

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»
(наименование кафедры)

18.04.01 «Химическая технология»

(код и наименование направления подготовки)

«Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического синтеза»

(направленность (профиль))

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему **Разработка технологии получения металлоиндикаторов на основе тиазолсодержащих гетероциклических соединений**

Студент	<u>С.А. Соков</u> (И.О. Фамилия)	_____	(личная подпись)
Научный руководитель	<u>Г.И. Остапенко</u> (И.О. Фамилия)	_____	(личная подпись)

Руководитель программы д.х.н., профессор, Г.И.Остапенко
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) (личная подпись)
« _____ » _____ 20 ____ Г.

Допустить к защите

Заведующий кафедрой «Химия, химические процессы и технологии»,
Д.х.н., проф. Остапенко Г.И.
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) (личная подпись)
« _____ » _____ 20 ____ Г.

Тольятти 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1 Синтез тиазолсодержащих соединений.....	7
1.2. Свойства и область применения тиазолсодержащих соединений.....	16
1.3. Иминосодержащие соединения и методы их получения.....	20
1.4. Свойства, область применения иминосодержащих соединений	34
1.5. Металлоиндикаторы	39
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	44
2.1. Синтез металлоиндикаторов.....	44
2.2. Оптимизация условий.....	47
2.3. Анализ металлоиндикаторов	49
2.4. Принципиальная технологическая схема.....	52
2.5. Расчёт материального баланса.....	57
2.6. Ингибирующие свойства полученных иминов.....	59
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	61
3.1. Реагенты и оборудование	61
3.2. Синтез оснований Шиффа	61
3.3. Подготовка растворов для исследования спектров	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	65
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ	66

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует много литературы на тему синтеза и исследования металлоиндикаторов на гетероциклической основе. Это связано с тем, что они позволяют идентифицировать практически все широко распространённые на Земле металлы. Несмотря на наличие других аналитических методов, разработка металлоиндикаторов является актуальной проблемой, так как иные методы (атомно-абсорбционная спектрометрия, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS), вольтамперометрия, ионоселективная мембрана, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) сложны в использовании или не столь селективны. Металлоиндикаторы же применяются даже при сверхмалых концентрациях, высокочувствительны, селективны, а методы их синтеза просты и дешевы.

Цель и задачи исследования.

Целью данной работы является получение и исследование металлоиндикаторов на основе тиазолсодержащих систем.

Задачи работы:

1. Провести обзор литературы по данной теме.
2. Разработать методику синтеза исходных соединений и методику оценки физико-химических параметров связывания металлов с гетероциклическими системами.
3. Провести синтез тиазолсодержащих гетероциклов и подтвердить их структуру с применением современных физико-химических методов.
4. Изучить комплексы, содержащие заданные лиганды и данную гетероциклическую систему.
5. Разработать принципиальную технологическую схему производства и произвести расчет материального баланса реакторных узлов.

Объектом исследования.

Объектом исследования являются не описанные ранее системы на основе 2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенола, которые образуются в результате последовательного синтеза Ганча и конденсации получаемых соединений с альдегидами.

Предмет исследования.

Предметом исследования в настоящей работе являются флуоресцентные свойства 2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенолов.

Научная новизна.

В работе оптимизированы условия для проведения реакции конденсации с целью получения производных 2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенолов.

Изучено взаимодействие представленных соединений с различными солями металлами.

Показано, что полученные соединения обладают свойствами ингибиторов солевой коррозии, предположительно за счёт поверхностной активности.

На основе полученных данных разработана принципиальная технологическая схема получения иминов на основе тиазола.

Методы проведения исследования.

Изучение, анализ и обобщение литературных источников по теме магистерской диссертации. Проведение экспериментальных исследований, обработка и анализ полученных результатов с применением современных физико-химических методов анализа.

Теоретическая, научная, практическая значимость полученных результатов.

В диссертационной работе впервые показан препаративно доступный метод синтеза иминовых производных тиазола. Синтезированные соединения являются привлекательными объектами для изучения различного рода фотофизических свойств. Эти соединения могут быть применены как для

получения металлоиндикаторов, так и для других целей, например ингибирования коррозии.

Научная обоснованность и достоверность.

Обоснованность основных научных положений, достоверность экспериментальных результатов исследования, практические выводы работы подтверждаются широким спектром изученной литературы по проблематике данного научного исследования, использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, средств и методик проведения исследования.

Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту.

На защиту выносятся следующие результаты:

- методика синтеза новых производных 2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенолов;
- результаты исследования фотофизических и антикоррозионных свойств производных 2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенолов, обладающих практическим применением;
- принципиальная технологическая схема производства.

Апробация результатов диссертации.

Основные результаты диссертационной работы докладывались на Второй молодежной научно-практической конференции ПАО «ТОАЗ» (Тольятти, 2017).

Опубликованность результатов.

По теме диссертации опубликовано 1 печатная работа.

Личный вклад диссертанта.

Диссертантом проведена постановка цели и основных задач, выполнен аналитический обзор литературных данных по теме исследования. Изложенные в диссертации результаты исследований получены непосредственно автором работы или совместно с соавторами опубликованных работ. Обсуждение, обобщение и интерпретация

полученных результатов исследования, подготовка научных публикаций и тезисов докладов проведены совместно с научным руководителем д.х.н., профессором Г.И. Остапенко. Автором диссертации осуществлялось непосредственное планирование и проведение лабораторных экспериментов, анализ и обработка экспериментальных результатов, выполнение расчетов и подведение итогов работы.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, 3 глав, общих выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 7X страницах, содержит XX схем, XX рисунков, XX таблицы, библиографию из XX наименований.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Синтез тиазолсодержащих соединений

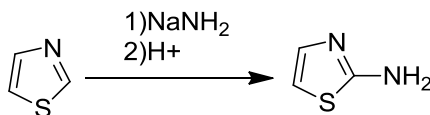
Известно большое число гетероциклических соединений. Это вещества циклического строения, в которых помимо атомов углерода содержатся другие элементы (N,S,O,P и т.д.). Среди всех гетероциклов особый интерес представляют тиазолы.

Тиазол – пятичленное органическое соединение, в котором помимо азота в положении 3 содержится сера в положении 1:



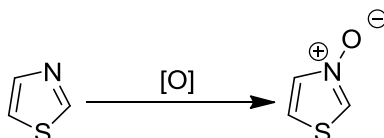
Особое строение тиазола объясняет у него наличие как нуклеофильных, так и электрофильных свойств. Молекула тиазола представлена ароматической 6π -e системой. Химические свойства тиазола схожи со свойствами пиридина и тиофена: он также подвержен электрофильному замещению, хотя и не очень активному из-за N-протонирования или комплексообразования с кислотами Льюиса. Если же кислот Льюиса нет, например, в реакции галогенирования в бензоле, нуклеофилы идут в α -положение. Также тиазол может вступать и в реакции нуклеофильного замещения. В качестве примера можно привести реакцию Чичибабина, представленную на схеме 1:

Схема 1

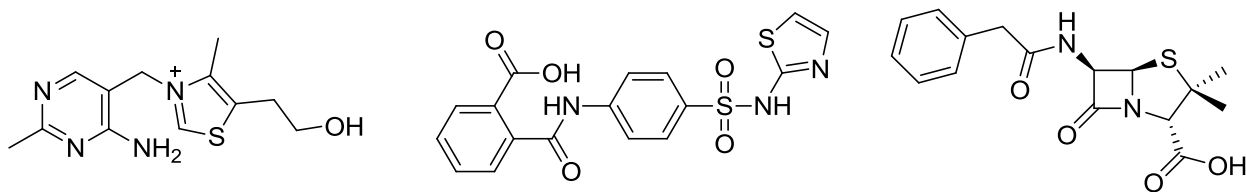


Тиазол окисляется по азоту с образованием N-оксидов как показано на схеме 2:

Схема 2



Тиазол не подвергается восстановлению, но в то же время вступает в реакции с сильными восстановителями: под действием никеля Ренея тиазол десульфурезуется с образованием алифатических соединений, а борогидрид натрия превращает его в тетрагидротиазол. Производные тиазола встречаются не только в природе (тиамин или витамин В-1), но и входят в состав различных лекарственных средств, например пенициллина или фталозола (рисунок 1) [1-24].



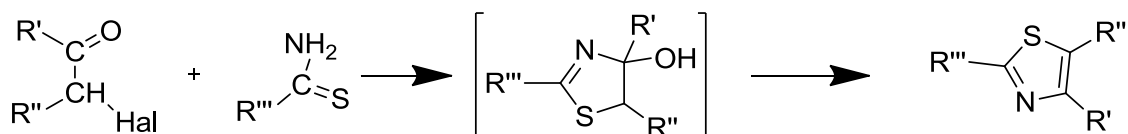
1
2
3
Рисунок 1 – 1 – витамин В-1; 2 – фталозол; 3 – пенициллин

В современной химии существует множество методов получения тиазолсодержащих соединений. Они могут включать в себя сборку тиазольного кольца или же получение соединений уже с готовым циклом.

Впервые синтезом замещенных тиазолов занимался Ганч еще в 19 веке. Хотя тиазолы не являются самостоятельным классом соединений, но играют порой решающую роль в органических фрагментах – наличием тиазольного компонента определяется биологическая активность всего соединения. Сборка тиазольного цикла может происходить большим количеством вариаций, в зависимости от используемых компонентов. Принципиально, задача сводится к выстраиванию в цикл атома азота, трех углеродов и одного атома серы. С точки зрения промышленных, крупно- и мелко тоннажных производств наибольший интерес представляют такие методики, которые позволяют формировать цикл в наименьшее количество операций. Исходя из литературных данных [2-24] можно сделать вывод, что наиболее популярными являются синтезы с участием соединений уже содержащих азот и серу в своём составе.

Наибольшее распространение получил одноименный синтез Ганча (схема 3)[2].

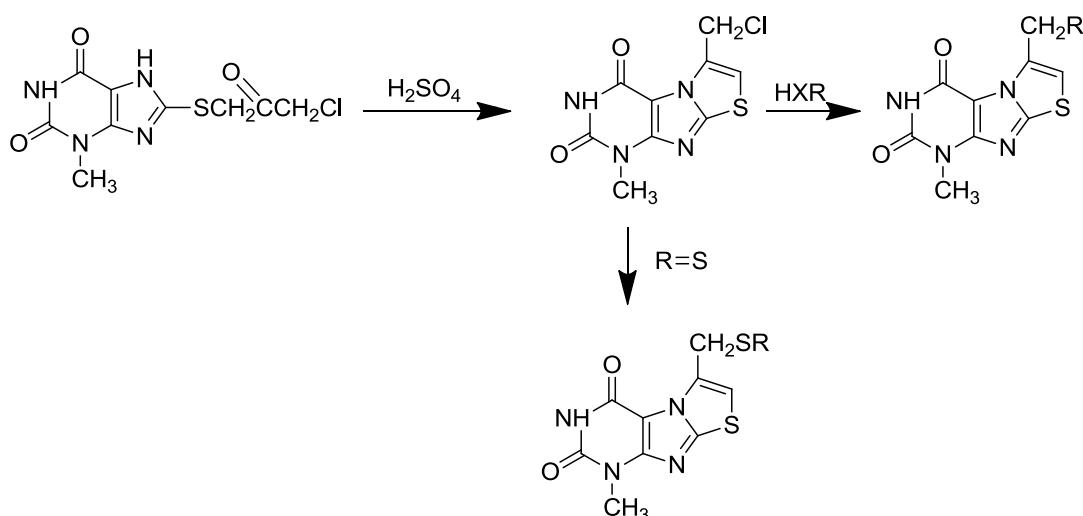
Схема 3



Метод заключается во взаимодействии альфа-галогенкарбонильного соединения и фрагментов с N-C-S связью (тиоамиды и тиомочевины)[3-6]. В результате получают разнообразные тиазолы, содержащие различные заместители. Данный метод относится к легко масштабируемым схемам.

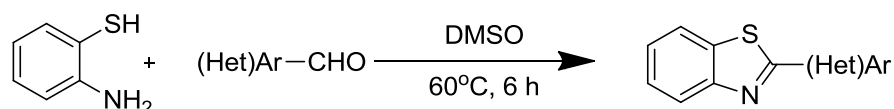
Тиазол входит в огромное число сложных органических молекул, проявляющих разнообразные свойства. Их получение может играть как практический, так и чисто академический интерес. Так, В.М. Дианов в своей статье “Синтезамещенных 3-амино(тио)метил-6Н,8-метилтиазоло[3,2-F]ксантинов” синтезировал выше названные соединения (схема 4). Важно отметить, что практически все тиазолсодержащие соединения представляют интерес с точки зрения биологической активности и медицины. Например, данные вещества обладают антиагрегационным, противовоспалительным и противомикробным действием [7-9].

Схема 4



Анализируя литературу о синтезе тиазолсодержащих соединений, можно заметить, что спектр реагентов и растворителей для проведения синтезов очень велик. Поэтому часто ученые ставят перед собой задачу максимально оптимизировать метод получения для его эффективности и экономической выгоды. Так, группа ученых из китайских институтов химии [10] разработала синтез 2-Арилбензотиазолов без катализаторов в ДМСО, где воздух выступает в роли окислителя (схема 5). 2-Арилбензотиазолы, как и другие тиазолсодержащие молекулы, представляют интерес из-за своей биологической активности и широкого спектра медицинских свойств (противоопухолевые, противомикробные, противовоспалительные и др.). В работе указывается, что это не единственный способ получения 2-арилбензотиазолов. Но в других методах применяются сложные катализаторы и избыток окислителей, что может приводить к появлению побочных продуктов и снижению выхода целевых. Диметилсульфоксид же является недорогим, универсальным апротонным растворителем, широко применяемым в органическом синтезе. Воздух также является дешевым эффективным нетоксичным окислителем, который не вызывает побочных реакций. По сути, данную реакцию можно отнести к области "зеленой химии".

Схема 5

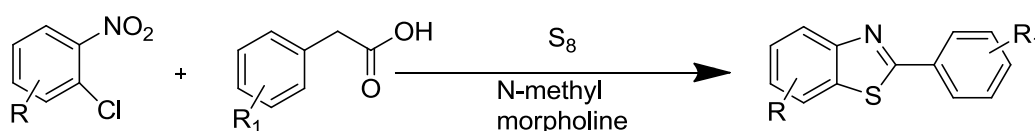


Химики из Китая проделали большую работу: оценили влияние растворителей, температурного режима, возможных субстратов. Говоря о заместителях, для этой реакции применимы ароматические альдегиды, галогены, как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы. Стерические эффекты оказали малое влияние. По сравнению с известными в литературе методами, данный синтез отличается мягкими условиями, отсутствием катализатора. Учёные также сделали предположения о

механизме реакции. Хотя исследования в настоящий момент продолжаются, практические данные показали, что происходит взаимодействие с дальнейшей циклизацией.

В последнее время многие ученые заняты исследованием декарбоксилатных реакций в органическом синтезе, так как карбоновые кислоты являются относительно недорогими, широко распространенными соединениями, которые достаточно изучены и доступны. Этот метод синтеза подходит для конструирования углерод-углеродных связей. Множество научных работ написано о применении этого подхода с использованием металлического катализатора. Поэтому остается открытым вопрос проведения реакции в условиях отсутствия металла. Общие методы синтеза 2-арилбензотиазолов включают реакцию о-аминотиофенолов или бензотиазолов с альдегидами или эквивалентными соединениями, однако эти методы могут осложняться потребностью предварительной функционализации исходных реагентов, использованием металлов, избытком окислителя и трудностью проведения реакций (жесткие условия, длительное время). Группа ученых с Кафедры химии, Факультета естественных наук, Индусского университета Банараса в Индии [11] разработали и описали стратегию получения 2-замещенных бензотиазолов реакцией о-хлорнитроаренов и арилуксусных кислот в присутствии элементарной серы и N-метилморфолина в условиях отсутствия металлов и растворителей (схема 6).

Схема 6



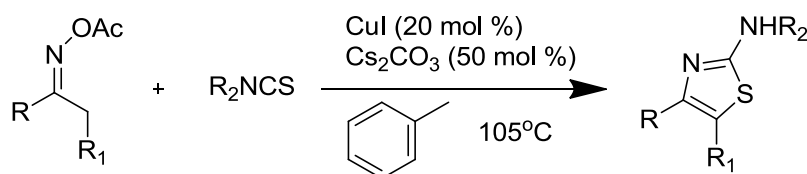
Меняя различные параметры реакции, были определены оптимальные условия для проведения синтеза. Повышение температуры при использовании K₂CO₃ в ДМСО лишь незначительно увеличивало выходы. Ученые рассматривали влияние и других оснований, но лучший

выход дало использование н-метилморфолина без растворителей. Введение ортозамещенных арилуксусных кислот дало меньший выход продукта по сравнению с пара- или метазамещенными реагентами, возможно, из-за стерических затруднений. Алифатические кислоты, такие как валериановая, гептановая и 3-(3,4-диметоксифенил) - пропановая кислоты, не вступали в реакцию в данных условиях. Чтобы получить представление о механизме реакции, было проведено несколько контрольных экспериментов по захвату радикалов. Радикальные поглотители, такие как ТЕМРО или ВНТ, полностью ингибировали реакцию в стандартных условиях. Затем на основании реакций и литературы был представлен вероятный механизм данной реакции. В присутствии элементарной серы и основания фенилуксусная кислота подвергается последовательному декарбоксилированию и экструзии серы с образованием радикального промежуточного соединения, которое при последующей реакции с NO_2 -группой о-хлор-нитроарена дает промежуточное соединение, которое в конечном итоге подвергается циклизации для получения желаемого продукта. Следовое количество тиамида также образуется в виде побочного продукта. По факту, учёные из Индии разработали эффективный подход для получения 2-замещенных бензотиазолов, основанный на декарбосилатной окислительно-восстановительной циклизации с участием элементарной серы из хлорнитроаренов и арилуксусных кислот и свободный от использования растворителей, окислителя и металла.

