A.V. An assessment of the technique of simultaneous cooling in conjunction with microwave heating for organic synthesis // *Tetrahedron.* - 2005. - Vol.61. - P.3565-3585.
87. Бабаян А.Т. Внутримолекулярные перегруппировки солей четырехзамещенного аммония. – Ереван: Изд.АН АрмССР, 1976. - №1. - С.159-348.
88. Геворкян А.А., Аракелян А.С., Мовсисян А.А., Джанджулян Л.Ж., Петросян К.А. Улучшенная методика аминометилирования ацетиленов // *ЖОХ.* - 2006. - Т.76, №7. - С.1223.
89. Хрусталёв Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Аминометилирование фенилацетилена по Манниху в условиях СВЧ-облучения // *ЖОХ.* - 2007. - Т.77, №5. - С.876.
90. Хрусталёв Д.П. Развитие современных методов в химии ацетиленовых соединений // *Труды Межд. научно-практ. конф. «Наука и ее роль в современном мире».* -Караганда, Болашак-Баспа. -2009 г., -С. 435-440.
91. Katritzky A.R., Zhang D., Kirichenko K. Synthesis of Heteroaryl 1,2-Diketones // *J. Org. Chem.* -2005. – Vol. 70, № 8. –P. 3271–3274.
92. Irgasheva R.A., Sosnovskikha V.Y., Kalinovichb N., Kazakovab O., Röschenthalerb G.V. Methyl 2-methoxytetrafluoropropionate as a synthetic equivalent of methyl trifluoropyruvate in the Claisen condensation. The first synthesis of 2-(trifluoroacetyl)chromones and 5-aryl-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)furan-3(2H)-ones // *Tetrahedron Letters.* – 2009. – Vol. 50, № 34. P. 4903-4905.
93. Cho D.W., Lee H.L., Oh S.W., Choi J.H., Park H.J., Patrick S., Chan Yoon M., Chan Yoon U. Photoaddition Reactions of 1,2-Diketones with Silyl Ketene Acetals. Formation of β -Hydroxy- γ -ketoesters // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 12. – P. 4539–4547.
94. Walsh C.J., Mandal B.K. Improved Synthesis of Unsymmetrical, Heteroaromatic 1,2-Diketones and the Synthesis of Carbazole Ring Substituted Tetraaryl Cyclopentadieneones// *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 16. –P. 6102–6105.

95. Kupchan S.M., Britton R.W., Lacadie J.A., Ziegler M.F., Sigel C.W. Tumor inhibitors. Isolation and structural elucidation of bruceantin and bruceantinol, new potent antileukemic quassinoids from *Brucea antidysenterica*// *J. Org. Chem.* – 1975. – Vol. 40, № 5.- P. 648–654.
96. Cumper C.W.N., Leton G.B., Vogel A.I. Physical properties and chemical constitution. Part XL. The electrical dipole moments of some cyclic diketones // *Chem. Soc.* – 1965. – P. 2067 – 2072.
97. Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Окисление кетонов диоксидом селена в условиях микроволнового облучения // *Химический журнал Казахстана.* -2007. -№ 16. -С. 139-141.
98. Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Хамзина Г.Т., Мулдахметов З.М. Микроволновая активация в реакциях окисления // Тезисы докл. Международной научно-практической конференции «Инновационная роль науки в подготовке современных технических кадров». - Караганда, 2008. - 498-501 с.
99. Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Мулдахметов З.М. Примеры применения микроволнового облучения в реакциях окисления // Тезисы докл. II междунар. конф. «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане». - Алматы, 2008. - 103-106 с.
100. Хильгетаг В. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1969. - С.534.
101. Пат. 20090131693 A1 USA. Process for selective oxidation of olefins to epoxides / Busch D.H., Subramanian B.; опубл. 21.05.09. 5с.
102. White J.D., Wardroop D.J. Sunderman K.F. Camphorquinone and camphorquinone monoxime // *Organic synthesis.* - 2002. - Vol. 79. - P. 125-139.
103. Кричевский Л.А., Кагарлицкий А.Д. Методы синтеза производных пиразина. - Алматы:Гылым, 2004. - С. 153-196.
104. Barlin G.B. The Pyrazines. -N.-Y.: Wiley&Sons, 1982. - P. 582.
105. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. -Новосибирск : Наука, 2000. - С. 585-587.
106. Jaso A., Zarranz B., Aldana I., Monge A. Synthesis of new quinoxaline -2-carboxylate 1,4-dioxide derivatives as anti-Micobacterium tuberculosis agent // *J.Med. Chem.* - 2005. – Vol. 48. – P. 2019-2025.
107. Lima L.M., Vicente E., Solano B., Perez-Silanes S. Unexpected reduction of ethyl 3-phenylquinoxaline-2-carboxylate 1,4-di-N-oxide derivatives by amines // *Molecules.* - 2008. – Vol. 13. – P. 78-85.
108. Vicente E., Lima L.M., Bongard E., Charnaud S., Villar R., Solano B., Burguete A., Perez-Silanes S., Aldana I., Vivas L., Monge A. Synthesis and structureactivity relationship of 3-phenylquinoxaline 1,4-di-N-oxide. derivatives as antimalarial agents // *Eur.J.Med.Chem.* - 2008. - Vol.9. - P.1903-1910.
109. Пат. 4,866,175 USA. Quinoxaline derivatives/ Issidorides C.H., Haddadin M.J.; опубл. 12.09.89. -23 с.

