

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный университет науки и технологий
имени академика М.Ф. Решетнева»

Институт (факультет) химических технологий
Направление 18.04.01 Химическая технология
Магистерская программа Химическая технология продуктов тонкого
органического синтеза
Кафедра органической химии и технологии органических веществ

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Вид ВКР: магистерская диссертация

**СИНТЕЗ СУЛЬФАНИАМИДОВ НА ОСНОВЕ
ПЕРЗАМЕЩЕННЫХ ПАРА-АМИНОФЕНОЛОВ**

Обучающийся	_____	<u>Н.А. Шиленков</u> инициалы и фамилия
	подпись	
Руководитель	_____	<u>М.С. Товбис</u> инициалы и фамилия
	подпись	
Рецензент	_____	<u>Н.Ю. Васильева</u> инициалы и фамилия
	подпись	
Ответственный за нормоконтроль	_____	<u>Н.А. Гаврилова</u> инициалы и фамилия
	подпись	
Допускается к защите Заведующий кафедрой	_____	<u>Г.А. Субоч</u> инициалы и фамилия
	подпись	

«08» июня 2020 г.

Красноярск 2020

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный университет науки и технологий
имени академика М.Ф. Решетнева»

Институт химических технологий

институт/факультет

Кафедра органической химии и технологии органических веществ

кафедра

УТВЕРЖДАЮ Заведующий кафедрой

Г.А. Субоч

подпись инициалы, фамилия

«26» марта 2020 г

ЗАДАНИЕ

НА ВЫПУСКНУЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
в форме магистерской диссертации

бакалаврской работы, дипломного проекта, дипломной работы, магистерской диссертации

Обучающийся Шиленков Никита Александрович

фамилия, имя, отчество

Группа МХТ18-01 Направление (специальность) 18.04.01

номер

код

Химическая технология продуктов тонкого органического синтеза

наименование

Тема выпускной квалификационной работы Синтез сульфаниламидов на основе перзамещенных пара-аминофенолов

Утверждена приказом по университету от 26.03.2020 № 647

Руководитель ВКР – М.С. Товбис, профессор, профессор, кафедра органической химии и технологии органических веществ

инициалы, фамилия, должность, ученое звание и место работы

Исходные данные для ВКР литературные данные по методам синтеза известных сульфаниламидов их свойствам и биологической активности.

Перечень разделов ВКР литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, технико-экономическая эффективность НИР, безопасность и экологичность работы

Перечень графического материала (с указанием обязательных чертежей при необходимости)

1. Известные сульфаниламиды. 2. Синтез 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов. 3. Результаты исследования основности и кислотности. 4. Синтез 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-аминофенолов. 5. ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектры 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола. 6. Оценка биологической активности. 7. Техничко-экономические затраты на выполнение НИР. 8. Выводы по магистерской диссертации

Срок сдачи обучающимся первого варианта ВКР - «8» июня 2020 г.

Срок сдачи обучающимся окончательного варианта ВКР - «15» июня 2020 г.

Руководитель ВКР _____

М.С. Товбис

подпись

инициалы и фамилия

Задание принял к исполнению _____

Н.А. Шиленков

подпись

инициалы и фамилия обучающегося

«26» марта 2020 г

АННОТАЦИЯ
к магистерской диссертации
«Синтез сульфаниламидов на основе перзамещенных *пара*-
аминофенолов»
Шиленков Никита Александрович

Ключевые слова: Сульфаниламиды, перзамещенные *n*-аминофенолы, сульфамидирование, ЯМР ^1H спектроскопия, ЯМР ^{13}C спектроскопия, ИК спектроскопия, биологическая активность.

В современном мире основным приоритетом является здоровье граждан, поэтому и разработка новых лекарственных средств является приоритетной задачей. Соединения на группы сульфаниламидов с 30-х годов 20 века успешно применялись на практике, однако к настоящему времени большая часть из них вышла из употребления.

Поэтому целью работы стал синтез новых сульфаниламидов, на основе синтезированных ранее перзамещенных *пара*-аминофенолов, содержащих различные сложноэфирные заместители во 2 и 6 положениях.

Результатом работы стало получение ранее неизвестных 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-(*N*-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенолов. Строение полученных соединений было доказано современными методами анализа. Также была проведена оценка биологической активности одного из соединений.

Строение всех соединений было доказано современными методами анализа, такими как ЯМР ^1H и ИК спектроскопия, масс спектрометрия.

Работа включает пояснительную записку из 84 страницы печатного текста, 37 схем, 28 таблиц, 26 рисунков, 51 литературных источников.

ANNOTATION
to the master's thesis
"Synthesis of sulfonamides based on substituted *para*-aminophenols"
Shilenkov Nikita Alexandrovich

Keywords: sulfonamides, substituted *p*-aminophenols, sulfamidation, ^1H NMR spectroscopy, ^{13}C NMR spectroscopy, IR spectroscopy, biological activity.

In the modern world, the main priority is the health of citizens, therefore, the development of new medicines is a priority. Compounds for groups of sulfonamides since the 30s of the 20th century have been successfully used in practice, but by now most of them have gone out of use.

Therefore, the aim of the work was the synthesis of new sulfonamides based on previously synthesized previously substituted *para*-aminophenols containing various ester substituents in the 2 and 6 positions.

The result of the work was the preparation of previously unknown 2,6-dialkyloxycarbonyl-3,5-dimethyl-4- (*N*-acetamidobenzenesulfonyl) -4-aminophenols. The structure of the obtained compounds was proved by modern methods of analysis. The biological activity of one of the compounds was also evaluated.

The structure of all compounds was proved by modern methods of analysis, such as NMR¹H and IR spectroscopy, mass spectrometry.

The thesis contains an explanatory note of 84 pages of printed text, 37 schemes, 28 tables, 26 figures, 51 literary sources.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Основная информация о сульфаниламидах	10
1.2 Получение сульфаниламидных производных.....	11
1.3 Реакции характерные для сульфаниламидов	13
1.3.1 Реакции конденсации	13
1.3.2 Реакции диазотирования и азосочетания с фенолами	14
1.3.3 Реакции с участием амидной группы	14
1.3.4 Гидролиз сульфаниламидов	15
1.4 Биологическая активность	16
1.5 Получение нитрозофенолов методами циклоконденсации изонитрозо-β-дикетон ^{ов} и эфиров ацетондикарбоновой кислоты.....	18
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	21
2.1 Доказательства строения полученных 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенолов.....	21
2.2 Изучение основности перзамещенных <i>para</i> -аминофенолов.....	28
2.2.1 Изучение кислотности 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов.....	30
2.3 Реакции сульфамидирования 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов.....	32
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	40
3.1 Получение растворителей	40
3.1.1 Абсолютизация этилового спирта	40
3.1.2 Абсолютизация метилового спирта.....	40
3.1.3 Абсолютизация пропилового спирта.....	40
3.1.4 Абсолютизация изопропилового спирта.....	40
3.1.5 Абсолютизация бутилового спирта	40
3.1.6 Абсолютизация изобутилового спирта	40
3.2 Получение ацетондикарбоновой кислоты.....	41
3.2.1 Получение этилового эфира ацетондикарбоновой кислоты ..	41
3.3 Получение изонитрозоацетилацетона	41
3.4 Получение <i>n</i> -нитрозофенолов.....	41
3.4.1 Синтез 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола.....	41
3.4.2 Синтез 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола.....	42

Перед подлинн	
Сторов №	

Подпись и дата	
Изм №	
Взам или №	
Подпись и дата	
Изм. № подл.	

					ОХТ 000000.089.ПЗ			
Изм	Арк.	№ докум.	Подпись	Дата	Синтез сульфаниламидов на основе перзамещенных <i>para</i> -аминофенолов	Лит	Лист	Листов
Разраб.	Шиленков					ПЗ	4	84
Проверил.	Товбис					СибГУ им. М.Ф. Решетнева гр. МХТ18-01		
Н. Контр.	Гаврилова							
Утв.	Субоч							

3.4.3	Получение	2,6-дипропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола.....	42
3.4.4	Получение	2,6-диизопропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола.....	43
3.4.5	Получение	2,6-дибутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола.....	43
3.4.6	Получение	2,6-диизобутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола.....	44
3.5	Восстановление перзамещенных <i>para</i> -нитрозофенолов.....		44
3.5.1	Получение	2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.....	44
3.5.2	Получение	2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола.....	44
3.5.3	Получение	2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола.....	45
3.5.4	Получение	2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола.....	45
3.5.5	Получение	2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола.....	46
3.5.6	Получение	2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола.....	46
3.6	Определение констант диссоциации сопряженных кислот перзамещенных <i>para</i> -аминофенолов.....		47
3.6.1	Определение констант кислотности 2,5-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов.....		50
3.7	Сульфамидирование перзамещенных аминофенолов.....		54
3.7.1	Сульфамидирование	2,6-диметилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.....	54
3.7.2	Сульфамидирование	2,6-диэтилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.....	55
3.7.3	Сульфамидирование	2,6-дипропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.....	55
3.7.4	Сульфамидирование	2,6-диизопропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.....	56
3.7.5	Сульфамидирование	2,6-дибутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.....	56
		2,6-дибут.....	57
3.7.6	Сульфамидирование	2,6-диизобутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.....	57
3.8	Изучение бактериостатической активности на бактериальных тест-культурах.....		57
4	ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИР.....		59
4.1	Общие положения.....		59
4.1.1	Классификация НИР.....		59

4.1.2	Экономические аспекты исследовательской части дипломной работы	59
4.1.3	Организация исследований	59
4.2	Расчёт затрат на выполнение НИР	60
4.2.1	Классификация затрат в калькуляции себестоимости	60
4.2.2	Расчет затрат на сырье и вспомогательные материалы	60
4.2.2	Расчет энергетических ресурсов	63
4.2.3	Расчет затрат на оплату труда	64
4.2.4	Расчет амортизации основных фондов	65
4.2.5	Расчет затрат по статье «Прочие расходы» («Накладные расходы»)	67
4.2.6	Сводные затраты на выполнение научно-исследовательской работы	68
4.2.7	Выводы и заключения	68
5	БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭКОЛОГИЧНОСТЬ РАБОТЫ	69
5.1	Безопасность работы	69
5.1.1	Анализ опасных и вредных факторов при проведении работы	69
5.2	Общая характеристика используемых веществ и материалов	70
5.3	Организационные мероприятия	72
5.4	Противопожарная безопасность в лаборатории	73
5.4.1	Мероприятия по обеспечению пожарной безопасности	73
5.4.2	Требования пожарной безопасности к помещениям	74
5.5	Основные запреты для помещений лабораторий:	74
5.6.1	Во время использования электроустановок запрещено	74
5.5.2	Порядок действия при пожаре	75
5.6	Определение необходимого количества первичных средств пожаротушения	75
5.6.1	Первичные средства пожаротушения:	75
5.7	Экологическая безопасность	76
5.8	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	76
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	80

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИК спектроскопия – инфракрасная спектроскопия
ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ТСХ – тонкослойная хроматография

Тозилхлорид – *n*-толуолсульфохлорид

DMCO- d_6 – дейтерированный диметилсульфоксид

CDCl $_3$ – дейтерированный хлороформ

НИР – научно-исследовательская работа

					ОХТ.000.000.089.ПЗ	Лист
						7
Изм.	Лист	№ докум.	Подпись	Дата		

ВВЕДЕНИЕ

Основным приоритетом для государств всего мира является поддержание здоровья своих граждан. Для этого в настоящее время разработаны и успешно введены в практику огромное количество лекарственных препаратов. Однако, вследствие адаптации микроорганизмов, их биологически активное действие на организм человека снижается. Поэтому в настоящее время ведется активный синтез новых соединений, обладающих подобным действием.

Новые вещества чаще всего синтезируют на основе молекул, которые обладают биологически активным действием. К ним относятся аминафенолы, аминопиразолы, а также многие другие.

Среди производных гетероциклических аминов существует ряд эффективных лекарственных препаратов, таких как антипирин, анальгин и другие лекарственные препараты. Поэтому новые производные на их основе продолжают привлекать внимание химиков синтетиков по всему миру, которые занимаются поиском новых биологически активных веществ.

Представителями таких веществ являются соединения на основе *n*-аминафенола. Такие соединения проявляют свойства эффективных антисептиков и анальгетиков, применяемых при воспалениях и головной боли.

Эти вещества синтезируют из *n*-хлорнитробензола. В реакцию вступает этанол в присутствии гидроксида калия и оксида марганца (IV). В ходе данной реакции образуется нитроэфир, который затем восстанавливают до аминоэфира. После, проводят реакцию ацилирования и получают *N*-(4-этоксифенил)ацетамид.

Различные заместители, находящиеся в кольце аминафенола, усиливают их биологически активные свойства. От них зависит пролонгированность, а также механизм действия на организм человека. Но, как правило, аминафенолы не используют в свободном виде. Чаще всего это различные производные. Введение заместителей, а в особенности гетероциклов при аминогруппе изменяет свойства аминафенолов. Примером таких соединений являются сульфаниламидные производные.

Сульфаниламиды – группа синтезированных соединений, предназначенных для лечения заболевания, вызванных, главным образом, действием бактерий.

Первое упоминание об их практическом применении в медицинской практике относят к 1930 годам. Именно благодаря представителям этой группы соединений, а именно белому стрептоциду удалось снизить летальность при таких заболеваниях, как воспаления легких, сепсис, а также многих других. Наиболее активное их применение пришлось на годы Второй мировой войны, в результате чего удалось спасти множество жизней.

Данные соединения были открыты случайно в 1908 году химики в поисках новых красителей синтезировали *n*-аминобензолсульфамид, который благодаря своим свойствам вошел в широкое применение в производстве

							ОХТ.000.000.089.ПЗ	Лист
Изм.	Лист	№ докум.	Подпись	Дата				8

красок для ткани. И только через 26 лет ученый фармаколог Г. Домагк, исследовал свойства и доказал его действия на мышей.

После этого началось активное изучение остальных азокрасителей, созданных на основе стрептоцида.

Сам же *n*-аминобензолсульфамид вышел из употребления в 1930 году из-за своей токсичности для организма человека. С этого момента, начался активный синтез новых соединений, основой которых являлись белый или красный стрептоцид.

Однако, с изобретением пенициллина и других антибиотиков число используемых сульфаниламидов сократилось, но так или иначе они и в настоящее время находят свое прямое применение в медицине.

На сегодняшний день известны тысячи подобных соединений, однако используются из них не более 20.

Исходя из этого была сформулирована цель и задачи работы.

Цель работы: Получение новых сульфаниламидов на основе 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов.

Задачи:

1 Получить 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенолы методом циклизации эфиров ацетондикарбоновой кислоты с изонитрозоацетилацетона;

2 Восстановить полученные перзамещенные нитрозофенолы до соответствующих перзамещенных аминофенолов дитионитом натрия;

3 Определить кислотные и основные свойства и вычислить константы диссоциации сопряженных кислот перзамещенных *para*-аминофенолов и константы кислотной диссоциации аминофенолов.

4 Провести реакцию сульфамидирования 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов на основе полученных данных;

5 Доказать строение всех полученных новых соединений с использованием современных спектральных методов анализа.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Основная информация о сульфаниламидах

В настоящее время во всем мире применяется множество лекарственных препаратов, а еще большее число находится в процессе разработки. Многие из них направлены на лечение заболеваний, вызванных бактериями [1-3].

Особое место среди них занимают сульфаниламидные препараты, которые в свое время, благодаря свойствам близким к антибиотикам, совершили прорыв в лечение многих заболеваний, таких как сепсис, воспаление легких и многих других [4].

Открытие этих соединений произошло относительно случайно. Французский химик Гельмо проводил поиск получения лучших красителей для текстильной промышленности [5-7]. Ему удалось получить *n*-аминобензолсульфамид. В последствие, он стал основой для синтеза огромного ряда красителей.

Однако, при этом, биологическая активность данных соединений не была раскрыта до тех пор, пока корпорация «И.Г.Фарбениндустри» на начала проводить исследования полученных азокрасителей. В 1932 г. химиками был синтезирован пронтозил, а также получен ряд азокрасителей на его основе.

В 1934 г. Г. Догмагк, проводит исследование с красителями. В ходе эксперимента он установил, что 4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензол (пронтозил) оказывает биологическое действие на мышей. Пронтозил подавлял 10-кратную смертельную дозу гемолитического стрептококка у всех мышей, которым его вводили. В результате все мыши, получившие пронтозил выживали, а мыши, которые были взяты в качестве контрольного образца – погибали [8].

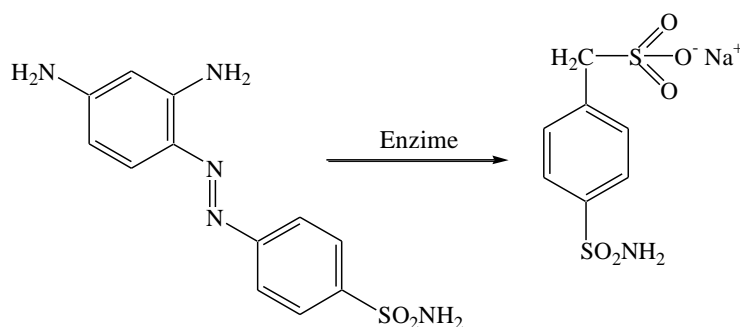
На основании этого открытия, он продолжил свои исследования пронтозила и подобных ему соединений. В результате было доказано, что и остальные производные обладают биологической активностью.

Из-за своего биологического действия, сульфаниламидные препараты стали все больше привлекать внимание химиков-синтетиков.

В СССР же первое соединение данной группы был получен в 1935-1936 годах химиками О.Ю. Магидсоном и М.В. Рубцовым, которое по своей структуре было схоже с зарубежным пронтозилом [8].

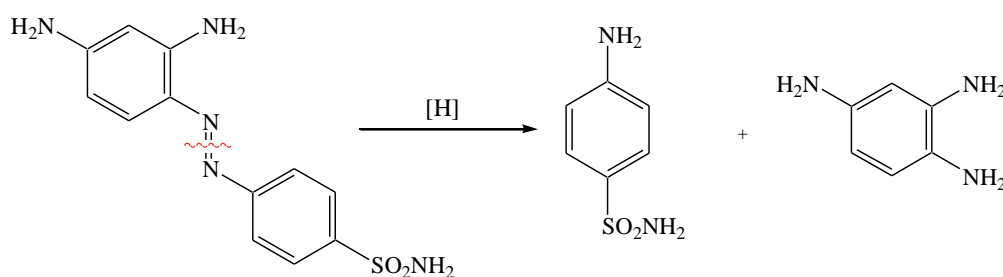
Приблизительно в те же годы французские ученые доказали, что активным началом красного стрептоцида, которое придает ему такую активность является продукт его метаболизма – сульфоилфениламинметилсульфонат натрия (схема 1).

Схема 1



Существуют различные способы синтеза сульфаниламидной основы. Но одним из самых основных является восстановление водородом азогруппы (схема 2) [9].

Схема 2



На основе белого стрептоцида с 1930-х годов было получено нескольких тысяч производных, однако в медицинскую практику вошли не более нескольких десятков.

Но и они постепенно начали выходить из употребления в результате появления широкого спектра антибиотиков, по типу пенициллина, а также многих других. Однако сульфаниламиды не исчезли полностью. До сих пор они используются во многих странах мира по своему прямому назначению и составляют основу лекарственных препаратов.

1.2 Получение сульфаниламидных производных

Синтез сульфаниламидных препаратов проводят из анилина по следующей схеме (Схема 3) [10]:

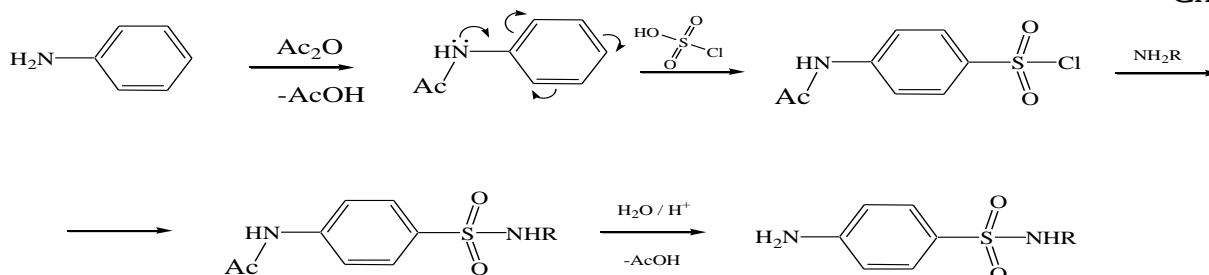


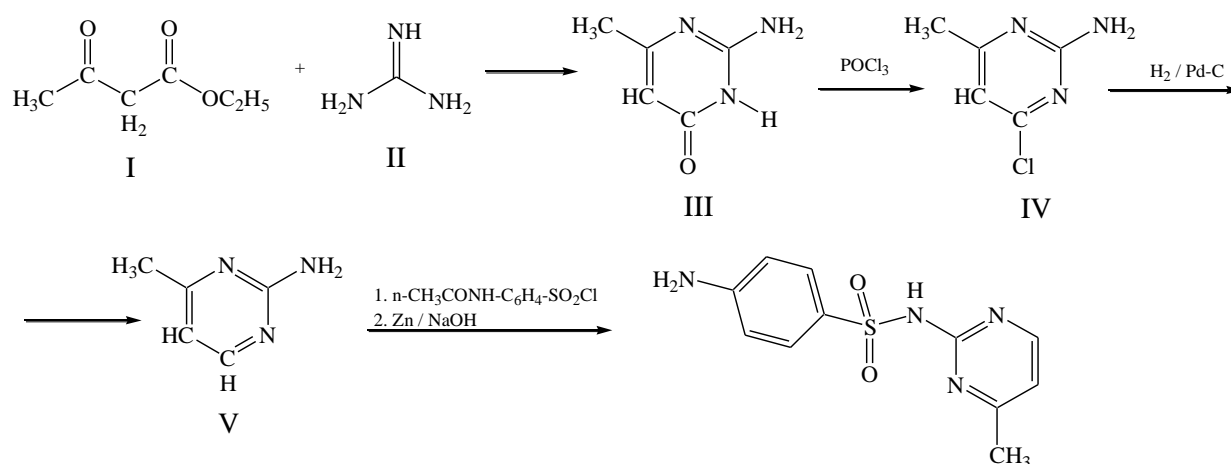
Схема 3

Для этого, на первой стадии проводят реакцию ацилирования для защиты аминогруппы, чтобы не протекали побочные реакции. Введение сульфатной группы осуществляется путем добавления избытка хлорсульфоновой кислоты.

Реакция идет по механизму электрофильного замещения. Преимущественно образуется продукт пара замещения за счет ориентирующего действия аминогруппы, а также стерических затруднений. На последнем этапе проводят гидролиз для снятия ацильной защиты [11-12]

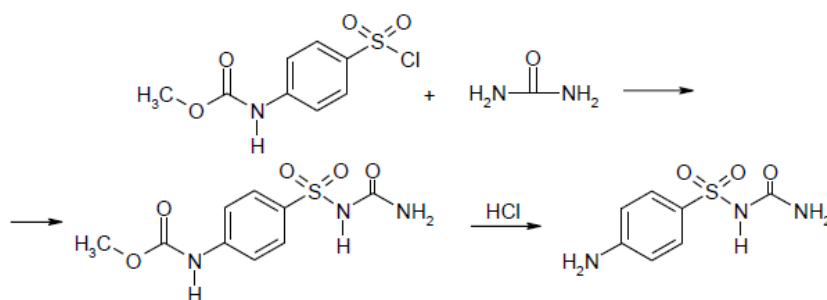
Например, препарат Сульфамеразин, (N1-(4-метил-2-пиримидинил)сульфамид) также синтезированный по общей схеме, в главной стадии включал взаимодействие 4-ацетиламинобезолсульфонилхлорида с 2-амино-4-метилпиримидином (V) (схема 4). Последовательность стадий приводящих к гетероциклическому амину заключалась в конденсации гуанидина (II) с ацетоуксусным эфиром (I), в результате чего образовывался 4-метил-2-аминопиримидин-6-он (III). Его обработка хлорокисью фосфора приводила к 4-метил-2-амино-6-хлорпиримидину (IV), восстановление которого водородом на катализаторе Pd-C давало необходимый амин [12].