За последние десять лет реакции окисления, катализируемые переходными металлами, были подробно исследованы и признаны хорошим методом для получения связи углерод-углерод и углерод-гетероатом. Однако использование внешних окислителей приводит к тому, что эти реакции сопровождаются жесткими условиями реакции, часто невозможностью введения функциональных групп. Чтобы решить эту проблему, ученые занялись исследованием внутренних окислителей. Реакции, которые используют внутренние окислители, являются

окислительно-восстановительно-нейтральными и не требуют внешних окислителей. Эти реакции имеют много преимуществ, таких как мягкие условия реакции, высокая селективность и широкий диапазон вводимых функциональных групп. Ученые из Школы химии и химической инженерии и Южно-Китайского технологического университета в Гуанчжоу описали исследование [12] о циклизации ацетилоксимов с изотиоцианатами, катализируемой медью, для получения 2-аминотиазолов (схема 7). Авторы получали различные 4-замещенные и 4,5-дизамещенные 2-аминотиазолы в мягких условиях. Под воздействием медного катализатора происходило расщепление связей N-O, активация связей sp^2 винила C-N и связей C-S/C-N. Следует отметить, что ацетилоксимы использовались не только в качестве субстрата, но и в качестве окислителя. Новый метод для получения 2-аминотиазолов посредством окислительной циклизации, катализируемой медью, ацетилоксимов с изотиоцианатами с использованием N- связей в качестве внутреннего окислителя – что исключает потребность во внешнем катализаторе.

Схема 7

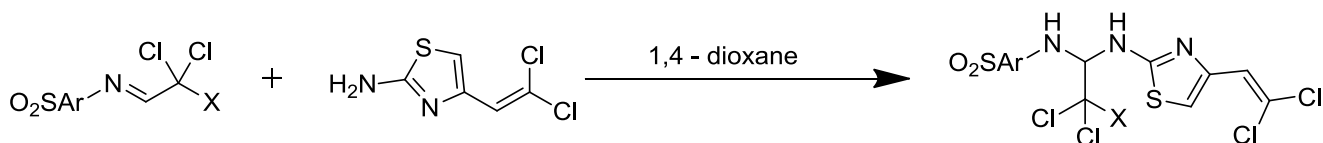


Химиков – органиков интересует также синтез сложных гетероциклических молекул, содержащих тиазольный цикл. Ранее уже отмечалось, что это связано с проявлением биологической и ряда других активностей. Соединения, содержащие готовый тиазольный цикл часто обладают повышенной активностью в той или иной реакции, что делает их достаточно привлекательными реагентами для получения библиотек соединений.

Группа ученых из Иркутского института химии им. А.Е.Фаворского предлагает синтезпроизводных имидазо[2,1-b]тиазола на основе

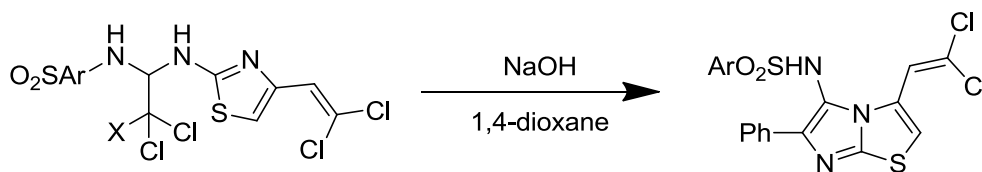
взаимодействия арилсульфолиминов полихлорацетальдегидов с 2-амино-4-(2,2-дихлорвинил)-1,3-тиазолом [13-15]. Этот метод очень важен, так как полученные вещества содержат привлекательные с точки зрения фармакологии сульфоаминогруппы и дихлорвинильные группы. 2-Амино-4-(2,2-дихлорвинил)-1,3-тиазол взаимодействует с высокоэлектрофильными N-арилсульфолиминами хлораля и фенилдихлоруксусного альдегида посредством экзоциклической аминогруппы, образуя с хорошим выходом продукты нуклеофильного присоединения к азометиновой группе иминов – N-[2-полихлор-1-(1,3-тиазол-2-иламино)-этил]-аренсульфонамиды (схема 8).

Схема 8



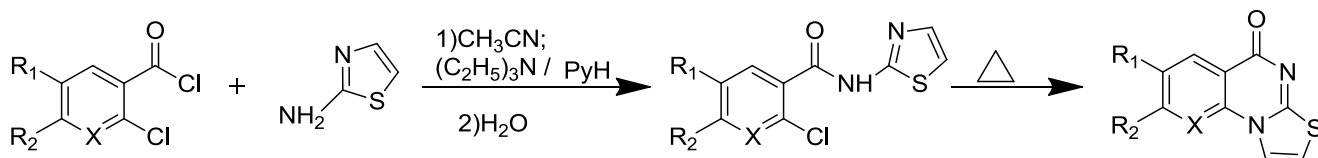
Дальнейшая внутримолекулярная гетероциклизация последних приводит к образованию 5-арилсульфоамино[3-(2,2-дихлорэтил)-6-фенил]имидазо[2,1-b][1,3]тиазолов (схема 9) [16].

Схема 9



Для химиков – органиков большой интерес представляет поиск эффективного синтеза производных хиназолинонов. Данные вещества обладают биологической активностью и разнообразным спектром медицинских свойств [17-22]. В работе Р.М. Шленева и других ученых из Ярославского государственного технического университета были синтезированы новые производные тиазоло-[3,2-а]-хиназолин-5-онов на основе хлорангидридов замещенных бензойной и никотиновой кислот и 2-аминотиазола. Главной задачей было выявить закономерность между

выходом реакции и положением в исходных соединениях функциональных групп, оказывающих различное влияние на ароматические системы (схема 10).

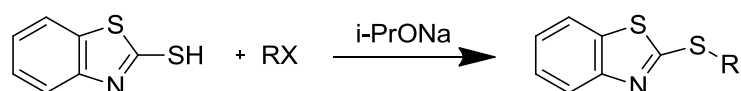


В результате использования различных замещенных реагентов и разнообразных условий реакций, в том числе и растворителей, ученые пришли к выводу, что применение смеси ацетонитрил-пиридин (триэтиламин) в качестве реакционной среды не только дало целевые продукты с хорошими выходами, но и позволило сократить время реакции почти в 8 раз. Такой подход может оказаться перспективным методом для преобразования [a]-аннелированных хиназолинонов добавлением различных функциональных групп [23].

Большая часть работ на тему синтеза тиазолсодержащих соединений связана с получением все более сложных органических производных. Эти молекулы обладают биологической активностью и широким спектром медицинских свойств. Судолова и Ким [24] синтезировали в 2011 г S-производные 2-меркаптобензотиазола, которые являются антиоксидантами и обладают рядом полезных медицинских свойств. 2-меркаптобензотиазол алкилировали различными алкилгалогенидами в присутствии оснований в полярных растворителях. Стоит отметить, что в этой работе ученые предлагают интересные варианты синтезов с хорошими выходами: использование полимерной матрицы и ультразвуковой метод. Однако главным принципом при получении S-алкильных производных все же остается использование водных растворов щелочей и карбонатов в качестве оснований в условиях сильного нагрева для ускорения реакции. Поэтому основной целью было получение производных с использованием

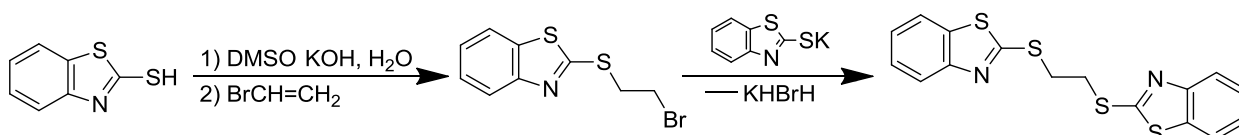
различных оснований и растворителей, что помогло выявить зависимость выходов от условий реакции, а также расширить спектр реагентов и новых соединений. Авторам статьи удалось изучить взаимодействие 2-меркаптобензотиазола с различными галогенорганическими соединениями (схема 11).

Схема 11



Важно отметить, что использование обычного KOH не принесло желаемых выходов, тогда как использование изопропилата натрия является оптимальным решением. Помимо множества реакций, исследуемых в этой работе, есть особо примечательная. Это получение в чистом виде сложного соединения, содержащего два гетероциклических компонента, соединенных дисульфидным мостиком (схема 12).

Схема 12



Обобщая все выше сказанное, можно заметить, насколько разноплановая работа была проделана учеными из Челябинска. Они описали и провели множество реакций, варьируя условия, растворители и реагенты. Ими были получены разнообразные S-производные и сложное соединение – 1,2-Бис(2-бензотиазолил)тиоэтан.

1.2. Свойства и область применения тиазолсодержащих соединений

Тиазолсодержащие соединения обладают разнообразными свойствами и потому применяются во многих областях: органическом синтезе, медицине и промышленности. В первую очередь, интерес к синтезу тиазолсодержащих соединений связан с их широким спектром биологической активности. Биологически активные вещества (БАВ) - это

особые химические вещества, которые при небольшой концентрации проявляют высокую активность относительно групп организмов (человек, растения, животные, грибы) или определенных групп клеток. БАВ применяют в медицине в качестве профилактических и лекарственных средств. Существует огромное множество БАВ. Так как в большинстве случаев они оказывают положительное воздействие, для химиков их синтез и применение крайне интересны.

Так, в статье К. В. Турова, Т. К. Виноградовой, В. С. Бровареца [25] был получен 2-метил-4-тозил-1,3-тиазол-5-сульфонилхлорид путем хлорирования доступного 2-метил-5-метилсульфанил-4-тозил-1,3-тиазола. Одно из полученных производных, содержащее морфолил (рисунок 2), активно ингибировало рост опухолевых клеток, а именно мелкоклеточного рака легких, меланомы. Также важным свойством полученных соединений является наличие в их составе сульфонамидного фрагмента, что является достаточно весомым аргументом для дальнейшего биологического скрининга.

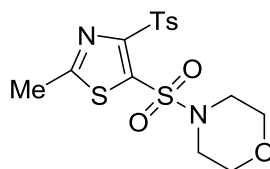


Рисунок 2 – 2-метил-4-тозил-1,3-тиазол-5-сульфонилхлорид

Также производные тиазола и тиофена, включающие кумариновый фрагмент, обладают противоопухолевой и антиоксидантной активностью. Антиоксидантная активность (АОА) в настоящее время одна из главнейших и важнейших показателей вещества. Ее определение является частью в работах по исследованию биологически активных соединений. Задача антиоксиданта - перехватить свободные радикалы, возникающие в результате ряда процессов в клетках живого организма. Свободные радикалы способны атаковать жизненно важные мишени вместо естественных природных веществ, которые обычно нейтрализуют

нежелательное воздействие. Исследование механизмов биологической активности веществ указывает на ключевую роль антиоксидантных свойств рассматриваемых соединений, отсюда и возникает пристальное внимание к антиоксидантам в настоящее время.

АОА некоторых веществ описали в своей статье ученые из Египта [26]. 3-Ацетилкумарин использовали в качестве ключевого промежуточного соединения для синтеза производного 2-аминотиазола(4); он подвергался воздействию цианоацетилирующего агента с последующей обработкой образованного цианоацетамида (5). Два этих полученных соединения (4 и 5) проявили более высокую антиоксидантную активность по сравнению с контрольным веществом (аскорбиновая кислота) и исходным материалом – 3-ацетилкумарином (6) (рисунок 3).

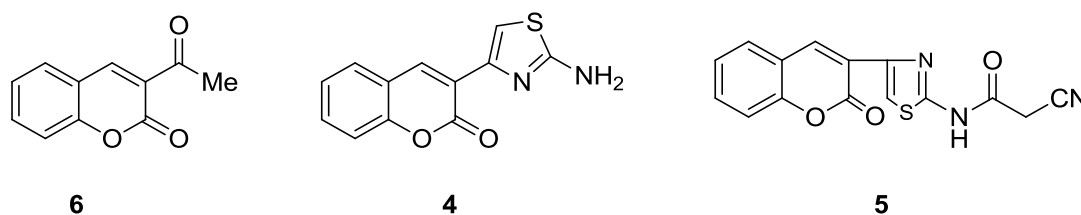


Рисунок 3 – 6 - 3-ацетилкумарин; 4 – производное 2-аминотиазола; 5 - цианоацетамид

В другой статье Шендрик А.Н. и другие химики из Донецкого национального университета [27] синтезировали ряд 4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазолов (рисунок 4). Они изучили их антиоксидантную активность в реакции окисления железом твина-80 и антирадикальные свойства в реакции с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом. Было установлено, что синтезированные соединения являются эффективными антиоксидантами фенольного типа. Фенольные антиоксиданты обладают рядом важных плюсов: эффективность, нелетучесть, разрешение на прямой контакт с пищевыми и косметическими продуктами.

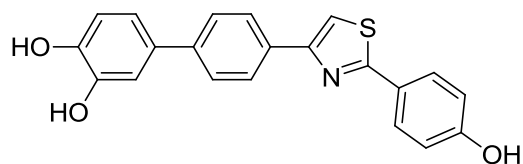


Рисунок 4 – 4-(3',4'-дигидроксифенил) замещенный тиазол

Также представляют интерес возможные антитиреоидные свойства тиазолсодержащих соединений. Антитиреоидные средства (тиреостатические средства) — это лекарственные препараты, тормозящие биосинтез гормонов щитовидной железы и оказывающие специфическое лечебное действие при гиперфункции щитовидной железы — тиреотоксикозе. Антитиреоидными свойствами обладают некоторые природные вещества, содержащиеся в капусте, репе. Атоксические реакции, вызываемые антитиреоидными средствами, наблюдаются нечасто.

В статье Алешиной и коллег [28] с помощью УФ-спектроскопии была исследована способность гетероароматических тиоамидов на основе тиазола к формированию комплексов с молекулярным йодом, что является основой для прогнозирования их антитиреоидных свойств. Было установлено, что тиазолидин-2-тион и 1-метилтетразолин-5-тион образуют наиболее устойчивые комплексы с элементарным йодом, наименее устойчивые – незамещенные тиоамиды на основе тиадиазола и триазола.

Проблема нарушения нормального функционирования иммунной системы организма очень актуальна для современной медицины. Остается широкий круг заболеваний, обусловленных дисфункцией различных звеньев иммунитета, что приводит к необходимости иммуно корригирующей терапии. Наличие нарушений иммунной системы может быть причиной вторичного иммунодефицита и приводить к появлению тяжелых осложнений, хронических, бактериальных и вирусных заболеваний. Важную роль в поддержании иммунитета играют препараты химической или биологической природы, проявляющие иммуностропную активность и в терапевтических дозах восстанавливающие функции

иммунной системы. Поэтому изучение влияния новых химических соединений как потенциальных иммуномодуляторов на организм здоровых животных важно для выявления их специфической активности, а также первичных негативных эффектов на здоровый организм.

Так в статье украинских ученых [29] рассматривается влияние 4-фосфорилированных производных 1,3-оксазола и 1,3-тиазола на первичные реакции иммунной системы здоровых животных (рисунок 5). Полученные 4-фосфорилированные производные 1,3-оксазола и 1,3-тиазола в дозе $2 \cdot 10^{-4}$ г на 1 кг массы животного при внутрибрюшинном введении здоровым животным проявляют иммуностропные свойства, ни одно из исследованных соединений не оказало негативного, супресивного влияния на иммунную систему здоровых мышей в указанные сроки исследования. Выявленная краткосрочная иммуностропная активность требует дальнейшего изучения эффектов 4-фосфорилированных производных 1,3-оксазола и 1,3-тиазола на моделях иммунокомпрометированных животных с целью коррекции вторичных, искусственно вызванных иммунодефицитных состояний.

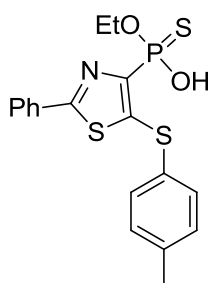


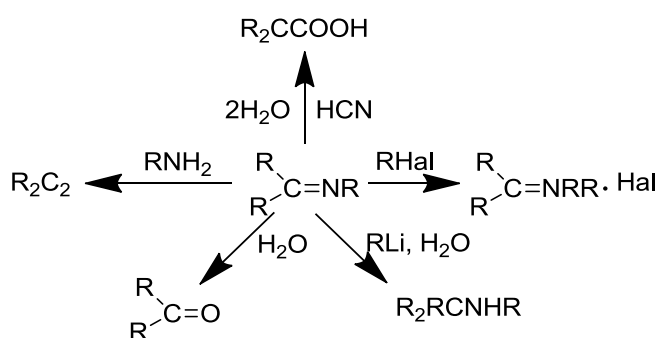
Рисунок 5 – 4-фосфорилированное производное 1,3-тиазола

1.3. Иминосодержащие соединения и методы их получения

Отдельный интерес как в рамках данной работе, так и в контексте более развернутых научных исследований рассматриваются гетероциклические системы, содержащие иминогруппу. Интерес данные соединения вызывают по причине того, что данный фрагмент позволяет продолжать модификацию получаемых соединений, а также сам по себе привносит новые свойства в исходную систему тиазола.

Имины проявляют нуклеофильные свойства за счет атома азота и электрофильные – за счет кислорода. Их слабые основные свойства позволяют в отсутствие воды протонироваться и алкилироваться по атому азота с получением иминиевых солей. Реакции иминов с нуклеофилами весьма разнообразны (схема 813). Имины гидролизуются с образованием карбонильных соединений и аминов. Взаимодействие с аминами дает аминали. Реакция с цианистым водородом является аналогом реакции Штреккера и, в случае N-замещенных иминов, может служить методом синтеза N-замещенных α-аминокислот. Взаимодействие с реактивами Гриньяра и литийорганическими соединениями приводит к C-алкилированию иминов с образованием аминов.

Схема 13



Имины вступают в различные реакции циклоприсоединения, образуя с карбенами продукты-циклоприсоединения - азиридины, с кетенами идет циклоприсоединение с образованием азетидин-2-онов (рисунок 6):

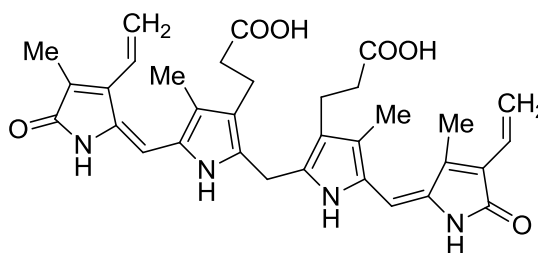


Рисунок 6 – Азетидин-2-он

С 1,3-диполярными соединениями образуются пятичленные гетероциклы – продукты циклоприсоединения.