110. Vicente E., Lima L. M., Bongard E., Charnaud S., Villar R., Solano B., Burguete A., Perez-Silanes S., Aldana I., Vivas L., Monge A. Synthesis and structure-activity relationship of 3-phenylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antimalarial agents // *Europ. J. of Med. Chem.* -2007. -№ 1. -P.8.
111. Ali M.M., Ismail M.M.F., El-Gaby M.S.A., Zahran M.A., Ammar Y.A. Synthesis and Antimicrobial Activities of some Novel Quinoxalinone Derivatives // *Molecules.* -2000. -№ 5. -С. 864-873.
112. Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Мулдахметов З.М. Синтез замещенных пиразинов в условиях микроволнового облучения // *Известия НАН РК.* -2007. -№ 3. -С. 22-24.
113. Газалиев А.М., Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д. Синтез 2-фенилпиразина и 2-фенилхиноксалина в условиях микроволнового облучения // Тезисы докл. междунар. научно-практичес. конф. «Аманжоловские чтения-2007». -Усть-Каменогорск, 2007. - С. 123-124.
114. Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М. Синтез замещенных пиразинов в условиях СВЧ-облучения // Тезисы докл. Междунар. науч. конф. «VIII Сатпаевские чтения». - Павлодар, 2008. - С. 345-347.
115. Alajarín M., Cabrera J., Pastor A., Sánchez-Andrada P., Diels–Alder D.B. Reactions of 4-Alkenylthiazoles: A New Approach to Thiazole Functionalization // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, № 6. – P. 2097–2105.
116. Пат. 20040077697 USA. 2-Acylaminothiazole derivative or its salt // Koshio H., Kimizuka T., Sugasawa K., Watanuki S., Koga Y., Nagata H., Suzuki K., Abe M.; опубл. 22.04.04.-11с.
117. Пат. 20080119455 A1 USA. Aryl carbonyl derivatives as therapeutic agents // Poliseti D., Kodra J., Lau J., Bloch P., Valcarce-Lopez M., Blume M., Guzel K., Santhosh K., Mjalli A., Andrews R., Subramanian G., Ankersen M., Vedso P., Murray A., Jeppesen L.; опубл. 22.05.08.-7с.
118. Пат. 6057451 USA. Anti- herpesvirus compounds and methods for identifying, making and using same // Crute J., Faucher A., Grygon C., Hargrave K., Simoneau B., Thavonekham B.; опубл. 02.05.00.-15с.
119. Ramazanov A., Sorokin V., Krivenko A. Synthesis of substituted cyclohexenylarylamines Chemistry and computational simulation. // *Butlerov communications.*-2002- Vol.2, № 6.-P.237-239.
120. Пат. 4511574 USA. N-(4-phenyl-2-thiazolyl) carbamate derivatives/ Sakano I., Yokoyama T., Kajiya S., Okazaki Y., Tokuda H., Kawazura H., Kumakura M., Nakano T., Awaya A.; опубл. 16.04.85.-18с.
121. Пат. 20020022622 USA. Thiazole, imidazole and oxazole compounds and treatments of disorders associated with protein aging/ Wagle D., Vasan S., Egan J.; опубл. 21.02.02.-6с.
122. Пат. 4511574 USA. N-(4-phenyl-2-thiazolyl) carbamate derivatives/ Sakano I., Yokoyama T., Kajiya S., Okazaki Y., Tokuda H., Kawazura H., Kumakura M., Nakano T., Awaya A.; опубл. 16.04.85.-9с.