Схема 4



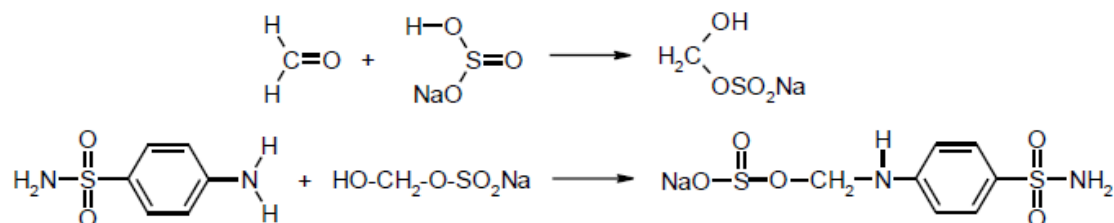
Уросульфан получают взаимодействием хлорангирида карбометоксисульфаниловой кислоты с мочевиной с последующим гидролизом продукта (Схема 5) [12]:

Схема 5



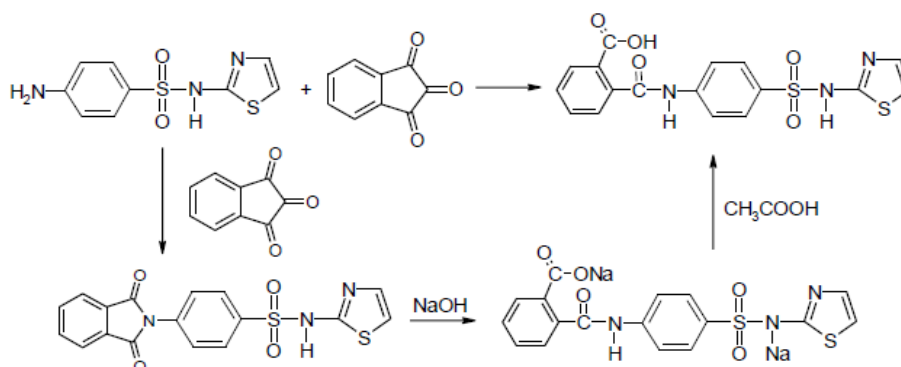
Активные сульфаниламиды можно получить, замещая водород, не только в амидной, но и в ароматической аминогруппе. Стрептоцид растворимый получается путем конденсации стрептоцида с бисульфитным производным формальдегида (Схема 6) [12]

Схема 6



Фталазол можно рассматривать как производное норсульфазола, у которого водород аминогруппы в положении 4 замещен на остаток фталевой кислоты. В 1950 г был предложен способ получения фталазола путем спекания фталевого ангидрида с норсульфазолом в электропечи. В этих условиях идет побочная, но в условиях щелочного гидролиза с последующим подкислением также образуется фталазол (Схема 7) [12-13]:

Схема 7

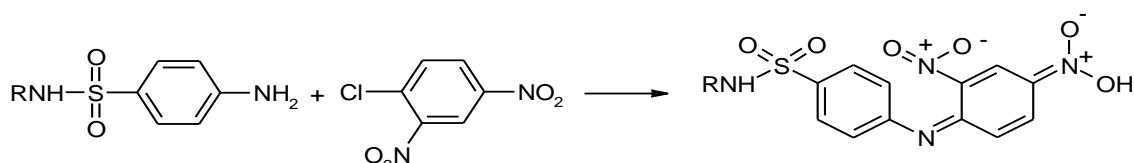


1.3 Реакции характерные для сульфаниамидов

1.3.1 Реакции конденсации

При pH=10 сульфаниламиды образуют продукты конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом в виде осадка желтого цвета (схема 8) [14]:

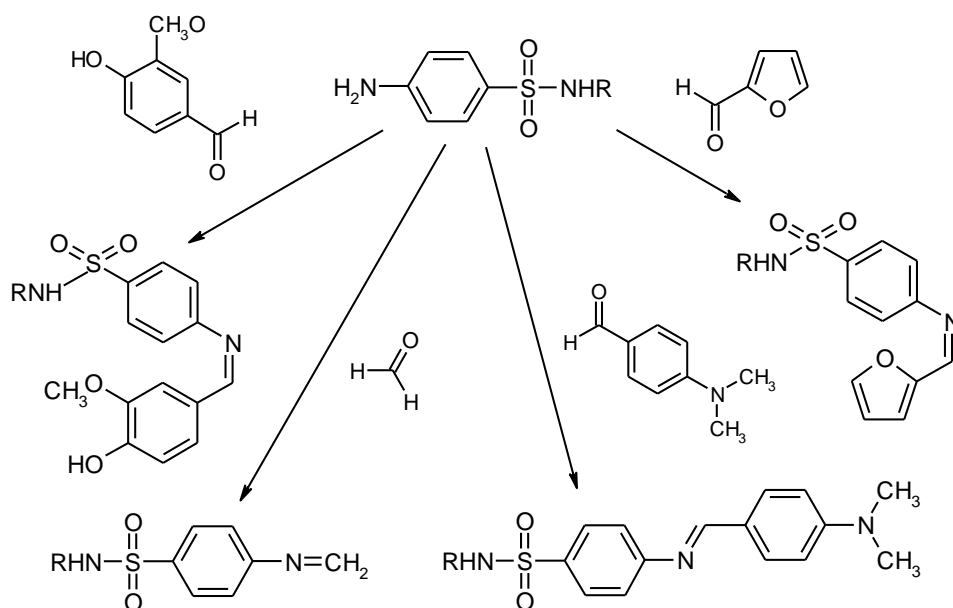
Схема 8



При pH=5 образуются продукты конденсации с альдегидами по типу оснований Шиффа. В качестве реактивов используют *n*-диметиламинобензальдегид, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид, муравьиный

альдегид, уксуснокислый раствор фурфурола (Схема 9) [15]:

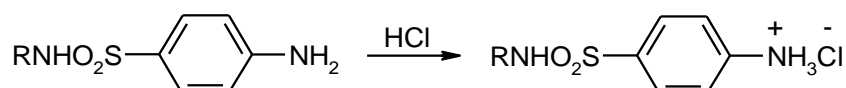
Схема 9



1.3.2 Реакции диазотирования и азосочетания с фенолами

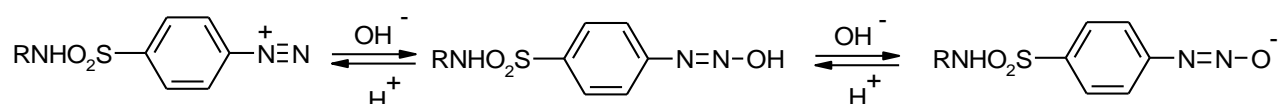
Взаимодействие сульфамида с NaNO_2 при $\text{pH}=5$ приводит к образованию соли диазония, которая при взаимодействии с различными фенолами при $\text{pH}=10$ образует азокраситель (Схема 10) [16]:

Схема 10



При ($\text{pH}=10$) в большей степени преобладает свободный амин, соль диазония деактивируется, и, как следствие, идет образование диазонат-иона (Схема 11):

Схема 11



1.3.3 Реакции с участием амидной группы

В амидной группе присутствует свободный атом водорода, что говорит о возможности сульфаниламидов реагировать с солями тяжелых металлов, таких как сульфат меди (II), хлорид кобальта и т.д. В результате образуются

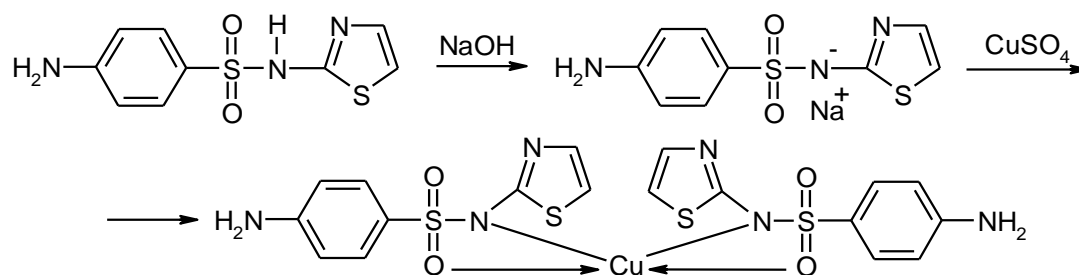
соединения, имеющие различную окраску, которые могут быть растворимыми и нерастворимыми в воде.

В следствие того, что окраска у различных сульфаниламидов разная, то это позволяет различать различные сульфаниламидные производные. Это характеризует индивидуальность каждого препарата. Такая реакция является характерной для натриевых солей сульфаниламидов [17].

Сульфаниламиды, которые находятся в кислой форме сначала нейтрализуют щелочью и только потом прибавляют раствор соли тяжелого металла. Так или иначе, необходимо добавлять минимум щелочи, поскольку ее избыток приведет к протеканию побочной реакции с образованием гидроксида металла, которая будет маскировать основную реакцию.

Например, 2-(пара-Аминобензолсульфамидо)-тиазол с раствором сульфата меди (II) образует фиолетовый осадок, который переходит в темно-лиловый, а 4-аминобензолсульфонилхлорид – зеленоватый с голубым оттенком осадок (Схема 12) [17]:

Схема 12



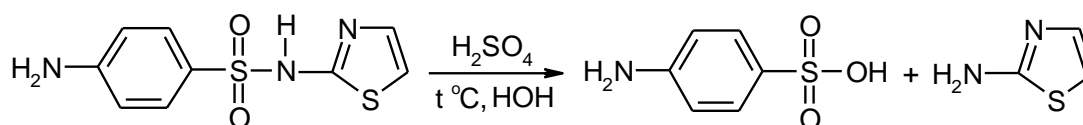
1.3.4 Гидролиз сульфаниламидов

Процесс гидролиз является одной из реакций, которая подтверждает природу сульфаниламидов. Проще всего процесс проходит при pH=5-6, в щелочной же идет сложнее из-за образования аниона.

В ходе процесса гидролиза образуются продукты распада по сульфаниламидной группе.

Например, при проведении гидролиза 2-(пара-Аминобензолсульфамидо)-тиазола получают 2-аминотиазол (Схема 13) [18-19]:

Схема 13



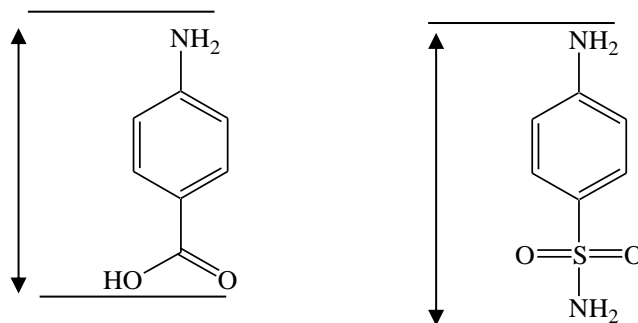
1.4 Биологическая активность

Биологическая активность сульфаниламидов основана на особенностях строения этих соединений.

Механизм действия этих соединений относительно прост: их строение схоже с *para*-аминобензойной кислотой, которая выполняет в микроорганизме функцию синтеза фолиевой кислоты. Она необходима для роста микроорганизма. В результате подмены *para*-аминобензойной кислоты на структуру сульфаниламида происходит конкуренция похожих структур за синтез фолиевой кислоты [20]

Поэтому бактерия ошибочно встраивает сульфаниламидную основу, что, в свою очередь, приводит к прекращению синтеза фолиевой кислоты и, как следствие, роста самой бактерии (Схема 14):

Схема 14



В клетках человека не происходит синтез фолиевой кислоты. Она поступает к нам с пищей. Именно на этом факте основано избирательное действие сульфаниламидных препаратов.

Однако, бактерии, которые способны к самостоятельному синтезу *para*-аминобензойной кислоты, могут быть резистентными по отношению к антибиотикам.

Некоторые лекарственные препараты, например, новокаин, способны в результате трансформации в организме образовывать *para*-аминобензойную кислоту и, тем самым, препятствуют действию сульфаниламидов [21].

В таблице п приведены некоторые примеры сульфаниламидов и их физико-химические характеристики

Физико-химические свойства сульфаниламидных препаратов

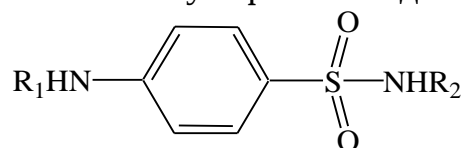
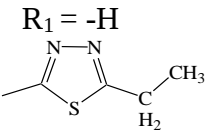
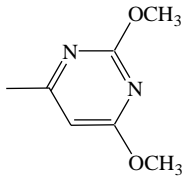
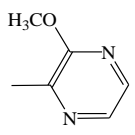


Таблица 1 - Физико-химические свойства сульфаниламидных препаратов

№	Наименование Препарата	Структурная формула Радикала (-R)	Физико-химические свойства
1	Сульфаниламид (Стрептоцид)	$R_1 = -H$ $R_2 = -H$	Белый кристаллический порошок, без запаха. Мало растворим в воде, трудно в спирте, растворим в растворах едких щелочей.
2	Сульгин	$R_1 = -H$ $R_2 = -C(=NH)NH_2$	Белый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и в растворах едких щелочей, мало в спирте.
3	Этазол	$R_1 = -H$ $R_2 =$ 	Белый (иногда с желтоватым оттенком) кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко в растворах щелочей, мало – в разведённых кислотах.
Сульфаниламидные лекарственные препараты пролонгированного действия			
1	Сульфадиметоксин	$R_1 = -H$  $R_2 =$	Белый (иногда с кремоватым оттенком) кристаллический порошок, без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разбавленной соляной кислоте и растворах едких щелочей.
2	Сульфален	$R_1 = -H$  $R_2 =$	Белый (иногда с желтоватым оттенком) кристаллический порошок. Плохо растворим в воде, легче – в разведённых кислотах и щелочах.

По данным таблицы видно, то некоторые содержат гетероциклический фрагмент, например, сульфален, а некоторые – незамещенную аминогруппу (сульгин).

Проанализировав данные можно сделать следующие выводы по поводу структуры молекулы с потенциальной биологической активностью:

- 1) Гетероциклический фрагмент в молекуле усиливает биологическую активность соединений;
- 2) Заместители, стоящие при сульфаниламидной группе, которые содержат в своем составе электронодонорные фрагменты, также приводят к увеличению биологической активности;
- 3) Некоторые группы в сульфаниламидах могут подвергаться дальнейшей модификации, таким образом, существует фундамент для дальнейшего синтеза новых соединений.

Так или иначе, эти заключения не носят общий характер, поскольку свойства соединений зависят от различных факторов, а строение является лишь одно из них, но именно оно является основой для моделирования и синтеза новых соединений.

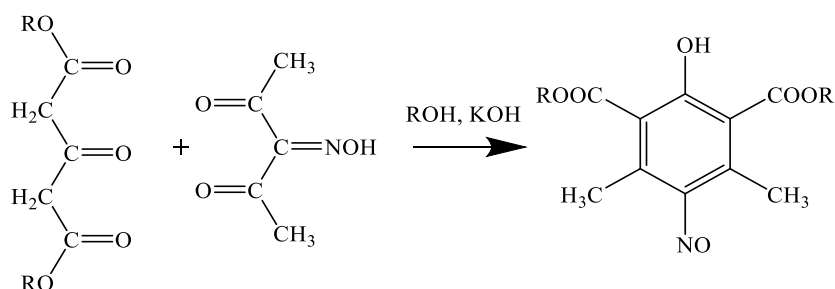
В настоящее время известно множество сульфаниламидов на основе аминопроизводных.

Поэтому приоритетной задачей было подобрать такие соединения, которые бы содержали аминогруппу и для которых реакция сульфамидирования не была известна. В качестве таких аминосоединений были выбраны 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолы.

1.5 Получение нитрозофенолов методами циклоконденсации изонитрозо- β -дикетонов и эфиров ацетондикарбоновой кислоты

Ранее на кафедре органической химии и технологии органических веществ были получены соответствующие перзамещенные нитрозофенолы методом циклоконденсации изонитрозо- β -дикетонов и эфиров ацетондикарбоновой кислоты (схема 15) [22]:

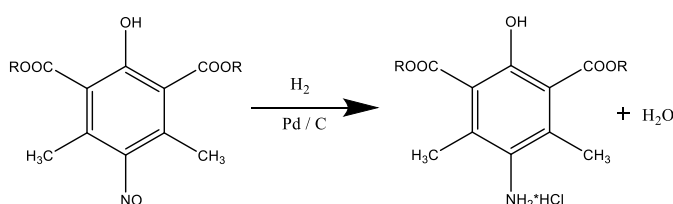
Схема 15



где R= -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH(CH₃)CH₃

Позднее на кафедре органической химии было произведено восстановление образовавшихся нитрозофенолов методом гидрирования водородом на катализаторе (палладий на угле) в среде безводного этилацетата (схема 16):

Схема 16

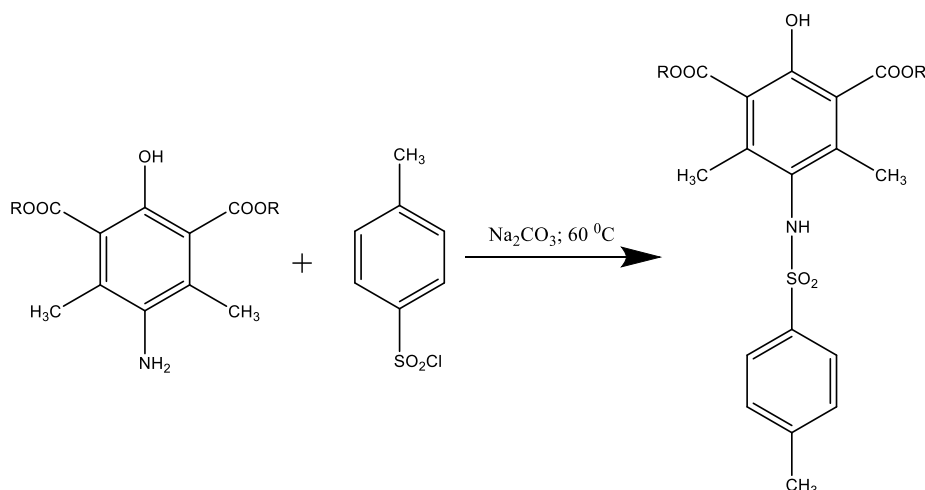


где R= -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH(CH₃)CH₃

Реакцию проводили в термостатируемой ячейке для восстановления при 25 °С, в которую помещали растворитель-этилацетат, нитрозофенол и катализатор и пропускали водород [23].

Затем проводили реакцию сульфанилирования по реакции, представленной на схеме 17:

Схема 17



где R= -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH(CH₃)CH₃

Для этого, в колбе, снабженной магнитной мешалкой растворяли 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенол. После, при температуре 60°С прибавляли поочередно прибавляли п-толуолсульfoxлорид и соду. В ходе процесса проводили контроль pH среды, которая находилась в пределах 7-8. По окончании прибавления реакцию проводили еще два часа. После, полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и при перемешивании прибавляли по каплям концентрированную соляную кислоту. Перемешивали еще в течение 30 минут, затем полученный осадок отфильтровывали.

В результате, были получены четыре новых, ранее неизвестных тозилных производных 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-тозиламинофенола, свойства которых представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Выходы и температуры плавления сульфонилированных аминофенолов

Продукт	Выход %	T _{пл.} °С
2,6-ди(метоксикарбонил)-3,5-диметил- 4-тозиламинофенол	60	130-132
2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил- 4-тозиламинофенол	60	143-145
2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил- 4-тозиламинофенол	45	153-155
2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил- 4-тозиламинофенол	30	160-162

Исходя из литературных данных видно, что в настоящее время существует большое число известных сульфаниламидов, обладающих различными свойствами. Но, в то же время, не все методы синтеза этих соединений были исчерпаны.

Так, например, мало изучены способы получения сульфонильных производных на основе 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов, которые могут обладать биологической активностью.

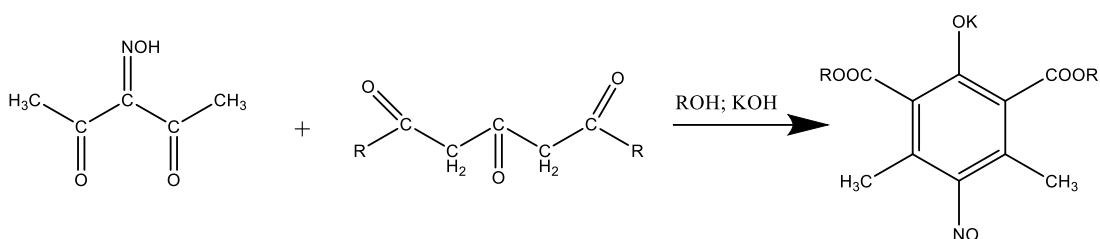
Исходя из этого, были сформулированы цель и задачи исследования.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Доказательства строения полученных 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов

В ходе проведенных исследований нам удалось синтезировать ряд перзамещенных нитрозофенолов [22-23]. Общая схема получения гексазамещенных нитрозофенолов представлена на схеме 18:

Схема 18

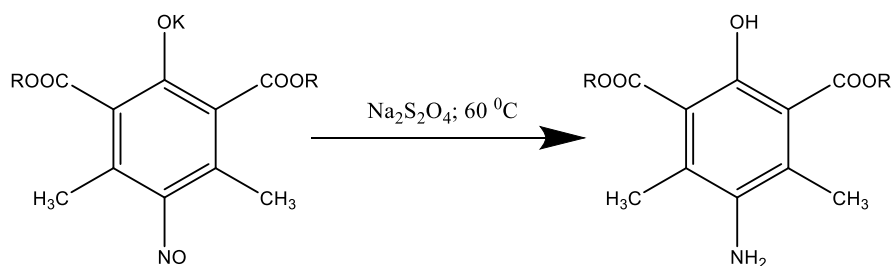


где R= -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH₂CH(CH₃)CH₃

На этой стадии проводили реакцию циклизации изонитрозо-β- дикетонв с эфирами ацетондикарбоновой кислоты в среде абсолютного спирта и щелочи [22-23].

Следующим этапом работы было восстановление образовавшихся нитрозофенолов. В результате реакции были получены соответствующие новые перзамещенные аминофенолы. Реакцию проводили в среде растворителя - воды. В ходе исследования лучше всего, в качестве восстановителя, проявил себя дитионит натрия (Na₂S₂O₄). Общее уравнение реакции восстановления представлено на схеме 18:

Схема 18



где R= -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH₂CH(CH₃)CH₃

Ранее подобные гексазамещенные аминофенолы были синтезированы в виде гидрохлоридов. Нами они были получены в свободном виде.

В результате проведенных опытов было получено шесть новых перзамещенных аминофенола, четыре из которых были ранее не известны.

3. Выходы продуктов и их температуры плавления представлены в таблице

Таблица 3 – Выход, температуры плавления, масс спектры перзамещенных аминофенолов

Продукт	Выход, %	T _{пл.} °C	Масс-спектр, m/z (Iотн, %)
2,6-ди(метоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенол	45	67-69	407 (74) [M ⁺], 376(21), 252(76), 220(96), 192(29), 91(49), 65(15).
2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенол	51	72-74	435 (50) [M ⁺], 390(25), 280(64), 234(88), 206(33), 91(40), 29(31).
2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенол*	56	86-88	463 (54) [M ⁺] 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82)
2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенол*	58	88-90	463 (54) [M ⁺] 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82)
2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенол*	58	99-101	491 (47) [M ⁺] 390 (19,52), 236 (67,01), 205(38,67), 190 (19,22), 130(23,61), 91(16,82)
2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенол*	60	100-102	

*-синтезированы впервые

Строение полученных перзамещенных аминофенолов было доказано спектральными методами анализа.

ЯМР¹H спектр 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(метоксикарбонил)фенола представлен на рисунке 1:

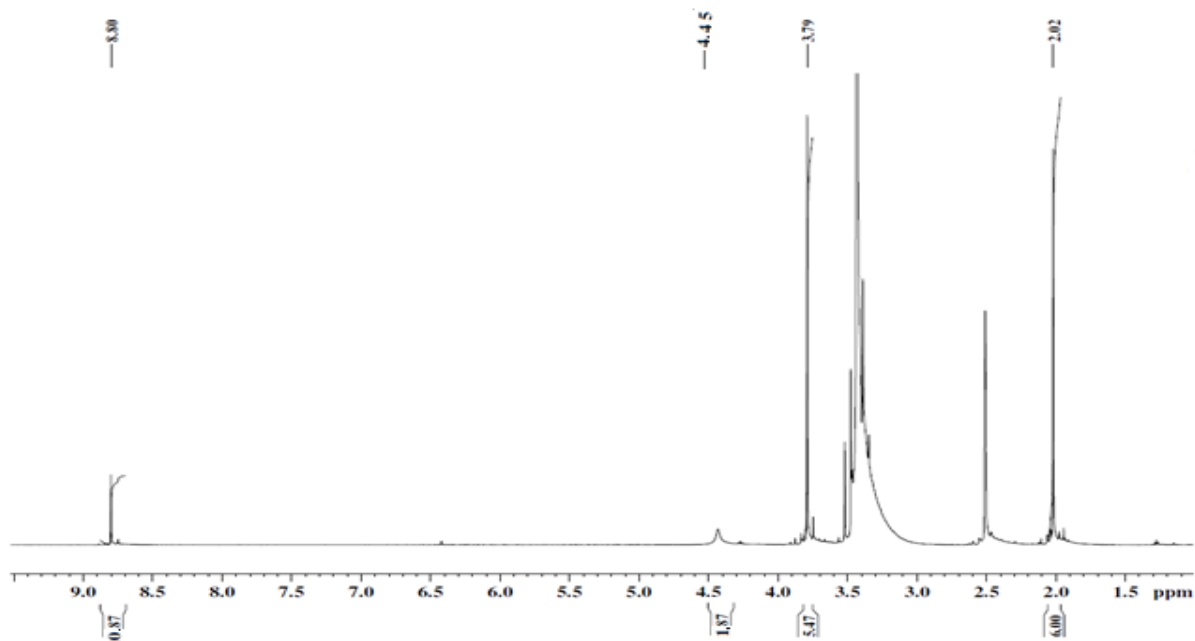


Рисунок 1 – ЯМР¹H спектр 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола

В ЯМР ¹H спектре в ДМСО-d₆ в слабом поле присутствует сигнал протона ОН-группы в виде синглета с хим.сдвигом 8.80 м.д.; сигнал двух протонов аминогруппы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 4.45 м.д., шесть протонов двух метильных групп бензольного кольца представлены в виде синглета с хим.сдвигом 3.79 м.д., в сильном поле наблюдается сигнал шести протонов двух метильных групп в составе сложноэфирного заместителя представлены в виде синглета 2.02 м.д..

На рисунке 2 представлен ЯМР ¹H спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола:

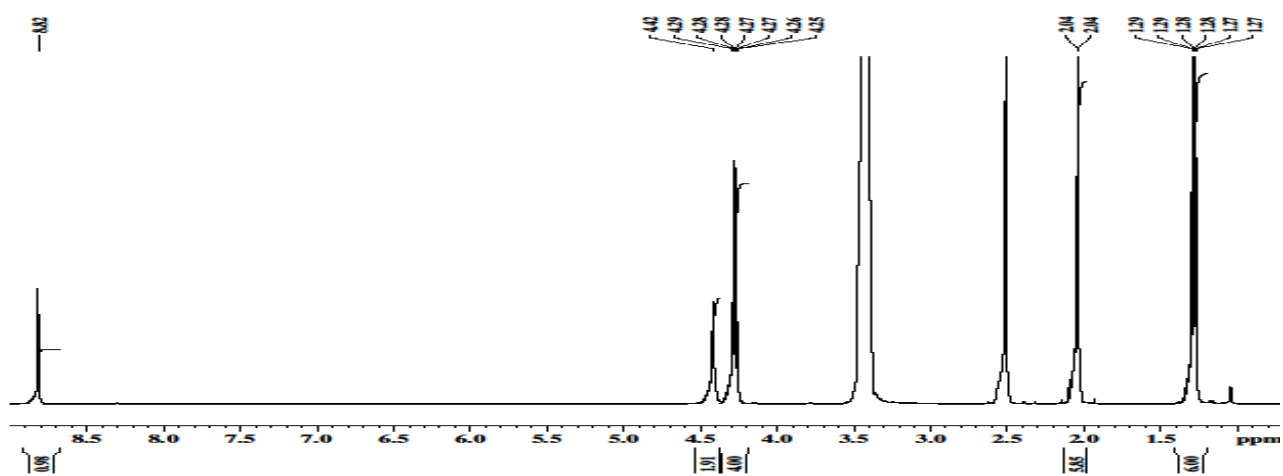


Рисунок 2 – ЯМР ¹H 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола

В ЯМР ^1H спектре в ДМСО- d_6 в слабом поле присутствует сигнал протона ОН-группы в виде синглета с хим.сдвигом 8.82 м.д.; сигнал двух протонов аминогруппы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 4.45 м.д., четыре протона двух метиленовых групп в составе сложноэфирного заместителя представлены в виде квартета с хим.сдвигом 4.25-4.42 м.д., в сильном поле наблюдается сигнал шести протонов двух метильных групп бензольного кольца в виде синглета с хим.сдвигом 2.04 м.д., а также сигнал шести протонов двух метильных групп в составе сложноэфирного заместителя в виде триплета с хим.сдвигом 1.27-1.29 м.д..

На рисунке 3 представлен ИК спектр 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола:

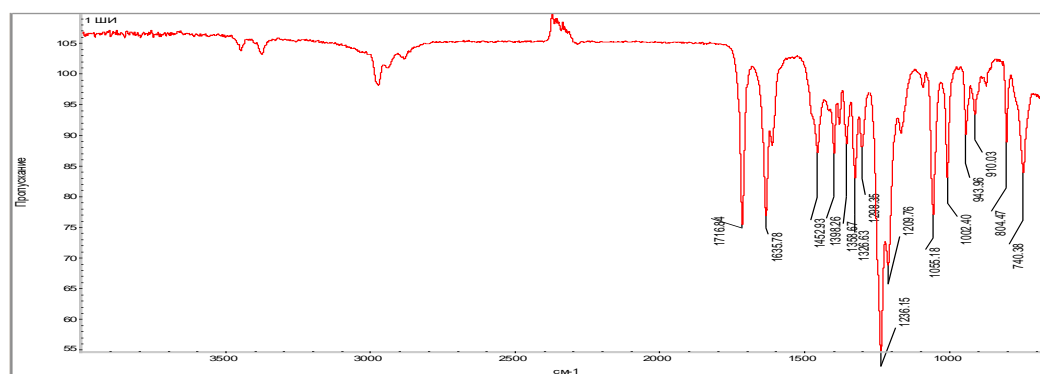


Рисунок 3 – ИК спектр 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола

В ИК спектре 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола наблюдаются колебания карбонильной группы в области 1716 см^{-1} , в области 2900 см^{-1} наблюдаются колебания ОН группы, в области $3200\text{-}3300\text{ см}^{-1}$ наблюдаются 2 полосы колебаний свободной аминогруппы.

ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола представлен на рисунке 4:

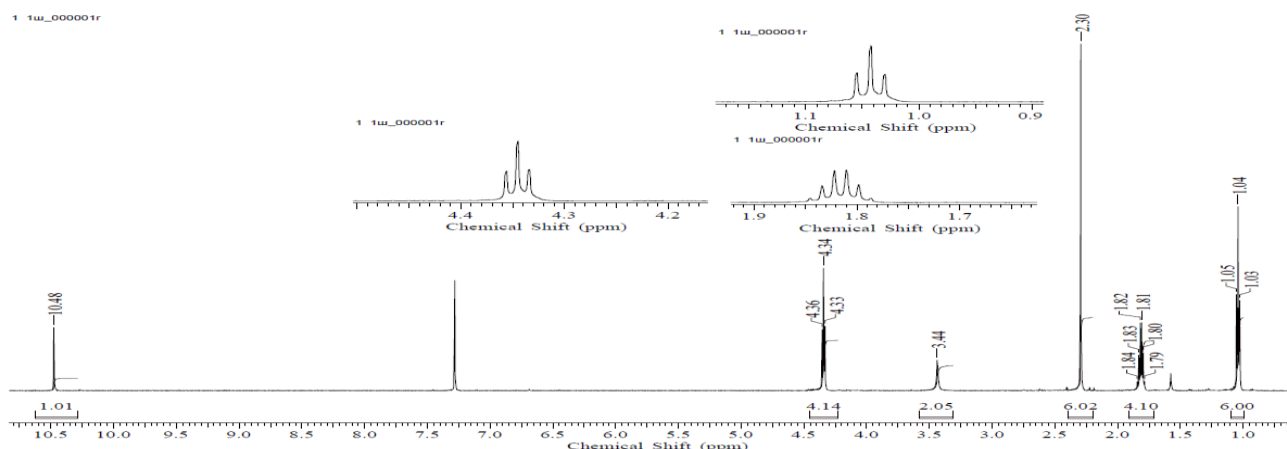


Рисунок 4 – ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола

В ЯМР ^1H спектре в CDCl_3 в слабом поле присутствует сигнал протона OH -группы в виде синглета с хим.сдвигом 10.48 м.д., сигналы четырех протонов двух метиленовых групп в составе сложноэфирного заместителя ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) в виде триплета с хим.сдвигом 4.33-4.36 м.д., сигнал двух протонов аминогруппы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 3.44 м.д., в сильном поле наблюдаются сигналы шести протонов двух метильных групп бензольного кольца в виде синглета с хим.сдвигом 2.30 м.д., сигнал протонов двух метиленовых групп в составе сложноэфирного заместителя ($-\text{CH}_2-$) представлен в виде септета с хим.сдвигом 1.79-1.84 м.д., а в области 1.03-1.05 наблюдается сигнал шести протонов двух метильных групп в виде триплета.

ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола представлен на рисунке 5:

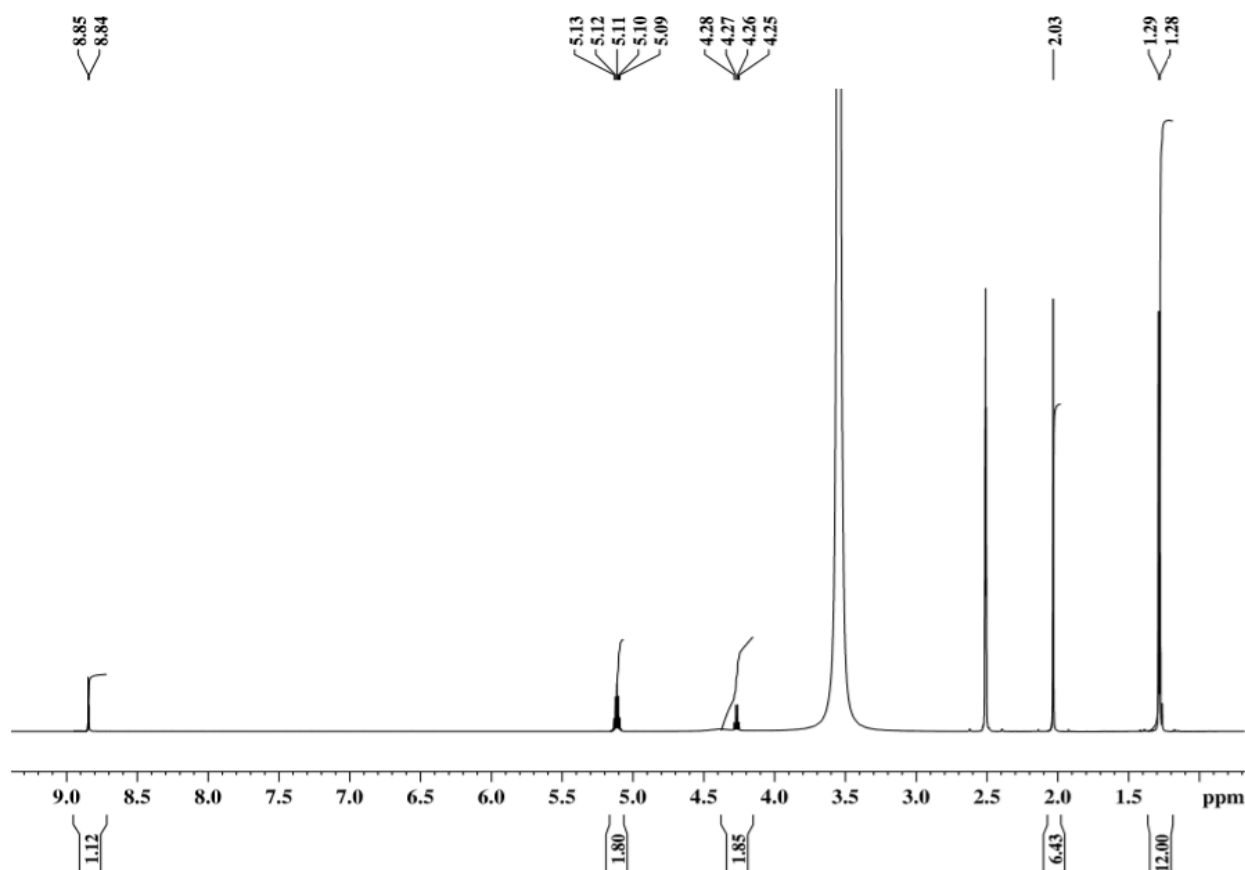


Рисунок 5 – ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола

В ЯМР ^1H спектре в $\text{DMSO}-d_6$ в слабом поле присутствует сигнал протона OH -группы в виде синглета с хим.сдвигом 8.84 м.д., сигналы двух протонов метиновых групп в составе сложноэфирного заместителя в виде септета с хим.сдвигом 5.09-5.13 м.д., сигнал двух протонов аминогруппы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 4.25 м.д., в сильном поле наблюдаются сигналы

шести протонов двух метильных групп бензольного кольца в виде синглета с хим.сдвигом 2.03 м.д, сигналы протонов двух метильных групп в составе сложноэфирного заместителя представлены в виде двух дублетов с хим.сдвигом 1.28-1.29 м.д..

ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола представлен на рисунке 6:

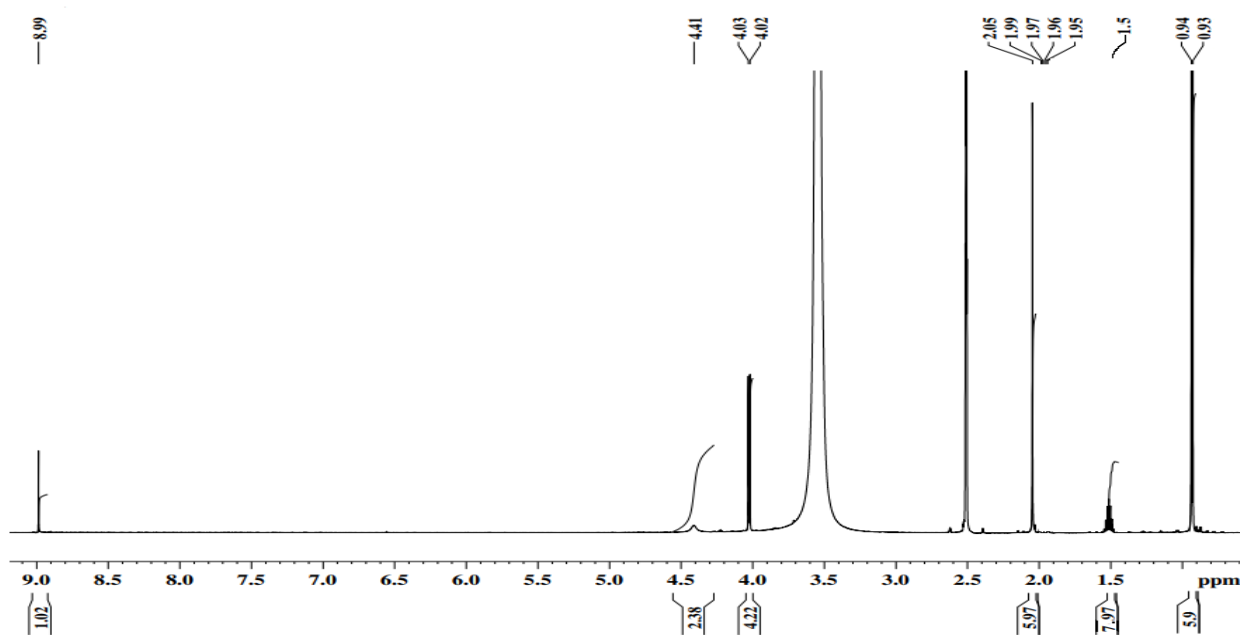


Рисунок 6 – ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола

В ЯМР ^1H спектре в ДМСО- d_6 в слабом поле присутствует сигнал протона ОН-группы в виде синглета с хим.сдвигом 8.99 м.д., сигнал двух протонов аминогруппы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 4.41 м.д., в области 4.02-4.03 м.д. наблюдается триплет протонов метиленовой группы в составе сложноэфирного заместителя. В сильном поле наблюдаются сигналы шести протонов двух метильных групп бензольного кольца в виде синглета с хим.сдвигом 1.94-2.05 м.д., сигнал протонов четырех метиленовых групп в составе сложноэфирного заместителя представлен в виде мультиплета с хим.сдвигом 1.5 м.д., в области 0.93-0.94 м.д. наблюдается сигнал шести протонов двух метильных групп в составе сложноэфирного заместителя в виде триплета.

ИК спектр 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(изобутилоксикарбонил)фенола представлен на рисунке 7.

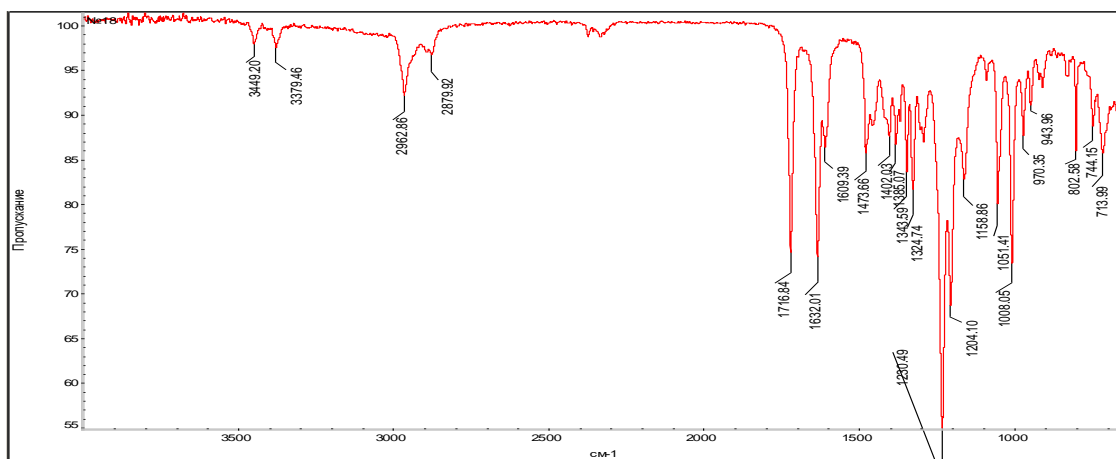


Рисунок 7– ИК спектр 2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола

В ИК спектре 2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола наблюдаются характерные колебания, в том числе колебания карбонильной группы в области 1764 см^{-1} . В области $3379\text{--}3449\text{ см}^{-1}$, наблюдаются 2 полосы колебаний свободной аминогруппы, а в области 2962.8 см^{-1} колебание гидроксильной группы.

ЯМР ^1H спектр 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-фенола представлен на рисунке 8:

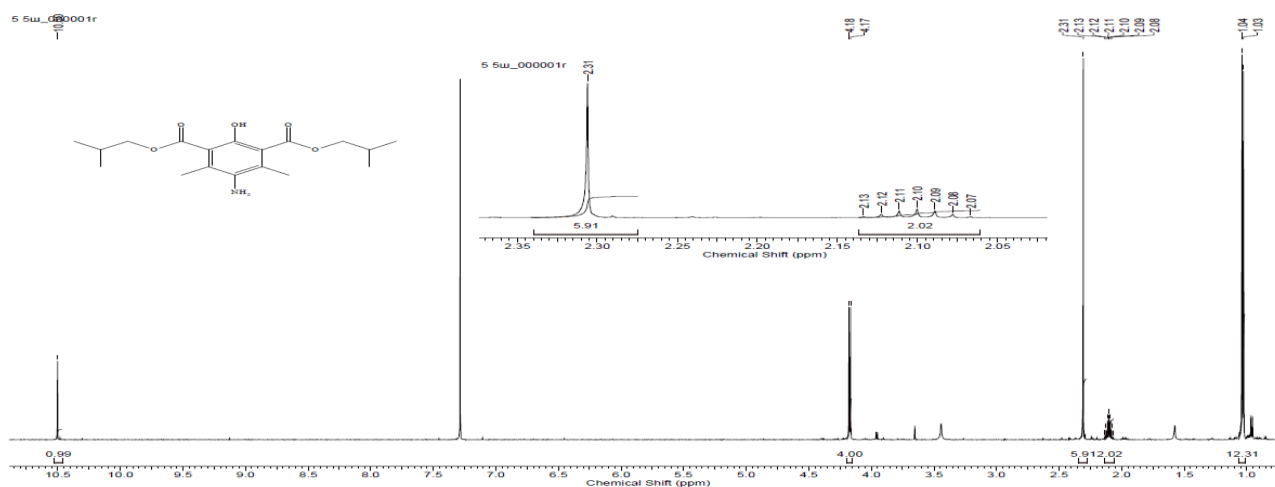


Рисунок 8 – ЯМР ^1H спектр 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(изобутилоксикарбонил)фенола

В ЯМР спектре в хлороформе в слабом поле присутствует сигнал протона ОН-группы в виде синглета с хим.сдвигом 10.50 м.д.; 4 протона CH_2 -групп сложнэфирного остатка в виде дублета 4.17-4.18 м.д.; 6 протонов CH_3 -групп аминофенольного кольца в виде синглета 2.31 м.д.; 2 протона CH -группы сложнэфирных остатков в виде мультиплета 2.07-2.13 м.д.; 12 протонов CH_3 -группы сложнэфирных остатков в виде дублета 1.03-1.04 м.д.

2.2 Изучение основности перзамещенных *para*-аминофенолов

Для проведения любой реакции необходимо знать, в каких условиях она проводится. И если для исследованных соединений эти данные известны, то для вновь синтезированных - нет [24-25].

Поскольку мы получали новые соединений аминокфенольного ряда было важно исследовать кислотно-основные свойства 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов. Зная эти данные можно определить, в какой области рН среды следует проводить реакцию сульфамидирования.

Это важно, поскольку в ароматических аминах два нуклеофильных центра: атом азота аминокфенольной группы с неподеленной электронной парой, а также отрицательно заряженный фенольный атом кислорода в щелочных средах [26-28].

Для оценки силы оснований удобнее пользоваться не константой основности K_b , и, соответственно, отрицательным логарифмом константы pK_b , а константой диссоциации сопряженной кислоты K_{BH^+} , и pK_{BH^+} .

Определение основности перзамещенных *para*-аминофенолов использовали спектрофотометрический метод [29].

Для этого получали спектры в растворах с рН 1-8, представленном на рисунке 9. Из него видно, что при переходе от сильнокислой среды к нейтральной происходит увеличение оптической плотности на длине волны 320 нм. Именно она была выбрана в качестве аналитической.

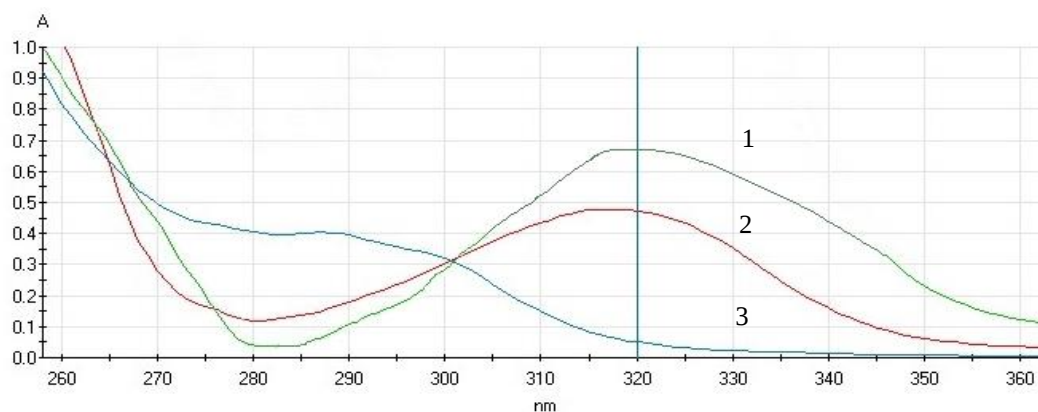


Рисунок 9 – Спектры 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола при рН= 2(1) при рН=4 (2) и при рН = 8 (3).

По результатам измерений оптической плотности в цитратных буферных растворах [29] на длине волны 320 нм, были проведены расчеты ионизационного отношения и построен график зависимости $\lg I$ от рН растворов, которая оказалась линейной с тангенсом угла наклона, близким к единице. Результат представлен на рисунке 10.

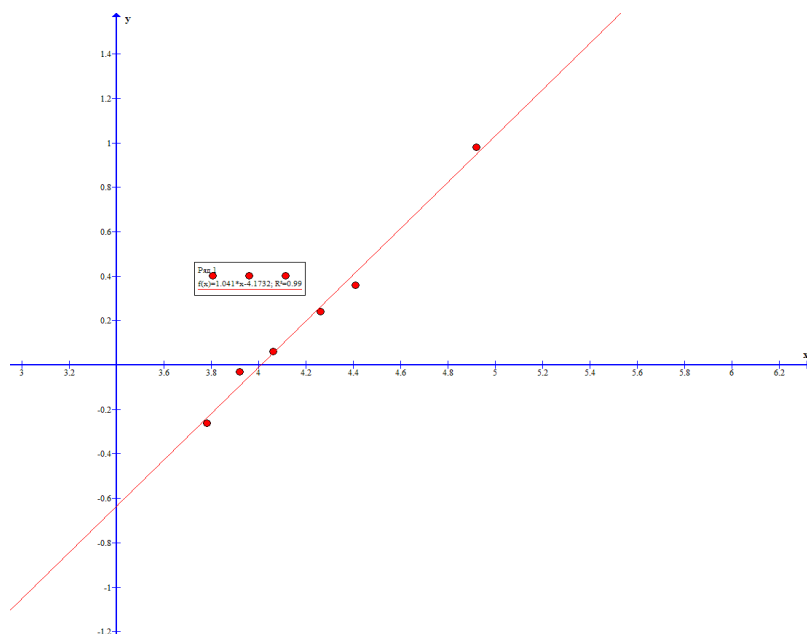


Рисунок 10 - Зависимость $\lg I$ от pH растворов для 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола

В таблице 4 представлены данные расчетов на примере 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.

Таблица 4 - Обработка полученных результатов для 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола

№	pH	D_x	$D_x - D_K$	$D_{\text{щ}} - D_x$	I	$\lg I$	pK_{BH^+}	K_{BH^+}
1	3,78	0,123	0,093	0,171	0,544	-0,26	4,04	$9,0252 \times 10^{-5}$
2	3,92	0,157	0,127	0,137	0,927	-0,03	3,95	$1,11451 \times 10^{-4}$
3	4,06	0,171	0,141	0,123	1,146	0,06	4,00	$9,8422 \times 10^{-5}$
4	4,26	0,198	0,168	0,096	1,750	0,24	4,02	$9,61697 \times 10^{-5}$
5	4,41	0,214	0,184	0,08	2,300	0,36	4,05	$8,94804 \times 10^{-5}$
6	4,92	0,269	0,239	0,025	9,560	0,98	3,94	$1,14936 \times 10^{-4}$

Из таблицы определяем: $K_{\text{BH}^+ \text{ ср.}} = 1,00356 \times 10^{-4}$, $\text{pK}_{\text{BH}^+ \text{ ср.}} = 4,00 \pm 0,04$

Идентичные измерения проведены для всех 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминолов. Данные по расчету представлены в главе 3 экспериментальной части. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - константы pK_{BH^+} для 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминолов

№	R	$\text{pK}_{\text{BH}^+} \pm \Delta \text{pK}_{\text{BH}^+}$
1	CH_3	$4,00 \pm 0,04$
2	C_2H_5	$4,05 \pm 0,04$
3	C_3H_7	$4,07 \pm 0,03$

№	R	$pK_{BH^+} \pm \Delta pK_{BH^+}$
4	$CH(CH_3)CH_3$	$4,03 \pm 0,04$
5	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	$4,02 \pm 0,02$
6	$CH_2CH(CH_3)CH_3$	$4,00 \pm 0,03$

Согласно полученным результатам можно сделать вывод, что значения pK_{BH^+} для всех перзамещенных аминофенолов практически одинаковы и отличаются на значение погрешности. Это значит, что при значении pH приблизительно равном 4 аминофенолы протонированы наполовину, т.е. в нейтральной среде, примерно в районе $pH \approx 7$ аминогруппы находится в форме свободного основания и будет легко сульфамидироваться.

В то же время необходимо избегать сильнощелочных сред, так как при это образуется фенолят иона, который может стать вторым нуклеофильным центром. В результате может идти процесс O-сульфанилирования.

2.2.1 Изучение кислотности 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов

Для определения кислотности перзамещенных *para*-аминофенолов так же, как и при определении основности, использовали спектрофотометрический метод [29].

Получили спектры в растворах с pH 7-12. В качестве примера на рисунке 11 представлена серия спектров для 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола. Из графика видно, что в сильнощелочной среде наблюдаются значительные изменения в ультрафиолетовом спектре, которые обусловлены образованием аниона. По мимо этого, наблюдается изменение оптической плотности на длине волны 335 нм. Именно она выбрана в качестве аналитической.

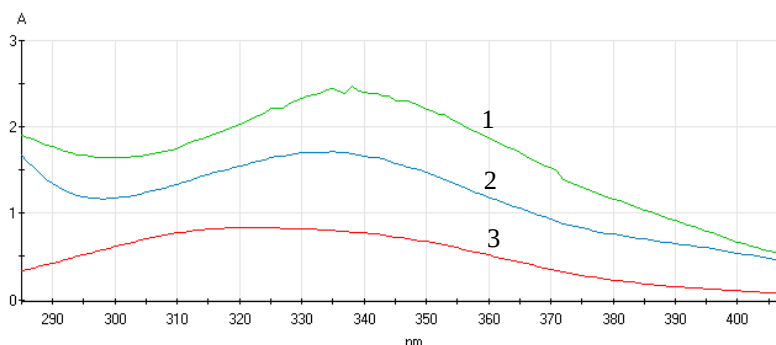


Рисунок 11 – Спектры 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола при pH=7(1) при pH=9 (2) и при pH = 12 (3).

По результатам измерений оптической плотности в фосфатных буферных растворах [29] на длине волны 335 нм, были проведены расчеты ионизационного отношения и построена зависимость $\lg I$ от pH растворов, которая оказалась

линейной с тангенсом угла наклона, близким к единице. Полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты и расчетов на аналитической длине волны для 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола

№	pH	D _x	D _x -D _к	D _щ -D _x	I	Lg I	pKa	Ka
1	8,49	0,178	0,058	0,178	0,326	-0,49	8,98	1,05x10 ⁻⁹
2	8,71	0,201	0,081	0,155	0,523	-0,28	8,99	1,02x10 ⁻⁹
3	8,95	0,229	0,109	0,127	0,858	-0,07	9,02	9,63x10 ⁻¹⁰
4	9,08	0,247	0,127	0,109	1,165	0,07	9,01	9,69x10 ⁻¹⁰
5	9,22	0,264	0,144	0,092	1,565	0,19	9,03	9,43x10 ⁻¹⁰
6	9,43	0,288	0,168	0,068	2,471	0,39	9,04	9,18x10 ⁻¹⁰

Из таблицы определяем: Ka_{ср.} = 9,78 x10⁻¹⁰, pKa_{ср.} = 9,01±0,03

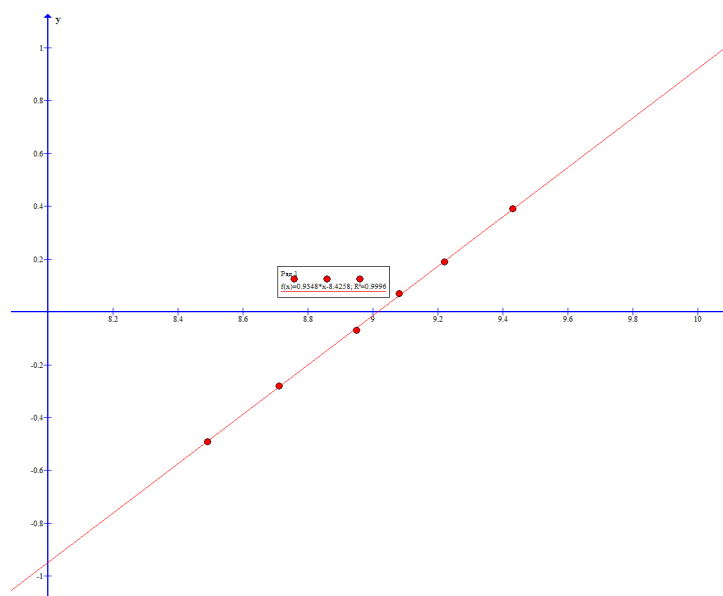


Рисунок 12 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола

Аналогичные измерения были проведены для установления кислотности всех остальных 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов, которые представлены в главе 3. Полученные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 Константы pKa для диссоциации 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов

№	R	pKa
1	CH ₃	9,05±0,04
2	C ₂ H ₅	9,01±0,03
3	C ₃ H ₇	9,09±0,03
4	CH(CH ₃)CH ₃	9,06±0,04
5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	9,06±0,03
6	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	9,03±0,04

Согласно полученным результатам, значения pK_a для всех 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов практически идентичны и отличаются на значение погрешности. Это говорит о том, что при рН приблизительно равном 9 все изучаемые перзамещенные *n*-аминофенолы диссоциированы наполовину. В нейтральной же среде гидроксигруппа находится в недиссоциированной форме и не будет сульфамидироваться.