Имины также могут выступать в роли диенофилов в реакции Дильса-Альдера (рисунок 7):

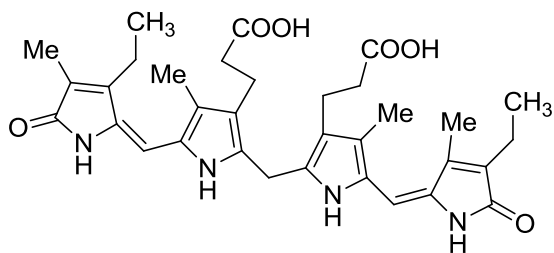
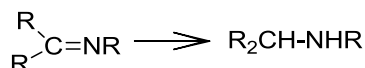


Рисунок 7 – Имин-диенофил

Под действием сильных восстановителей имины восстанавливаются до вторичных аминов (схема 14):

Схема 14



Имины, образованные из енолизирующихся карбонильных соединений, способны к имин-енаминной таутомерии (рисунок 8):

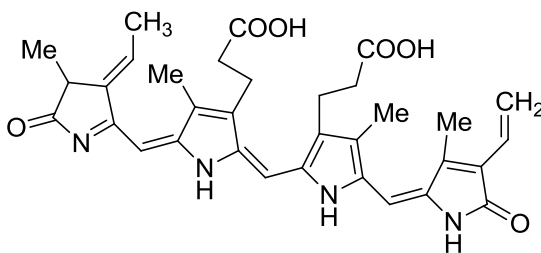
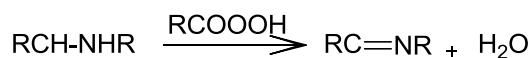


Рисунок 8 – Енаминная форма имина

Самый распространенный метод синтеза иминов – конденсация альдегидов и кетонов с первичными аминами. Имины также могут быть получены окислением вторичных аминов надкислотами (схема 15):

Схема 15



Или через образование N-хлораминов с дальнейшим отщеплением от них хлороводорода (схема 16):

Схема 16

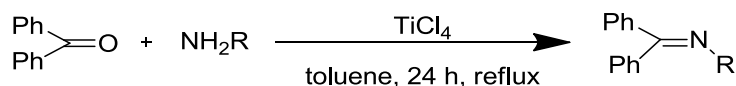


За последние пять лет синтез иминосодержащих соединений исследуется многими учеными. Это является актуальной задачей в связи с применением этих соединений в качестве металлоиндикаторов, а также

потребностью в максимально оптимизированных условиях реакции, доступных и дешевых катализаторах или их полном отсутствии.

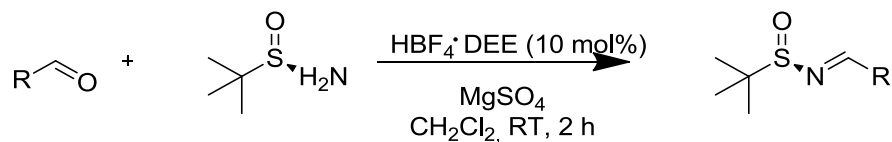
В статье ученых из Барселоны рассказывается о синтезе эндо-членных орто-палладированных бензофенон-иминов [30]. Также в ней сообщается о противоопухолевой активности, взаимодействии с ДНК и ингибировании катепсина В. Бензофенон-имины получали реакцией конденсации между бензофеноном и соответствующим амином. TiCl_4 использовался в качестве кислоты Льюиса и сушащего агента (схема 17). Имины были получены с умеренным и высоким выходом. В дальнейшем полученные имины образовывали комплексы с палладием.

Схема 17



В другой статье за авторством Бьорна Бломквиста и Питера Динера рассматривалось $\text{HBF}_4 \cdot \text{DEE}$ -катализируемое образование сульфинилиминов, их синтез и механистические исследования [31]. Главное достоинство этого метода – применение мягкого катализатора: кислоты. Описанный способ получения сульфинилиминов из третбутансульфинамида и ароматических или алифатических альдегидов подразумевает использование диэтилового эфира тетрафторборной кислоты (10 мол.%) в дихлорметане (схема 18). Реакции проводили при комнатной температуре и через 2 часа получали соответствующие сульфинилимины с высоким выходом.

Схема 18

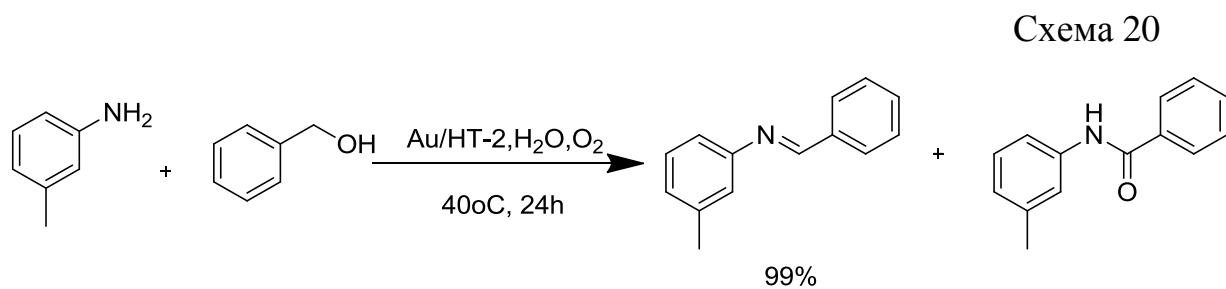


Хиральные сульфинамиды действуют как эквиваленты амина и используются в качестве универсальных хиральных вспомогательных веществ в асимметричном синтезе. Сульфинамидный реагент, обычно трет-бутансульфинамид, реагирует с альдегидами и кетонами с получением трет-

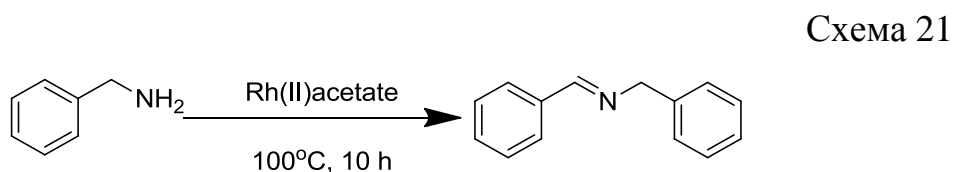
пропаргиламинов, гетерокумуленов и I_2 (NBS). Как химизм, так и региоселективность циклизации пропаргиламинов и изоцианатов зависят от катализатора, а также от природы изоцианатов и пропаргиламинов. Существенное влияние на реакционную способность пропаргиламинов в отношении изоцианатов оказывает реакционная способность пропаргиламинов.

Для получения иминов эффективна конверсия аминов с альдегидами или кетонами. Но этот метод ограничен использованием дегидратирующих агентов или аппаратов. В последние 10 лет из-за его высокой эффективности синтез амидов и иминов посредством окисления связи спиртов с аминами быстро развивается. Спирт превращается в соответствующий альдегид путем каталитического окисления. Впоследствии гемиаминал образуется посредством сочетания амина и альдегида. Затем гемиамин превращается в амид или имин. Важно отметить, что для синтеза иминосодержащих соединений используется большое число разнообразных катализаторов. Гомогенные катализаторы показывают высокую активность для получения иминов из спиртов и аминов. Хотя они эффективны, у них есть недостатки, такие как зависимость от лиганда, сложность операции проведения и невозможность ее регулирования. Более эффективными и приемлемыми для реакции сочетания спиртов и аминов являются гетерогенные катализаторы. Несмотря на разработку катализаторов прямого соединения аминов и спиртов, когда в качестве исходных материалов используются ароматические амины и ароматические спирты, выход остается низким. В статье китайских ученых рассматривается синтез ароматических иминов и аминов, катализируемый Au/NT и NaF в качестве сокатализатора [33] (схема 20). Гидроталцит, особенно гидроталцит Mg-Al, широко используется в качестве катализатора в различных реакциях. Ученые доказали, что Au / NT является эффективным гетерогенным катализатором реакции сочетания ароматических спиртов и аминов. В результате были синтезированы амиды и

имины с выходом до 99% с добавлением NaF в качестве сокатализатора или без него.



Возможно применение и других катализаторов. В статье Дилипа Кумара, Т. Ядава и Бхалчандры М. Бханаж рассматривается синтез иминов в мягких условиях, катализируемый родием [34]. Была разработана экологически безопасная методика синтеза в водной среде с использованием рециркулирующей каталитической системы Rh (II) ацетат /тринатрий-3-бис (3-сульфонатофенил)фосфанилбензолсульфонат. Система сохраняла каталитическую активность без значительной потери после пятикратного проведения реакции. Имины были синтезированы из бензиламинов с умеренным и хорошим выходом. Бензиламин нагревали с Rh (II) ацетатом при 100°C в течение 10 ч в мягких условиях, он подвергался самоконденсации, обеспечивая соответствующий имин с хорошим выходом (схема 21). Впоследствии были синтезированы и другие производные. Производные бензиламина, богатые электронами, обладают высокой реакционной способностью и обеспечивают соответствующие продукты с хорошим выходом. Бензиламин с галогензаместителями также обеспечивал соответствующие имины с хорошими выходами, которые могут быть использованы для дальнейших преобразований имиона.

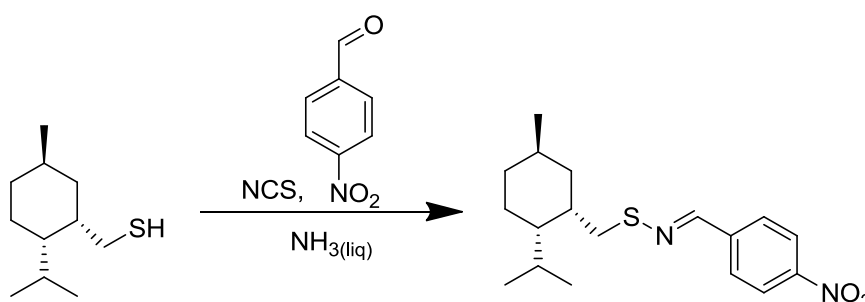


Ранее сообщалось об антиоксидантной способности тиазолов, некоторые производные иминов также проявляют антиоксидантные

свойства. Низкомолекулярные природные, синтетические и полусинтетические антиоксиданты представляют собой соединения, различающиеся по структуре и происхождению и способные ингибировать процесс окисления радикальной цепи органических соединений. Антиоксидантная терапия используется для лечения многочисленных заболеваний, развитие которых в определенной степени зависит от свободнорадикальных процессов. Сегодня поиск новых высокоэффективных АО особенно актуален из-за загрязнения окружающей среды.

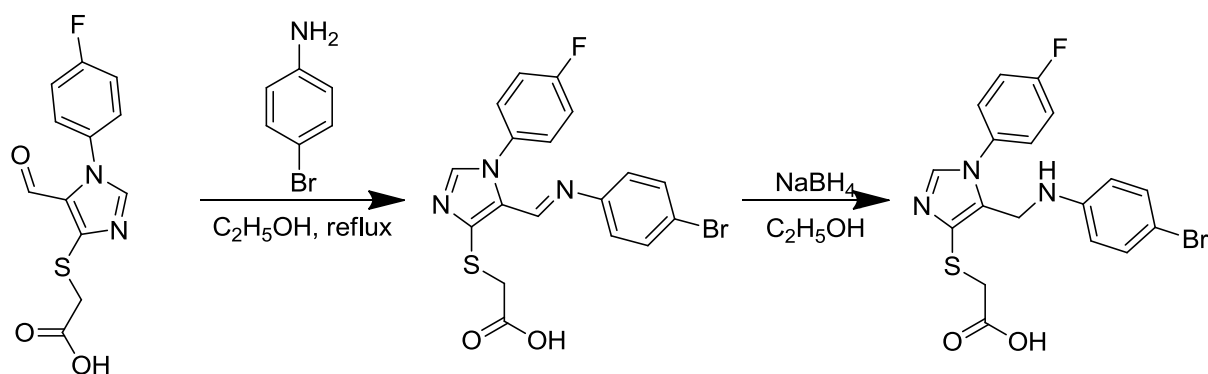
В статье русских химиков: Д. В. Судариковой, О. Г. Шевченко, С. А. Рубцовой, А. В. Кутчиной и др. рассматривается синтез и мембранные защитные свойства сульфанильных иминов, полученных из неопентана и изосорнановых тиолов [35] (схема 22). Сульфанил-имины, полученные из терпеновых тиолов и ароматических альдегидов, кажутся перспективными АО. Сульфанилимины могут реагировать с большим количеством активных окислителей из-за присутствия трех реакционных центров в их молекулах (атомы серы, азота и двойные связи). Циклические сульфанимины образуют стабильные иминильные радикалы, за которыми следует образование нитрила и внутримолекулярные рециклизации, которые могут поддерживать перехват свободных радикалов. Присутствие терпена и ароматических фрагментов в структуре сульфанилиминов также может влиять на активность АО. Подводя итог, ученые подтвердили мембранную защитную и антиоксидантную активность сульфанилиминов, синтезированных с использованием H_2O_2 и ААРН-индуцированного гемолиза эритроцитов в качестве модели.

Схема 22



Существуют также работы, в которых синтез иминов служит для получения на их основе других более сложных биологически активных веществ. Одна из таких статей принадлежит украинским ученым и заключается в разработке препаративного метода синтеза {[5-(алкил(арил)аминометил)-1-арил-1H-имидазол-4-ил]тио}уксусной кислоты [36]. Он основан на одnoreакторном взаимодействии [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусной кислоты с первичными аминами с последующим восстановлением полученных иминов борогидридом натрия (схема 23). Исследование антиоксидантных свойств в экспериментах *in vitro* показали, что полученные вещества активны в диапазоне концентраций 10^{-1} - 10^{-3} моль /л.

Схема 23

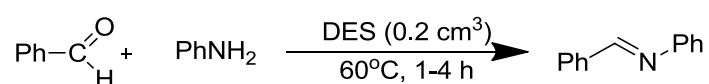


Вопрос об экологичности той или иной реакции является острой проблемой органического синтеза. Поэтому важны синтезы безопасные с точки зрения зеленой химии. Синтез азотсодержащих соединений в умеренных и безопасных реакционных средах без добавок и катализатора играет важную роль в органическом синтезе, а также в медицинской химии. Реакция конденсации первичных аминов с активными карбонильными соединениями в присутствии кислотного катализатора была впервые описана Хьюго Шиффом в 1864 году, и ее продукты часто упоминаются как основания Шиффа.

Часто рассматривается экологически чистый синтез иминов, катализируемый глубоким эвтектическим растворителем. Глубокие

эвтектические растворители (ГЭР) привлекли много внимания как передовые ионные жидкости. Они являются идеальными системами растворителей из-за устойчивости и практической привлекательности по сравнению с опасными органическими растворителями. Глубокие эвтектические растворители представляют собой смеси, которые состоят исключительно из катионов и анионов и имеют низкую температуру плавления, незначительное давление пара и высокую термическую и химическую стабильность. Глубокие эвтектические растворители распространены в зеленой химии из-за их доступности, отсутствия проблем очистки, возможности повторного использования и биоразлагаемости. Глубокий эвтектический растворитель на основе мочевины-холина является эффективным катализатором и реакционной средой для беспримесного синтеза иминов (оснований Шиффа) реакцией альдегидов с аминами и аммиаком с хорошим выходом (схема 24). Особенности этой работы были отсутствие внешних катализаторов и добавок, простая обработка, доступность и рециркуляция растворителя.

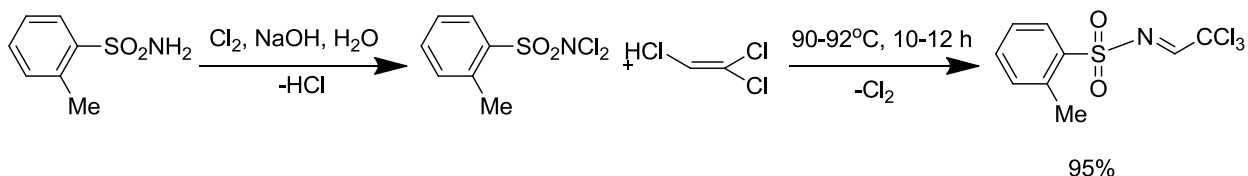
Схема 24



Помимо тонкого органического синтеза важен синтез химических соединений в промышленности. В статье Айзиной [37] из Иркутского национального исследовательского технического университета рассматривается получение высокореакционных иминов из хлорорганического и сероорганического сырья для использования в производстве полезных продуктов. Взаимодействие дихлорамида с трихлорэтиленом позволяет в одну стадию с хорошим выходом (95%) осуществить синтез фенил-N-(2,2,2-трихлорэтилиден)-метансульфонамида (схема 25). В дальнейшем полученный имин при кислотном содействии вступает в реакцию региоселективного амидоалкилирования ароматических и гетероароматических соединений в качестве ключевого реагента. Он используется при создании селективных методов получения глубоко

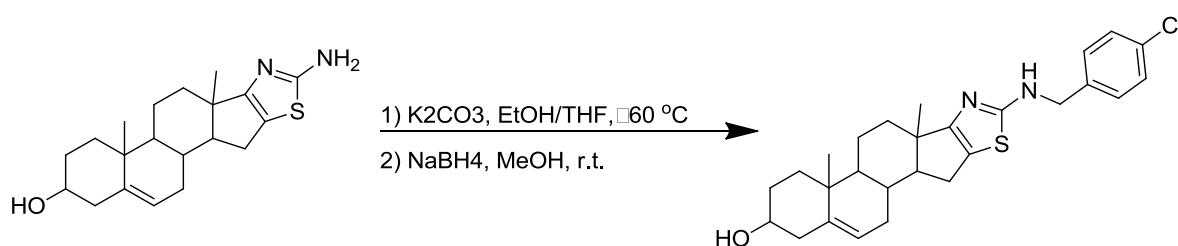
функционализированных пиразолов, изотиазолов, тиазолов, пиранов и других новых гетероциклических соединений, используемых в качестве потенциальных комплексообразователей, лигандов, N-H кислот, биологически активных соединений, реагентов для органической химии.