123. Пат. 4490393 USA. Thiazolylurea derivatives, a process for preparing same and a pharmaceutical composition containing same/ Sakano I., Yokoyama T., Kajiya S., Minami T., Okazaki Y., Tokuda H., Kawazura H., Kumakura M., Nakano T., Awaya A.; опубл. 25.12.84.-11с.
124. Geronikaki A., Hadjipavlou-Litina D., Chatziopoulos C., Soloupis G. Synthesis and Biological Evaluation of New 4,5- Disubstituted- Thiazolyl Amides, Derivatives of 4- Hydroxy- Piperidine or of 4-N-Methul Piperazine // *Molecules.*-2003.- Vol.8. - P. 472-479.
125. Пат. 4501750 USA. Thiazole compounds, a process for preparing same and a pharmaceutical composition containing the thiazole compounds // Sakano I., Yokoyama T., Kajiya S., Okazaki Y., Tokuda H., Kawazura H., Kumakura M., Nakano T., Awaya A.; опубл. 26.02.85.-12с.
126. Пат. 4391979 USA. Process for the preparation of (2-amino- thiazol-4yl)-acetic acid hydrochloride // Huwiler A., Tenud L.; опубл. 05.07.83.-17с.
127. Пат. 20050137239 A1 USA. Thiazole derivatives // Hines M., Jones B.; опубл. 23.06.05.-6с.
128. Пат. 20060183718 A1 USA. Thiazole- based nitric oxide donors having aryl substituent(s) and uses thereof // Assaf P., Gazaleen-Mariee E., Naveh M.; опубл. 17.08.06.-8с.
129. Пат. 7279493 B2 USA. Therapeutic agents useful for treating pain // Kyle D., Sun Q., Tafesse L., Zhang C., Zhou X.; опубл. 09.10.07.-14с.
130. Пат. 20070066588 USA. Benzothiazole cyclobutylamine derivatives // Cowart M., Sun M., Zhao C., Zheng G.; опубл. 22.03.07.-16с.
131. Пат. 20040029936 A1 USA. Process for preparation of 2-amino-6 (alkyl) amino-4,5,6,7- tetrahydrobenzothiazoles // Pospisilik K., Hoorn H., Peters T., Lemmens J.; опубл. 12.02.04.-13с.
132. Пат. 6770761 B2 USA. Process for preparation of 2-amino-6 (alkyl) amino-4,5,6,7- tetrahydrobenzothiazoles // Pospisilik K., Hoorn H., Peters T., Lemmens J.; опубл. 03.08.04.-5с.
133. Органические реакции. -М.:Иностранная Литература, 1953.- Т. 6. - 312 с.
134. Erian A. W., Sherif S. M., Gaber H. M. The Chemistry of α -Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis // *Molecules.* -2003. -№ 8. -P. 793-865.
135. Liu H.-L., Li Z., Anthonsen T. Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and Their 5-Arylidene Derivatives // *Molecules.* -2000. -№ 5. -P. 1055-1061.
136. Пат. 0077697 USA. Thiazole, imidazole and oxazole compounds and treatments of disorders associated with protein aging // Wagle D., Vasan S., Egen J.J.; опубл. 21.02.02.-32 с.
137. Vogel A. Vogel's Texbook of Practical Organic Chemistry. - New York:5th Edition // John Wiley and Sons, 1996. -P. 1153.
138. Хрусталёв Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д. Синтез 2-амино-4-фенилтиазола в условиях микроволнового облучения // *ЖПХ.* -2008. -Т. 81, № 5. - С. 863.