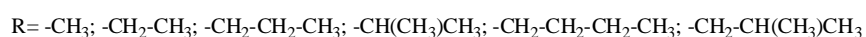
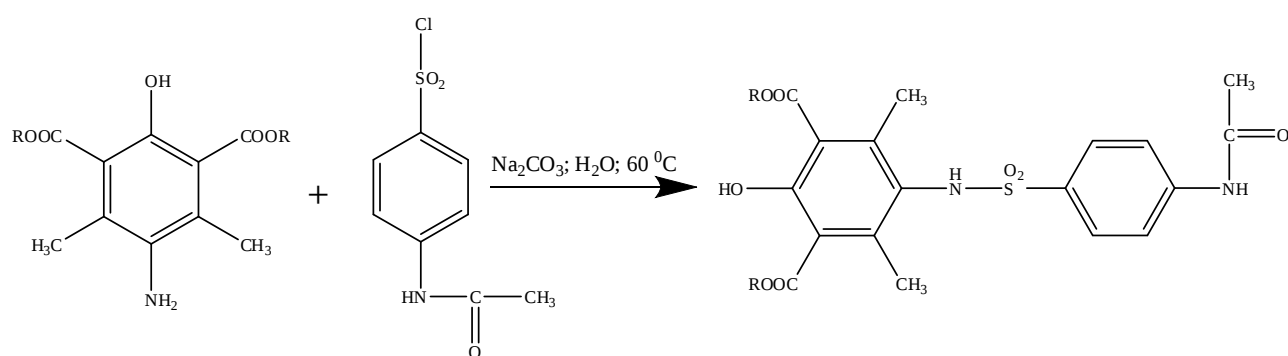
Таким образом, на основании проведенных экспериментов делаем вывод, что при осуществлении реакции с хлорангидридом *n*-ацетаминобензолсульфоновой кислоты необходимо постоянно нейтрализовать выделяющийся в процессе реакции сульфамидирования хлороводород небольшими порциями основания, например, карбонатом натрия, чтобы избежать закисления реакционной массы и соответственно протонирования аминогруппы. В то же время, следует избегать сильно основной среды, поскольку в этом случае идет диссоциация фенольного гидроксила.

Поэтому реакцию необходимо проводить при рН среды $\approx 6,5-7$, так как в этих условиях не будет происходить диссоциации и протонирования 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов

2.3 Реакции сульфамидирования 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов

На основании полученных данных о кислотности и основности была проведено сульфамидирование всех перзамещенных *n*-аминофенолов.

Для этого проводили реакцию 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов с хлорангидридом *n*-ацетамидибензолсульфоновой кислоты (Схема 19)



В ходе проведенных опытов были получены шесть новых сульфонильных производных с выходами, представленными в таблице 8.

Таблица 8 – Выходы и температуры плавления сульфамидированных производных перзамещенных *p*-аминофенолов

Продукт	T _{пл.} °C	Выход %	ИК ν, см ⁻¹	Масс-спектр, m/z (Ютн, %) (элементный анализ, %)
2,6-ди(метоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол	200-202	75	3354 (NH), 1086 (SO ₂)	450 (74) [M ⁺], 372(15), 331(41), 317(100), 295(22), 236(3), 194(10), 135(2), 115(5)
2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол	150-152	80	3364 (NH), 1094 (SO ₂)	475 (73) [M ⁺], 458(15), 413(6,91), 401(2,52), 359(34), 357(59), 355(29), 264(20), 228(36).
2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол	143-144	45	3000 (NH), 1377 (SO ₂)	450 (74) [M ⁺], 506 (54) [M ⁺] 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82).
2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол	132-134	45	3385 (NH), 1067 (SO ₂)	506 (35) [M ⁺], 423 (20,72), 392(61,39), 235 (52,34), 206(30,67), 204(10,22), 138(15,71), 91(13,56)
2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол	107-108	55	3379 (NH), 1130 (SO ₂)	534 (35) [M ⁺] 444 (10,84), 401(34,39), 390 (32,35), 206(24,67), 204(34,22), 138(45,71), 91(10,43)
2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол	180-181	60	3380 (NH), 1132 (SO ₂)	

Все сульфонильные производные синтезированы впервые. Строение полученных сульфонильных производных было доказано методами ИК и ЯМР спектроскопии.

ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(метоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофнола представлен на рисунке 13:

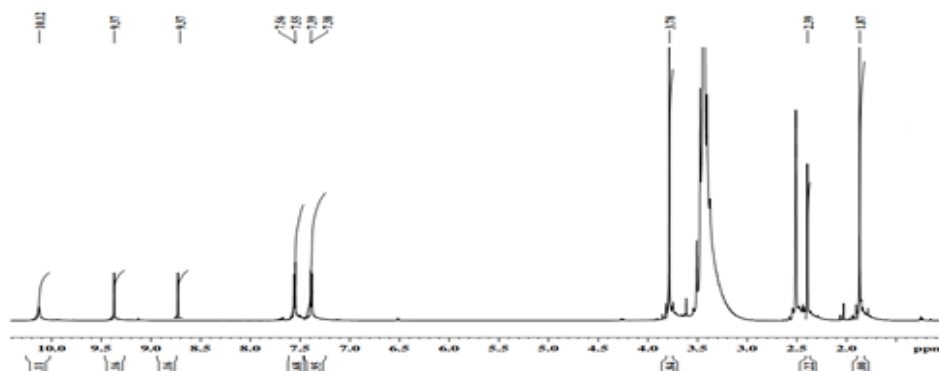


Рисунок 13 – ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(метоксикарбонил)-3,5-диметил- 4-тозиламино-фенола

В ЯМР ^1H спектре в ДМСО- d_6 в слабом поле наблюдается сигнал протона гидроксильной группы в виде синглета с хим.сдвигом 10.12 м.д., сигнал протона ацетамидной группы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 9.37 м.д., в области 8.60 м.д. присутствует сигнал протона сульфаниламидной группы в виде синглета. Сигналы четырех протонов ароматического кольца представлены в виде двух дублетов с хим.сдвигом 7.38-7.56 м.д.. В сильном поле присутствует сигнал шести протонов двух метильных групп бензольного кольца представлен в виде синглета с хим.сдвигом 3.76 м.д., сигнал протонов метильной группы в составе ацетильного заместителя в виде синглета с хим.сдвигом 2.49 м.д., а в области 1.87 присутствует синглет шести протонов двух метильных групп в составе сложноэфирного заместителя.

ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофнола представлен на рисунке 14.

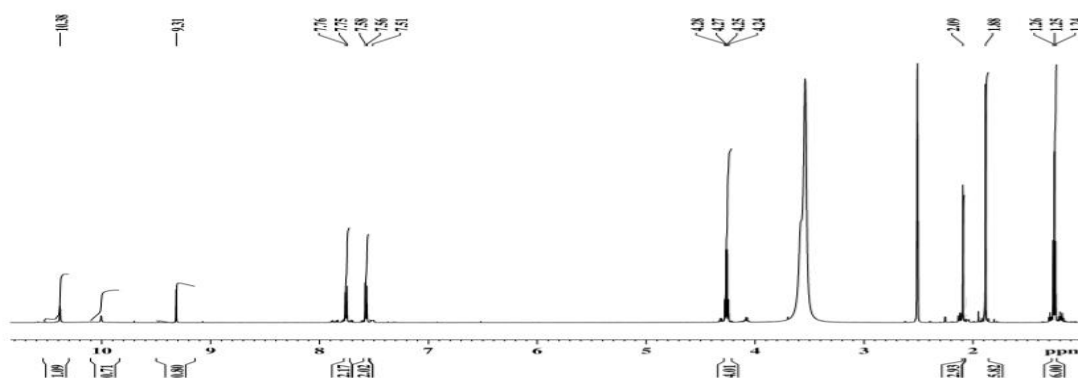


Рисунок 14 – ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофнола

В ЯМР ^1H спектре в DMSO-d_6 в слабом поле наблюдается сигнал протона гидроксильной группы в виде синглета с хим.сдвигом 10.38 м.д., сигнал протона ацетамидной группы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 10.10 м.д., в области 9.31 м.д. присутствует сигнал протона сульфаниламидной группы в виде синглета. Сигналы четырех протонов ароматического кольца представлены в виде двух дублетов с хим.сдвигом 7.51-7.76 м.д., сигнал четырех протонов метиленовой группы в составе сложноэфирного заместителя представлен в виде квартета с хим.сдвигом 4.24-4.28 м.д. В сильном поле присутствует сигнал протонов метильной группы в составе ацетильного заместителя в виде синглета с хим.сдвигом 2.09 м.д, сигнал шести протонов двух метильных групп бензольного кольца представлен в виде синглета с хим.сдвигом 1.88 м.д., а в области 1.24-1.26 присутствует синглет шести протонов двух метильных групп в составе сложноэфирного заместителя.

ЯМР ^1H спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола представлен на рисунке 15.

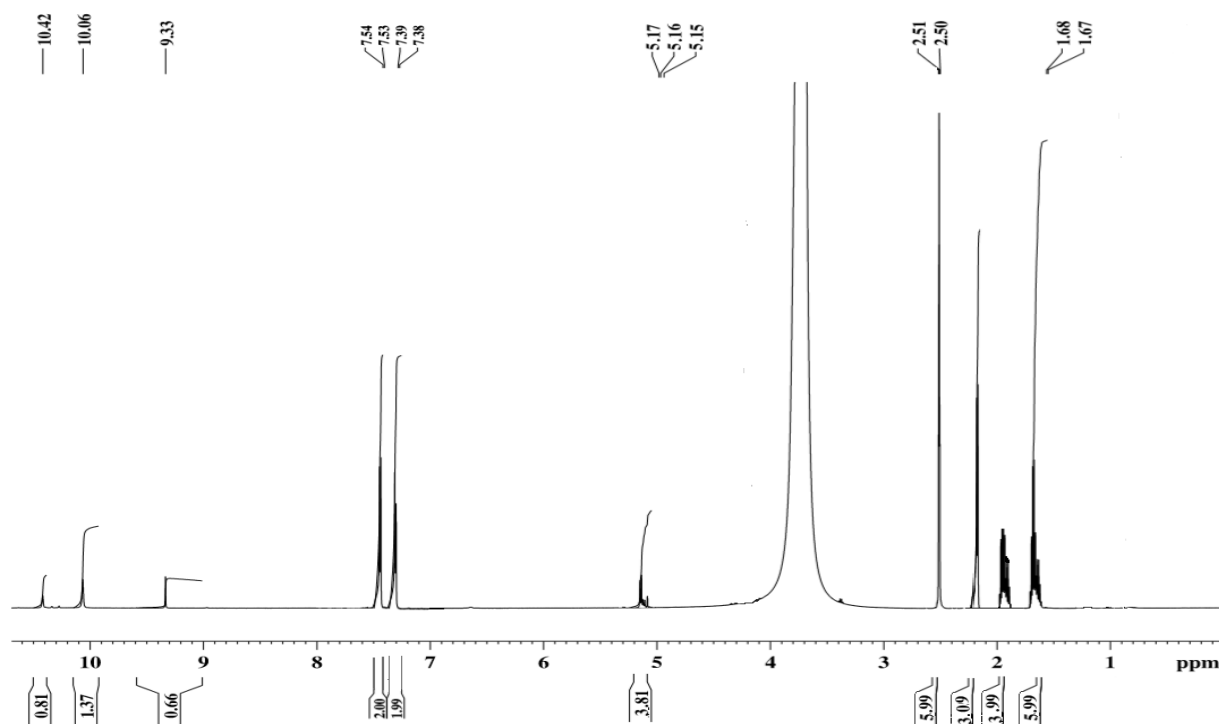


Рисунок 15 – ЯМР ^1H 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола

В ЯМР ^1H спектре в DMSO-d_6 в слабом поле наблюдается сигнал протона гидроксильной группы в виде синглета с хим.сдвигом 10.42 м.д., сигнал протона ацетамидной группы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 10.06 м.д., в области 9.33 м.д. присутствует сигнал протона сульфаниламидной группы в виде синглета. Сигналы четырех протонов ароматического кольца представлены в виде двух дублетов с хим.сдвигом 7.38-7.54 м.д., сигнал четырех протонов

метиленовой группы в составе сложноэфирного заместителя представлен в виде триплета с хим.сдвигом 5.15-5.17 м.д. В сильном поле присутствует сигнал шести протонов двух метильных групп бензольного кольца представлен в виде синглета с хим.сдвигом 2.50-2.51 м.д., сигнал протонов метильной группы в составе ацетильного заместителя представлен в виде синглета с хим.сдвигом 2.21 м.д, в области 1.99 м.д. присутствует секстет четырех протонов двух метиленовых групп в составе сложноэфирного заместителя, а в области 1.67-1.68 присутствует триплет протонов метильной группы в составе сложноэфирного заместителя.

ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола представлен на рисунке 16

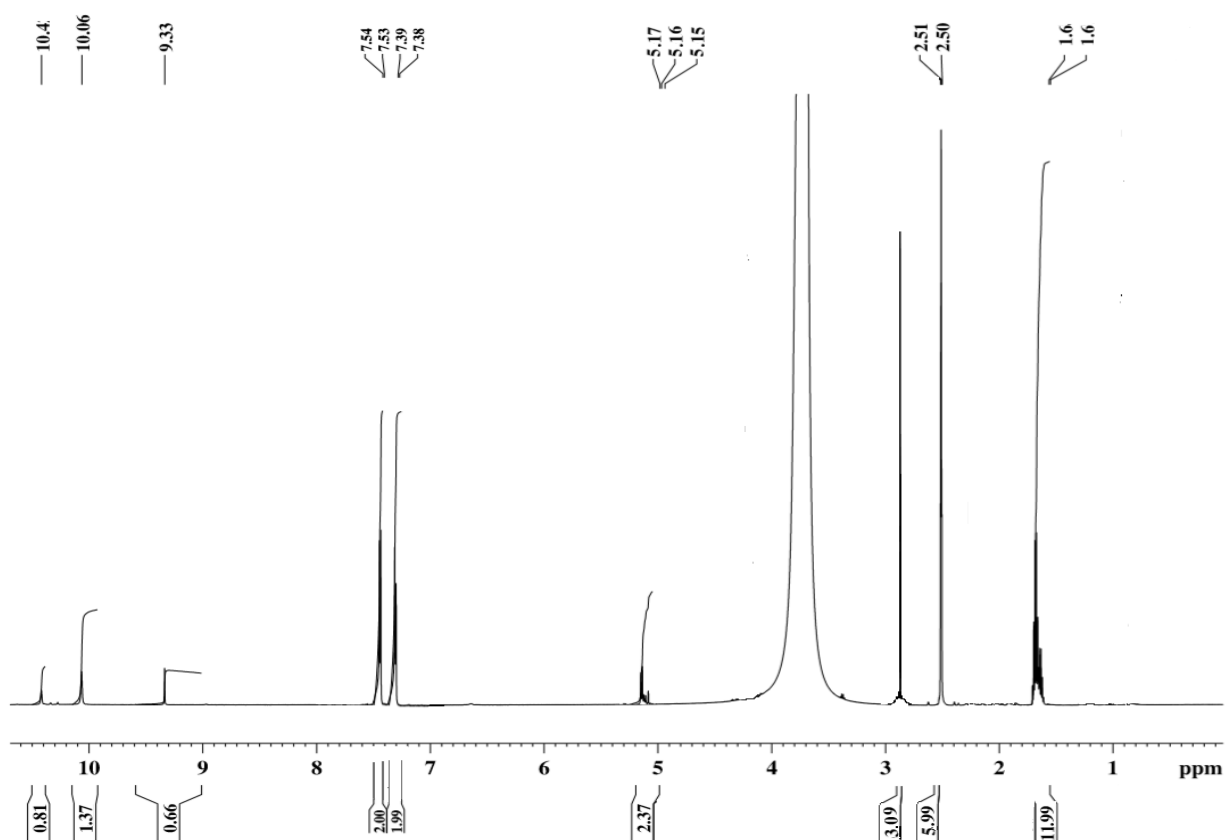


Рисунок 16 – ЯМР ^1H 2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола

В ЯМР ^1H спектре в ДМСО- d_6 в слабом поле наблюдается сигнал протона гидроксильной группы в виде синглета с хим.сдвигом 10.4 м.д., сигнал протона ацетамидной группы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 10.06 м.д., в области 9.33 присутствует сигнал протона сульфаниламидной группы в виде синглета. Сигналы четырех протонов ароматического кольца представлены в виде двух дублетов с хим.сдвигом 7.38-7.54 м.д., сигнал двух протонов метиновой группы в составе сложноэфирного заместителя представлен в виде септета с хим.сдвигом 5.15-5.17. В сильном поле присутствует сигнал трех протонов метильной группы ацетильного заместителя с хим.сдвигом 2.90 м.д,

шесть протонов двух метильных групп бензольного кольца представлены в виде синглета с хим.сдвигом 2.50-2.51 м.д., а в области 1.60 присутствует дублет протонов метильной группы в составе сложноэфирного заместителя.

ЯМР¹Н спектр 2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола представлен на рисунке 17.

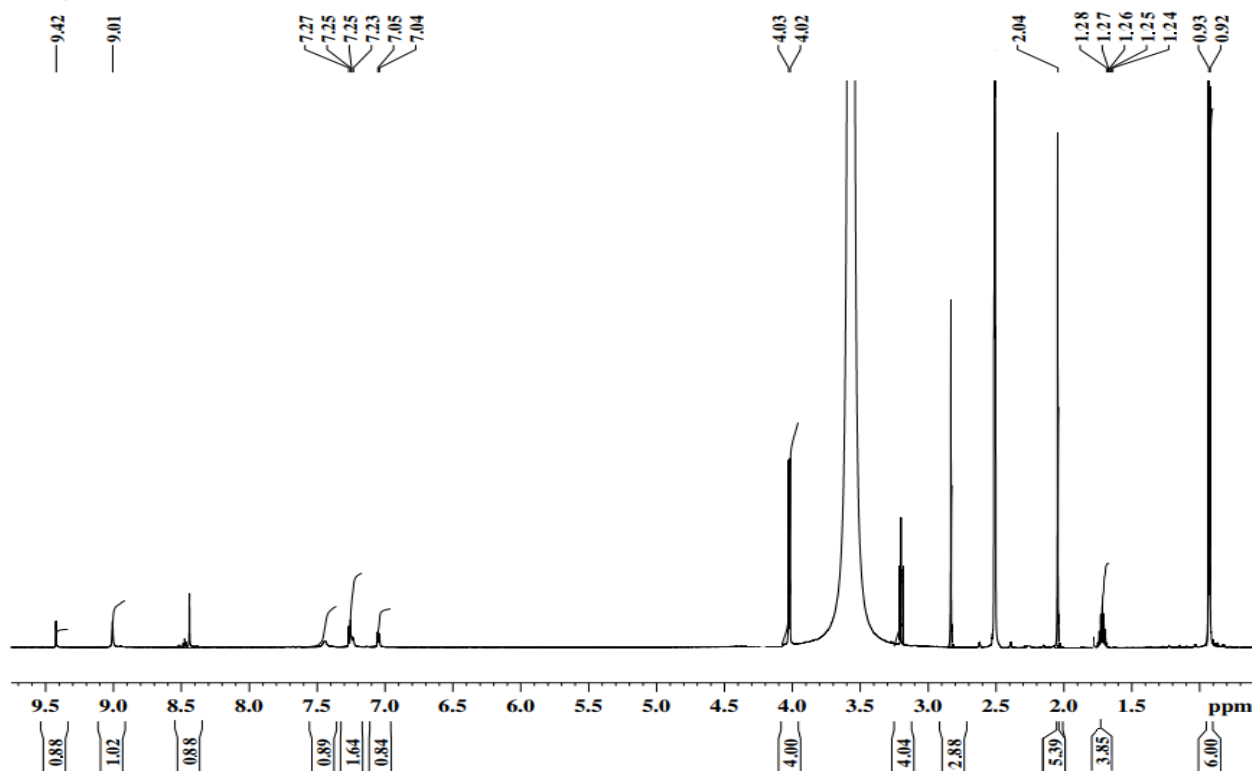


Рисунок 17 - ЯМР¹Н 2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола

В ЯМР¹Н спектре в ДМСО-d₆ в слабом поле наблюдается сигнал протона гидроксильной группы в виде синглета с хим.сдвигом 9.42 м.д., сигнал протона ацетамидной группы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 9.01 м.д., в области 9.33 присутствует сигнал протона сульфаниламидной группы в виде синглета. Сигналы четырех протонов ароматического кольца представлены в виде мультиплета с хим.сдвигом 7.04-7.27 м.д., сигнал четырех протонов двух метиленовых группы (-O-CH₂-) в составе сложноэфирного заместителя представлен в виде триплета с хим.сдвигом 4.02-4.03 м.д., сигнал четырех протонов двух метиленовых группы (-CH₂-) представлен в виде квинтета с хим.сдвигом 3.19-3.25 м.д.. В сильном поле присутствует сигнал трех протонов метильной группы ацетильного заместителя с хим.сдвигом 2.88 м.д, шесть протонов двух метильных групп бензольного кольца представлены в виде синглета с хим.сдвигом 2.04 м.д., квинтет протонов двух метиленовых групп в составе

сложноэфирного заместителя (-CH₂-CH₃) присутствует в области 1.24-1.28, а в области 0.92-0.93 - триплет протонов метильной группы в составе сложноэфирного заместителя.

ЯМР ¹H спектр 2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола представлен на рисунке 18

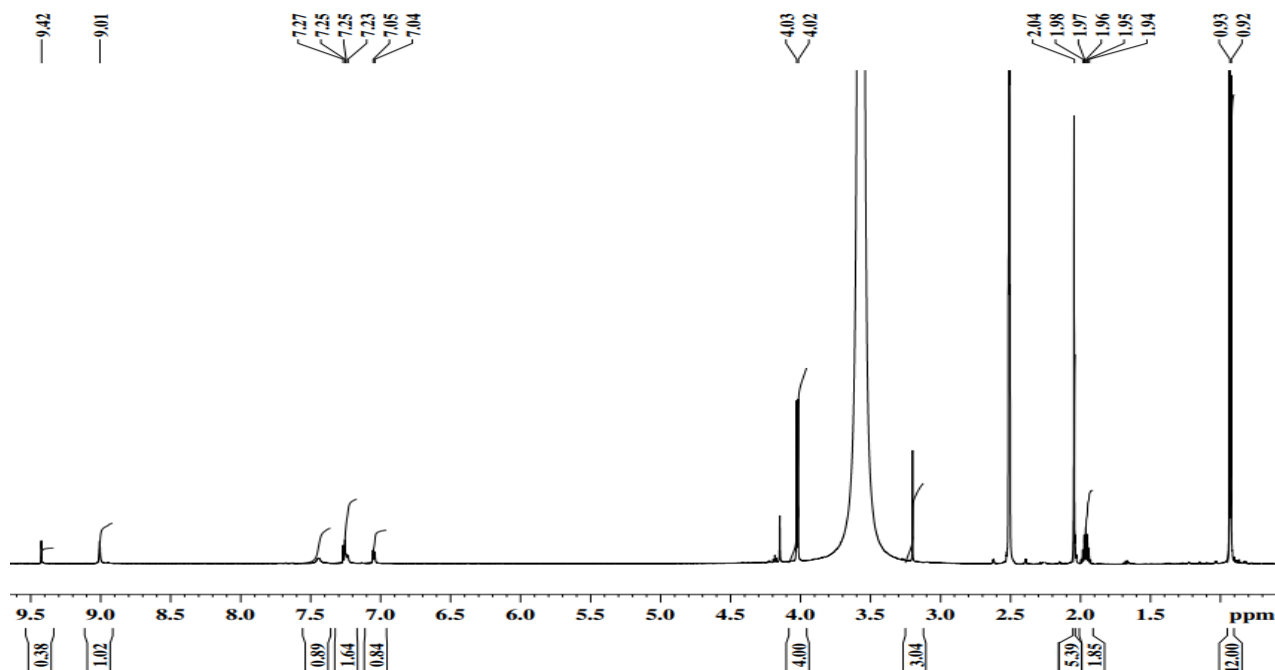


Рисунок 18 – ЯМР ¹H 2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-(N-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола

В ЯМР¹H спектре в ДМСО-d₆ в слабом поле наблюдается сигнал протона гидроксильной группы в виде синглета с хим.сдвигом 9.42 м.д., сигнал протона ацетамидной группы представлен в виде синглета с хим.сдвигом 9.01 м.д. Сигналы четырех протонов ароматического кольца представлены в виде мультиплета с хим.сдвигом 7.04-7.27 м.д., в области 4.22 м.д. присутствует сигнал протона сульфаниламидной группы в виде синглета, сигнал четырех протонов двух метиленовых группы (-O-CH₂-) в составе сложноэфирного заместителя представлен в виде дублета с хим.сдвигом 4.02-4.03. В сильном поле присутствует сигнал трех протонов метильной группы ацетильного заместителя с хим.сдвигом 3.22 м.д, шесть протонов двух метильных групп бензольного кольца представлены в виде синглета с хим.сдвигом 2.04 м.д., нет протонов двух метиновых групп в составе сложноэфирного заместителя (-CH-) присутствует в области 1.94-1.98, а в области 0.92-0.93 – дублет протонов метильной группы в составе сложноэфирного заместителя.

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1) По реакции циклизации изонитрозо-β-дикетонов с эфирами ацетондикарбоновой кислоты были получены шесть перзамещенных нитрозофенолов;

2) Синтезированные нитрозофенолы были впервые восстановлены дитионитом натрия, в результате чего были получены шесть перзамещенных аминофенолов в свободном виде;

3) С использованием спектрофотометрического метода были определены кислотность и основность перзамещенных аминофенолов. С учетом найденных констант определен интервал рН 6,5-7 для проведения реакции сульфамидирования;

4) По реакции сульфамидирования аминофенолов хлорангидридом п-ацетамидобензолсульфоновой кислоты получены шесть новых, ранее неизвестных сульфаниламидных производных;

5) Строение всех впервые синтезированных соединений доказано с применением методов ИК и ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии;

6) При исследовании совместно с КГМУ выявлено антибактериальное действие новых сульфаниламидов;

7) Результаты исследования отражены в 13 печатных работах, 2 из которых опубликованы в журналах, входящих в базы цитирования WEB of Science, Scopus и в перечень ВАК.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Получение растворителей

3.1.1 Абсолютизация этилового спирта

Абсолютный этиловый спирт получали следующим образом. 99,5% C_2H_5OH готовили кипячением 95,6 %-ного этанола с 95 г прокаленного оксида кальция. CaO предварительно прокаливали 6 часов в муфельной печи при 550 – 600 °С. На один литр 96,5 %-ного необходимо 250 г окиси кальция. Дальнейшее обезвоживание проводили Na и диэтиловым эфиром фталевой кислоты. В одном литре 99,5%-ного этилового спирта растворяли 7 г металлического натрия. По окончании реакции спирта с натрием к смеси добавляли 27,5 г сухого диэтилфталата, нагревали при кипении в течение двух часов и отгоняли спирт. Отсутствие в колбе осадка – фталевой кислоты перед перегонкой спирта служило показателем, что в дистилляте содержание воды не превысит 0,05 %. Выход 82 – 85 %, $T_{кип} = 78$ °С

3.1.2 Абсолютизация метилового спирта

Абсолютный метиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации этилового спирта. Выход составил 80-85%. $T_{кип} = 65$ °С.