Схема 25



В данной работе особый интерес представляет получение иминов, сопряженных с тиазолсодержащим фрагментом. В статье китайских ученых изучается синтез имидазо [2,1-b]тиазола, который является стероидным препаратом и проявляет биологическую активность, обладает противоопухолевыми свойствами [38]. Синтез стероидных тиазолиминов и соответствующих восстановленных продуктов проводился с добавлением ароматических альдегидов, K_2CO_3 , в EtOH / THF, а затем с добавлением $NaBH_4$ в MeOH (схема 26).

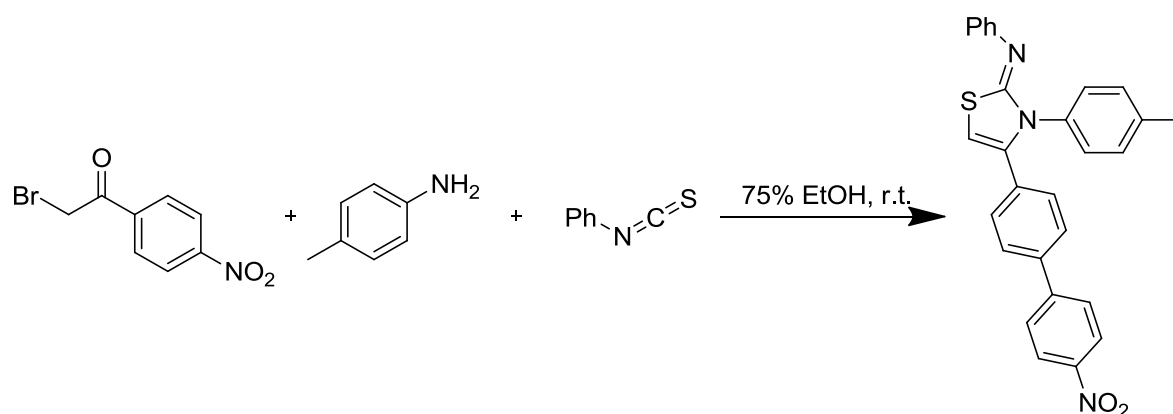
Схема 26



Для синтеза подобных молекул могут применяться экзотичные катализаторы и осуществляться многокомпонентные реакции (MCR), которые объединяют, по меньшей мере, три субстрата в качестве исходных компонентов для образования продукта, включающего наибольшее количество атомов каждого исходного компонента в одном реакторе. По сравнению с традиционными синтетическими способами MCR является более мощным инструментом с большей степенью превращения, экономией веществ, синтетической эффективностью, высокой селективностью и

отличными выходами. Благодаря этим полезным признакам MCR в последнее время широко применяются в области синтетической химии для синтеза больших комплексов различных молекул. Учитывая биологическую значимость тиазолиминов, было затрачено много усилий для их создания. Хотя большинство способов получения тиазол-2-иминов являются эффективными, у них есть недостатки, описанные в литературе. Поэтому активно идет поиск новых, эффективных, легкодоступных зеленых катализаторов. В работе химиков из Китая впервые продемонстрирован новый трипсин-катализируемый трехкомпонентный синтез тиазол-2-иминов из первичных аминов, α -бромокетонов и изотиоцианата [39] (схема 27). Экспериментальные результаты показали, что трипсин играет ключевую каталитическую роль в этих MCR. Мягкие условия реакции, легкая обработка и хороший выход делают его полезным и практичным процессом для синтеза структурно разнообразных производных тиазол-2-имина и расширения применения трипсина в качестве биокатализатора.

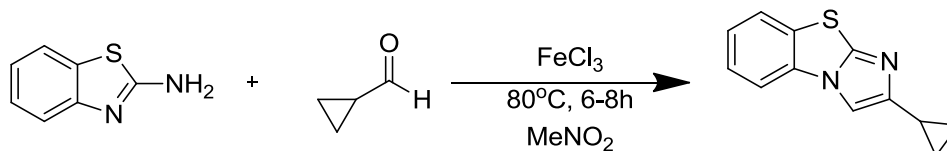
Схема 27



В другой статье ученых из Кореи также применяется многокомпонентная реакция [40]. Раскрывается высокоэффективный подход к синтезу функционализированных производных бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазола из 2-аминобензотиазола, альдегидов и нитрометана с использованием катализатора FeCl_3 через реакцию многокомпонентной каскадной связи (MCC) в условиях отсутствия растворителя с хорошими

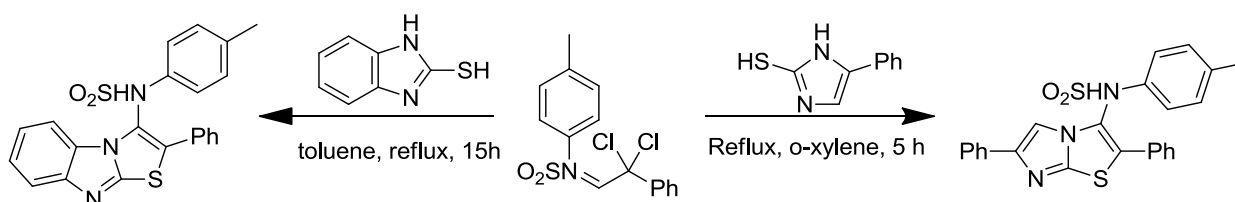
выходами (схема 28). Учитывая легкодоступность исходных материалов, экспериментальную простоту реакций и важность бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазола, особенно в медицине и науке, эта методология может стать очень полезным инструментом для химиков.

Схема 28



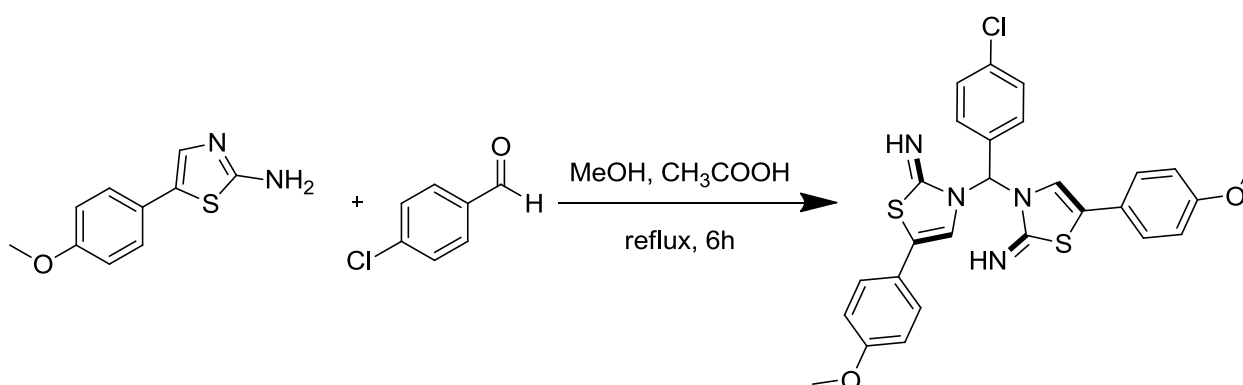
Помимо биологической активности производные аннулированных гетероциклических соединений являются полезными реагентами в гетероциклической химии и могут быть превращены в другие производные. В работе русских химиков из Сибирского отделения Российской академии наук изучается реакция 2-меркаптоимидазолов с N-(сульфонил)фенилдихлорацетамидами, которая приводит к образованию N-(2-фенилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил)аренсульфонамидов или N-(2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазол-3-ил)аренсульфонамидов [41] (схема 29). К преимуществам данного способа получения производных имидазотиазола и тиазолобензимидазола относятся доступность исходных реагентов, одностадийность процедуры, отсутствие катализатора и высокую селективность. Ранее известные методы никогда не использовались для получения сульфонаминозамещенных производных, содержащих фармакофорные сульфонамидные группы. Предложенный метод дополняет известные литературные источники и расширяет сферу действия функционализированных производных имидазотиазолов, которые теперь доступны для дальнейшего изучения биологической активности и других свойств.

Схема 29



Разработка эффективных и новых химических реакций, позволяющих быстро и напрямую строить сложные и разнообразные молекулы из доступных и недорогих исходных материалов, стоит на переднем плане синтетической химии, а также имеет огромное значение в промышленных процессах. В статье Раджана Абрахама и Пракаша Периакапуппана были впервые хемоселективно синтезированы арил-бис-(тиазол-2-имин)-метаны необычной реакцией между 5-арилзамещенными 2-аминотиазолами и ароматическими альдегидами в мягких условиях с превосходным выходом с использованием в качестве катализатора недорогой и легко доступной уксусной кислоты [42] (схема 30). Это было осуществлено посредством образования N-C-связей в реакции конденсации и нуклеофильного присоединения.

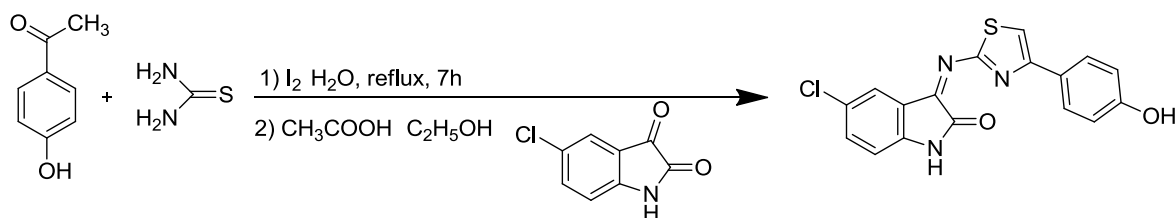
Схема 30



Производные тиазолиминов применяются в медицине. Туберкулез (ТБ) считается самым разрушительным инфекционным заболеванием, вызванным различными видами микобактерий. Первичный источник инфекции туберкулеза - жизнеспособные туберкулезные бактерии, попадающие в окружающую среду при кашле, чихании, крике и пении больного с активным туберкулезом, воздух загрязнен этими бактериями. Ряд кандидатов против туберкулеза неэффективен против этого заболевания из-за развития резистентных штаммов. В докладе индийских химиков описывается синтез гибридов изатин-тиазола, связанных иминовой связью на основе принципа молекулярной гибридизации, и оценивается их противотуберкулезная

активность [43] (схема 31). Присутствие пара-замещенной гидроксильной группы в фенильном кольце упомянутого соединения улучшает растворимость. Сочетание парафенилзамещенного тиазола с изатином дало многообещающие результаты в отношении противотуберкулезной активности, и для получения более эффективных противотуберкулезных соединений необходима их дальнейшая модификация. Было предположено, что комбинация большей группы доноров электронов и водородной связи в 4-м и 6-м положениях системы фенила и изатина может генерировать более перспективные противотуберкулезные кандидаты.

Схема 31



1.4. Свойства, область применения иминосодержащих соединений

Ранее нами уже рассматривалась статья о получении иминов, которые в дальнейшем образовывал комплексы с палладием [30]. Они представляют большой интерес с точки зрения применения. В статье была проанализирована противоопухолевая активность, взаимодействие с ДНК и ингибирование катепсина В палладиевых соединений и их сравнение с данными, ранее сообщаемых для соединений палладия с R = H и аналогичных соединений, но с активным центром платины (II). Значения IC₅₀ позволили установить качественную взаимосвязь между их структурой и противоопухолевой активностью. Соединения **7a**, **7b** и **7c** были примерно в 4 раза более активными, чем цисплатин. Некоторые из этих комплексов изменяли третичную структуру ДНК аналогично цисплатину, но при более высокой концентрации, и большинство цитотоксических препаратов не проявляли высокой эффективности в качестве ингибиторов катепсина В.

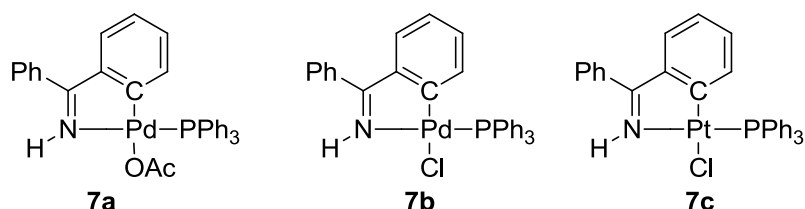
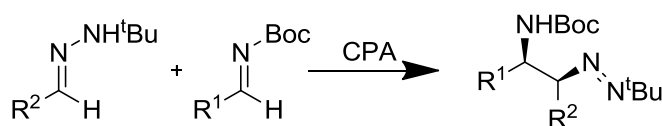


Рисунок 9 – Соединения, проявляющие противоопухолевую активность

Имины признаны важными промежуточными продуктами в органическом синтезе, особенно для получения биологически активных азотсодержащих природных продуктов и фармацевтических препаратов. Из-за электроотрицательности атома азота исследования свойств иминов сфокусированы в основном на электрофильности связи C = N.

К таким исследованиям относится, например работа Ян Ван, Цянь Ван и Джиинг Чжу [44]. Она посвящена органокаталитическому нуклеофильному присоединению гидразонов к имиnam. В результате энантиоселективно получают вицинальные диамины. В присутствии каталитического количества хиральной фосфорной кислоты нуклеофильное присоединение N-монозамещенных гидразонов к N-Вос-имиnam дает дифференциально защищенные вицинальные диамины в форме b-амино-N, N'-диалкилдиазенов с превосходными выходами, высокой диастерео- и энантиоселективностью (схема 32). Эта каталитическая асимметричная реакция представляет собой первый пример, в котором N-алкилгидразоны служат в качестве азо-карбанионных эквивалентов для обеспечения вицинальных диаминов с контролем двух смежных стереоцентров. Аддукты легко превращаются в монозащищенные или свободные диамины и их производные.

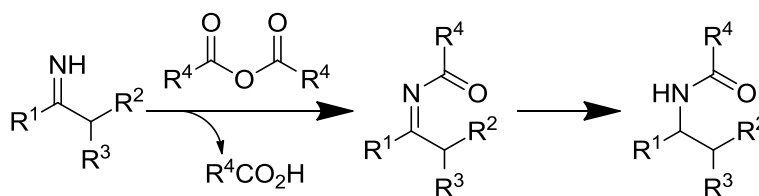
Схема 32



Напротив, имеются работы об использовании иминов в качестве N-нуклеофилов. Большинство из них относятся к реакциям, связанным с

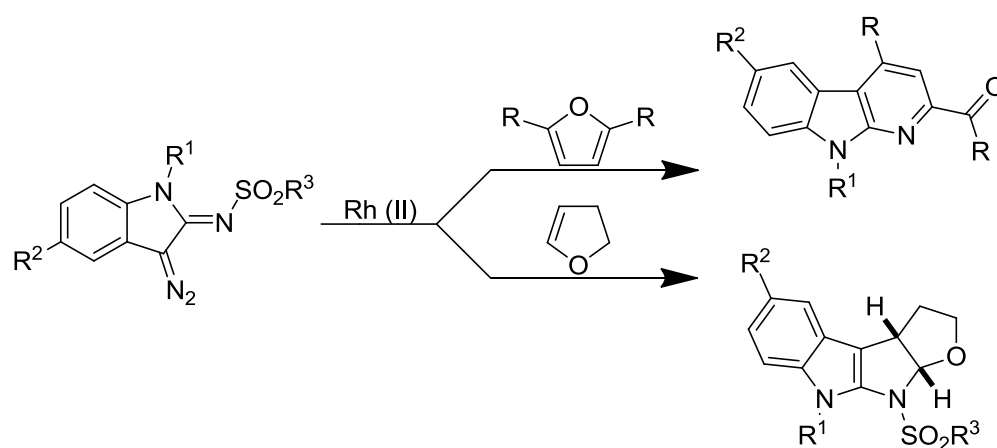
имиными, которые выступают в качестве промежуточных соединений. Однако редко в качестве нуклеофилов используют N-незамещенные (NH) имины. Причиной отсутствия работ об NH-иминовых соединениях является предвзятое мнение об их ограниченной доступности и нестабильности. На самом деле, NH-имины выступают как промежуточные соединения без возможности изоляции (или обнаружения) в большинстве случаев. Так, в статье ученых из Кореи сообщается о применении нуклеофильности NH-иминов для получения полезных N-ацилиминов и энамидов в реакции с ангидридами кислот (схема 33) [45].