139. Hantzsch A. Condensationprodukte aus Aldehydammoniak und ketoniartigen Verbindungen // Chem. Ber. - 1881. –Vol. 14.-P. 1637-1638.
140. Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines // J.Sci. Ind. Res. - 2008. - Vol.67. - P.95-111.
141. Bannwarth W., Hinzen B. Combinatorial Chemistry - From Theory to Application // Warstein: Wiley-VCH, 2006. – С. 672.
142. Бурчинский С.Г. Антагонисты кальциевых каналов и проблема нейропротекции // Здоровье Украины. -2004. - № 106. -27-30.
143. Погосова Г.В. Нифедипин в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая фармакология и терапия. -2004. -№ 13. -С. 51-56.
144. Litvic M., Filipan M., Pogorelic V., Cepanec I. Ammonium carbamate; mild, selective and efficient ammonia source for preparation of β -amino- α,β -unsaturated esters at room temperature // Green Chem. -2005. -№7.-С. 771-774.
145. Filipan-Litvic M., Litvic M., Cepanec I., Vinkovic V. Hantzsch Synthesis of 2,6-Dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-4-(*o*-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine; a Novel Cyclisation Leading to an Unusual Formation of 1-Amino-2-methoxycarbonyl-3,5-bis(*o*-methoxyphenyl)-4-oxa-cyclohexan-1-ene // Molecules. -2007. -№ 12. -С. 2546-2558.
146. Котова В.В., Маслош В.З., Пехтерева Т.М., Червинский А.Ю. Исследование протекания реакции Ганча в составе карбамидоформальдегидных смол // ЖПХ. -2008. -Т. 81, № 5. -С.864-866.
147. Nakamichi N., Kawashita Y., Hayashi M., Nakamichi N., Kawashita Y., Hayashi M. Activated Carbon-Promoted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines Using Molecular Oxygen // Synthesis. -2004. -P. 1015-1020.
148. Yadav J.S., Reddy V.S., Basak A.K., Baishya G., Narsaiah A.V. Iodoxybenzoic Acid (IBX): An Efficient and novel Oxidising Agent for the Aror Dihydropyridines // Synthesis. -2006. -P. 451-454.
149. Khoshneviszaden M., Edraki N., Javidnia K., Alborzi A., Pourrabas B., Mardaneh J., Miri R. Synthesis and biological evaluation of some new 1,4-dihydropyridines containing different ester substitute and diethyl carbamoyl group as anti-tubercular agent // Bioorganic and Medicinal Chemistry. - 2009. –P. 1579-1586.
150. Krstenansky J. L., Cotterill I. Recent Advances in Microwave-Assisted Organic Synthesis // Curr. Opin. Drug Discovery Dev. - 2000. -№ 4. -P. 454-461.
151. Пат. 4814455 USA. Dihydro-3,5-dicarboxylates /Poindexter G.S.; опубл. 21.3.89.-14 с.
152. Ghorbani-Choghamarani A., Zolfigol M.A., Salehi P., Ghaemi E., Madrakian E., Nasr-Isfahani H., Shahamirian M. An Efficient Procedure for the Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Mild Conditions // Acta Chim. Slov. -2008. -№ 55. -P. 644-647.
153. Титова Ю.А., Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Русинов Г.Л. Разработка регио- и стереоселективных методов синтеза нифедипина и его аналогов // Материалы XI школы конференции по органической химии. - Екатеринбург. - 2008. - 201-203 с.

154. Gupta R., Gupta R., Paul S., Loupy A. Covalently anchored sulfonic acid on silica gel as an efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under solvent condition // *Synthesis*. - 2007. – P. 2835-2838.
155. Sharma V.M., Reddy K.L., Lakshmi P.S., Krishna P.R. 'In situ' Generated 'HCl'; - An Efficient Catalyst for Solvent-Free Hantzsch Reaction Temperature: Synthesis of New Dihydropyridine Glycoconjugates // *Synthesis*. -2006. -P. 55-58.
156. Сулейменова А.А., Хрусталев Д.П., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М., Газалиев А.М. Применение микроволновой активации в синтезе известных препаратов блокаторов кальциевых каналов // Тезисы докл. междунар. науч.-практ. конф. «Наука и ее роль в современном мире» - Караганда, 2009. - 424-429 с.
157. Хрусталёв Д.П. Методы синтеза некоторых 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения // Труды Межд. научно-практ. конф. «Современное состояние и перспективы развития науки и высшего образования в Центральном Казахстане». –Караганда. -2008. - 37-40 с.
158. Хрусталёв Д.П. Новые методы синтеза некоторых 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения // Труды Межд. научно-практ. конф. «XI международная молодежная конференция по органической химии». -Екатеринбург. -2008. -217-219 с.
159. Хрусталёв Д.П. Новые методы синтеза некоторых 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения // Известия НАН РК. Сер. хим. - 2009. - №1. - С. 71-75.
160. Kappe C.O., Dallinger D. Creating chemical diversity space by scaffold decoration of dihydropyrimidines // *Pure Appl. Chem*. -2005. - Vol. 77, № 1. - P.155-161.
161. Kappe C.O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed*. -2004. -№ 43. -P. 6250-6284.
162. Perreux L., Loupy A., Volatron F. Solvent –free Preparation of Amides from Acids and Primary amines under Microwave Irradiation // *Tetrahedron*. - 2002. - Vol.58. – P.2155-2162.
163. Kappe C.O. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis // *Tetrahedron*.- 1993. - Vol. 49, № 32. - P. 6937-6963.
164. Kumar P.B.R, Sankar G., Baig N.R.B., Chandrashekar S. Novel Biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: A parallel synthesis and CoMSIA study // *European Journal of Medicinal Chemistry*. -2009. – Vol. 44, № 10. – P. 4192-4198.
165. Debache A., Amimour M., Belfaitah A., Rhouati S., Carboni B. A one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones catalyzed by triphenylphosphine as Lewis base // *Tetrahedron Letters*. – 2008.- Vol. 49, № 42. – P. 6119-6121.
166. Quan Z.J., Da Y.X., Zhang Z., Wang X.C. PS–PEG–SO₃H as an efficient catalyst for 3,4-dihydropyrimidones via Biginelli reaction // *Catalysis Communications*. -2009.- Vol. 10, № 8. - P. 1146-1148.