3.1.3 Абсолютизация пропилового спирта

Абсолютный пропиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации этилового спирта. Выход составил 80-85% от теоретического $T_{кип} = 97,4$ °С.

3.1.4 Абсолютизация изопропилового спирта

Абсолютный пропиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации этилового спирта. Выход составил 80-85% от теоретического $T_{кип} = 82,4$ °С.

3.1.5 Абсолютизация бутилового спирта

Абсолютный изобутиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации изобутилового спирта. Выход составил 80-85% от теоретического. $T_{кип} = 117,4$ °С.

3.1.6 Абсолютизация изобутилового спирта

Абсолютный изобутиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации изобутилового спирта. Выход составил 80-85% от теоретического. $T_{кип} = 108$ °С.

3.2 Получение ацетондикарбоновой кислоты

Ацетондикарбоновую кислоту получали из фармакопейной лимонной кислоты обработкой олеумом, содержащего 20% свободного серного ангидрида по методике [30]. Ацетондикарбоновая кислота имела при этом белую или светло-серую окраску. Выход 85-90%.

3.2.1 Получение этилового эфира ацетондикарбоновой кислоты

Ацетондикарбоновую кислоту смешивали с абсолютным этиловым спиртом, содержащим безводный хлористый водород. Реакционную массу нагревали до 45 °С. Взбалтывали смесь до тех пор, пока не растворится вся кислота. Полученный раствор охлаждали, а затем отстаивали его в течение 12 часов. После этого содержимое колбы выливали в объем ледяной воды, отделяли слой образовавшегося эфира. Водно-спиртовой слой экстрагировали бензолом. Бензольный раствор промывали 10 %-ным раствором соды, затем разбавленной серной кислотой и водой. Бензол отгоняли на водяной бане, а эфир фракционировали в вакууме. Сначала отогнали небольшое количество низкокипящей фракции, а затем перегоняли эфир при 121-122° при 3-4 мм.рт. ст. [30].

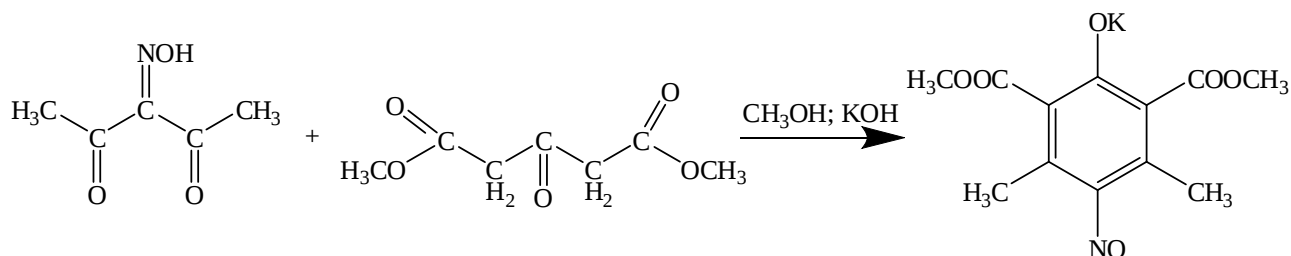
3.3 Получение изонитрозоацетилацетона

Получали изонитрозоацетилацетон по известной методике [31]. Для нитрозирования ацетилацетона использовали сухой нитрит натрия в среде соляной кислоты. Температура смеси не должна превышать 2-3°С. Полностью реакция прошла через час, выпавший продукт отфильтровывали. Выход составил 85%.

3.4 Получение *n*-нитрозофенолов

3.4.1 Синтез 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола (схема 20):

Схема 20

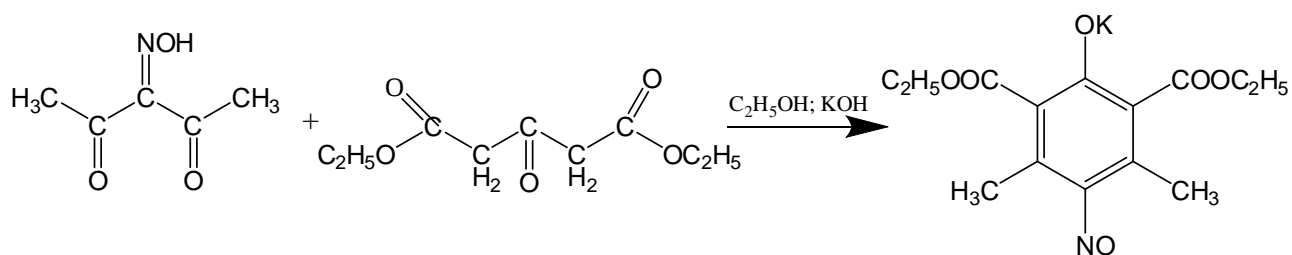


Растворили 1,3 г изонитрозоацетилацетона в 5 мл диметилового эфира β-кетоглутаровой кислоты. К ним прибавляли предварительно растворенный в 9 мл абсолютного метилового спирта гидроксид калия в количестве 0,4 г. После

прибавления спирта с едким калием смесь приобретает красно-оранжевый цвет. Затем полученный раствор помещали в холодильник и выдерживали в течение 30 минут. По прошествии установленного времени раствор менял свою окраску на зеленую. К полученному раствору прибавляли абсолютный диэтиловый эфир. Наблюдали выпадение зеленого осадка. Полученный осадок нитрозофенола отфильтровывали.

3.4.2 Синтез 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола (схема 21):

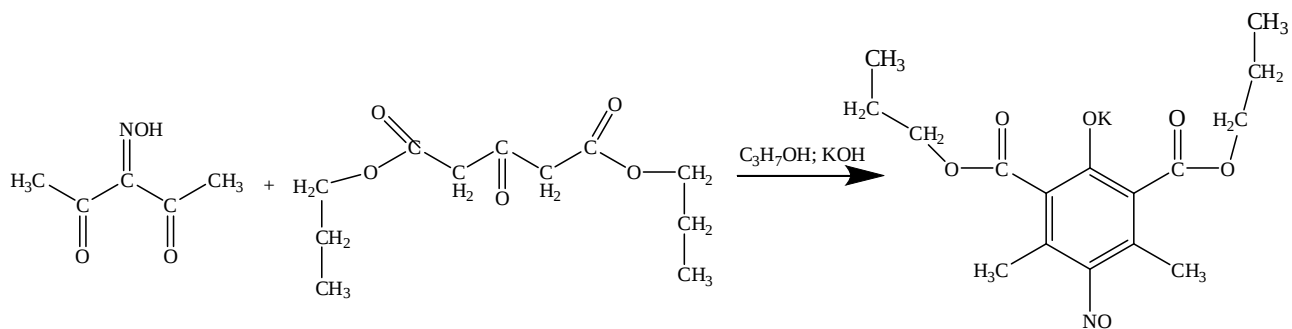
Схема 21



Растворили 1,4 г изонитрозоацетилацетона в 5.5 мл диэтилового эфира β -кетоглутаровой кислоты. К ним прибавляли предварительно растворенный в 9.5 мл абсолютного этилового спирта гидроксид калия в количестве 0,45 г. После прибавления спирта с едким калием смесь приобретает красно-оранжевый цвет. Полученный раствор помещали в холодильник и выдерживали в течение 35 минут. По прошествии установленного времени раствор менял свою окраску на зеленую. К полученному раствору прибавляли абсолютный диэтиловый эфир. Наблюдали выпадение зеленого осадка. Полученный осадок нитрозофенола отфильтровывали.

3.4.3 Получение 2,6-дипропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола (схема 22):

Схема 22

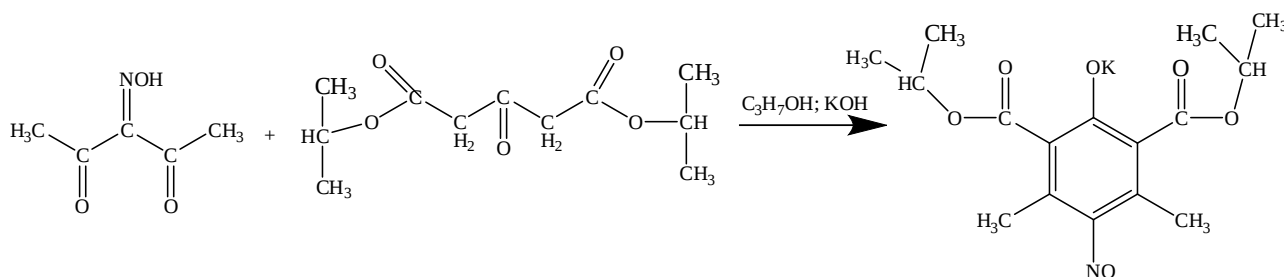


Растворили 1,45 г изонитрозоацетилацетона в 5.5 мл дипропилового эфира β -кетоглутаровой кислоты. К ним прибавляли предварительно растворенный в 10 мл абсолютного этилового спирта гидроксид калия в количестве 0,5 г. После прибавления спирта с едким калием смесь приобретает красно-оранжевый цвет. Полученный раствор помещали в холодильник и выдерживали в течение 40 минут. По прошествии установленного времени раствор менял свою окраску на

зеленую. К полученному раствору прибавляли абсолютный диэтиловый эфир. Наблюдали выпадение зеленого осадка. Полученный осадок нитрозофенола отфильтровывали.

3.4.4 Получение 2,6-диизопропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола (схема 23):

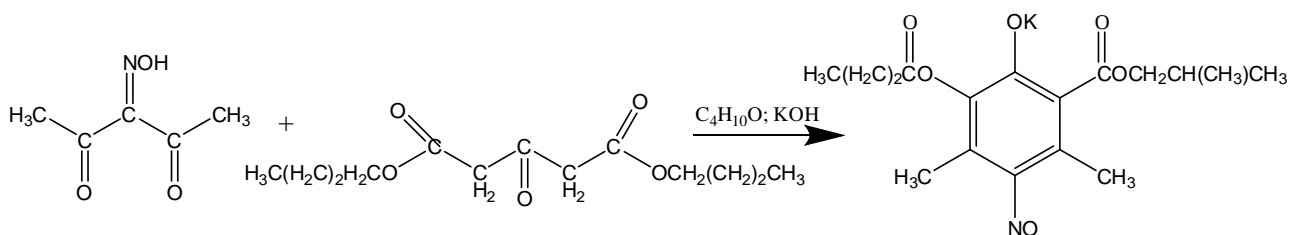
Схема 23



Растворили 1,45 г изонитрозоацетилацетона в 5,5 мл диизопропилового эфира β -кетоглутаровой кислоты. К ним прибавляли предварительно растворенный в 10 мл абсолютного этилового спирта гидроксид калия в количестве 0,5 г. После прибавления спирта с едким калием смесь приобретает красно-оранжевый цвет. Полученный раствор помещали в холодильник и выдерживали в течение 40 минут. По прошествии установленного времени раствор менял свою окраску на зеленую. К полученному раствору прибавляли абсолютный диэтиловый эфир. Наблюдали выпадение зеленого осадка. Полученный осадок нитрозофенола отфильтровывали.

3.4.5 Получение 2,6-дибутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола (схема 24):

Схема 24

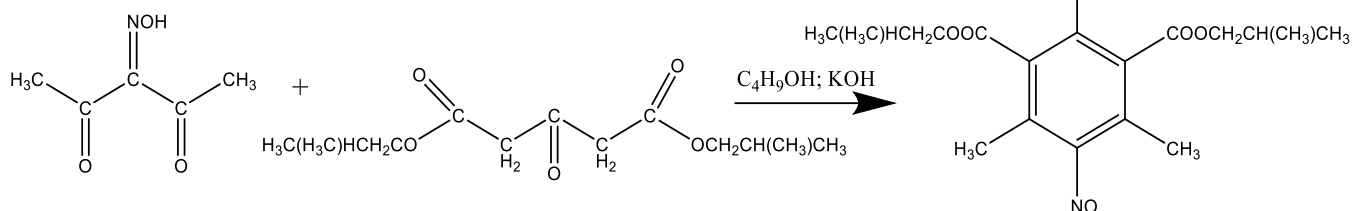


Растворили 1,5 г изонитрозоацетилацетона в 5 мл дибутилового эфира β -кетоглутаровой кислоты. К ним прибавляли предварительно растворенный в 11 мл абсолютного спирта едкий калий в количестве 0,65 г. После прибавления спирта с КОН раствор приобрел красно-оранжевую окраску. Затем помещали соединение на 45 минут в холодильник. К полученному нитрозофенолу добавляли абсолютный диэтиловый эфир. Выпадал темно - зеленый осадок, который затем отфильтровывали.

3.4.6 Получение нитрозофенола (схема 25):

2,6-диизобутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-

Схема 25

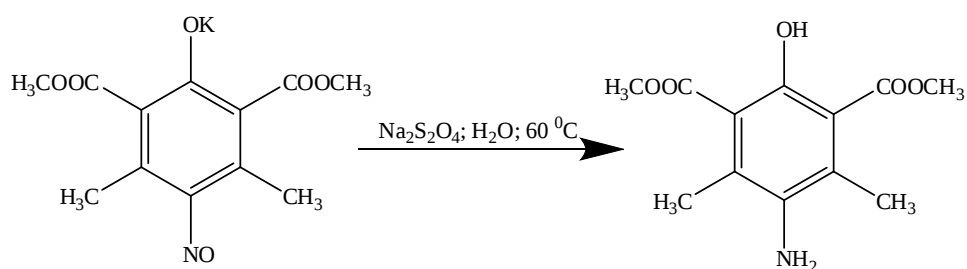


Растворяли 1,65 г изонитрозоацетилацетона в 6 мл диизобутилового эфира ацетондикарбоновой кислоты. К ним прибавляли предварительно растворенный в 13 мл абсолютного спирта КОН в количестве 0,5 г. После прибавления спирта с КОН раствор приобрел красно-оранжевый цвет. Затем помещали соединение на 45 минут в холодильник. К образовавшемуся нитрозофенолу добавляли абсолютный диэтиловый эфир. Выпадал темно - зеленый осадок, который затем отфильтровывали.

3.5 Восстановление перзамещенных *para*-нитрозофенолов

3.5.1 Получение 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола (схема 26):

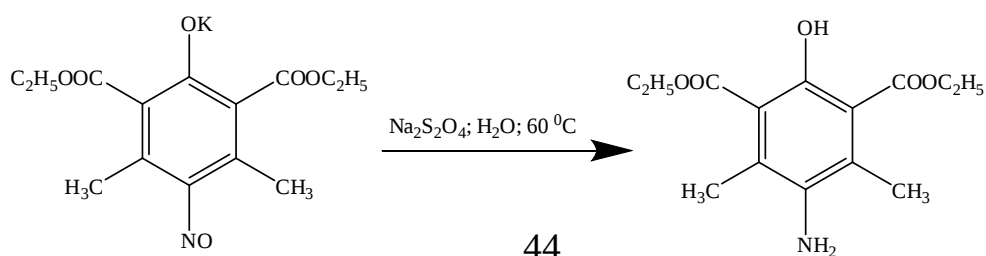
Схема 26



0,3 г 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в предварительно нагретой до 60 °С воде, после при той же температуре при постоянном перемешивании прибавляли небольшими порциями 0.4 г. дитионита натрия. Наблюдали изменение окраски раствора с темно-зеленой на ярко-желтую. Перемешивание при температуре 60 °С продолжали в течение еще 10 минут, после чего полученный раствор охлаждали и перемешивали еще в течение 20 минут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола отфильтровывали

3.5.2 Получение 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола (схема 27):

Схема 27

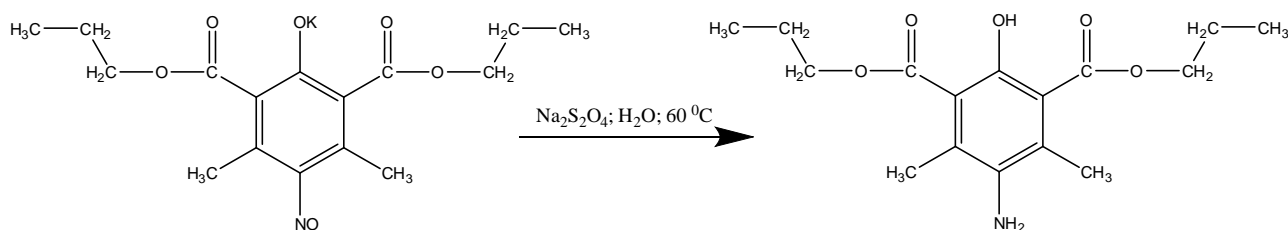


0,4 г 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в предварительно нагретой до 60 °С воде, после при той же температуре при постоянном перемешивании прибавляли небольшими порциями 0.45 г. дитионита натрия. Наблюдали изменение окраски раствора с темно-зеленой на ярко-желтую. Перемешивание при температуре 60 °С продолжали в течение еще 10 минут, после чего полученный раствор охлаждали и продолжали перемешивание еще в течение 20 минут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола отфильтровывали.

3.5.3 Получение
аминофенола (схема 28):

2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-

Схема 28

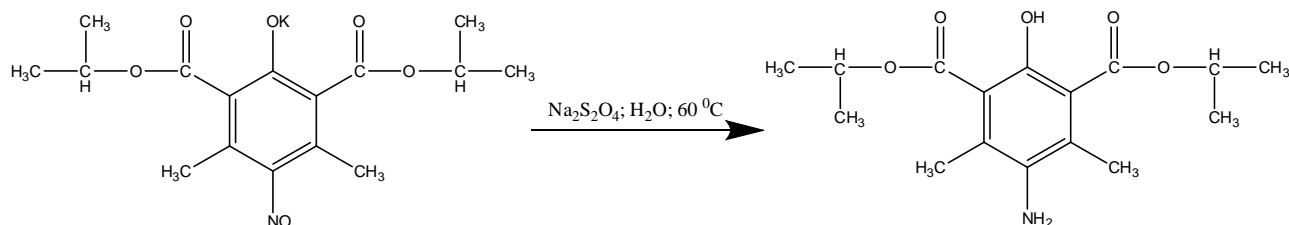


0,45 г 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в предварительно нагретой до 60 °С воде, после при той же температуре при постоянном перемешивании прибавляли небольшими порциями 0.45 г. дитионита натрия. Наблюдали изменение окраски раствора с темно-зеленой на ярко-желтую. Перемешивание при температуре 60 °С продолжали в течение еще 10 минут, после чего полученный раствор охлаждали и продолжали перемешивание еще в течение 20 минут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок 2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола отфильтровывали.

3.5.4 Получение
аминофенола (схема 29):

2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-

Схема 29

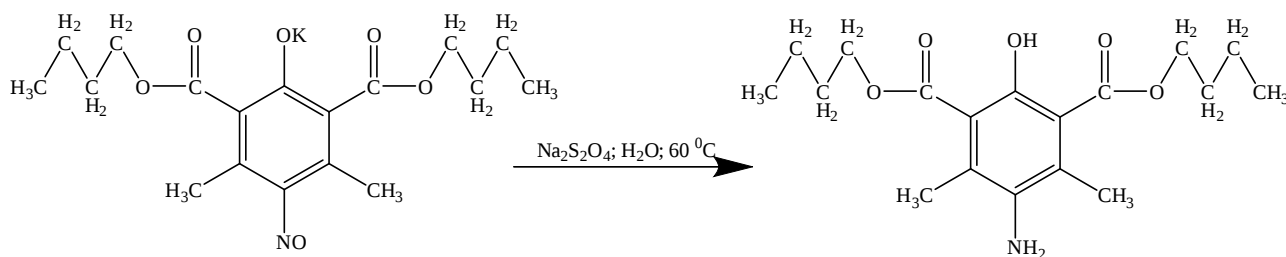


0,45 г 2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в предварительно нагретой до 60 °С воде, после при той же температуре при постоянном перемешивании прибавляли небольшими

порциями 0.45 г. дитионита натрия. Наблюдали изменение окраски раствора с темно-зеленой на ярко-желтую. Перемешивание при температуре 60 °С продолжали в течение еще 10 минут, после чего полученный раствор охлаждали и продолжали перемешивание еще в течение 20 минут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок 2,6-ди(изопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола отфильтровывали.

3.5.5 Получение 2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола (схема 30):

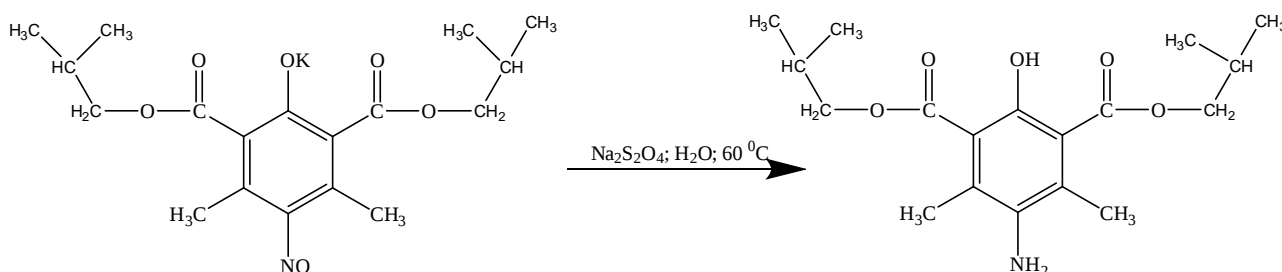
Схема 30



0.5 г. 2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в предварительно нагретой до 60 °С воде, после при той же температуре при постоянном перемешивании прибавляли небольшими порциями 0.5 г. дитионита натрия. Наблюдали изменение окраски раствора с темно-зеленой на ярко-желтую. Перемешивание при температуре 60 °С продолжали в течение еще 10 минут, после чего полученный раствор охлаждали и продолжали перемешивание еще в течение 20 минут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок 2,6-ди(бутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола отфильтровывали.

3.5.6 Получение 2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола (схема 31):

Схема 31



0.5 г. 2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в предварительно нагретой до 60 °С воде, после при той же температуре при постоянном перемешивании прибавляли небольшими порциями 0.55 г. дитионита натрия. Наблюдали изменение окраски раствора с

темно-зеленой на ярко-желтую. Перемешивание при температуре 60 °С продолжали в течение еще 10 минут, после чего полученный раствор охлаждали и продолжали перемешивание еще в течение 20 минут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок 2,6-ди(изобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенола отфильтровывали.

3.6 Определение констант диссоциации сопряженных кислот перзамещенных *пара*-аминофенолов

$K_{ВН+}$, и $pK_{ВН+}$ для перзамещенных *пара*-аминофенолов определяли спектрофотометрическим методом при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$, в цитратных буферных растворах [32].

Для этого в мерных колбах на 25 мл готовили растворы *пара*-аминофенолов с концентрациями $0,5 \times 10^{-2}$ моль/л. Затем, вещества растворяли в 75% этаноле. Для определения аналитической длины волны брали 1 мл аликвоты исходных растворов и переносили в мерные колбы на 25 мл. После доводили до метки буферными растворами с рН от 1 до 8. Концентрация конечных растворов составляла $0,5 \times 10^{-4}$ моль/л.

Аналитическую длину волны определяли для каждого аминофенола на спектрофотометре «Helios» Omega в кварцевых кюветах 1 см в интервале длин волн от 200 до 600 нм.

Затем готовили буферные растворы с различными рН из смеси 0,2 н. лимонной кислоты и 0,2 н. раствора NaOH. рН полученных растворов определяли с помощью рН-метра. Брали аликвоту из спиртовых растворов 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенолов по 1 мл. и переносили в 7 мерных колб с объемом 50 мл. Доводили до метки каждую колбу разными буферными растворами.

В полученных рабочих растворах измеряли оптическую плотность D на аналитической длине волны. Результаты вносили в таблицы 9-16. Затем проводили построение графики зависимости $\lg I$ от рН растворов для всех 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенолов. Графики представлены на рисунках 19-26. В таблицах приведены следующие данные: D_x – текущие значения оптической плотности в буферных растворах; D_k – оптическая плотность растворов вещества в кислоте; $D_{щ}$ – оптическая плотность растворов вещества в щелочи.