Схема 33



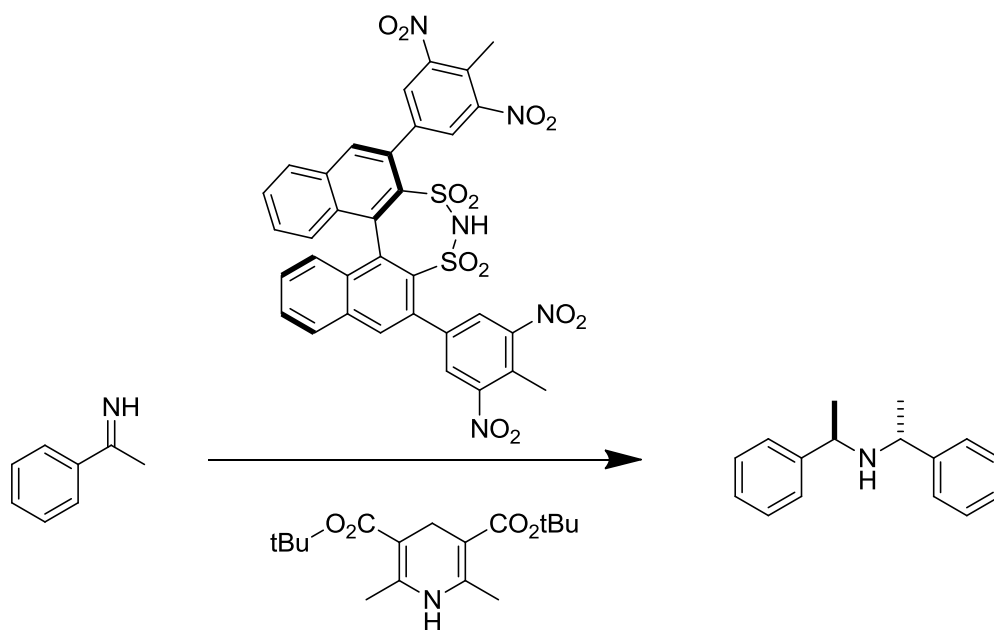
Имины применяются также для получения сложных гетероциклических молекул, такие как производные индола. Индол и его производные являются важными каркасными молекулами в природных соединениях, фармацевтических и оптоэлектронных материалах. Их уникальные функции и структурные особенности дали толчок для новых современных синтетических методов, включая конструкцию индольных скелетов и функционализацию индольных колец. В последнее время α-иминородиевый карбен становится все более ценным промежуточным звеном в органическом синтезе из-за легкого образования из 1-сульфонил-1,2,3-тразола и эффективности превращений в широкий спектр органических соединений. Вдохновленные сильной реакционной способностью α-иминородиевых карбенов, ученые из Чжэцзянского университета в Ханчжоу исследовали класс индол-внедренных α-имино родиевых карбенов *in situ*, полученных из 3-диазоиндолин-2-иминов, в присутствии катализатора – родия [46]. На этих карбенах родия

была реализована серия реакций, таких как арилирование, циклопропанирование, вставка N-N связи. Эти превращения давали различные производные индола. В последней работе химиков сообщается о катализируемом родием синтезе 9Н-пиридо[2,3-б]индолов и тетрагидрофуро[3', 2'- 4,5]пирроло[2,3-б]индолов из 3-дiazоиндолин-2-иминов через индол-внедренное альфа-имино родиево-карбеновое промежуточное соединение(схема 34).



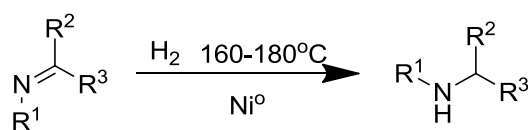
Имины применяются для получения различных аминов. Ученые из Германиисообщают об альтернативном подходе, который включает в себя высоко диастереоселективную и энантиоселективную редуцивную конденсацию N-Иминов, катализируемую киральным дисульфониимидом (DSI), с применением эфиров Ханцша в качестве источника водорода(схема 35) [47].

Схема 35



Имины используются не только в лабораторном синтезе, но и в промышленных масштабах. И в первую очередь, для получения аминов. В статье Ю. В. Попова, В. М. Мохова, К. В. Щербаковой, Т. М. Давыдовой рассматривается реакция гидрирования иминов в проточном реакторе вытеснения в присутствии наночастиц никеля (схема 36). Достоинством этого исследования являются мягкие условия. Обычно амины получают под воздействием высоких температур и давления, с применением сложных металлокомплексных катализаторов. В данном случае температура не превышает 180°C , реакция проводится при атмосферном давлении, а в качестве катализатора используются наночастицы никеля, иммобилизованные на твердые носители (активированный уголь). Эти факторы, а также возможность проводить одностадийный процесс гидроаминирования карбонильных соединений делают данную работу перспективной для химической промышленности[48].

Схема 36



1.5. Металлоиндикаторы

Металлоиндикаторы – вещества, при добавлении к которым металлов разной концентрации, способны менять свои свойства: цвет раствора, спектры поглощения другие физико-химические характеристики.

Существуют разные металлоиндикаторы. Например, металлохромные. Они применяются для химического анализа и используются для титрования. Для данной работы представляют интерес металлоиндикаторы на основе гетероциклов.

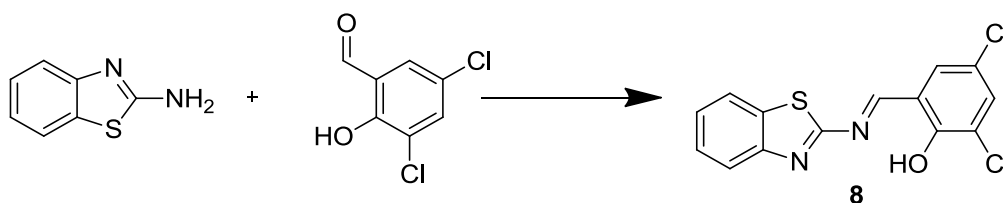
За последние два десятилетия дизайн и синтез новых высокочувствительных и оптически селективных металлоиндикаторов подвергся высокому вниманию из-за их большого потенциала в биологических и экологических применениях.

Среди различных ионов металлов цинк является вторым по распространенности ионом переходного металла в нашей среде. Он играет решающую роль в различных биологических процессах в организме человека, таких как транскрипция генов, каталитические кофакторы передачи нейронных сигналов и регуляция металлоферментов. В промышленности цинк в основном используется в процессе гальванизации с железными металлами для предотвращения коррозии и литья под давлением в электротехнической, автомобильной и машиностроительной промышленности. Оксид и сульфид цинка широко применяются в фармацевтических, лакокрасочных отраслях промышленности, производстве косметики и мыла, а также в промышленности с флуоресцентными огнями. Но воздействие высоких уровней иона Zn^{2+} может вызвать некоторые опасные последствия, такие как нейродегенеративные расстройства. Из-за важной роли в жизни человека важно контролировать уровень концентрации Zn^{2+} в окружающей среде и биологическом образце. Доступны различные аналитические инструментальные методы для определения концентрации ионов металлов низкого уровня, таких как вольтамперометрия, масс-спектрометрия с

индуктивно связанной плазмой (ICP-MS), жидкостная хроматография, атомно-абсорбционная спектрометрия. Но эти методы имеют некоторые ограничения, такие как дорогостоящий инструмент, экспертная обработка и менее эффективное исследование клеток *in vivo*. Оптические химические датчики (колориметрические и флуориметрические) и ПВХ-мембранный электрод обладают привлекательными преимуществами быстрой реакции, высокой чувствительности и селективности, низкой стоимости и онлайн-мониторинга. Разработано большое количество хемосенсоров для ионов цинка, основанных на родаминовой, кумариновой, хинолиновой и антраценовой частях. Большинство из этих оптических датчиков демонстрировали такие недостатки, такие как дорогостоящий реагирующий материал, сложный процесс синтеза, избирательность.

В рамках исследовательской работы ученые из Индии создали новый хемосенсор **8** с бензо[d]тиазольной частью для обнаружения иона цинка[49]. Они синтезировали новый 2 - ((бензо [d] тиазол-2-илимино) метил) -4,6-дихлорфенол (BT-1) для обнаружения иона цинка в водном метанольном растворе(схема 37). Хемосенсор (BT-1) продемонстрировал видный невооруженным взглядом эффект “наличия-отсутствия” чувствительности в присутствии иона цинка с образованием стехиометрического комплекса 1: 1.

Схема 37



Другое часто встречающееся в земной коре соединение – это алюминий. Он составляет около 8% массы земли. Алюминий встречается в основном в виде рудного боксита. Он широко используется во многих отраслях промышленности для производства миллионов различных продуктов и очень важен для мировой экономики. Почти все современные

зеркала и линзы телескопов сделаны с использованием тонкого отражающего покрытия из алюминия на задней поверхности листа флоат-стекла. Другими применениями алюминия являются линии электропередачи в связи с высокой проводимостью и относительно низкой ценой, в аэрокосмической промышленности для конструктивных элементов, а также в других областях транспортировки и строительства, в которых требуются легкий вес, долговечность и прочность. Самая последняя разработка в области технологии алюминия – это производство алюминиевой пены, которая используется в транспортных туннелях и в космических шаттлах. Алюминий не является биологически важным элементом, но широкое использование алюминия в пищевых добавках, хранении, приготовлении посуды, частое использование алюминиевой фольги, сосудов и лотков подвергает людей воздействию ионов алюминия. Железосвязывающий белок является основным носителем ионов Al^{3+} в плазме. Ионы алюминия могут долгое время находиться в различных организмах и тканях перед экстракцией через мочу. Длительное потребление алюминия высокой концентрации может вызвать серьезные проблемы со здоровьем, такие как повреждение нервной системы, потеря памяти, вялость, болезнь Альцгеймера. Люди, работающие на заводах по производству алюминия, могут иметь проблемы с легким, из-за наличия в воздухе алюминиевой пыли. Поэтому легкое обнаружение Al^{3+} играет решающую роль для мониторинга окружающей среды. Для обнаружения низкого уровня ионов Al^{3+} в различных образцах использовались несколько методов, в том числе атомно-абсорбционная спектрометрия, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS), вольтамперометрия, ионоселективная мембрана, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия. В последние десятилетия флуоресцентный метод наиболее популярен благодаря своей простоте, высокой чувствительности и селективности, обнаружению невооруженным глазом и потенциальному использованию в медицинских и экологических

исследованиях. Флуоресцентные датчики успешно использовались для определения различных ионов металлов, таких как барий, кальций, кадмий, кобальт, хром, медь, железо, ртуть, калий, литий, магний, неодим, никель, цинк и алюминий.

Во время синтетических исследований азосоединений химики из Индии обнаружили, что азосоединение 1-(2-пиридилазо)-2-нафтол (PAN) (рисунок 10), полученное ими, сильно и селективно взаимодействует с ионами алюминия и поэтому было использовано для получения колориметрического и флуориметрического сенсора для ионов алюминия. Полученный лиганд может быть использован для качественного и количественного определения ионов алюминия как методом колориметрии, так и флуоресцентной спектрофотометрии. Однако метод флуоресценции демонстрирует более высокую селективность и может быть использован для оценки концентрации ионов алюминия (III) с пределом обнаружения $1,81 \times 10^{-8}$ 194 М. Рецептор также может быть использован для обнаружения ионов алюминия (III) в различных образцах в УФ-свете, даже невооруженным глазом. Следовательно, это очень полезно для анализа большого количества биологических, аналитических и экологических образцов [50].

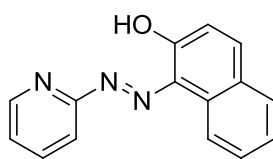


Рисунок 10 – PAN

В другой статье химиков из Индии использовались простые синтезы для разработки флуоресцентных хемосенсоров, содержащих тиазол: 2- (4-фенил-1,3-тиазол-2-илиминометил) фенол (L1) и 1- (4-фенил-1,3-тиазол-2-илиминометил) нафталин-2 -ол (L2) для обнаружения ионов Al^{3+} в области низких концентраций [51]. Тиазольные основания Шиффа L1 и L2 обладают флуоресценцией с ионами Al^{3+} в растворе метанола (рисунок 12). Оба зонда имеют хорошие пределы обнаружения ионов Al^{3+} с $1,0 \times$

10^{-6} М (L1) и $7,5 \times 10^{-7}$ М (L2), что измерено методом титрования. Зонды (L1 и L2) отлично работают в качестве флуоресцентных хемосенсоров в диапазоне pH 5,0-13,5. Флуоресцентное поведение лиганд-алюминиевого комплекса не подвержено воздействию интерференции ионов металлов, за исключением ионов Ni^{2+} . Флуоресцентный эффект раствора исчезает в присутствии Ni^{2+} и EDTA. Кроме того, зонды L1 и L2 как в метаноле, так и в воде показывают ярко-зеленый (L1) и ярко-синий (L2) цвет с ионами Al^{3+} под УФ-лампой, что легко обнаружить невооруженным глазом.

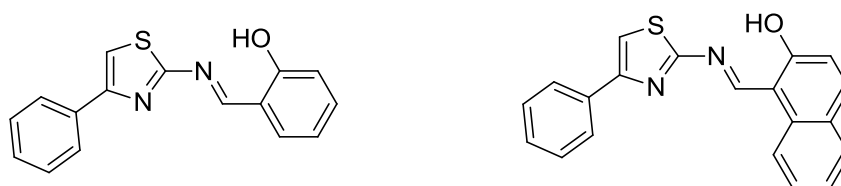


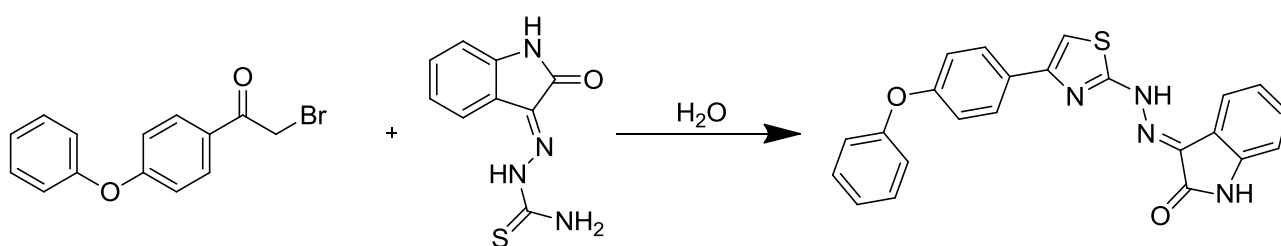
Рисунок 11 – Основания Шиффа L1 и L2

Селективное распознавание и зондирование анионов с использованием нейтральных молекул в качестве рецепторов - одной из важнейших областей химии из-за важности анионов в биологических, химических, промышленных и экологических процессах. Учитывая особое значение анионов, важно создать новые анионные датчики или разработать новые методы для обнаружения анионов. Было разработано несколько анионных датчиков, содержащих различные фрагменты для фторида, бензоата, гидросульфата (бисульфата) и пиррофосфатных анионов. Фторсодержащий анион является одним из наиболее важных, так как он играет решающую роль в стоматологической помощи и при лечении остеопороза. Однако избыток фторид-аниона вызывает несколько серьезных заболеваний, таких как разрушение костей (флюороз), распад коллагена, снижение активности щитовидной железы и нарушение иммунной системы.

Химики из Турции описали синтез и структурную характеристику 2,3-индоледион-3-тиосемикарбазон (TSCI) и синтезировали с высоким

выходом новое соединение 3-(2-(4-(4-феноксифенил)тиазол-2-ил)гидразо)индолин-2-он (FTHI) (схема 43). Его способность связываться с анионом определяли спектрофотометрическими и вольтамперометрическими методами. Результаты этих исследований показали, что FTHI обладает селективностью для фторид-аниона относительно других анионов в ацетонитриле. Что еще более важно, FTHI делает возможным обнаружение невооруженным глазом при комнатной температуре [52].

Схема 38

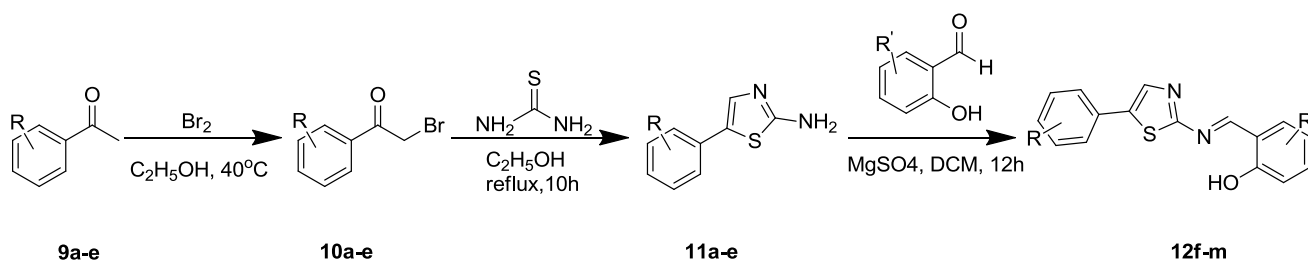


РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

2.1. Синтез металлоиндикаторов

В результате обзора литературы по данной теме был осуществлен синтез оснований Шиффа на базе гетероциклических систем, который состоял из трех стадий, последняя из которых является ключевой (схема 39).

Схема 39



a: R = H; b: R = Cl; c: R = MeO; d: R = Me; e: R = F f: R = R' = H; g: R = Cl, R' = H; h: R = Cl, R' = Br; i: R = MeO, R' = H; j: R = MeO, R' = Br; k: R = Me, R' = H; l: R = Me, R' = Br; m: R = H, R' = Br

На первой стадии осуществлялось бромирование замещенного ацетофенона **9** под действием молекулярного брома в этиловом спирте при нагревании. Далее замещенный бромацетофенон **10** участвовал в синтезе Ганча с тиомочевинной, что привело к построению тиазольного цикла. Реакция вновь осуществлялась в этиловом спирте, реакционная смесь подвергалась кипячению в течение 10 ч., после чего продукт **11** высаживали при помощи насыщенного раствора NaHCO_3 . На последней стадии синтеза реакцией конденсации первичного амина **11** с активным карбонильным соединением, а именно с салициловым альдегидом, получали основания Шиффа **12**. В качестве растворителя использовали DCM, реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Это позволило нам получить серию замещенных иминов – аминотиазолов **12f-m** с хорошими выходами(54-99%).

Строение полученных соединений **12f-m** было подтверждено с применением ЯМР- ^1H и ЯМР- ^{13}C спектроскопии, а также данных ИК-спектроскопии. В случае ИК-спектроскопии для получаемых прекурсоров иминов - аминотиазолов **11a-e** наблюдались полосы поглощения в районе $3400\text{-}3500\text{ см}^{-1}$ свойственные первичным аминам, а также полосы в районе $720\text{-}650\text{ см}^{-1}$ характерные для C-S связей.

Для финальных продуктов картина несколько отличается. Например, для соединения **12f** (рисунок 9) исчезает полоса характерная для аминосоединений, но имеет место быть чётко выраженная полоса в районе $1690\text{-}1720\text{ см}^{-1}$, свойственная иминосоединениям. В области 3500 см^{-1} возникает ряд широкополостных сигналов, которые указывают на наличие гидроксильной группы.