167. Russowsky D., Benvenuti E., Roxo G., Grasel F. Multicomponent Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-Ones with a Cu/Silica Xerogel Composite Catalyst // *Letters in Chemistry*.-2007.- Vol.4. -P. 39-42.
168. Jauk B., Pernat T., Kappe O. Design and Synthesis of a Conformationally Rigid Mimic of the Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulator SQ 32,926 // *Molecules*.-2000.- Vol.5. - P.227-239.
169. Schnell B., Strauss U., Verdino P., Faber K., Kappe C. Synthesis of enantiomerically pure 4-aryl-3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones via enzymatic resolution: preparation of the antihypertensive agent (R)- SQ 32926 // *Tetrahedron*.-2000.- Vol.11. -P. 1449-1453.
170. Cohen F., Overman L. Enantioselective Total Synthesis of Batzelladine F and Definition of Its Structure // *J Am Chem Soc*.-2006.- Vol. 128, № 8. – P. 2604-2608.
171. Kapadia M.A., Patel M.M., Joshi J.D. Coordination polymers of Ln(III): Synthesis, characterization, catalytic and antimicrobial aspects // *Inorganica Chimica Acta* . – 2009. - Vol. 362, № 9. - P. 3292-3298.
172. Kappe C. O. Aryldihydropyrimidines via the Biginelli Cocondensation: Aza-Analogs of Nifedipine-Type Calcium Channel Modulators // *Molecules*. -1998. -№ 3. -P.1-94.
173. Sharma S., Gogoi P., Konwar D. A Highly Efficient and Green Method for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-ones and 1,5-Benzodiazepines Catalyzed by Dodecyl Sulfonic Acid in Water // *The Royal Society of Chemistry*.-2006.-P. 112-127.
174. Suzuki I., Suzumura Y., Takeda K. Metal triflimide as a Lewis acid catalyst for Biginelli reactions in water // *Tetrahedron Letters*. -2006. – Vol. 47, № 45. - P. 7861-7864.
175. Zhu J., Zhang M., Liu B., Li X. New Ytterbium Complex- catalyzed Multicomponent Reactions for Synthesis of Dihydropyrimidines: [4+2] Cycloaddition vs. Biginelli Type Reaction // *Chemistry Letters*.-2009.- Vol.38, № 1.- P.56.
176. Zhang M., Li Y. Facile One- Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one Catalyzed by Zn(NH₂SO₃)₂ // *Synthetic Communications*.- 2006.- Vol. 36, № 7.-P.835-841.
177. Russowsky D., Lopes F., Silva V., Canto K., D'Oca M., Godoi M. Multicomponent Biginellis Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Promoted by SnCl₂.2H₂O // *Sociedade Brasileira de Quimica*.-2004.- Vol.15, № 2.- P.165-169.
178. Dabiri M., Salehi P., Baghbanzadeh M., Shakouri M., Otokesh S., Ekrami T., Doosti R. Efficient and Eco – Friendly Synthesis of Dihydropyrimidinones, Bis(indolyl)methanes, and N-Alkyl and N-Arylimides in Ionic Liquids // *J. Iran. Chem, Soc*.- 2007.- Vol. 4, №4. –P. 393-401.
179. Simon C., Constantieux T., Rodrigues J. Utilisation of 1,3- Dicarbonyl Derivatives in Multicomponent Reactions // *Eur. J.Org. Chem*.-2004.– P.4957-4980.

180. Karade H., Sathe M., Kaushik M. Synthesis of 4-Aryl Substituted 3,4-Dihydropyrimidinones Using Silica-chloride Under Solvent Free Conditions // *Molecules*.-2007.-Vol.12. - P.1341-1351.

181. Хрусталёв Д.П.. Синтез 4-арил-2-тиоксодигидропиримидинонов в условиях микроволнового облучения // *Вестник Инженерной академии РК*. - 2009. - №2. –С 34.

182. Хрусталёв Д.П. Синтез некоторых тетрагидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения // *ЖОХ*. -2009, -Т.79, №1. -С. 166-167.

Подписано в печать 08.06.2017 г.
Объем 8,0 уч-печ.л
Формат 60/84 1/16 тираж 100 экз.
Отпечатано в типографии КГМУ
г.Караганда, ул Гоголя 40