Таблица 9 - Анализ полученных результатов для 2,6-диэтоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенола

№	рН	D_x	$D_x - D_k$	$D_{щ} - D_x$	I	$\lg I$	$pK_{ВН+}$	$K_{ВН+}$
1	3,78	0,249	0,199	0,374	0,532	-0,27	4,05	0,0000883
2	3,92	0,298	0,248	0,325	0,763	-0,12	4,04	0,0000917
3	4,06	0,334	0,284	0,289	0,983	-0,01	4,07	0,0000856
4	4,26	0,397	0,347	0,226	1,535	0,19	4,07	0,0000844
5	4,41	0,451	0,401	0,172	2,331	0,37	4,04	0,0000907
6	4,96	0,565	0,515	0,058	8,879	0,95	4,01	0,0000974

По данным таблицы определяем: $K_{ВН+ ср.} = 0,0000900$, $pK_{ВН+ ср.} = 4,05 \pm 0,04$

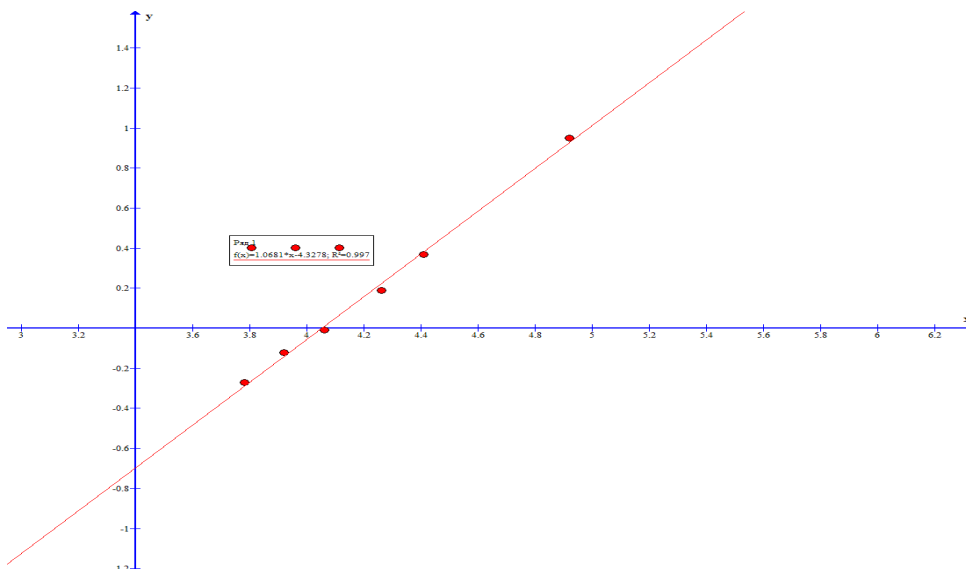


Рисунок 19 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для 2,6-диэтоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенола

Таблица 10 - Анализ полученных результатов для 2,6-пропилноксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенола

№	pH	D_x	$D_x - D_k$	$D_{щ} - D_x$	I	Lg I	$pK_{ВН+}$	$K_{ВН+}$
1	3,78	0,259	0,229	0,442	0,518	-0,29	4,07	0,0000860
2	3,92	0,299	0,269	0,402	0,669	-0,17	4,09	0,0000805
3	4,06	0,356	0,326	0,345	0,945	-0,02	4,08	0,0000823
4	4,26	0,431	0,401	0,27	1,485	0,17	4,09	0,0000816
5	4,41	0,494	0,464	0,207	2,242	0,35	4,06	0,0000872
6	4,99	0,633	0,603	0,068	8,868	0,95	4,04	0,0000907

По данным таблицы определяем: $K_{ВН+ ср.} = 0,0000850$, $pK_{ВН+ ср.} = 4,07 \pm 0,03$

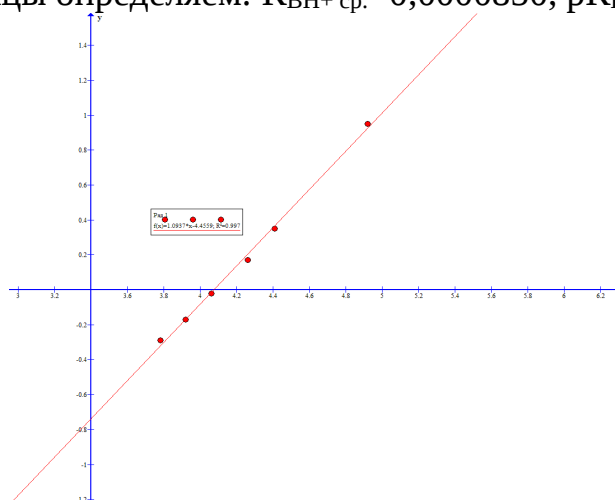


Рисунок 20 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для 2,6-пропилноксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенола

Таблица 11 - Анализ полученных результатов для 2,6-диизопропилоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенола

№	pH	D _x	D _x -D _к	D _ц -D _x	I	Lg I	pK _{ВН+}	K _{ВН+}
1	3,69	0,114	0,074	0,151	0,490	-0,31	4,00	0,000100059
2	3,92	0,141	0,101	0,124	0,815	-0,09	4,01	0,000097926
3	4,03	0,158	0,118	0,107	1,103	0,04	3,99	0,00010292
4	4,28	0,181	0,141	0,084	1,679	0,22	4,06	0,000088092
5	4,47	0,201	0,161	0,064	2,516	0,40	4,07	0,000085240
6	4,88	0,235	0,195	0,03	6,500	0,81	4,07	0,000085686

По данным таблицы определяем: $K_{ВН+ ср.} = 0,0000933208$, $pK_{ВН+ ср.} = 4,03 \pm 0,04$

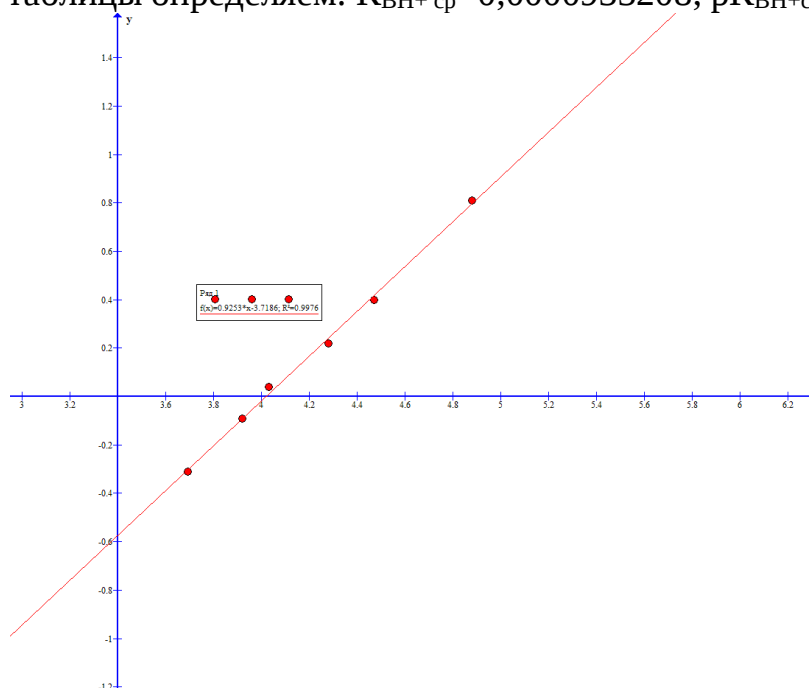


Рисунок 21 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для 2,6-диизопропилоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенола

Таблица 12 - Анализ полученных результатов для 2,6-диизобутилоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенола

№	pH	D _x	D _x -D _к	D _ц -D _x	I	Lg I	pK _{ВН+}	K _{ВН+}
1	3,69	0,353	0,252	0,509	0,495	-0,31	4,00	0,000101
2	3,92	0,456	0,355	0,406	0,874	-0,06	3,98	0,000105
3	4,03	0,501	0,4	0,361	1,108	0,04	3,99	0,000103
4	4,28	0,587	0,486	0,275	1,767	0,25	4,03	0,0000927
5	4,47	0,668	0,567	0,194	2,923	0,47	4,00	0,0000990
6	4,88	0,771	0,67	0,091	7,363	0,87	4,01	0,0000971

По данным таблицы определяем: $K_{ВН+ ср.} = 0,0000997$, $pK_{ВН+ ср.} = 4,00 \pm 0,03$

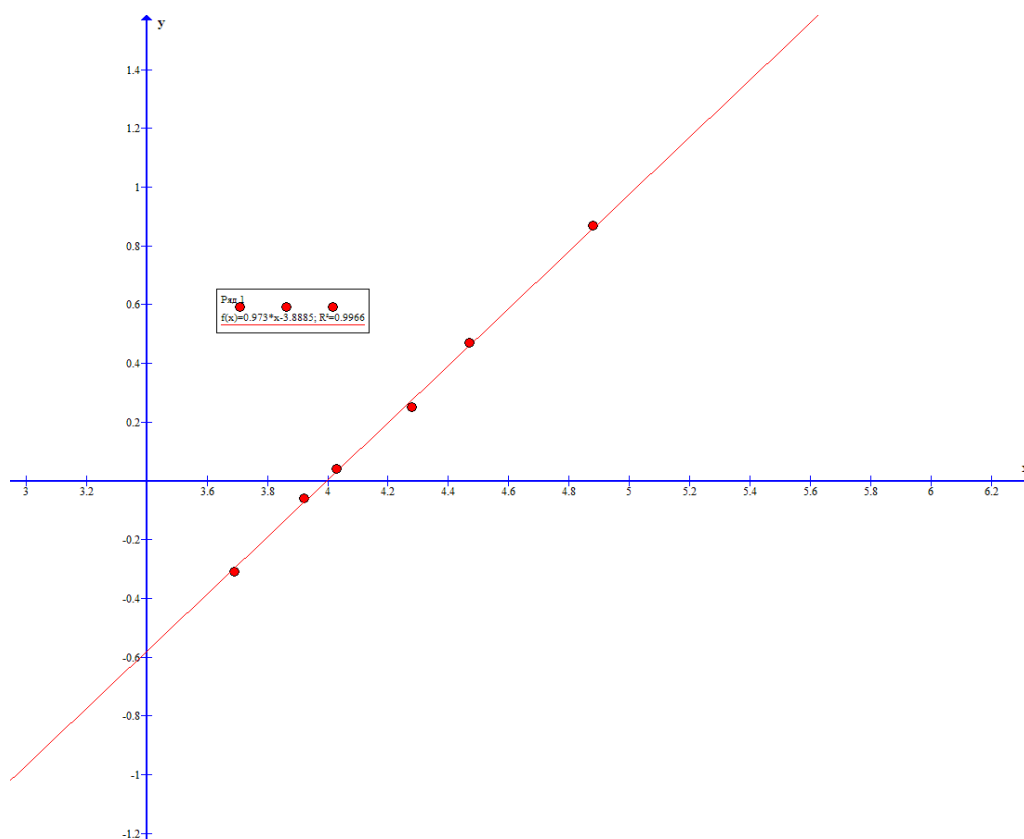


Рисунок 22 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для 2,6-диизобутилоксикарбонил-3,5диметил-4-аминофенола

3.6.1 Определение констант кислотности 2,5-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов

Значения рКа определяли с помощью спектрофотометрического метода при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Для этого готовили фосфатные буферные растворы [32]. Оптическую плотность D определяли на спектрофотометре «Helios» Omega в кварцевых кюветах 1 см в интервале длин волн от 200 до 500 нм.

Для этого готовили исходные спиртовые растворы в мерных колбах на 25 мл. с концентрацией $0,5 \times 10^{-4}$ моль/л. Из растворов брали аликвоту в 1 мл и затем переносили в мерные колбы на 25 мл. После доводили до метки буферными растворами с рН от 7 до 12. Полученные растворы измеряли на спектрофотометре. В результате получали график зависимости D от λ .

Затем готовили фосфатные буферы, в которых проводили определение рКа. По результатам измерений были проведены расчеты ионизационного отношения (таблицы n-m), а также построены графики зависимости lg I от рН растворов (рисунок 23-26).

Таблица 13 - Анализ полученных результатов на аналитической длине волны для диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	рН	D_x	$D_x - D_k$	$D_{\text{ц}} - D_x$	I	Lg I	рКа	Ka
1	8,49	0,203	0,06	0,234	0,256	-0,59	9,08	$8,29727 \times 10^{10}$
2	8,71	0,241	0,098	0,196	0,500	-0,30	9,01	$9,74922 \times 10^{10}$

№	pH	D _x	D _x -D _к	D _ц -D _x	I	Lg I	pKa	Ka
3	8,95	0,269	0,126	0,168	0,750	-0,12	9,07	8,41514x10 ¹⁰
4	9,08	0,288	0,145	0,149	0,973	-0,01	9,09	8,09435x10 ¹⁰
5	9,22	0,32	0,177	0,117	1,513	0,18	9,04	9,11565x10 ¹⁰
6	9,43	0,358	0,215	0,079	2,722	0,43	9,00	1,01114x10 ¹⁰

По данным таблицы определяем: pKa_{ср}=9,05±0,04, Ka_{ср} = 8,96384 x10¹⁰

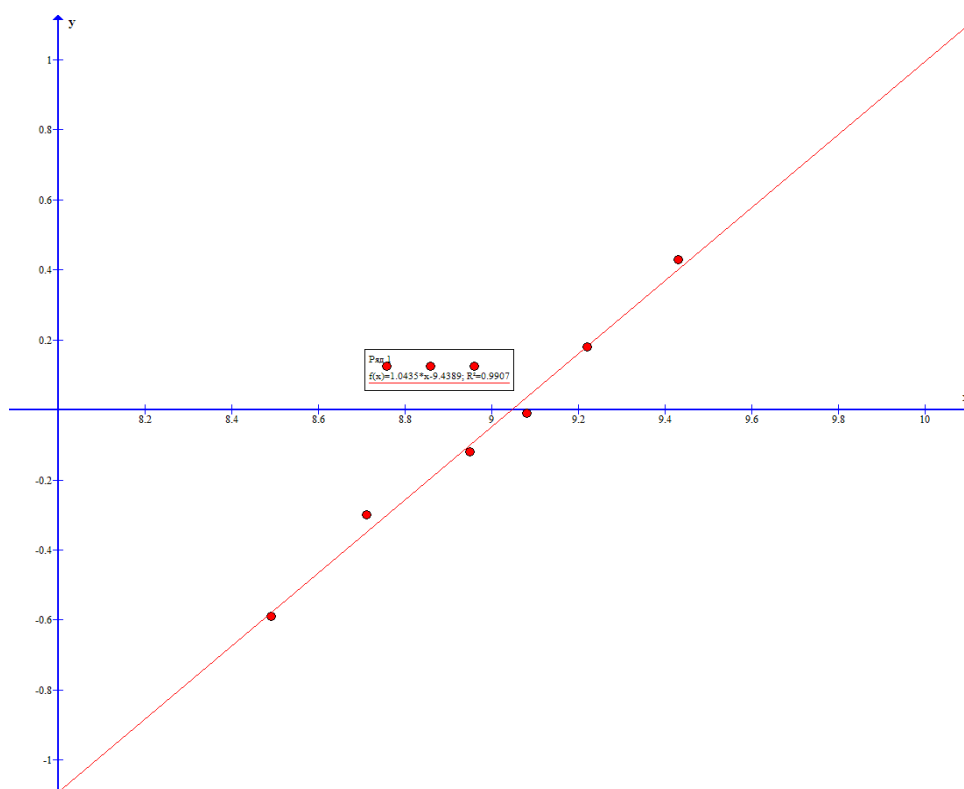


Рисунок 23 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Таблица 14 - Анализ полученных результатов на аналитической длине волны для дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	pH	D _x	D _x -D _к	D _ц -D _x	I	Lg I	pKa	Ka
1	8,49	0,389	0,121	0,465	0,260	-0,58	9,07	8,42x10 ¹⁰
2	8,71	0,441	0,173	0,413	0,419	-0,38	9,09	8,17x10 ¹⁰
3	8,95	0,519	0,251	0,335	0,749	-0,13	9,08	8,41x10 ¹⁰
4	9,08	0,548	0,28	0,306	0,915	-0,04	9,12	7,61x10 ¹⁰
5	9,22	0,598	0,33	0,256	1,289	0,11	9,11	7,77x10 ¹⁰
6	9,43	0,668	0,4	0,186	2,151	0,33	9,10	7,99x10 ¹⁰

По данным таблицы определяем: pKa_{ср}=9,09±0,03; Ka_{ср} = 8,06 x10¹⁰

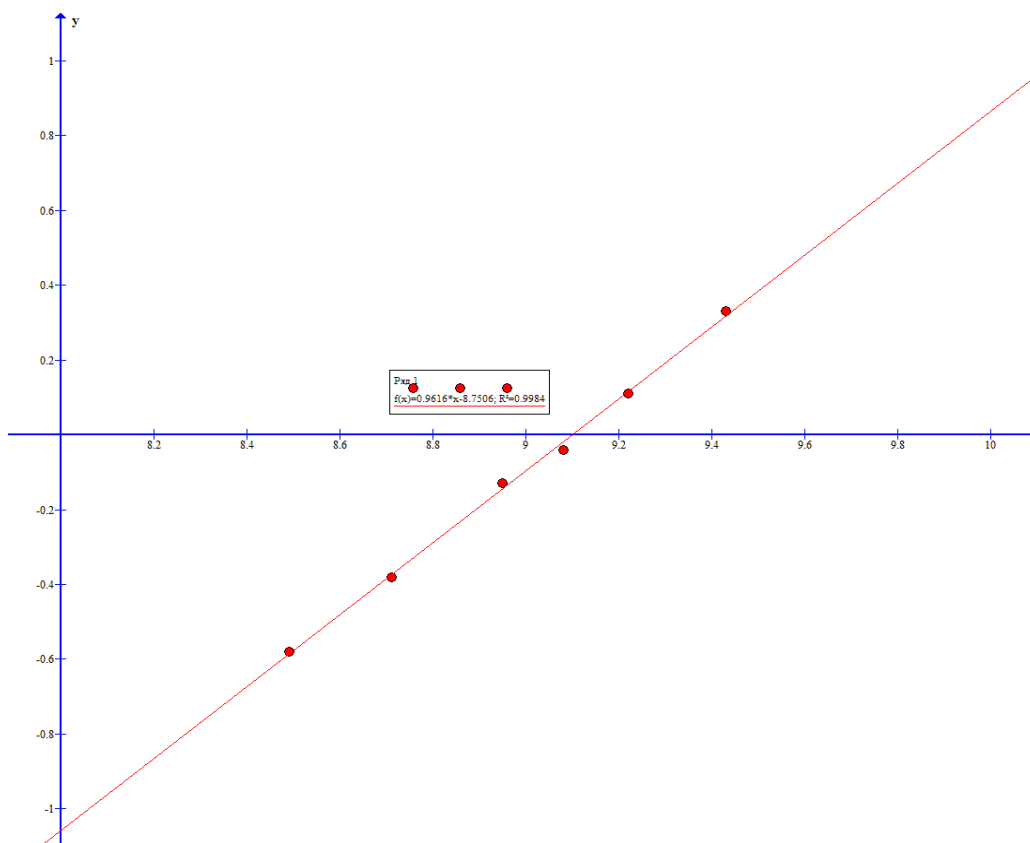


Рисунок 24 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Таблица 15 - Результаты и расчетов на аналитической длине волны для диизопропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	pH	D_x	$D_x - D_K$	$D_{ц} - D_x$	I	Lg I	pKa	Ka
1	8,49	0,176	0,04	0,136	0,294	-0,53	9,02	$9,51746 \times 10^{10}$
2	8,71	0,190	0,054	0,122	0,443	-0,35	9,06	$8,63046 \times 10^{10}$
3	8,95	0,211	0,075	0,101	0,743	-0,13	9,08	$8,33182 \times 10^{10}$
4	9,08	0,223	0,087	0,089	0,978	-0,01	9,09	$8,13072 \times 10^{10}$
5	9,22	0,239	0,103	0,073	1,411	0,15	9,07	$8,50187 \times 10^{10}$
6	9,43	0,262	0,126	0,05	2,520	0,40	9,03	$9,36269 \times 10^{10}$

По данным таблицы определяем: $pK_{a,ср.} = 9,06 \pm 0,04$; $K_{a,ср.} = 8,74584 \times 10^{10}$

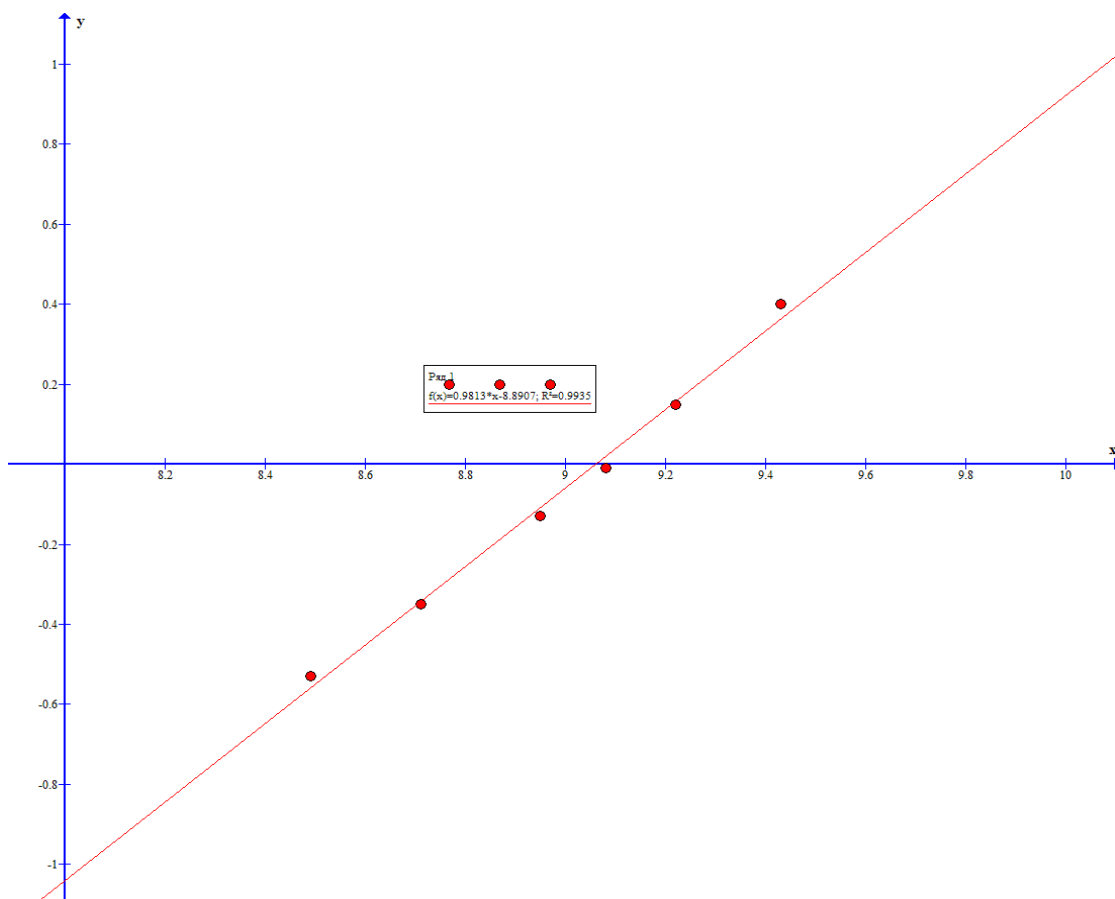


Рисунок 25 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для диизопропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Таблица 16 - Результаты и расчетов на аналитической длине волны диизобутил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	рН	D_x	$D_x - D_k$	$D_{ц} - D_x$	J	Lg J	рKa	Ka
1	8,49	0,311	0,102	0,35	0,291	-0,54	9,03	$9,43 \times 10^{10}$
2	8,71	0,358	0,149	0,303	0,492	-0,31	9,02	$9,59 \times 10^{10}$
3	8,95	0,42	0,211	0,241	0,876	-0,06	9,01	$9,82 \times 10^{10}$
4	9,08	0,442	0,233	0,219	1,064	0,03	9,05	$8,85 \times 10^{10}$
5	9,22	0,483	0,274	0,178	1,539	0,19	9,03	$9,28 \times 10^{10}$
6	9,43	0,523	0,314	0,138	2,275	0,36	9,07	$8,45 \times 10^{10}$

По данным таблицы определяем: $pK_{a_{cp}} = 9,03 \pm 0,04$; $K_{a_{cp}} = 9,24 \times 10^{10}$

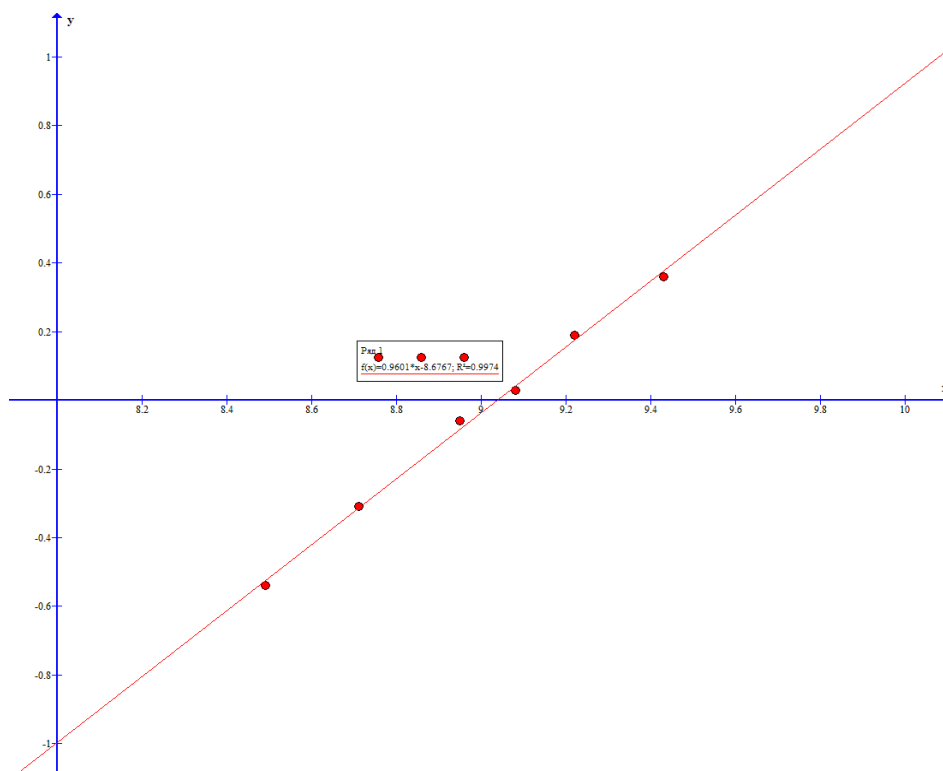


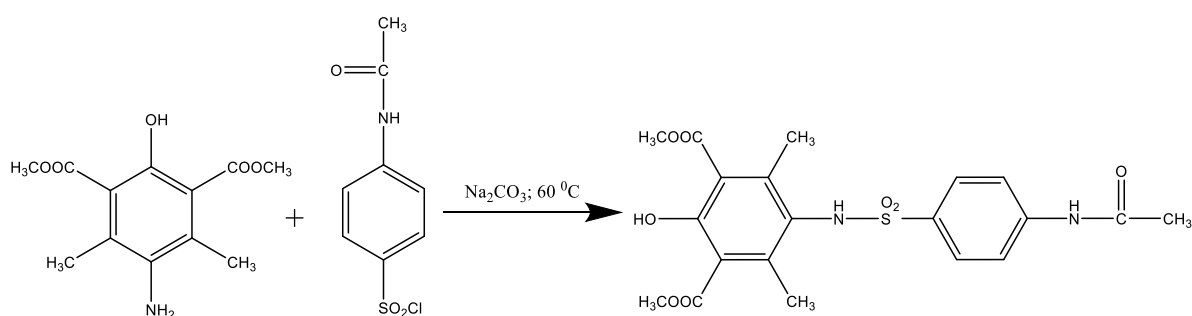
Рисунок 26 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для диизобутил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

3.7 Сульфамидирование перзамещенных аминофенолов

3.7.1 Сульфамидирование аминофенола (схема 32):

2,6-диметилноксикарбонил-3,5-диметил-4-

Схема 32



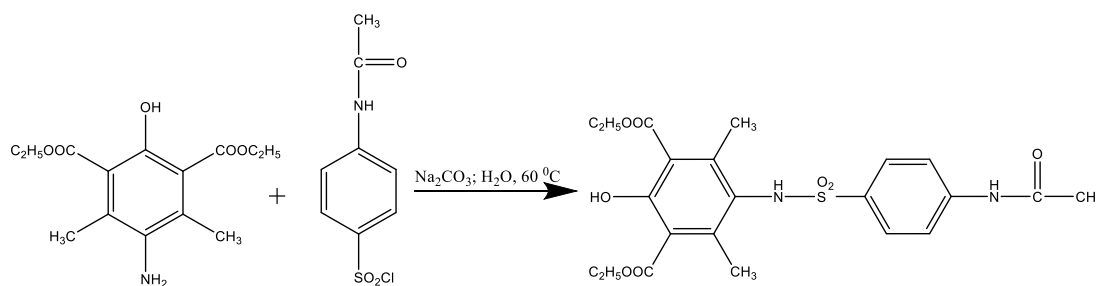
В колбу, снабженную магнитной мешалкой, загружали 0,3 г. 2,6-диметилноксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола и 10 мл воды. Смесь размешивали и нагревали до 60 °С. В течение 1 часа попеременно небольшими порциями прибавляли по 0,3 г *n*-ацетиламинобензолсульфохлорида и по 0,05 г. соды, следя за тем, чтобы реакция среды оставалась нейтральной. Затем смесь размешивали в течение еще двух часов. По окончании процесса раствор

охлаждали до комнатной температуры. После, при перемешивании, прибавляли концентрированную соляную кислоту до кислой реакции по Конго. Реакцию проводили в течение 30 минут, затем полученный осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной реакции, перекристаллизовывали из водного спирта. Тонкослойная хроматограмма в элюенте толуол-этилацетат (1:1) показала индивидуальность продукта.