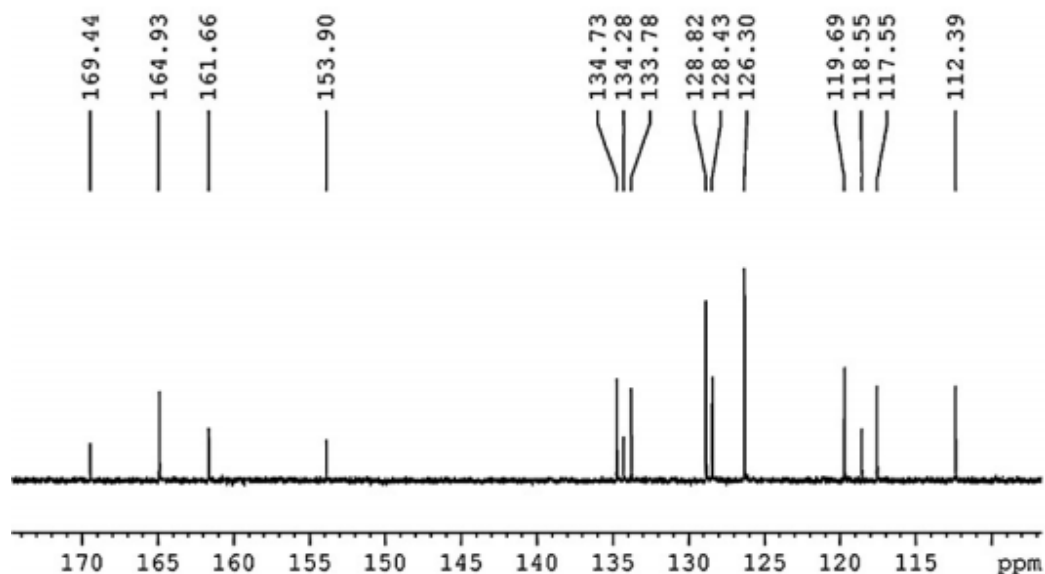


Рисунок 11 –Фрагмент спектра для незамещенного **25f**

2.2. Оптимизация условий

Для проведения реакции могли быть использованы различные растворители, такие как метиловый спирт, ацетон, вода и этиловый спирт. В соответствии с литературными источниками на последней стадии синтеза применяется этиловый спирт. Но экспериментальные данные были неудовлетворительны: ВЭЖХ-контроль показал низкую чистоту продуктов, конечный продукт содержал много примесей, выходы реакции были низкими. Поэтому было сделано предположение, что наличие этилового спирта плохо сказывается на процессе конденсации иминообразования. В результате, в качестве растворителя был использован DCM при комнатной температуре. Анализ чистоты продуктов реакции, а также контроль хода реакции осуществлялся с помощью жидкостного хроматографа Agilent Technologies 1220 Infinity LC. В качестве элюента была использована бинарная смесь ацетонитрил: вода в соотношении 8 к 2, анализ проводился на колонке Zorbax Eclipse Plus C₁₈ (4,6 ×100 мм, размер частиц сорбента 5 мкм). Контроль проводился на длинах волн соответствующим максимумам поглощения исходных веществ, а также максимумам поглощения

реакционной смеси или продуктов реакции. Максимумы поглощения веществ определялись с использованием спектрофотометра Unico UV 2800.

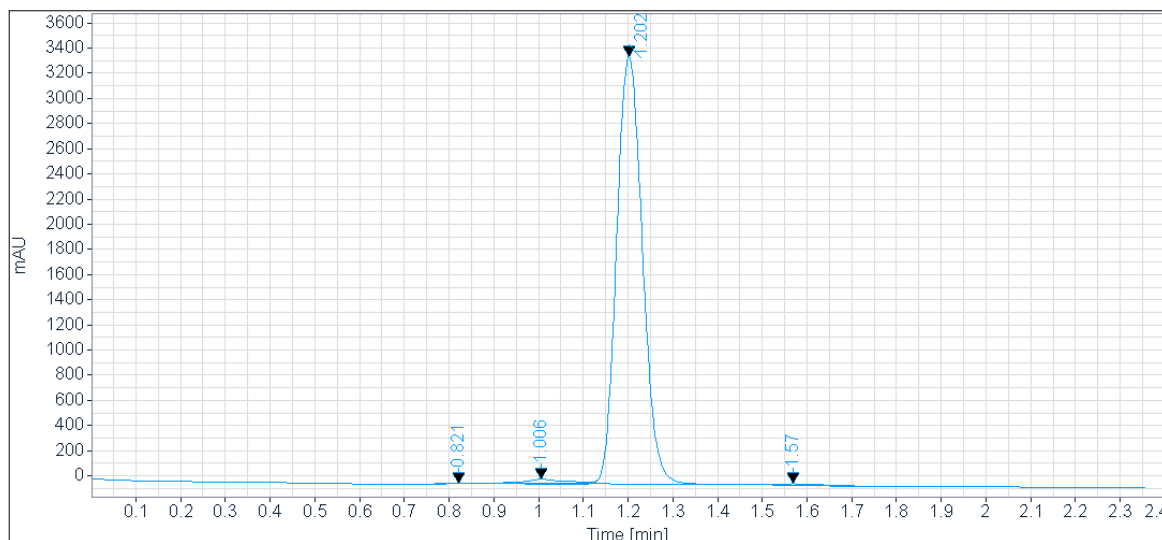


Рисунок 12 – Пример хроматограммы соединения **12f**

Контроль реакции проводился при оптимизации методик получения типовых соединений (**12f**) в аналогичных условиях с точками контроля каждый час. На рисунках 16 и 17 представлены хроматограммы для получения вещества **12b** спустя 1 час и спустя 6 часов после начала реакции.

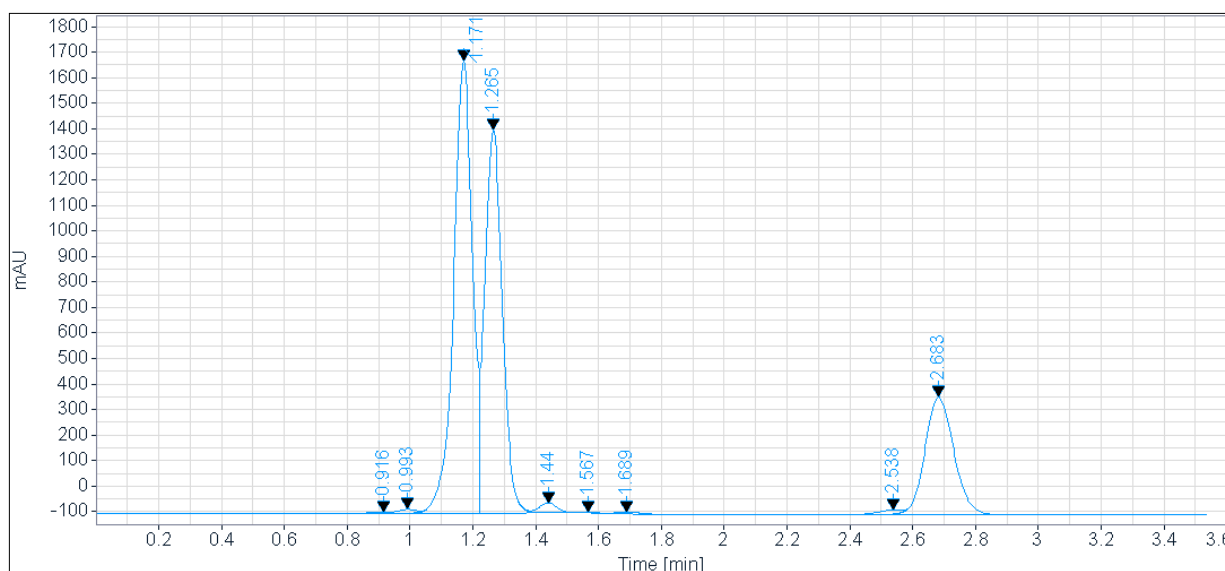


Рисунок 13 - Хроматограммы для получения вещества **12b** спустя 1 час

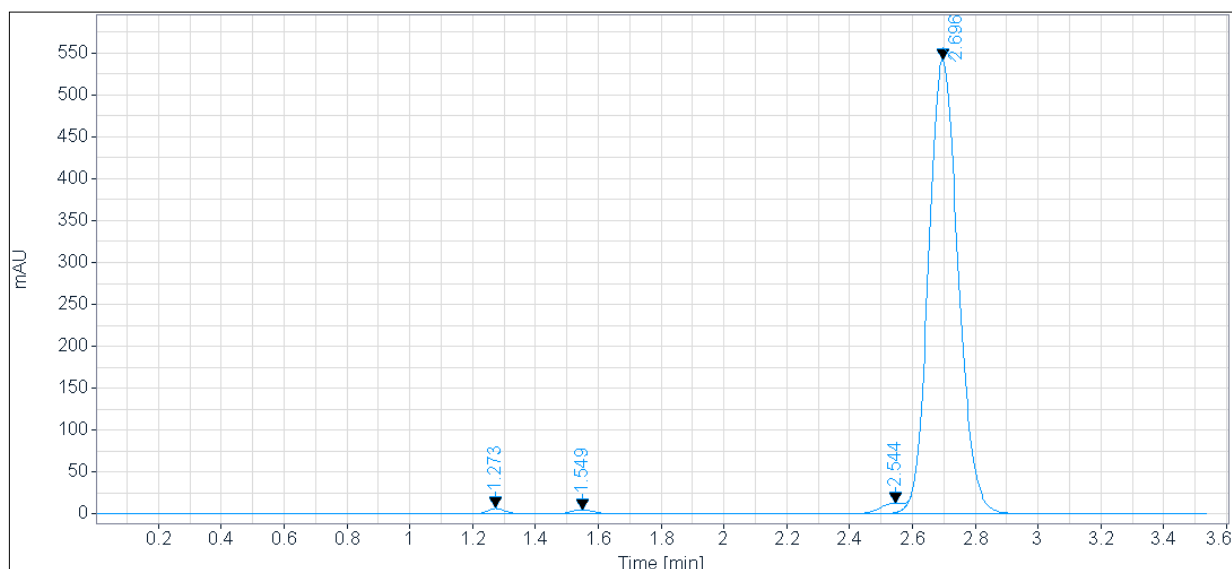


Рисунок 14 – Хроматограммы для получения вещества **12b** спустя 6 часов

2.3. Анализ металлоиндикаторов

После осуществления синтеза продуктов и анализа литературы была рассмотрена вероятность, что данные соединения являются металлоиндикаторами. Для того чтобы оценить их практическую применимость, мы приготовили 0.01 М растворы полученных веществ в этиловом спирте. В полученные растворы добавили различные металлы с концентрацией 5×10^{-5} моль/л. В соответствии с литературными источниками полученные растворы должны были значительно окраситься, эффект виден невооруженным взглядом. На практике, однако, ничего подобного не наблюдалось. Растворы также не проявляли обещанных флуоресцентных свойств. Однако данные УФ – спектроскопии представляют интерес. Анализ металлоиндикаторов осуществлялся на спектрофотометре ПЭ-5400УФ.

Сначала был проанализирован незамещенный имин — **12f** (рисунок 11). Опираясь на график, можно предположить, что данный металлоиндикатор достаточно интенсивно связывался с Co, Al и Fe (показатель оптического поглощения A в диапазоне от 200 до 220 нм при связывании с Co на 0.384 ед. больше, чем у исходного соединения, с Al – на 0.331 ед.). Наибольший эффект достигался для железа (A больше на 0.607

ед.), но при этом нельзя назвать данное соединение строго селективным металлоиндикатором.

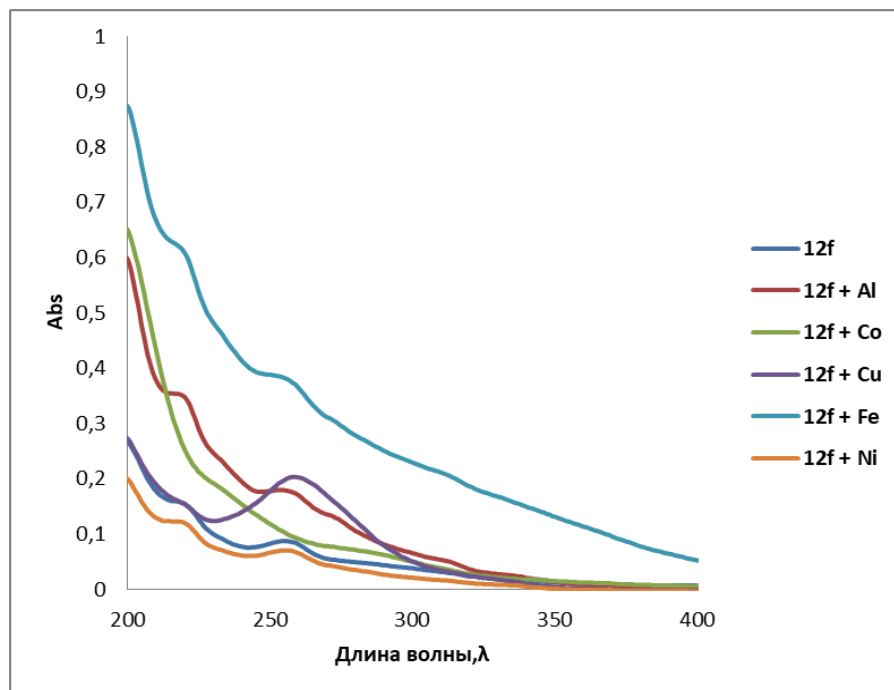


Рисунок 11 – УФ-спектр поглощения для **12f**

Другое соединение – **12m** менее интенсивно связывалось с Fe, с ним же наблюдалась максимальная величина оптического поглощения (рисунок 12). Сравнивая эти металлоиндикаторы, можно предположить, что введение брома в бензольное кольцо отрицательно сказывалось на связывании **12m** с Fe (показатель оптического поглощения A в диапазоне от 200 до 220 нм на 0.176 ед. больше, чем у исходного соединения).

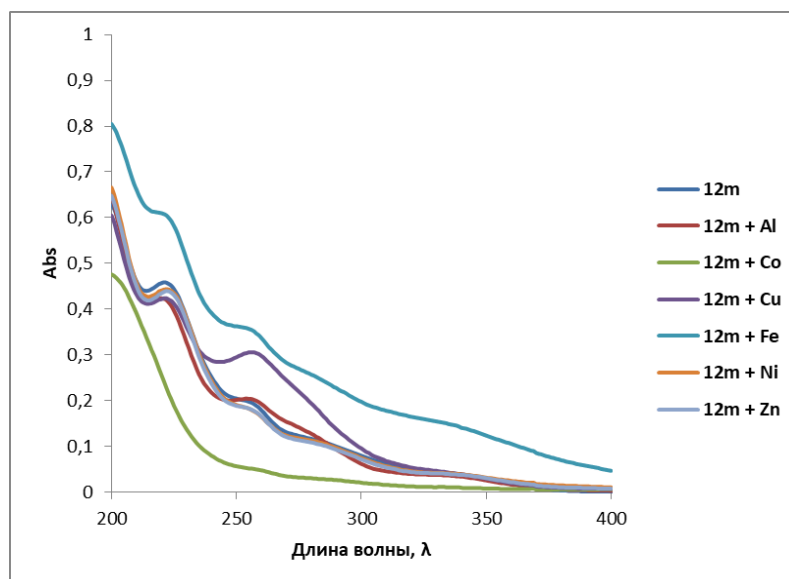


Рисунок 12 – УФ-спектр поглощения для **12m**

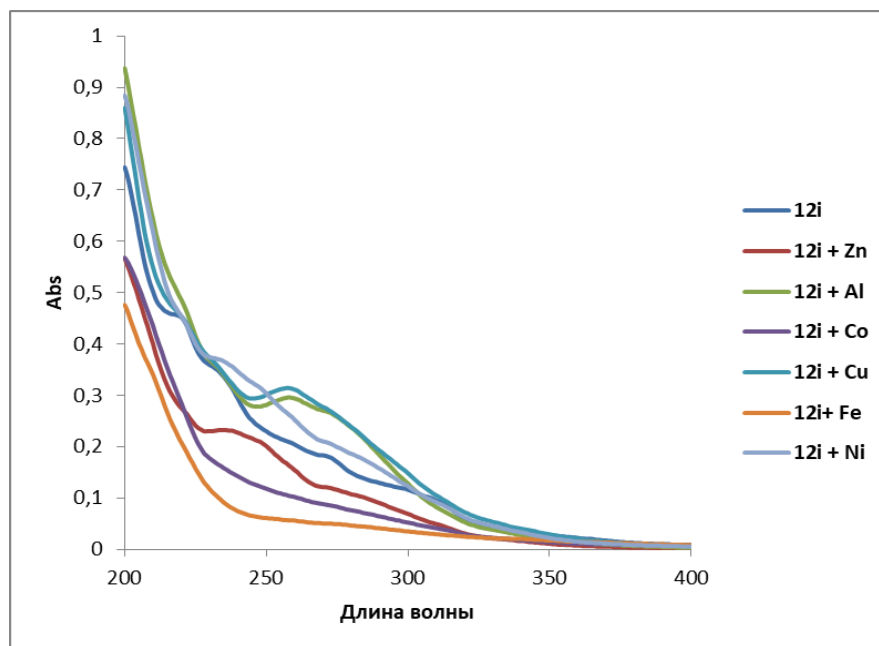


Рисунок 13 – УФ-спектр поглощения для **12i**

Соединение 12i интенсивно связывалось с такими металлами, как Fe, Co и Zn (A при 200 нм меньше на 0.2 ед., чем у исходного соединения). Однако наблюдалось это при низких значениях оптического поглощения (рисунок 13). Соединение 12j также связывалось с Zn и Co. Но максимальное оптическое поглощение и связывание наблюдалось именно для железа (рисунок 14) (A на 0.2 ед. больше, чем у исходного соединения в диапазоне от 200 до 220 нм). Следует отметить, что введение метоксильной группы положительно сказалось на связывающей способности этих двух металлоиндикаторов.

