

ISSN 2782-1900



**ОТ ХИМИИ  
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ  
ЗА  
ШАГОМ**

**ТОМ 6  
ВЫПУСК**

**4**

**2025**

ИЗДАНИЕ  
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

# ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Том 6**  
**Выпуск 4**

Ярославль 2025

# НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ»

## РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:	Д.Б. БЕРЕЗИН (акад. РАЕН, д-р хим. наук, проф., г. Иваново)
Заместитель главного редактора:	И.Г. АБРАМОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль)
Ответственный секретарь:	Ж.В. ЧИРКОВА (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль)
Редакционная коллегия:	М.И. БАЗАНОВ (академик РАЕН, академик АИН им. А.М. Прохорова, д-р хим. наук, профессор, г. Иваново) А.Н. БЛАЗНОВ (д-р техн. наук, доц., г. Бийск) Н.А. БРАГИНА (д-р хим. наук, доц., г. Москва) Н.Е. ГАЛАНИН (д-р хим. наук, доц., г. Иваново) Н.В. ДВОРЕЦКИЙ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.А. ИЛЬИН (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) М.К. ИСЛЯЙКИН (член-корр. РАЕН, д-р хим. наук, проф., г. Иваново) А.Б. КАПРАНОВА (д-р физ.-мат. наук, проф., г. Ярославль), М.В. КЛЮЕВ (д-р хим. наук, проф., г. Иваново) А.В. КОЛОБОВ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.Д. КОТОВ (д-р техн. наук, проф., г. Ярославль) Е.Р. КОФАНОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) Н.Н. КРУК (д-р физ.-мат. наук, доц., г. Минск, Республика Беларусь) Е.А. КУРГАНОВА (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.В. КУСТОВ (д-р хим. наук, г. Иваново). А.Е. ЛЕБЕДЕВ (д-р техн. наук, доц., г. Ярославль) В.Е. МАЙЗЛИШ (д-р хим. наук, проф., г. Иваново) Т.Е. НИКИФОРОВА (д-р хим. наук, доц., г. Иваново) Н.А. ПОЛИТАЕВА (академик МАНЭБ, д-р техн. наук, проф., г. Санкт-Петербург) П.Б. РАЗГОВОРОВ (д-р техн. наук, проф., г. Ярославль) С.М. САФАРМАМАДОВ (д-р хим. наук, проф., г. Душанбе, Республика Таджикистан) М.Е. СОЛОВЬЕВ (д-р физ.-мат. наук, проф., г. Ярославль), А.В. ТАРАСОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) М.Ю. ТАРШИС (д-р техн. наук, доц., г. Ярославль) С.И. ФИЛИМОНОВ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль)
Редакторы:	Е.С. Макарова, Ж.В. Чиркова
Английский перевод:	Л.А. Тюкина
Компьютерная вёрстка:	А.С. Фролов
Корректор:	Е.С. Макарова
Учредитель и адрес редакции:	ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» 150023, Россия, г. Ярославль, Московский проспект, 88
http:	chemintech.ru
ISSN	2782-1900
Зарегистрирован:	ЭЛ № ФС 77 – 80088; 31.12.2020
Периодичность:	4 раза в год
Форма:	цифровое издание
Подписка и распространение:	свободный доступ
Представитель редакции:	Абрамов Игорь Геннадьевич Телефон +7 (4852) 443547; abramovig@ystu.ru
Представитель технической поддержки:	Фролов Александр Сергеевич frolovas@ystu.ru

PUBLISHED BY  
YAROSLAVL STATE TECHNICAL UNIVERSITY

**FROM CHEMISTRY  
TOWARDS TECHNOLOGY  
STEP-BY-STEP**

SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL

**Volume 6  
Issue 4**

**Yaroslavl 2025**

# SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL FROM CHEMISTRY TOWARDS TECHNOLOGY STEP-BY-STEP

## EDITORIAL OFFICE

Editor in chief: D.B. BEREZIN (Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Ivanovo)

Deputy Editor in Chief: I.G. ABRAMOV (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Yaroslavl)

Executive Secretary: Zh.V. CHIRKOVA (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Yaroslavl)

Editorial Team:

M.I. BAZANOV (Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Academician of the AIN named after A.M. Prokhorov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Ivanovo)

A.N. BLAZNOV (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Biysk)

N.A. BRAGINA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Moscow)

N.V. DVORETSKY (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)

S.I. FILIMONOV (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)

N.E. GALANIN (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Ivanovo)

A.A. ILYIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)

M.K. ISLYAYKIN (Corresponding member of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)

A.B. KAPRANOVA (Doctor of Physics and Mathematics, Prof., Yaroslavl)

M.V. KLYUEV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)