3.7.2 Сульфамидирование
аминофенола (схема 33):

2,6-диэтилоксикарбонил-3,5-диметил-4-

Схема 33

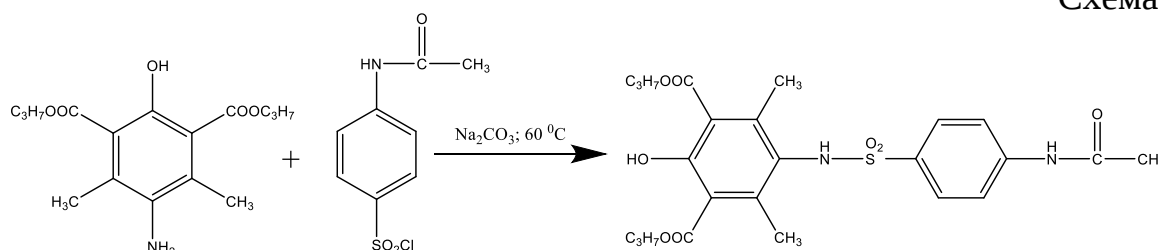


2,6-Диэтилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенол в количестве 0.2 г растворяли в воде. Включали нагрев до 60 °С и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 0.059 г соды и 0.2 г *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида, следя по индикаторной бумаге, чтобы реакция среды оставалась нейтральной. После прибавления всего количества соды и *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида. Реакция проводилась еще в течение 30 минут. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Для очистки от исходного аминофенола к осадку прибавляли концентрированную соляную кислоту до кислой реакции по Конго и перемешивали в течение еще 30 минут при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили. ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (3:1) показала индивидуальность продукта.

3.7.3 Сульфамидирование
аминофенола (схема 34):

2,6-дипропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-

Схема 34

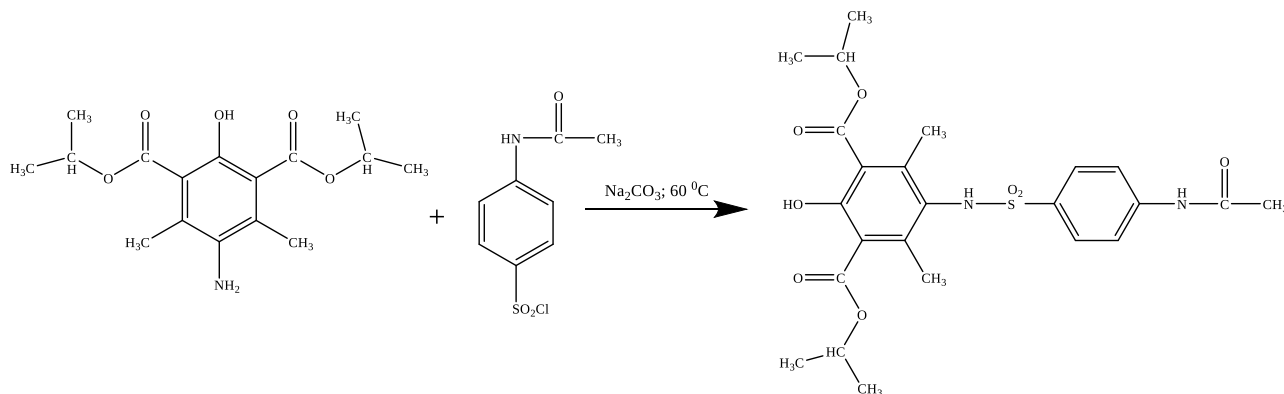


2,6-Дипропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенол в количестве 0.1 г растворяли в воде. Включали нагрев до 60 °С и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 0.024 г соды и 0.08 г *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида, следя по индикаторной бумаге, чтобы среда была нейтральной. После прибавления всего количества соды и

n-толуолсульфохлорида перемешивание ведут еще два часа после, дав веществу остыть, при перемешивании прибавляли HCl для растворения непрореагировавших веществ. Образовавшийся продукт фильтровали, промывали водой до нейтральной среды, затем сушили.

3.7.4 Сульфамидирование 2,6-диизопропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола (схема 35):

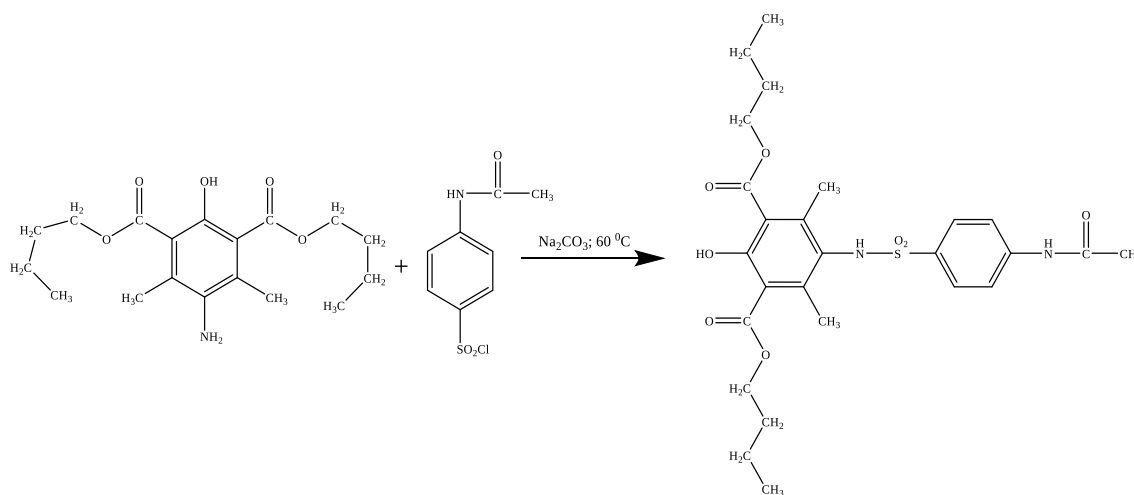
Схема 35



2,6-Дипропилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенол в количестве 0.15 г растворяли в воде. Включали нагрев до 60 °С и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 0.025 г соды и 0.085 г *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида, следя по индикаторной бумаге, чтобы среда была нейтральной. После прибавления всего количества соды и *n*-толуолсульфохлорида перемешивание ведут еще два часа после, дав веществу остыть, при перемешивании прибавляли HCl для растворения непрореагировавших веществ. Образовавшийся продукт фильтровали, промывали водой до нейтральной среды, затем сушили.

3.7.5 Сульфамидирование 2,6-дибутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола (схема 36):

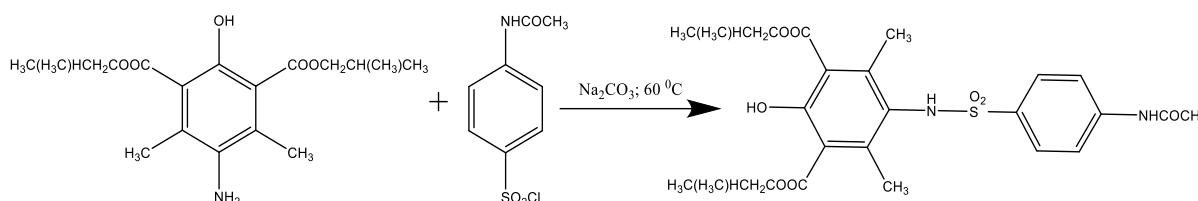
Схема 36



2,6-дибутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенол в количестве 0.2 г растворяли в воде. Включали нагрев до 60 °С и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 0.03 г соды и 0.09 г *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида, следя по индикаторной бумаге, чтобы среда была нейтральной. После прибавления всего количества соды и *n*-толуолсульфохлаорида перемешивание ведут еще два часа после, дав веществу остыть, при перемешивании прибавляли HCl для растворения непрореагировавших веществ. Образовавшийся продукт фильтровали, промывали водой до нейтральной среды, затем сушили.

3.7.6 Сульфамидирование 2,6-диизобутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола (схема 37):

Схема 37



2,6-Диизобутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола в количестве 0.15 г растворяли в воде. Включали нагрев до 60 °С и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 0.025 г соды и 0.055 г *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида, следя за тем, чтобы среда была нейтральной. После прибавления всего количества соды и *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида перемешивание вели еще два часа при той же температуре. Затем, дав веществу остыть, при перемешивании прибавляли HCl для растворения непрореагировавших веществ. Образовавшийся продукт фильтровали, промывали водой до нейтральной среды, затем сушили.

3.8 Изучение бактериостатической активности на бактериальных тест-культурах

Исследование биологической активности проводили на кафедре микробиологии имени доц. Б.М. Зельмановича Красноярского медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Яснецкого при помощи метода серийных разведений.

В качестве примера был взят 2,6-диэтоксикарбонил-3,5диметил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол.

Для определения антибактериальной активности полученного соединения использовали тест-культуры микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* 211 (клинический штамм устойчивый к антибиотикам), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, метициллинрезистентный штамм *S. aureus* (MRSA).

Из 2,6-диэтоксикарбонил-3,5диметил-4-N-(ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенола готовили двукратные разведения в объеме 1 мл на дистиллированной воде и вносили во все пробирки по 0,1 мл взвеси испытуемых

тест-культур, приготовленных из 18-часовых агаровых культур по стандарту мутности 0,5 МакФарланда.

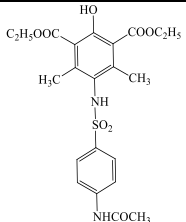
Исходная концентрация изучаемого соединений составила $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Контролем служила пробирка, не содержащая соединения. Пробирки инкубировали при 37 С°.

Для выявления бактерицидного действия сульфаниламидного производного из пробирки, производили высев в сектора в чашки с мясопептонным агаром. Результат оценивали по наличию роста культур на питательной среде.

В ходе исследования было установлено, что 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол подавляет рост *S. aureus* ATCC 25923, MRSA и *E. coli* 211 при концентрациях от $1,25 \cdot 10^{-4}$ моль/л до $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Это соединение также эффективно против *E. coli* ATCC 25922 при концентрации $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Результат исследования представлен в таблице 17.

Таблица 17 - Выявление антимикробной активности синтезированных сульфаниламидов

Соединение	Концентрация моль/л	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> 211
	$2,5 \cdot 10^{-4}$	+++	++	++++	+++
	$1,25 \cdot 10^{-4}$	++	+++	-	+++

Визуальная оценка интенсивности роста проводилась по следующим критериям: «++++» - бактерицидный эффект, «+++» или «++» - бактериостатический эффект, «-» - отсутствие эффекта.

Таким образом, впервые полученный ранее неизвестный 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол проявляет бактерицидное и бактериостатическое действие.

4 ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИР

4.1 Общие положения

4.1.1 Классификация НИР

Научно-исследовательские работы (НИР), являются часть исследований, проводимых на кафедре. Они имеют ряд классификаций:

1. Фундаментальные - выполняются с целью изучения и систематизации явлений, при этом не учитывается их практическое применение;
2. Поисковые – выполняются с целью установления путей использования фундаментальных исследований;
3. Прикладные – выполняются с целью решения конкретных задач, возникающих при проведении инновационных исследований.

4.1.2 Экономические аспекты исследовательской части дипломной работы

Развитие технологий позволяет проводить работы различными путями, используя множество вариантов проведения опытов. В том числе это касается планирования эксперимента. Помимо этого, следует учитывать выбор аппаратуры, порядок обработки данных и многое другое. Также при выборе учитываются другие параметры, такие как себестоимость работ, трудоемкость и.т.д. [33].

Поскольку химическая отрасль является ресурсоемкой, материальные затраты в которой достигают 50 процентов, необходимо правильно и рационально использовать имеющиеся ресурсы. Помимо этого, следует учитывать их влияние на окружающую среду и организм человека [33].

4.1.3 Организация исследований

Основным выполнением любой работы является этап планирования. Именно благодаря ей обеспечивается оценка продолжительности исследовательской работы. За время выполнения НИР студентами выполняется большой объем работ, охватывающий различные этапы. Наглядным представлением является сетевой график, представленный в таблице 18.

Таблица 18 - Сетевой график выполнения НИР

Этапы и содержание	Исполнитель	Продолжительность этапа, недели																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Этап 1 Составление задания	Руководитель																		

Продолжение таблицы 18

Этапы и содержание	Исполнитель	Продолжительность этапа, недели																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Этап 2 Работа с литературой	Дипломник																		
Этап 3 Проведение опытов	Дипломник																		
Этап 4 Обработка результатов	Дипломник																		
Этап 5 Написание раздела дипломной работы	Дипломник																		

4.2 Расчёт затрат на выполнение НИР

4.2.1 Классификация затрат в калькуляции себестоимости

Расчет себестоимости ведут с учетом группировки затрат при проведении НИР. При этом затраты можно классифицировать следующим образом:

- 1 Материальные затраты, которые в свою очередь, состоят из затрат: «Сырьё и основные материалы», «Вспомогательные материалы»;
- 2 Энергетические затраты;
- 3 Затраты на оплату труда;
- 4 Амортизация основных фондов
- 5 лаборатории, амортизация оборудования);
- 6 Прочие затраты (Накладные расходы) - затраты, которые не могут быть отнесены ни к одному из перечисленных элементов: затраты на охрану труда и технику безопасности, услуги связи, канцелярские расходы, уборка и охрана помещений и т.д.

4.2.2 Расчет затрат на сырье и вспомогательные материалы

Материальные ресурсы – есть совокупность предметов труда, которые необходимы для осуществления процессов производства. В их число входят все виды материалов, полуфабрикаты, покупные комплектующие [34].

В случае, если промышленное производство недостаточно обеспечено всем необходимым снабжением, это может привести к снижению эффективности производства или к полной его парализации.

Затраты ресурсов на проведение НИР представлены в таблице 19

Таблица 19 – Затраты на основные и вспомогательные ресурсы

Наименование	Единица измерения	Затраты на один опыт	Цена, руб.	Итого, руб.
1. Сырьё и основные материалы				
1.1 HCl	л	150 мл	300	45
1.2 Na ₂ CO ₃	кг	93 г	28	2,6
1.3 Метиловый спирт	л	250 мл	45	11,25
1.4 Этиловый спирт	л	160 мл	16	2,56
1.5 Пропиловый спирт	л	180	175	31,50
1.6 Изопропиловый спирт	л	180 мл	539	97,02
1.7 Бутиловый спирт	л	320 мл	105	33,60
1.8 Изобутиловый спирт	л	180 мл	110	19,80
1.9 Калия гидроксид	кг	300 г	300	90
1.10 Дитионит натрия	кг	180 г	644	115,92
1.10 Диэтиловый эфир	л	810 мл	800	648
1.11 Нитрит натрия	кг	100 г	61	6,1
1.12 Дымящая серная кислота	л	190	300	57
1.13 Лимонная кислота	кг	130	70,38	9,15
1.14 Этилацетат	л	140	99	13,86
1.15 Толуол	л	150	70	10,50
Итого				1193,86
2. Вспомогательные материалы				
Наименование	Цена за един., руб.	Кол-во, шт.	Стоимость руб.	
2.1 Ртутный термометр	1593	2	3186,00	
2.2 Воронка Бюхнера	411	1	411,00	
2.3 Колба Бунзена	912	1	912,00	
2.4 Фильтр Шотта	1300	3	3900,00	
2.5 Коническая воронка	22,47	3	67,41	
2.6 Мерный цилиндр на 50 мл.	1101,19	1	1101,19	
2.7 Мерный цилиндр на 10 мл.	974,53	2	1949,06	
2.8 Стакан химический на 1000мл.	109	2	218,00	

Наименование	Цена за един., руб.	Кол-во, шт.	Стоимость руб.
2.9 Стакан химический на 250 мл.	44	3	132,00
2.10 Стакан химический на 100 мл.	21	4	48,00
2.11 Колба плоскодонная на 500 мл.	270	2	540,00
2.12 Колба плоскодонная на 250 мл.	190	4	760,00
2.13 Колба плоскодонная на 100	450	2	900
2.14 Колба плоскодонная на 50 мл	237,16	2	474,32
2.15 Колба круглодонная на 1000 мл	444,07	1	444,07
2.16 Колба круглодонная на 500 мл	331,53	2	663,06
2.18 Выпарная чашка	285	5	1425,00
2.19 Штатив	2200	1	2200,00
2.20 Лапки с 2 пальцами	400	4	1600,00
2.21 Лапки с 4 пальцами	380	3	1140
2.22 Зажим крепление для штатива	150	8	1200
2.23 Кольцо для штатива	200	1	200
2.24 Фарфоровая ступка и пестик	542	1	542
2.25 Аллонж	236	4	944,00
2.26 Холодильник прямой	900	1	900,00
2.27 Холодильник обратный	1100	1	1100
2.28 Пробирка	4.50	15	67,50
2.29 Пипетка Пастера	5.50	1	5.50
Фильтровальная бумага	20	40	800
Индикатор универсальный химический	10	50	500
Итого			28330,11
Итого по всем вспомогательным и основным материалам			29523,97

По таблице 19 определяем затраты на сырье и вспомогательные материалы. На проведение одного опыта затрачивается 29523,97. Для проведения 5 опытов потрачено 147619,85 руб.

4.2.2 Расчет энергетических ресурсов

С учетом анализа потребления ресурсов был проведен расчет затрат на энергетические ресурсы.

Энергетические ресурсы – все доступные в наличии источники различных видов энергии. Их рациональное использование имеет большое экономическое значение [34-36].

В зависимости от особенностей производства рассчитывают расходы электроэнергии.

Результаты оценки представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Потребление электроэнергии

Наименование оборудования	Мощность, кВт	Время работы в день	Число рабочих дней	Потребление, кВт*ч
1	2	3	4	5
Электронные весы	0,02	0,8	14	0,224
Электрическая плита	1,00	8	10	80
Шкаф вытяжной	5,00	12	14	840
Электрическая перемешивающее устройство	0,60	8	8	38.4
Магнитное перемешивающее устройство	1,00	8	11	88
Итого				1046,624

Расчет стоимости затрат электроэнергии, затрат на водоснабжение за период выполнения НИР приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Расчет затрат по статье «Энергетические ресурсы»

Виды затрат	Единица измерения	Количество	Цена за единицу измерения, руб.	Стоимость, руб
Электроэнергия	кВт*ч	1046,624	2,77	2899,15
Холодное водоснабжение	м ³	15	11,00	165
Горячее водоснабжение	м ³	4	21,00	84
Сток	м ³	10	6,89	68,9
Сумма				3217,05

Таким образом, расходы на энергоснабжение и водоснабжение согласно таблице 7 составляют 3217,05 руб.

4.2.3 Расчет затрат на оплату труда

Оплата труда – это вознаграждение за труд, которое зависит от квалификации, сложности, количества и качества условия выполняемой работы [37].

Фонд заработной платы – это совокупность средств, которые предприятие начислило трудящимся в качестве оплаты труда. При этом учитываются все параметры: Основное и сверхурочное время работы, неявка на службу, командировки, особые выплаты за жилье и т.д [37].

Номинальная оплата – заранее определенная трудовым договором сумма средств, выплачиваемая работнику. Она рассчитывается в результате учета всех налогов и прочих выплат.

Ее расчет ведут на базе должностных окладов, наличие у человека научных степеней и за отработанное по факту время.

Затраты на оплату труда для каждой категории работников рассчитываются по формуле (1):

$$З = \frac{О \times Ч}{25 \times 6} = \text{руб, где} \quad (1)$$

О - месячный оклад работника (со всеми начислениями), руб.;

Ч – нормативное время работы, часы.

Оплата труда рабочего времени исполнителя составит:

$$З = \frac{7160 \times 600}{25 \times 6} = 28640 \text{руб.}$$

Оплата рабочего времени руководителя составит:

$$З = \frac{32990 \times 20}{25 \times 6} = 4398,66 \text{руб.}$$

Оплата рабочего времени рецензента составит:

$$З = \frac{32990 \times 2}{25 \times 6} = 439,86 \text{руб.}$$

Расходы на социальные отчисления составляют 30% от общей суммы:

Расчет трудовых затрат на проведение исследований представлен в таблице 21.

$$\text{Соц.отчисления} = 33478,52 * 0,3 = 10043,56 \text{руб.}$$

Таблица 22 – Расчет затрат на оплату труда

Должность	Оклад, рубли	Средне-дневная зарплата, рубли	Средне-часовая зарплата, руб.	Отработанное время, часы	Сумма, руб.
Руководитель	32990	1374,58	229,09	20	4398,66
Исполнитель	7160,00	298,3	49,7	600	28640
Рецензент	32990	1374,58	229,09	2	439,86
Итого					33478,52
ЕСН (30% от Итого)					10043,56
Всего					43522,08

4.2.4 Расчет амортизации основных фондов

Основные фонды– это стоимость средств труда, которые многократно участвуют в производстве, сохраняют свою натуральную форму, а свою стоимость переносятся на производимую продукцию частями в виде амортизации.

Она начисляется ежемесячно, объем ее зависит от нормы амортизации. Для только что введенных в эксплуатацию, начисление амортизационных выплат начинается с первого числа следующего месяца.

Норма амортизации – величина, обратная сроку полезного использования основных средств. Для каждого объекта ее величина индивидуальна.

Отчисления осуществляются всеми организациями. Они не зависят от специализации или рода деятельности [38].

Здания и оборудования используются не весь года, а лишь в определенный период времени. Срок использования учитывают при расчете суммы амортизации.

Расчет амортизации проводим по формуле (2):

$$A = \frac{\Phi \times H \times T}{12 \times 100} \quad (2)$$

Где А- сумма амортизации, руб.;

Φ – стоимость основных фондов, руб.;

Н – норма амортизации, %;

Т – продолжительность работ, мес.

Норму амортизации для химического оборудования, применяемого в научных исследованиях, приняли равной 15 %; норму амортизации здания – 3 %. Стоимость аренды лаборатории принимаем в размере 900 руб. за 1 м³.

Расчет объема лаборатории проводим по формуле 3:

$$V = a \times b \times c, \quad (3)$$

где V- объем лаборатории, м³;

a- длина комнаты, м;

b- ширина комнаты, м;

c- высота комнаты, м.

Отсюда объем лаборатории согласно формуле 3 равен:

$$V = 15 \times 6 \times 3 = 270,00 \text{ м}^3$$

Стоимость лаборатории:

$$\Phi = 900 \times 270 = 243000 \text{руб.}$$

Сумма амортизации лаборатории согласно формуле 1:

$$A = \frac{243000 \times 2 \times 3}{12 \times 100} = 1215 \text{руб.}$$

Таблица 23 - Расчет стоимости оборудования

№	Виды оборудования и мебели	Цена за един., руб.	Кол-во, шт.	Стоимость, руб.
1	2	3	4	5
1	Вытяжной шкаф	41130	1	41130,00
2	Сушильный шкаф	79000	1	79000,00
3	Весы электричества	17497	1	17497,00
4	Электрическая плитка	15600	1	15600,00
5	Магнитное перемешивающее устройство	110	2	220
6	Насос вакуумный	5120	1	5120,00
7	Мешалка электрическая	18296	2	36592,00
8	Стол лабораторный	13650	1	13650,00
9	Стул	5840	3	17520,00
	Итого			226329

Затраты на оборудование и мебель, согласно данным таблицы 9 составляют 226329 руб.

Итого, амортизация оборудования равна:

$$A = \frac{226329 \times 15 \times 1}{12 \times 100} = 2829,11 \text{руб.}$$

Результаты суммирования амортизационных отчислений представим в виде таблицы 25:

Таблица 24 - Расчет амортизационных отчислений

Виды средств труда	Стоимость, руб.	Срок использования, мес.	Амортизационная норма, %	Сумма отчислений, руб.
Оборудование	226329	1	15,00	2829,11
Лаборатория	243000	2	3	1215
Сумма				4044,11

Сумма отчислений на амортизацию, согласно таблице 11 составляют 4044,11 руб.

4.2.5 Расчет затрат по статье «Прочие расходы» («Накладные расходы»)

Вспомогательные материалы - это материалы, которые сопутствуют процессу производства, но которые не влияют на стоимость готовой продукции. Как правило, они обеспечивают протекание непрерывного технологического процесса производства [38].

Результаты расчета вспомогательных материалов приведены в таблице 26.

Таблица 25 - Затраты на охрану труда и технику безопасности

Вид вспомогательного материала	Цена за единицу, руб.	Количество, шт.	Стоимость, руб.	Сумма затрат, руб.
Огнетушитель ОУ-5	2894	1	2894	2894
Халат	963,90	1	963,90	963,90
Очки защитные	1467	1	1467	1467
Латексные перчатки	90	4	360	360
Сумма				5684,90

Расходы охрану труда, согласно таблице 25 составляют 5684,90 руб.

Расходы на прочие накладные расходы можно принять в размере 80-100% от затрат на оплату труда

$$\text{Накладные расходы} = 43522,08 \times 0,8 = 34817,66 \text{ руб.}$$

4.2.6 Сводные затраты на выполнение научно-исследовательской работы В заключение, представим все рассчитанные ранее расходы на выполнение НИР в виде таблицы 26.

Таблица 26 - Итоговые затраты на выполнение НИР

№	Наименование затрат	Сумма, руб	Удельный вес затрат, %
1	Всего материальных затрат	29523,97	24,44
2	Из них:		
3	Сырье	1193,86	0,99
4	Вспомогательные материалы	28330,11	23,45
5	Энергетические ресурсы	3217,5	2,66
6	ОТ и ТБ	5684,90	4,71
7	Заработная плата с социальными отчислениями	43522,08	36,03
8	Амортизация основных фондов	4044,11	3,35
9	Прочие накладные расходы	34817,66	28,82
	Всего	120810,22	100,0

4.2.7 Выводы и заключения

Согласно таблице 26 затраты на выполнение НИР будут составлять 120810,22 руб., из которых материальные затраты составляют 29523,97 руб., что составляет 24,44 %, на энергетические ресурсы 3217 руб., что составляет 2,66 %, затраты на охрану труда и технику безопасности составляют 5684,90 руб., что составляет 4,71 %. Расходы на оплату труда и социальные отчисления 43522,08 руб., что составляет 36,03 %.

5 БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭКОЛОГИЧНОСТЬ РАБОТЫ

Научно исследовательская работа по сульфамидированию 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов проводилась на кафедре органической химии Сибирского государственного университета науки и технологий им. М.Ф. Решетнева. Определение биологической активности проводили на кафедре микробиологии Красноярского государственного медицинского университета.

Процесс работы в любой лаборатории сопровождается взаимодействием с различными установками и приборами. Поэтому всегда существует угроза здоровью обучаемого. Поэтому соблюдение всех требований по охране труда является приоритетной задачей

Охрана труда – совокупность мероприятий, направленных на обеспечение безопасности работающего в процессе трудовой деятельности [39].

5.1 Безопасность работы

5.1.1 Анализ опасных и вредных факторов при проведении работы

В ходе анализа факторов, влияющих на процесс работы было установлено наибольшее влияние физических, химических, психологических.

К физическим факторам относятся [40]:

1. Напряжение в электросети 380/220 В, которое в случае неисправности прибора, отсутствии его заземления или нарушений правил работы с ним может привести к поражению работающего электрическим током;

2. Использование в ходе эксперимента таких соединений как метанол, этанол, соляная кислота может являться опасным фактором, поскольку при нарушении правил их использования это может повлечь за собой повышение их концентрации в воздухе помещения, в случае соляной кислоты, или воспламенения, в случае спиртов;

3. Помимо этого, в ходе работы применялась стеклянная посуда, а именно пробирки, колбы, стеклянные палочки, которые могут привести к при неправильном обращении или нарушенной целостности (наличие трещин, сколов) может привести к поломке. В результате чего могут быть нарушены кожные покровы.

Помимо физических факторов, влияние оказывают и химические факторы:

1. По характеру воздействия на организм человека:

1.1 раздражающие (KOH, HCl).

2. По пути проникновения в организм человека:

2.1 через органы дыхания (ROH, HCl);

2.2 через желудочно – кишечный тракт;

2.3 через кожные покровы и слизистые оболочки (KOH, HCl).

В ходе выполнения работы использовались химические вещества, обладающие токсическим и раздражающим действием, которые при попадании в организм человека могут приводить к различным последствиям.

Применение в ходе работы измерительных приборов – термометров сопряжено с риском отравления ртутью в случае нарушения целостности термометра.