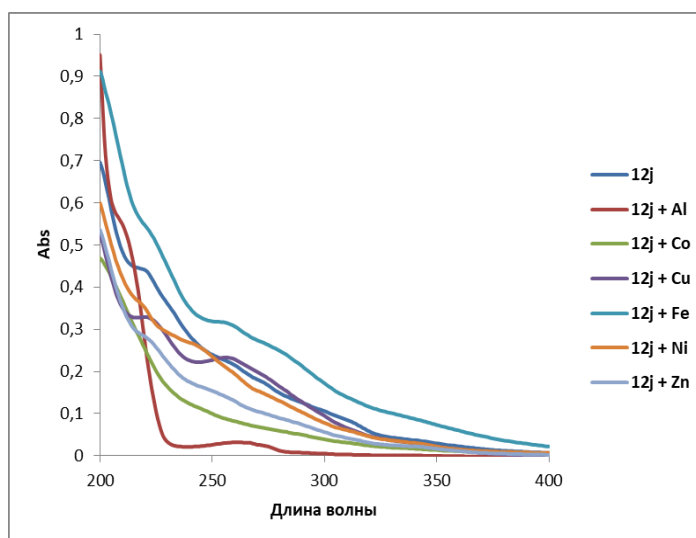


Рисунок 14 – УФ-спектр поглощения для **12j**

Исходя из всех полученных данных, можно сделать вывод, что полученные металлоиндикаторы не достаточно селективны, но при этом откликались почти на все металлы при сверхмалых концентрациях. Стоит отметить, что введение брома в бензольное кольцо отрицательно сказывалось на связывающей способности иминов. Кроме того, все вышеуказанные металлоиндикаторы активно отзывались на железо. Следовательно, полученные соединения можно использовать в качестве комплексообразователей железа.

2.4. Принципиальная технологическая схема

Лабораторная схема 34 для синтеза описанных металлоиндикаторов может быть реализована в виде принципиальной технологической схемы для производства мультикиллограммовых количеств вещества (малотоннажное производство). Полученная схема представлена на рисунке 15. Она может быть применена как для синтеза соединений **12 f-m**, так и для синтеза аналогичных производных.

В реактор 4 периодического действия снабженный мешалкой и рубашкой для отвода теплоты загружают исходный кетон из мерника 1 и технический этанол из мерника 3. Стенки реактора, лопасти мешалки изготавливаются из устойчивых к коррозии марок стали, например легированной стали 09Г2С. Постепенно в реакционную смесь при интенсивном перемешивании подаётся молекулярный бром из мерника 2, при этом через установленные в реакторе термошупы происходит контроль температуры в реакторе - она не должна превышать 50°C. По окончании прибавления всего объема брома реакционная смесь продолжает перемешиваться до достижения температуры в 20°C. Затем в рубашку реактора подаётся рассол для уменьшения температуры реакционной смеси внутри реактора, при этом происходит коагуляция бромацетофенона. Полученный продукт подается в фильтр 5, где нисходящим током из реактора промывается дополнительным количеством этанола. Полученный

фильтрат поступает в сборник 6, где он нейтрализуется раствором щелочи из мерника 7. Нейтрализованный раствор, содержащий водные растворы солей, щелочи, спирт поступает на склад. Данный раствор может применяться в качестве детергента для очистки реакторов или подвергаться дополнительной очистке и применяться в качестве технического спирта. Продукт из фильтра 5 поступает в сушилку 8, где он подготавливается к следующему этапу производства.

В реактор 9 при интенсивном перемешивании подаётся полученный ранее бромацетофенон из сушилки 8, тиомочевина из мерника 11 и этанол из мерника 12. Реакционная смесь нагревается до полного растворения тиомочевины и бромацетофенона и затем выдерживается при температуре кипения спирта в течении 12 часов. Для поддержания постоянного объема этанола в реакторе используется конденсатор 10. По окончании 12 часов смесь охлаждается до 20°C. Для нейтрализации выделяющихся побочных продуктов и с целью увеличения коагуляции целевого продукта из мерника 13 в реактор порционно подаётся раствор щелочи. После этого смесь поступает на фильтр 14. Фильтрат концентрируется в мернике 15, после чего поступает на склад. Эта смесь также может использоваться в качестве детергента. Возможно также упаривание этого раствора с целью получения другого продукта для производства и лабораторных исследований - бромида натрия. Продукт из фильтра 14 тщательно промывается водой и поступает в сушилку 16.

В реактор 17 загружается полученный ранее продукт из сушилки 16, безводный сульфат магния из мерника 18, альдегид из мерника 19 и дихлорметан из мерника 20. Полученная реакционная смесь интенсивно перемешивается в течении 12 часов. По окончании этого времени реакционная смесь из реактора 17 попадает на фильтр 21. Твердый осадок - сульфат магния - подается на осушивание, где происходит его регенерация, после чего повторно загружается в мерник 18. Фильтрат поступает в сборник 22 откуда порционно подается в центрифугу 23, где происходит полное

удаление твердых частиц. После этого фильтрат подается на сушилку 24, где удаляются остатки влаги и получается кристаллический продукт, который поступает непосредственно на склад.

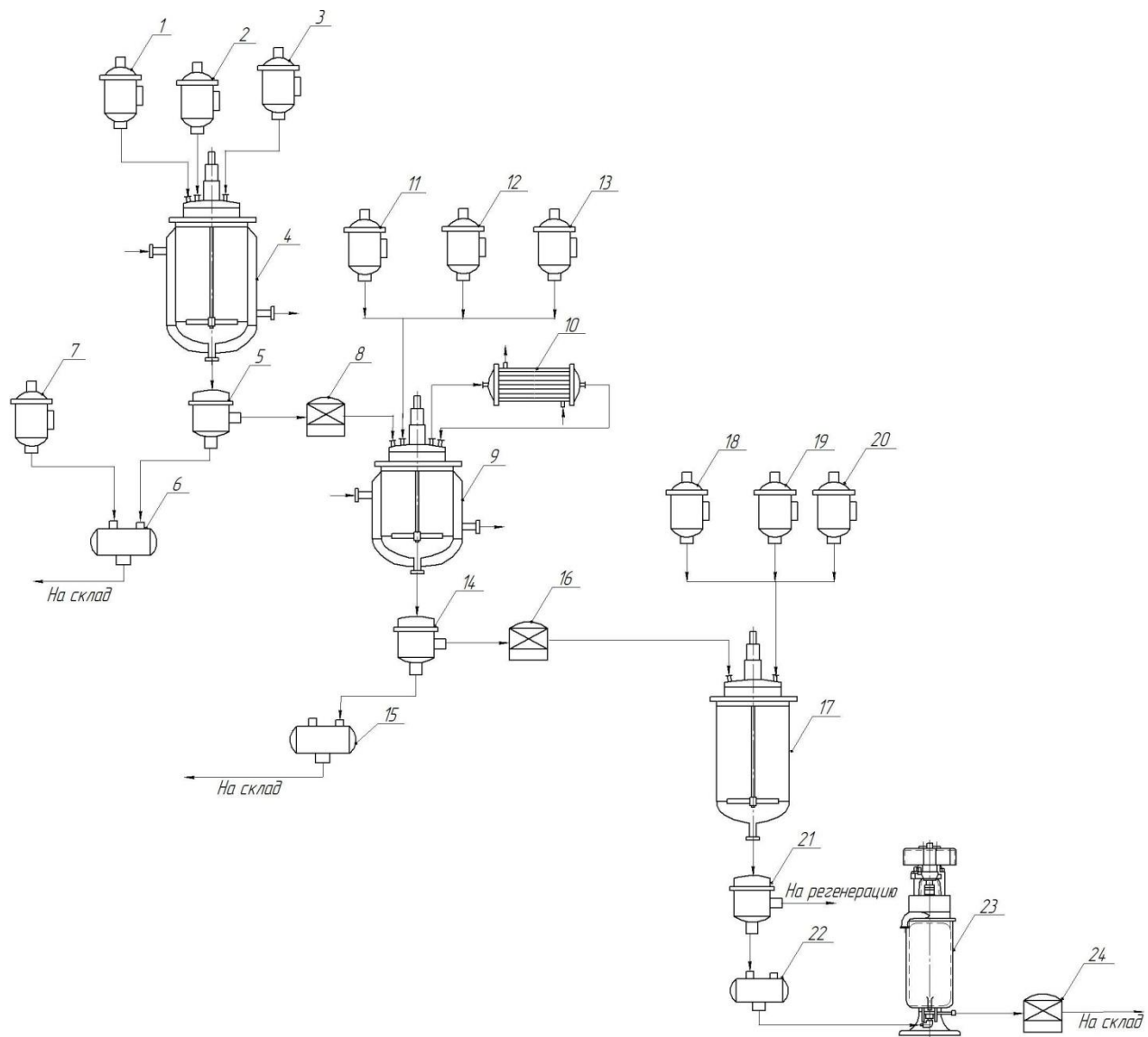


Рисунок 15 - Принципиальная технологическая схема малотоннажного производства тиазолсодержащих иминов:

1,2,3,7,11,12,13,18,19,20 - мерники, 4,9,17 - реакторы, 10 - конденсатор, 5,14,21 - фильтры, 6,15,22 - сборники, 8,16,24 - сушилки, 23 - центрифуга.

2.5. Расчёт материального баланса

Материальный баланс для предложенной принципиальной технологической схемы может быть рассчитан для каждого из реакторных узлов в соответствии с протекающими на них процессами.

Для реактора 4 из сырья можно записать этанол, ацетофенон и бром. На выходе получается бромацетофенон, этанол, побочные продукты и непрореагировавшие исходные соединения. ТСХ-контроль показывает, что реакция протекает почти количественно, то есть количество непрореагировавших компонентов стремится к минимуму. Условно примем, что это количество не более 0.1% от общей массы продукта. Этанол в реакции не расходуется и не участвует, служит в качестве растворителя для протекания реакции бромирования а также для отмывки продукта. Следовательно, количество этанола на входе и на выходе из реактора одинаковое. Ацетофенон и бром подаются в реактор в эквивалентных количествах. Чистота брома и ацетофенона в соответствии с технической документацией 99.9%. Выход продукта составляет 95% от введенного ацетофенона. Составим материальный баланс для данной стадии производства (на примере незамещенного соединения) при расчёте на 1 кг ацетофенона.

Таблица 1 - Материальный баланс реакторного узла синтеза α -бромкетонов

Приход			Расход		
Компонент	m, г	ω , %	Компонент	m, г	ω , %
1	2	3	4	5	6
Ацетофенон	1000.00	13.27%	2-Бром-1-фенилэтан-1-он	1575.41	20.90%
Бром	1333.33	17.69%	Этанол	5200.00	69.04%
Этанол	5200.00	69.04%	Побочные продукты	757.92	10.06%
Итого:	7533.33	100	Итого:	7533.33	100

К побочным продуктам относится бромоводород, выделяющийся в ходе реакции бромирования ацетофенона.

В реакторе 9 протекает собственно сборка тиазольного кольца по Ганчу. В качестве статей прихода служит полученный ранее 2-бром-1-фенилэтан-1-он, этанол и тиомочевина. На выходе получается 4-фенилтиазол-2-амин и этанол. Данная стадия является ключевой при получении тиазольного соединения.

Таблица 2 – Материальный баланс синтеза по Ганчу

Приход			Расход		
Компонент	м, г	ω, %	Компонент	м, г	ω, %
1	2	3	4	5	6
2-Бром-1-фенилэтан-1-он	1575.41	21.94%	4-фенилтиазол-2-амин	585.44	8.14%
Тиомочевина	601.92	8.38%	Этанол	5000.00	69.68%
Этанол	5000.00	69.68%	Побочные продукты	1591.89	22.18
Итого:	7177.33	100	Итого:		100

К побочным продуктам можно отнести также бромоводород. Стоит отметить что образуется небольшое количество целевого продукта, это в основном связано с низким выходом продукта (примерно 42%) на данной стадии. Для оптимизации этого производства возможно использование не одного реактора, а каскада реакторов, что может позволить получить выигрыш в количестве образуемого продукта.

В реакторе 17 происходит процесс конденсации имида и альдегида. В качестве статей прихода выступает полученный ранее 4-фенилтиазол-2-амин, дихлорметан, сульфат магния (безводный), альдегид. Сульфат магния берется с трехкратным избытком относительно амина. На выходе получается сульфат магния со связанной водой, дихлорметан, 2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенол, то есть целевой продукт. С учетом выхода целевого продукта можно составить материальный баланс данного узла производства.

Таблица 3 – Материальный баланс синтеза имида

Приход			Расход		
Компонент	м, г	ω, %	Компонент	м, г	ω, %
1	2	3	4	5	6
4-фенилтиазол-2-амин	585.44	9.17%	2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенол	501.69	7.84%

Салициловый альдегид	409.59	6.40%	Дихлорметан	5000.00	78.16%
Дихлорметан	5000.00	78.16%	Сульфат магния (водный)	460.87	7.20%
Сульфат магния	400.93	6.27%	Побочные продукты	434.40	6.80%
Итого:	6396.96	100	Итого:	6396.96	100

Получаемый сульфат магния поступает в печь, где происходит удаление влаги и возврат в цикл производства.

2.6. Ингибирующие свойства полученных иминов

Имины можно отнести к соединениям, обладающим поверхностной активностью и способностью к ингибированию коррозии. Адсорбционные ингибиторы коррозии адсорбируются на поверхности защищаемого изделия, образуя пленку, и тормозят электрохимические реакции. Иногда достаточно образование тонкой мономолекулярной пленки. Адсорбционными ингибиторами чаще всего являются ПАВ (поверхностно-активные вещества), а также органические соединения. При воздействии на изделие они дополнительно усиливают защитные свойства оксидной пленки. Поэтому можно сделать вывод, что наличие в коррозионной среде кислорода способствует увеличению защитного эффекта адсорбционных ингибиторов коррозии. Если же оксидная пленка неустойчива - затрудняется адсорбция ингибитора на поверхности металла, кислород дополнительного влияния не оказывает. Активность полученных соединений в качестве ингибиторов коррозии была доказана на примере солевой коррозии для стали марки 09Г2С. Торможение составляло около 54% относительно нормального образца. Данный ингибитор можно отнести к контактными ингибиторам наносятся непосредственно на поверхность защищаемого изделия (как пленка, например) или же ими пропитывают пропиточные материалы.

Возможная сфера применения: для защиты нефтепромыслового оборудования от коррозии и отложения солей, причем могут применяться как размещением в ЗУМПФ (часть ствола скважины ниже эксплуатационного

объекта и до искусственного забоя), так в скважинных контейнерах, в том числе с возможностью размещения под ЭЦН. Крайне актуальны для удаленных скважин, постоянный доступ к которым осложнен.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты и оборудование

Использованные в данной работе реагенты применялись без специальной предварительной подготовки. ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. ЯМР ¹H, ¹³C спектры сняты на Bruker Advance 500.

3.2. Синтез оснований Шиффа

Типовая методика синтеза α-бромкетонов

К раствору 50 ммоль соответствующего ацетофенона в 30 мл этанола, предварительно подогретому до 40°C, порционно добавляли 2.57 мл (8 г, 50 ммоль) бром. После добавления всего количества брома и обесцвечивания раствора смесь остужали, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали. Затем промывали значительным количеством холодной воды.

2-Бром-1-фенилэтан-1-он (**10a**).

Выход 95%, т. пл. 49-50 °С.

2-Бром-1-(4-хлорфенил)этан-1-он (**10b**).

Выход 43%, т. пл. 95-99 °С.

2-Бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (**10c**).

Выход 65%, т. пл. 70-72 °С.

2-Бром-1-(4-метилфенил)этан-1-он (**10d**).

Выход 42%, т. пл. 45-49 °С.

2-Бром-1-(4-фторфенил)этан-1-он (**10e**).

Выход 74%, т. пл. 45-49 °С.

3.2.2. Синтез тиазоламинов

Типовая методика синтеза тиазоламинов

Соответствующий α-бромкетон смешали с тиомочевинной (50 ммоль), добавили 40 мл этилового спирта и кипятили 10 ч. Продукт высадили постепенным добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь остудили, выпавший осадок отфильтровали.

4-фенилтиазол-2-амин (**11a**).

Выход 42%, т. пл. 149-151 °С.

4- (4-хлорфенил) тиазол-2-амин (**11b**).

Выход 58%, т. пл. 149-151 °С.

4- (4-метоксифенил) тиазол-2-амин (**11c**).

Выход 53%, т. пл. 149-151 °С.

4- (4-метилфенил) тиазол-2-амин (**11d**).

Выход 80%, т. пл. 149-151 °С.

4- (4-фторфенил) тиазол-2-амин (**11e**).

Выход 5%, т. пл. 149-151 °С.

3.2.3. Синтез оснований Шиффа

Типовая методика синтеза оснований Шиффа

Вещество **11** смешали с трехкратным количеством $MgSO_4$, добавили эквивалентное количество салицилового альдегида и DCM в качестве растворителя (60 мл). Перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали и отбросили. Фильтрат упаривали на роторном испарителе.

2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 54%, т.пл. 143-147 °С. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 3700, 2350, 1700, 1570, 1470, 1170, 780, 470. Спектр ЯМР- 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. : 7.01 (д, 1H), 7.40 (дд, 2H), 7.48–7.41 (м, 4H), 7.62 (дд, 1H), 7.92 (дд, 2H), 9.45 (с, 1H), 12.22 (с, 1H). Спектр ЯМР- ^{13}C (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. : 168.32, 165.71, 161.66, 152.84, 134.81, 134.25, 133.76, 128.96, 127.42, 126.30, 119.69, 118.54, 114.54, 112.38.

2-(((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 99%, т. пл. 93-96 °С. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 3120, 2920, 1660, 1520, 1320, 1030, 880, 510. Спектр ЯМР- 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. : 7.34 (дд, 2H), 7.44–7.58 (м, 4H), 7.64 (дд, 1H), 8.01 (дд, 2H), 10.02 (с, 1H), 12.10 (с, 1H). Спектр ЯМР- ^{13}C (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. : 167.14, 163.32, 161.64, 155.84, 134.76, 133.98, 128.91, 127.62, 126.41, 124.27, 118.41, 117.66, 112.41.

4-бром-2-(((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 96%, т. пл. 147-150 °С. ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 3440, 2920, 1900, 1500, 960,

800, 640, 510. Спектр ЯМР-¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 7.40 (дд, 2H), 7.45–7.68 (м, 4H), 7.82 (дд, 1H), 8.33 (дд, 2H), 11.99 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 168.00, 163.27, 160.52, 154.69, 134.76, 130.98, 128.55, 127.01, 125.21, 124.27, 120.00, 115.54, 112.42.

2-(((4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол Выход 89%, т. пл.102-107 °С. ИК-спектр (KBr), см-1: 3440, 3120, 2030, 1660, 1570, 1360,1060, 880. Спектр ЯМР-¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 5.41 (т, 3H), 7.27 (дд, 2H), 7.40–7.50 (м, 4H), 7.66 (дд, 1H), 8.00 (дд, 2H), 10.15 (с, 1H), 12.13 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 166.89, 162.55, 160.42, 155.83, 134.21, 133.63, 128.90, 126.85, 126.41, 125.00, 120.27, 119.01, 117.12, 110.25.

4-бром-2-(((4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 91%, т. пл.92-97 °С. ИК-спектр (KBr), см-1: 3440, 3120, 2030, 1750, 1560, 1340, 940, 500.Спектр ЯМР-¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5.44 (т, 3H), 7.43 (дд, 2H), 7.47–7.65 (м, 4H), 7.84 (дд, 1H), 8.41 (дд, 2H), 12.10 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 168.00, 163.41, 160.32, 154.64, 134.75, 131.42, 128.52, 127.44, 125.33, 123.89, 120.04, 115.91, 114.78, 112.44.

2-(((4-(4-толуол)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 99%, т. пл.147-152 °С. ИК-спектр (KBr), см-1: 3120, 2900, 2850, 1660, 1410, 1300, 1080,850. Спектр ЯМР-¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 6.85 (т, 3H), 7.28 (дд, 2H), 7.42–7.66 (м, 4H), 7.79 (дд, 1H), 8.14 (дд, 2H), 10.12 (с, 1H), 12.00 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 166.87, 162.45, 160.23, 154.12, 135.68, 133.05, 128.94, 126.54, 126.15, 125.16, 121.17, 120.16, 115.56, 111.34.

4-бром-2-(((4-(4-толуол)тиазол-2-ил)имино)метил)фенол. Выход 97%, т. пл.108-110 °С. ИК-спектр (KBr), см-1: 3110, 2920, 2850, 1670, 1520, 1310, 1020, 730, 590. Спектр ЯМР-¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 6.33 (т, 3H), 5.47 (т, 3H), 7.35 (дд, 2H), 7.40–7.51 (м, 4H), 7.85 (дд, 1H), 8.21 (дд, 2H), 12.13 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 167.54, 162.98, 160.42, 154.72, 135.72, 130.32, 128.74, 126.15, 125.30, 122.13, 120.00, 116.42, 114.32, 111.11.

4-бром-2-[[[(4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил]фенол]. Выход 78%, т. пл. 92-97 °С. ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3120, 2870, 1970, 1780, 1520, 1310, 910, 510. Спектр ЯМР-¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 7.39 (дд, 2H), 7.44–7.56 (м, 4H), 7.82 (дд, 1H), 8.35 (дд, 2H), 12.17 (с, 1H). Спектр ЯМР-¹³C (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. : 167.55, 163.27, 160.52, 153.71, 134.72, 131.45, 128.31, 127.11, 125.04, 124.27, 122.17, 116.40, 113.44.

3.3. Подготовка растворов для исследования спектров

Навески соединений 12f-m 50 ммоль растворяли в 100 мл этилового спирта. Приготовили навески солей различных металлов: Co(NO₃)₂, AlCl₃, FeCl₃, NiSO₄, NaCl, CuCl₂, ZnCl₂ по 50 ммоль и растворили в 10 мл растворов 12f-m. В результате получили серию растворов с различными металлами и чистые растворы соединений 12f-m. Анализ металлоиндикаторов осуществлялся на спектрофотометре ПЭ-5400УФ в диапазоне от 200 до 400 нм на кварцевых кюветах l=1 см. Ошибка в определении положения максимумов пиков поглощения составляла 1 нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезирован систематический ряд новых 2-(((4-фенилтиазол-2-ил)имино)метил)фенолов в результате трехстадийного синтеза. Оптимизированы условия синтеза.
2. Современными физико-химическими методами анализа были подтверждены структуры полученных продуктов.
4. Изучены фотофизические свойства производных и способность их образовывать комплексы с катионами металлов.
5. Изучена способность соединений ингибировать солевую коррозию.
6. Разработана принципиальная технологическая схема производства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ

1. Нейланд, О. Я. Органическая химия / О. Я. Нейланд.— М.: Высшаяшкола, 1990. — 751 с.
2. Hantzsch, A. / A. Hantzsch, J. H. Weber // *Ber. Dtsch. Chem.* – 1887. – №20. – pp. 3118-3132.
3. Bray, C. D. / A Total Synthesis of (+)-Bacillamide B / C. D. Bray, J. Olasoji // *Synlett.* – 2010. – №4. – pp. 599-601.
4. Lu J.-Y. Modern Organic Synthesis in the Laboratory / J.-Y.Lu, H.-D. Arndt // *J. Org. Chem.* – 2007. – №72. – pp. 4205-4218.
5. Banothu, J. Sodium fluoride as an efficient catalyst for the synthesis of 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles and selenazoles at ambient temperature / J. Banothu, K. Vaarla, R. Bavantula, P. A. Crooks // *Chinese Chemical Letters.* – 2014. – Vol. 25, №. 1. – pp. 172–175.
6. Prakash, R. Approaches towards the synthesis of 5-aminopyrazoles / R. Prakash, A. Kumar, R. Aggarwal, O. Prakash // *Synth. Commun.* – 2007. - №37. – pp. 2501-2516.
7. Дианов, В.М. Синтез и фармакологическая активность некоторых аминотетильных производных тиазолоазолов / В.М. Дианов [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал.* – 1994. – Т. 28, № 8. – С. 21-23.
8. Дианов, В.М. Синтез и противомикробная активность 3-метилзамещенных 6,8-диметилтиазоло[3,2-f]ксантина / В.М. Дианов, А.К. Булгаков // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2006. – Т. 40, № 10. – С. 30-31.
9. Дианов, В.М. Синтез замещенных 3-амино (тио) метил-6Н, 8-метилтиазоло[3,2-F]ксантинов / В.М. Дианов // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2016. –Т. 11, № 5. – С.156-158.
10. Renhe, H. Catalyst-Free Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles in an Air/DMSO Oxidant System / H. Renhe, L. Xiaotong, T. Yao, M. Dazhuang // *Synlett.* – 2016. - №27.– pp. A-D.

11. Tirumaleswararao, G. Elemental Sulfur Mediated Decarboxylative Redox Cyclization Reaction of o-Chloronitroarenes and Arylacetic Acids / G. Tirumaleswararao, V. Rajeshwer, N. Krishna // *Organic Letters*. – 2015.
12. Xiaodong, T. Copper-Catalyzed Coupling of Oxime Acetates with Isothiocyanates: A Strategy for 2-Aminothiazoles / T. Xiaodong, Z. Zhongzhi, Q. Chaorong, W. Wanqing, J. Huanfeng // *Organic Letters*. – 2015.
13. Rozentsveig, I.B. One- Pot Synthesis of N- (Imidazo[1,2-a]pyridin- 3- yl)- and N- (Imidazo[2,1- b][1,3]thiazol- 5- yl)sulfonamides / I.B. Rozentsveig, V.Yu. Serykh, G.N. Chernysheva // *Eur. J. Org. Chem.* –2013. – №37. – pp. 368-375.
14. Rozentsveig, I.B. Two-Step Regioselective Synthesis of 3-(Sulfonylamino)Imidazo-[1,2-a]Pyrimidines From 2-Aminopyrimidines and N-(2,2-Dichloro-2-Phenylethylidene)Arenesulfonamides / I.B. Rozentsveig, V.Yu. Serykh, G.N. Chernysheva // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – №29. – pp. 6547–6557.
15. Serykh, V.Y. One-pot regioselective synthesis of new 5-(arylsulfonylamino)imidazo[2,1-b]thiazoles / V.Y. Serykh, G.N. Chernysheva, E.V. Kondrashov // *ARKIVOC*. – 2015. – pp. 377-391.
16. Серых, В.Ю. Синтез новых производных имидазо[2,1-*b*]тиазола на основе 2-амино-4-(2,2-дихлорвинил)-1,3-тиазола и арилсульфонилиминов дихлорфенилацетальдегида / В.Ю. Серых, Г.Г. Левковская, А.В. Попов // *Журнал органической химии*. – 2016. – Т. 52, № 10. – С. 1483-1488.
17. Connolly, D.J. Synthesis of quinazolinones and quinazolines / D.J. Connolly, D. Cusack, T.P. O’Sullivan, // *Tetrahedron*. – 2005. – № 61. – pp. 10153-10202.
18. Nanthakumar, R. Anti-inflammatory and antibacterial activity study of some novel quinazolinones / R. Nanthakumar, P. Muthumani, K. Girija // *Arabian Journal of Chemistry*. –2011.

19. Rajput, C.S. Synthesis and antifungal activity of newer substituted quinazolinones / C.S. Rajput, S. Kumar, A. Kumar // International Journal of ChemTech Research. – 2010. – Vol.2, № 3. – pp. 1653-1660.
20. Cao, S.L. Synthesis and in vitro antitumor activity of 4(3H)-quinazolinone derivatives with dithiocarbamate side chains / S.L. Cao, Y.P. Feng, Y.Y. Jiang, S.Y. Liu., G.Y. Ding, R.T. Li. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – № 15. – pp. 1915-1917.
21. Jatav, V. CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1, 3, 4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones / V. Jatav, P. Mishra, S. Kashaw. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – № 43. – pp. 1945-1954.
22. Maarouf, A.R. Synthesis and Evaluation of some Novel Quinazolinone Derivatives as Diuretic Agents / A.R. Maarouf, E.R. El-Bendarya, F.E. Godab // Arch. Pharm. Med. Chem. – 2004. – № 337. – pp. 527-532.
23. Шленев, Р.М. Синтез новых производных тиазоло-[3,2-а]-хиназолин-5-она на основе взаимодействия хлорангидридов орто-галогенароматических кислот с 2-аминотазолом / Р.М. Шленев, П.А. Агатьев, И.М. Слободянюк и др. // Научно-технический вестник Поволжья. – 2013. – №6. – С. 97-100.
24. Судолова, Н.М. Синтез новых б-производных 2-меркаптобензотиазола / Н.М. Судолова, Д.Г. Ким. // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Химия. – 2011. – №5. – С. 23-28.
25. Туров, К. В. Синтез и свойства 2-метил-4-тозил-1,3-тиазол-5-сульфонилхлорида / К. В. Туров, Т. К. Виноградова, В. С. Броварец. // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, №. 11 – С. 1804-1808.
26. Moustafa, A. Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophene derivatives incorporated coumarin moiety / A.

G. Moustafa, A. Maged, A. Eman, S. Wafaa. // *Med. Chem. Res.* – 2012. - №21. – pp. 1062–1070.

27. Шендрик, А.Н. Синтез и изучение антиоксидантной активности 3',4-дигидроксифенилтазолов / А.Н. Шендрик, Н.И. Бураков, А.Л. Каниболоцкий и др. // *Журнал Органической и фармацевтической химии.* – 2011. – Т.9,№4. – С. 61-64.

28. Алешина, Н.В. Исследование устойчивости комплексов переноса заряда гетероароматических тиоамидов на основе тиазола, тиadiaзола, триазола, тетразола с молекулярным йодом / Н.В. Алешина. // *Наука и современность.* – 2010. – №4-2. – С. 195-199.

29. Метелиця, Л.О. Вплив 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу та 1,3-тіазолу на первинні реакції імунної системи здорових тварин / Л.О. Метелиця, К.М. Кондратюк, О.В. Головченко та др. // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2012. – Т. 10, №. 2. – С. 64-69.

30. Albert, J. Cyclopalladated Benzophenone Imines: Synthesis, Antitumor Activity, Cell Accumulation, DNA Interaction, and Cathepsin B Inhibition / Joan Albert, Jaume Granell, Romana Qadir. // *Organometallics.* – 2014.

31. Blomkvist, Björn. HBF₄ •DEE-catalyzed formation of sulfinyl imines: synthesis and mechanistic studies / Björn Blomkvist, Peter Dinér. // *Tetrahedron Letters.* – 2018. – Vol.59, №13. – pp. 1249-1253.

32. Shujian, Huang. Facile access to oxazolidin-2-imine, thiazolidin-2-imine and imidazolidin-2-imine derivatives bearing an exocyclic haloalkylene via direct halocyclization between propargylamines, heterocumulenes and I₂ (NBS) / Shujian Huang, Yinlin Shao, Ruiting Liu. // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol.71, №24. – pp. 4219-4226.

33. Wang, Qianqian. NaF regulated aqueous phase synthesis of aromatic amides and imines catalyzed by Au/HT / Qianqian Wang, Youquan Denga, Feng Shi. // *Catal. Sci. Technol.* – 2014. – №4. – pp. 1710–1715.

34. Dilip, Kumar. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Quinolines and Imines under Mild Condition / Dilip Kumar T. Yadav, Bhalchandra M. Bhanage. // RSC Advances. – 2015. – №64. – pp. 51570-51575.

35. Izmet'sev, E. S. The Synthesis and Membrane Protective Properties of Sulfanyl Imines Derived from Neomenthane and Isobornane Thiols / E. S. Izmet'seva, D. V. Sudarikova, O. G. Shevchenko. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2015. – Vol. 41, No. 1. – pp. 77-82.

36. Черноус, В.О. Синтез та дослідження антиоксидантних властивостей / В.О. Черноус, А.О. Поломар, А.М. Грозав. // Ukrainian biopharmaceutical journal. – 2015. – Vol. 37, No. 2. – pp. 79-84.

37. Айзина, Ю.А. Синтез новых функционализированных высокорекреационных иминов на основе промышленного хлороорганического и сераорганического сырья для направленного органического синтеза полезных продуктов / Ю.А. Айзина. // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2015. - №4. – С. 19-24.

38. Zhang, Bao-Le. Synthesis and biological evaluation of dehydroepiandrosterone-fused thiazole, imidazo[2,1-b]thiazole, pyridine steroidal analogues / Bao-Le Zhang, Li-Xing Song, Ya-Fei Li. // Steroids. – 2014. – №80. – pp. 92–101.

39. Zhou, Junbin. Trypsin-catalyzed multicomponent reaction: A novel and efficient one-pot synthesis of thiazole-2-imine derivatives / Junbin Zhou, Xingtian Huang, Zhuan Zhang. // Journal of Biotechnology. – 2017. – Vol.241. – pp. 14-21.

40. Balwe, S. Iron-catalyzed unprecedented formation of benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazoles under solvent-free conditions / S. G. Balwe, Yeon Tae Jeong. // RSC Advances. – 2016. – Vol.6. – pp. 107225–107232.

41. Serykh, V. Regioselective reaction of imidazole-2-thiols with N-sulfonylphenyldichloroacetaldimines: en route to novel sulfonylamino-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles and thiazolo[3,2-a]benzimidazoles / V.Serykh, A. Kaliev, I. Ushakov. // Arkivoc. – 2018. – pp. 62-75.

42. Abraham, R. A novel substrate controlled chemoselective synthesis of aryl bis (thiazole-2-imine)methanes from 2-aminothiazoles and aldehydes / R. Abraham, P. Periakaruppan. // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – №58. – pp. 3057–3063.
43. Joy, N. Molecular Hybridization and Preclinical Evaluation of Imines From Para-substituted 4-phenyl 2-amino Thiazole Incorporated with Isatin Analogues as Antitubercular Agents / N. Joy, B. Mathew. // *Anti-Infective Agents*. – 2015. – №13. – pp. 60-64.
44. Wang, Y. Organocatalytic Nucleophilic Addition of Hydrazones to Imines: Synthesis of Enantioenriched Vicinal Diamines / Yang Wang, Qian Wang, Jieping Zhu. // *Angew. Chem.* – 2017. - №129. – pp. 5704 –5707.
45. Han, J. Exploiting the Nucleophilicity of NH Imines: Synthesis of Enamides from Alkyl Azides and Acid Anhydrides / J. Han, M. Jeon, H.K. Pak. // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – Vol.356, №13. – pp. 2769-2774.
46. Wang, C. Rh-Catalyzed Reactions of 3-Diazoindolin-2-imines: Synthesis of Pyridoindoles and Tetrahydrofuropyrroloindoles / C. Wang, H. Zhang, B. Lang. // *Organic Letters*. – 2015. - №17. – pp. 4412-4415.
47. Wakchaure, V. Catalytic Asymmetric Reductive Condensation of N-H Imines: Synthesis of C2-Symmetric Secondary Amines / V. N. Wakchaure, B. List. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – №55. – pp. 15775 –15778.
48. Попов, Ю. В. Исследование реакции гидрирования иминов в проточном реакторе вытеснения в присутствии наночастиц никеля / Ю. В. Попов, В. М. Мохов, К. В. Щербакова и др. // *Известия ВолгГТУ*. – 2017. – С. 44-47.
49. Kumawat, L. Highly Selective Dual Channel Chemosensor Based on benzo[d]thiazole for Detection of Zn²⁺ ions / L.K. Kumawat, V. K. Gupta. // *Int. J. Electrochem. Sci.* – 2016.– №11. – pp. 8861 – 8873.
50. Gupta, V.K. A highly selective colorimetric and turn-on fluorescent chemosensor based on 1-(2-pyridylazo)-2-naphthol for the detection of

Aluminium (III) Ions / V.K. Gupta, S.K. Shoor, L.K. Kumawat. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2014. –№209. – pp. 15-24.

51. Gupta, V. K. Thiazole Schiff base turn-on fluorescent chemosensor for Al³⁺ ion / V. K. Gupta, A. K. Singh, L. K. Kumawat. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2014. –№195. – pp. 98-108.

52. Sarıgüney, A.B. A newly synthesized thiazole derivative as a fluoride ion chemosensor: Naked-eye, spectroscopic, electrochemical and NMR studies / A. B. Sarıgüney, A. Ö. Saf, A. Coskun. // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2014. –№128. – pp. 575–582.