Также оказывают влияние психофизиологические факторы.

Основная часть работы в лаборатории производится в положении сидя (наблюдение за ходом эксперимента), и поэтому является причиной возникновения статических перегрузок.

Нервно-психические перегрузки подразделяются на:

- монотонность труда;
- умственное перенапряжение;
- эмоциональные перегрузки [41-42].

Таблица 27 – Анализ опасных и вредных производственных факторов при проведении эксперимента.

Операция эксперимента	Наименование оборудования	Наименование опасного (вредного) фактора	Единицы измерений	Фактическое значение фактора	Нормативная величина (со ссылкой на ГОСТ, СНиП)
1	2	3	4	5	6
Взвешивание	лабораторные весы	электрическое напряжение	В	220	220
Вентиляция	вытяжной шкаф	шум	дБ	75	60
		электрическое напряжение	В	380 / 220	380 / 220
Перемешивание	магнитная мешалка	электрическое напряжение	В	220	220
Перегонка растворителя	Электрическая плита	электрическое напряжение	В	220	220
Сушка хим. посуды и анализ. сырья	сушильный шкаф	электрическое напряжен	В	380 / 220	380 / 220
Хим. реакции	электрическая плита	электрическое напряжен	В	380 / 220	380/220

5.2 Общая характеристика используемых веществ и материалов

При выполнении научно-исследовательской работы применялись токсические и взрывоопасные вещества, которые отображены в таблице 29.

Таблица 28 – Токсическая характеристика веществ и материалов [42-46].

Наименование вещ-ва и хим. формула	Агрегатное состояние	ПДК в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Характер воздействия на организм	Меры и средства первой помощи	Класс опасности согласно ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ
Олеум SO ₃ в H ₂ SO ₄	ж	1,0	Вызывает ожоги кожи	При попадании в глаза немедленно промыть большим количеством воды и обратиться к врачу	1
Метиловый спирт CH ₃ OH	ж	50	Расстройство зрения нарушает работу ЦНС	Промывание желудка в течение первых двух часов, обильное питье	3
Спирт этиловый C ₂ H ₅ OH	ж	1000	головокружение, тошнота, увеличение	Промывание желудка, свежий воздух	4
Пропиловый спирт CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	ж	10	Головная боль, раздражение слизистой оболочки глаз, страдает дыхательная система	Промывание желудка большим количеством воды.	3
Изопропиловый спирт CH ₃ CH(CH ₃)OH	ж	10	Обладает наркотическим действием, вызывает серьезные расстройства в организме человека.	Промывание желудка большим количеством воды.	3
Бутиловый спирт CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	ж	10	Действие сходно с этанолом.	Промывание желудка большим количеством воды.	3

Наименование вещ-ва и хим. формула	Агрегатно е состояние	ПДК в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Характер воздействия на организм	Меры и средства первой помощи	Класс опасно сти согласн о ГОСТ 12.1.00 5-88 ССБТ
Соляная кислота HCl	ж	5	Пары раздражают дыхательные пути и глаза, вызывает сильные ожоги	Промывание желудка, свежий воздух	2
Аминофенолы	т	1	Помутнение сознания, судороги, каш ль, головокружение, головная боль. затрудненное дыхание..	Свежий воздух, покой, обратиться за медицинской помощью.	2
Na (металлический)	т	-	может причинить серьёзные травмы и ожоги.	Убрать источник раздражения с поврежденной области	-
Хлорангидрид п- ацетамидобензолс ульфоновой кислоты.	т	-	При попадании внутри может вызывать тошноту, в единичных случаях нарушение зрения.	-	-

5.3 Организационные мероприятия

Работа с жидкостями в газообразном, летучем состоянии необходимо проводить только в вытяжном шкафу. Под тягой также следует располагать и сушильные шкафы, в которых проводят сушку веществ от растворителей [47].

При работе в помещении лаборатории каждый работник обязан носить спецодежду – халат, а также, некоторых случаях, головной убор и прорезиненный фартук. Помимо этого, все сотрудники должны иметь очки или маску для защиты глаз и лица

Запрещается хранить специальную и личную одежду. В случае попадания на кожные покровы какого-либо вещества его следует немедленно удалить. Все запасы реактивов должны храниться в специально оборудованных, подготовленных помещениях. При это следует учитывать свойства реагентов. Категорически запрещается хранить вместе вещества, которые могут прореагировать друг с другом.

Во время работы со стеклянными предметами необходимо помнить, что материал является хрупким материалом, имеет малую прочность при изгибе, а также незначительную стойкость к изменению температуры. Полностью

исключается нагревание в закрытых колбах или приборах, которые не имеют связи с атмосферой [47].

Запрещается использовать посуду с трещинами или сколами. Разбившуюся посуду следует собирать исключительно при помощи щетки и совка, но ни в коем случае не руками.

Также следует чистить посуду непосредственно сразу после использования. При этом следует пользоваться перчатками.

Поскольку работа по определению биологической активности проводилась в лаборатории микробиологии, также необходимо знать организацию труда в них.

В подобных лабораториях существует вероятность заражения персонала патогенными микроорганизмами через кожу, рот. ТБ должна содержать следующие пункты:

1. Каждодневная стерилизация помещений бактерицидной лампой;
2. Дезинфекция стен, ручек дверей, мебели лаборатории специальными растворами;
3. Применение стерилизованной посуды;
4. Использование средств индивидуальной защиты (халатов, стерильных масок, перчаток и др.);
5. Проветривание помещения лаборатории.

5.4 Противопожарная безопасность в лаборатории

При работе в лаборатории есть риск возникновения пожара. Поэтому лаборатории должны оборудоваться средствами оповещения, а также пожаротушения.

Помимо этого, должны быть предусмотрены соответствующие организационные мероприятия, направленные на обеспечение пожарной безопасности [47].

5.4.1 Мероприятия по обеспечению пожарной безопасности

В лабораториях обязаны быть справочные материалы, на которых указаны телефоны вызова пожарных служб, а также инструкции по технике безопасности.

Помимо этого, в помещениях должен быть установлен режим противопожарной безопасности, включающий в себя:

1. Строго установленные, специально оборудованные зоны для курения;
2. Определена последовательность обесточивания электрооборудования в случае возникновения пожара;
3. Определен порядок отключения приборов по завершении рабочего дня;

4. Порядок осмотра и закрытия помещений по окончании рабочего дня
5. Порядок действий сотрудников при пожаре.

Помимо этого, в лабораториях обязательно вывешивается план эвакуации в случае возникновения чрезвычайных ситуаций. Как дополнение к нему – порядок действия работников при возникновении угрозы пожара и возможные пути быстрой эвакуации. Также проводятся ежемесячные тренировки всех сотрудников [47].

5.4.2 Требования пожарной безопасности к помещениям

1. Все помещения лабораторий обязаны иметь категорию пожарной и взрывопожарной опасности.
2. Все работы, которые связаны с выделением опасных веществ следует проводить в вытяжном шкафу
3. В помещениях должна присутствовать естественная вентиляция для обеспечения проветривания [47].

5.5 Основные запреты для помещений лабораторий:

- 1 Запрещается проводить работы, направленные на получение токсичных, а также взрывоопасных веществ.
- 2 Категорически запрещено загромождать проходы к первичным средствам пожаротушения
- 3 Запрещается применять для очистки полов или иных поверхностей горючие вещества
- 4 Хранить легковоспламеняющиеся и горючие жидкости в больших количествах
- 5 Оставлять рабочее место без присмотра
- 6 Сливать отработанные жидкости в канализацию
- 7 Проводить работы в вытяжках, если в них присутствуют не относящиеся к работе вещества или предметы.
- 8 Здании лаборатории разрешается хранить запас ЛВЖ, ГЖ и газов, не превышающий суточной потребности в них.

5.6.1 Во время использования электроустановок запрещено [48]:

- 1 Использовать неисправные электроприборами;
- 2 Пользоваться приборами, предназначенными для нагревания, которые не имеют устройств теплозащиты, а также не имеющие подставок из специальных материалов, исключая возникновение пожара;
- 3 Применять кустарные электронагревательные приборы, во избежание короткого замыкания;
- 4 Размещать горючие, в том числе легковоспламеняющиеся вещества и материалы.

5.5.2 Порядок действия при пожаре [49]

- 1 Обесточить все имеющееся в лаборатории электрооборудование,
- 2 Произвести тушение пожара всеми имеющимися средствами пожаротушения
- 3 Запрещено тушить водой горящий бензин, а пенным огнетушителем – перекись водорода и проводку,
- 4 Немедленно сообщить о возгорании в пожарную охрану,
- 5 Принять все необходимые меры по эвакуации персонала, а также сохранности материальных ценностей.

5.6 Определение необходимого количества первичных средств пожаротушения

Выбор типа и расчёт необходимого количества огнетушителей производятся в зависимости от их огнетушащей способности, предельной площади, класса пожара горючих веществ и материалов. Нормы оснащения помещений ручными и передвижными огнетушителями приведены в приложении N 2 к Правилам противопожарного режима в Российской Федерации N 390 от 25.04.2012.

5.6.1 Первичные средства пожаротушения:

1 огнетушители - существуют различные виды огнетушителей: пенные, углекислотные, порошковые, водные. В основном, в лаборатории используют углекислотные огнетушители.

Они являются удобными и универсальными средствами борьбы с любыми возгораниями на любой площади. Также ими можно тушить установки под напряжением.

При тушении тлеющих материалов эффективнее всего использовать пенные огнетушители или порошковые огнетушители. Однако, последние чаще всего применяются в качестве второстепенных средств пожаротушения [50];

2 асбестовое полотно - его применяют в том случае, когда горение некоторых веществ не может происходить без доступа воздуха. При тушении главное полностью накрыть очаг пожара полотном, чтобы прекратить процесс горения. Полотно должно находиться в непосредственной доступности;

3 песок – его наличие обязательно для любой лаборатории. Чаще всего применяют кварцевый песок. Иногда, в качестве заменителя песка используют фильтроперлитовый порошок.

4 Вода - это универсальное средство для тушения тканей, бумаги, угля. Разрешается тушить небольшие возгорания водой из-под крана. Однако более крупный пожар следует тушить, используя гидранты внутри помещений [51].

Для предотвращения возникновения чрезвычайных ситуаций на всех предприятиях предусматривается проведения инструктажей:

1 Первичный инструктаж – проводится уполномоченным должностным лицом работнику, впервые поступившим на рабочее место. Он

является обязательным для всех работников, независимо от их квалификации и стажа работы.

2 Повторный инструктаж – проводится уполномоченным лицом для проверки знаний работников по технике безопасности. Такой вид инструктажа проводится раз в 6 месяцев.

Внеплановый инструктаж – такой инструктаж предусмотрен в том случае, если произошли изменения в существующем законодательстве по охране труда [50].

5.7 Экологическая безопасность

Отходы, выделяющиеся в процессе работы в лаборатории могут быть опасными не только для человека, но и для окружающей среды. Поэтому возникает необходимость их правильного утилизирования.

В зависимости от группы предусматриваются различные способы утилизации:

Жидкие органические отходы необходимо сливать в специально-приспособленную емкость. После накопления определенного их количества, они должны быть утилизированы на специально приспособленных полигонах.

Кислоты и основания, на первом этапе, доводят разбавлением до нейтральной среды, а затем сливают в канализацию.

Различные газообразные через вытяжной шкаф выбрасываются в атмосферу.

Отходы на полигонах размещаются исходя из их класса опасности. Запрещается складировать совместно твердые и жидкие отходы, способные при взаимодействии друг с другом вызвать пожар или привести к взрыву.

Выполнение данных правил способствует безопасной и комфортной работе [52].

5.8 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Сибирский государственный университет науки и технологий им. М.Ф. Решетнева является объектом нашего исследования. Университет находится на территории города Красноярск Красноярского края. Возможные источники риска возникновения ЧС для СибГУ:

1 Внешние источники:

Источники возникновения ЧС техногенного характера:

1) гидродинамические объекты: Красноярская ГЭС, Саяно-Шушенская ГЭС.

2) крупные транспортные узлы, транспортирующие значительное количество химических реактивов, радиационных и химических веществ.

3) Пожаро- и взрывоопасные объекты

4) Химически опасные объекты

5) Радиационно-опасные объекты

Военные:

- 1) теракты
- 2) потенциальное нападение в военное время. воздействие всех поражающих факторов оружия массового поражения

Природные:

- 1) ураганы
 - 2) эпидемии
 - 3) землетрясения
- 2 Внутренние источники:

Техногенные:

- 1) химические лаборатории;
- 2) пожары и взрывы в помещениях, лабораториях

Начальником ГО ЧС по СибГУ является ректор университета. Он несет ответственность за организацию защиты и работы студентов.

В СибГУ есть службы формирования ГО, состоящие из специально подготовленного персонала. При возможном возникновении ЧС в мирное время основной миссией таких служб является обеспечение реализации защитных мер в чрезвычайной ситуации в интересах работников и студентов университета [34].

На заместителей руководителя по ГО возложено руководство штабом ГО ЧС университета. Руководство эвакуацией осуществляется председателем эвакуационной комиссии, руководство по безопасности жизнедеятельности, руководство по материально - техническому обеспечению, руководство по социально – техническим вопросам, а также руководство по капитальному строительству [34].

Штаб ГО ЧС университета включает оперативную группу, службы ГО университета, звено связи, разведгруппу и пост РХР. Эвакуацию в случае необходимости осуществляет объектовая эвакуационная комиссия и СЭП -11.

В структурных подразделениях университета следующая организация: руководителями по ГО институтов являются директора институтов. Им подчиняется штаб ГО ЧС института и заместитель РГО института по эвакуации.

К аварийно-спасательным службам ГО СибГУ им. М.Ф. Решетнёва относят службу оповещения и связи; энергоснабжения и светомаскировки; радиационной безопасности, химической защиты, охраны общественного порядка.

Наличие структур ГО ЧС, высокая степень их готовности и наличие плана действий позволяет грамотно оценивать и принимать верные решения в области предупреждения и ликвидации ЧС с наименьшими показателями последствий ЧС.

Университет снабжен на 100% всеми необходимыми средствами индивидуальной защиты для сотрудников учебного заведения. Помимо этого, организованы специально оборудованные защитные сооружения.

Для обеспечения безопасности составлены планы действия в случае возникновения чрезвычайных ситуаций, где расписаны все основные действия, которые обязательно должны выполняться.

Вывод: в ходе анализа возможных опасностей в процессе работы, а также оценка обеспечения безопасности в учебном заведении сделан вывод, что у

университета имеются все необходимые средства и возможности для обеспечения безопасной, комфортной работы сотрудников и студентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенной работы были получены шесть перзамещенных паранитрофенолов, которые были восстановлены до соответствующих аминофенолов реакцией восстановления дитионитом натрия.

Проведено изучение основности и кислотности синтезированы перзамещенных *пара*-аминофенолов. На основании полученных данных были подобраны условия для проведения реакции сульфамидирования. В результате, были получены шесть ранее неизвестных сульфаниламидных производных 2,6-диалкилоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенолов. Строение впервые полученных соединений было доказано с использованием современных методов анализа.

Помимо этого, был произведен расчет экономических затрат на оборудование, аренду помещения, химических реактивов, вспомогательных материалов, а также затраты на оплату труда.

В заключении, произведен анализ опасных и вредных факторов при выполнении научно исследовательской работы. Приведены основные требования безопасности при работе в лаборатории: пожарная, электрическая безопасность. Также рассмотрены экологичность работы и безопасность в чрезвычайных ситуациях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Design, synthesis, and biological evaluation of benzylamino-methanone based cholesteryl ester transfer protein inhibitors / Abu Sheikha G, Abu Khalaf R, Melhem A, Albadawi G. - USA : Molecules, 2010, vol: 15, - p. 5721–5733 – direct text.
- 2 Данилов, Е.А. Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов / Е.А. Данилов; под ред. Г.П. Шапошникова. – Иваново : 2002. - 284 с. – Текст: непосредственный.
- 3 Мелентьева, Г.А. Фармацевтическая химия / Г.А. Мелентьева. - 2-е изд. – Москва : Медицина, 1976. – Т.1. – 826 с. – Текст: непосредственный.
- 4 Крицман, В. А. Лекарственные вещества. Энциклопедический словарь юного химика. 2-е изд. / В. А. Крицман, В. В. Станцо. — Москва: Педагогика, 1990. — с. 134—136. – Текст: непосредственный.
- 5 Сульфаниламидные препараты: большая советская энциклопедия; гл. ред. А. М. Прохоров - 3-е изд. — Москва : Советская энциклопедия, 1969—1978. – Текст: непосредственный.
- 6 Страчунский, Л.С. Сульфаниламиды, современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов — Москва : Боргес, 2002. — 432 с. – Текст: непосредственный.
- 7 Падейская, Е. Н. Новые сульфаниламидные препараты длительного действия для лечения инфекционных заболеваний / Е.Н. Падейская, Л.М. Полухина - Москва, 1974, 150 с. – Текст: непосредственный.
- 8 Солодунова, Г.Н. Сульфониламидные препараты. Учебное пособие / В.Д. Григорьев, – Волгоградский государственный университет. - Волгоград: 2012 – 57 с. – Текст: непосредственный.
- 9 Вартамян, Р. С. / Синтез основных лекарственных средств / Р. С. Вартамян – Москва : Медицинское информационное агентство, 2004. – 845 с. – Текст: непосредственный.
- 10 Краснюка, И. И. Практикум по технологии лекарственных форм. Учебное пособие / И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – Москва : Издательский центр «Академия», 2006. - 432 с. – Текст: непосредственный.
- 11 Крицман, В. А. Лекарственные вещества: энциклопедический словарь юного химика. 3-е изд. / В. А. Крицман, В. В. Станцо. — Москва : Педагогика, 1990. — с. 134—136. – Текст: непосредственный.
- 12 Рубцов, М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В Рубцов, А.Г. Байчиков – Москва : Медицина, 1971, 250 с. – Текст: непосредственный.
- 13 Рабинович, М. С. Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фармацевтической промышленности / М. С Рабинович, О.П. Ваничкина - Москва, 1957, 250 с. – Текст: непосредственный.
- 14 Синтезы органических препаратов: толковый словарь; под. ред. Б.А.Казанского – Москва : Госиздатинлит. 1949. 604 с. – Текст: непосредственный.

15 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters / Adam G., Julia S.; Brothers, Robert C.; Kneen, Helena I. – USA, 2017 vol. 27 - p. 4426 – 4430. – direct text.

16 Вейганд, К. Методы эксперимента в органической химии / К. Вейганд, Г. Хигетаг – Москва : Химия. 1968. 944 с. – Текст: непосредственный.

17 Hydrolysis of tosyl esters initiated by an electron transfer from photo excited electron-rich aromatic compounds / H. Nishida, T. Hamada, Yonemitsu – USA: Journal of Organic Chemistry, 1988, vol: 53 – p. 3386 – direct text.

18 Synthesis of sulphur-substituted phospholipid analogs as mechanistic probes of phospholipase A2 catalysis / W. Yuan, K. Fearson, M.H. Gelb – USA: Journal of Organic Chemistry, 1989, vol: 54 – p. 906 – direct text.

19 Stephen, K. Organic Letters / Stephen, K.; Banfield, Scott C.; Kerr, A. Michael. – USA, 2005, vol. 7 - p. 1215 – 1218. – direct text.

20 Биологическая активность некоторых производных сульфаниламида и диаминопиримидина / Е.М. Букреева, О.С. Лосяцкая, Я.В. Зимина [и др.] – Москва : Медицина – 2011. - 30 с. – Текст: непосредственный.

21 Крылов Ю.Ф. Фармакология: учебник / Ю. Ф. Крылов, В. М. Бобырев. – Москва : ВУНМЦ Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 1999. - 352 с. – Текст: непосредственный.

22 Слащинин Д.Г. Синтез и изучение свойств перзамещенных *пара*-нитрозофенолов: специальность 02.00.03, диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук / Слащинин Дмитрий Геннадьевич - Москва, 2012. - 152 с. – Текст: непосредственный.

23 Патент № 2410371 Российская Федерация, МПК С 07 С 229/64. Гексазамещенные пара-аминофенолы со сложноэфирными группами в 2,6-положениях по отношению к гидроксилу: № 2009118074/04: заявл. 12.05.09 ; опубл. 27.01.11, Бюл. № 33 (II ч.) / Товбис М.С., Слащинин Д.Г., Роот Е.В., Соколенко В.А., Задов В.Е.; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный технологический университет". – 6 с. – Текст: непосредственный.

24 Олудина Ю.Н. Синтез 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильных производных пара-сульфаниамида / Ю.Н. Олудина, Е.Ф. Ахметов [и др.] – Казань : Вестник казанского технологического университета – 2014. – 30 с. – Текст: непосредственный.

25 Grdenic, D. Nitrosocompounds by reaction of organomercurials with nitrosylchloride / D. Grdenic, V. Vrdoljak, B. Korpar-Colig – USA : Croat. Chem. Acta. - 1996, Vol. 69. - p. 1361-1366. – direct text.

26 Машковский, М.Д. Лекарственные вещества: пособие по фармакологии для врачей / М.Д. Машковский - Москва : Медицина, 1985 - 620 с. – Текст: непосредственный.

27 Абрамов, И.А. Способ получения *п*-аминофенола / И.А. Абрамов, А.М. Рудая, Г.М.Гаранина [и др.] - Красноярск: СибГТУ. – 2002. – 25 с. – Текст: непосредственный.

28 A simple and efficient method for sulfonylation of amines, alcohols and phenols with cupric oxide under mild conditions / G. A. Meshram – USA : Tetrahedron Letters, 2009, N 10, p. 1117-1121. – direct text.

29 Альберт, А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент - Москва: Химия, 1964, 180 с. – Текст: непосредственный.

30 Roy, M. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry / Gerhartz, W., - Edinburg: VCH: Weinheim, 1985, V.A 25 - pp 487-501 – direct text.

31 Швабе, К. Основы техники измерения рН. Синтезы органических препаратов / К.Швабе. - Москва: Издательский центр "Издательство МГУ", 1952. Т. 3, 1962, 472 с. – Текст: непосредственный.

32 Григорьев В.Д. Экономика предприятия химических отраслей промышленности: учебное пособие / В.Д. Григорьев; – Казанский государственный технологический университет. - Казань: 2004 – 352с. – Текст: непосредственный.

33 Экономика предприятия: учеб. пособие. / И.В. Сергеев [и др.] – М. Финансы и статистика, 2003. – 304с. – Текст: непосредственный

34 Абрамкин, В.В. Экономика предприятия. Часть 1 / В.В. Абрамкин, Т.Л. Первушина, Ж.Г. Щербакова. – Красноярск: СибГТУ, 2005. – 128 с. – Текст: непосредственный.

35 Баскакова, О.В. Экономика предприятия (организации): учебник для студентов бакалавриата / О. В. Баскакова, Л. Ф. Сейко. - Москва : Дашков и К°, 2018. - 369 с. – Текст: непосредственный.

36 Чалдаева, Л.А. Экономика предприятия: учебник для академического бакалавриата: для студентов высших учебных заведений, обучающихся по экономическим направлениям и специальностям / Л. А. Чалдаева. - 4-е изд., исправленное и дополненное. - Москва : Юрайт, 2017. – 409 с. – Текст: непосредственный.

37 Экономика организации (предприятия): учебник: для высших учебных заведений по направлениям подготовки "Экономика" и "Менеджмент" (квалификация "бакалавр") / Е. Ю. Алексейчева, М. Д. Магомедов, И. Б. Костин. - 2-е изд., переработанное и дополненное. - Москва : Дашков и К°, 2016. - 290 с. – Текст: непосредственный.

38 Охрана труда – основные понятия и разъяснения. – Текст : электронный // Роструд. Государственная инспекция труда : сайт. – 2020. – URL: https://git87.rostrud.ru/poleznaya_informatsiya/118679.html (дата обращения 10.05.2020).

39 Безопасность и экологичность проекта: методические указания к выполнению раздела в дипломных проектах (работах) для студентов химико-технологических специальностей всех форм обучения / В.Г. Горчакова [и др.]. - Красноярск: СибГТУ. – 2003. – 22 с. – Текст: непосредственный.

40 Безопасность жизнедеятельности: учебное пособие для выполнения лабораторных работ / Рогов В.А., Черкасова Н.Г., Крылова О.К., [и др.]- Красноярск: СибГАУ, 2016.- 143 с. – Текст: непосредственный.

41 ГОСТ 12.1.007 - 76 ССБТ Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности : издание официальное : утвержден и введен в

действие постановление государственного комитета СССР по стандартам от 10 марта 1976 г. № 579 : дата введения 1977-01-01 / Разработан Министерством химической промышленности СССР – Москва : Стандартиформ, 2007, 7 с. – Текст: непосредственный.

42 Лазарев, Н.В. Вредные вещества в промышленности: справочник / Н.В. Лазарев, Э.И. Левин – Ленинград : Химия, 1976. – Т.2 - 624 с. – Текст: непосредственный.

43 Лазарев, Н.В. Вредные вещества в промышленности: справочник / Н.В. Лазарев, Э.И. Левин. – Ленинград : Химия, 1976. – Т.1 - 590 с. – Текст: непосредственный.

44 ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны : издание официальное : утвержден и введен в действие постановление государственного комитета СССР по стандартам от 29 августа 1988 г. № 3388 : дата введения 1989-01-01 / Разработан Министерством здравоохранения СССР – Москва : Всесоюзным Центральным Советом Профессиональных Союзов, 1989 С изм.№1 от 09.2000 г., 7 с. – Текст: непосредственный.

45 Шумилов, И.В. Правила безопасного хранения химических реактивов / Шумилов, И.В. – Ленинград : Химия, 1976г. - Т. 1 - 18с. – Текст: непосредственный.

46 Бас, В.И. Безопасность жизнедеятельности в ЧС: учебное пособие для вузов / В.И. Бас, В.Л. Павленко, Ф.И. Накрохин. – Красноярск : СибГТУ. – 2002. – 200 с. – Текст: непосредственный.

47 ГОСТ 12.1.019-79 Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты : издание официальное : утвержден и введен в действие постановление государственного комитета СССР по стандартам от 17 июля 1979 г. № 2582 : дата введения 1980-07-01 / Разработан государственным комитетом по стандарта с изм. № 1 от 04.2001 – Москва : ИПК изд-во стандартов, 2001 г. – 7 с. – Текст: непосредственный.

48 ГОСТ 12.1.009-76 Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Термины и определения : издание официальное : утвержден и введен в действие постановление государственного комитета стандартов Совета Министров СССР от 28 мая 1976 г. № 1349 : дата введения 1977-01-01 / Разработан государственным комитетом по стандартам с изм. № 1 от 02.2002 – Москва : ИПК изд-во стандартов, 2002 г. – 7 с. – Текст: непосредственный.

49 Первичные средства пожаротушения. – Текст : электронный // Пожаро-техническая выставка : сайт. – 2020. – URL: <http://xn--b1ae4ad.xn--p1ai/article/42> (дата обращения 10.05.2020).

50 Российская Федерация. Законы. О гражданской обороне : Федеральный закон № 123-ФЗ : [принят Государственной думой 26 декабря 1997 года : одобрен Советом Федерации 28 января 1998 года] – Москва : Кремль, 2002 г. - 20 с. – Текст: непосредственный.

51 Российская Федерация. Законы. О защите населения и территорий от ЧС природного и техногенного характера : Федеральный закон № 68-ФЗ : [принят Государственной думой 11 октября 2002 года : одобрен Советом Федерации 16 октября 2002 года] – Москва : Кремль, 2002 – 15 с. – Текст: непосредственный.