E.R. KOFANOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)

A.V. KOLOBOV (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)

A.D. KOTOV (Doctor of Technical Sciences, Prof., Yaroslavl)

N.N. KRUK (Doctor of Physics and Mathematics, Associate Professor, Minsk, Republic of Belarus)

E.A. KURGANOVA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)

A.V. KUSTOV (Doctor of Chemical Sciences, Ivanovo)

A.E. LEBEDEV (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)

V.E. MAIZLISH (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)

T.E. NIKIFOROVA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Ivanovo)

N.A. POLITAYEVA (Academician of the International Academy of Ecology and Life Protection Sciences (MANEB), Doctor of Technical Sciences, Prof., St. Petersburg)

P.B. RAZGOVOROV (Doctor of Technical Sciences, Prof., Yaroslavl)

S.M. SAFARMAMADOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Dushanbe, Republic of Tajikistan)

M.E. SOLOVIEV (Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Prof., Yaroslavl)

A.V. TARASOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)

M.Yu. TARSHIS (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)

Editors: E.S. Makarova, Zh.V. Chirkova

English translation: L.A. Tyukina

Computer layout: A.S. Frolov

Proofreader: E.S. Makarova

Founder; editorial office address: Yaroslavl State Technical University  
150023, Yaroslavl, Moskovsky ave., 88

http: chemintech.ru

ISSN: 2782-1900

Registered: ЭЛ № ФС 77 – 80088; 31.12.2020

Frequency: 4 issues a year

Form: online edition

Subscription and distribution: free access

Editorial Representative: Igor G. Abramov  
+7 (4852) 443547; abramovig@ystu.ru

Technical Support Representative: Aleksandr S. Frolov  
frolovas@ystu.ru



## СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- 8 К юбилею Бориса Соломоновича Турова
- 9 К юбилею Анатолия Ивановича Зайцева
- 10 *Котов А.Д., Самаренкова Д.Ю., Васильева Е.А., Проскурина И.К.*  
Синтез, строение, свойства 1,2,4,5-тетразинов
- 19 *Подольский Д.Д., Тимофеев Д.А., Атапина Н.В., Будаева Ю.Н., Сидоренко П.В.*  
Дизайн структуры новых антибактериальных препаратов на основе цефалотина
- 27 *Фролов А.С., Курганова Е.А., Кошель Г.Н., Кабанова В.С., Баёв Е.И., Смурова А.А.*  
Синтез и окисление фенилгексанов
- Ковалев Р.Ю.*
- 35 Оценка перспектив использования термоокисления электродного пека для получения высокотемпературного пека связующего
- Фирстова А.А., Огородников Д.А., Юсифова Ю.Р., Кофанов Е.Р., Лебедев А.С.*
- 50 Альтернативный метод синтеза тетракарбоновых кислот с циклоалифатическим фрагментом
- Кучеренко М.В., Савина Л.И., Бегунов Р.С., Зубишина А.А., Грачева Е.Л.*
- 60 Региоселективность реакции  $S_EAR$   
8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-a]бензимидазола



## СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- Telegin F.Yu., Nikiforova T.E., Ran J., Pryazhnikova V.G.*  
72 Dopamine-driven coloration technologies: a knowledge structuring built on Citavi and artificial intelligence
- Kotov A.D., Samarenkova D.Yu., Vasilyeva E.A., Proskurina I.K.*  
83 Synthesis, structure, properties of 1,2,4,5-tetrazines
- Podolsky D.D., Timofeev D.A., Atapina N.V., Budaeva Yu.N., Sidorenko P.V.*  
90 Designing the structure of new antibacterial drugs based on cephalothin
- Frolov A.S., Kurganova E.A., Koshel G.N., Kabanova V.S., Baev E.I., Smurova A.A.*  
96 Synthesis and oxidation of phenylhexanes
- Kovalev R.Yu.*  
103 Assessment of the prospects for using thermo-oxidation of electrode pitch to obtain high-temperature binding pitch
- Firstova A.A., Ogorodnikov D.A., Yusifova Yu.R., Kofanov E.R., Lebedev A.S.*  
117 Alternative method for synthesis of tetracarboxylic acids with cycloaliphatic fragments
- Kucherenko M.V., Savina L.I., Begunov R.S., Zubishina A.A., Gracheva E.L.*  
126 Regioselectivity of the  $S_EAr$  reaction of  
8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole



## К ЮБИЛЕЮ БОРИСА СОЛОМОНОВИЧА ТУРОВА



Борис Соломонович Туров, профессор, доктор химических наук, Заслуженный деятель науки и техники РФ, Заслуженный изобретатель РФ, Лауреат конкурса губернатора Ярославской области за научно-исследовательскую деятельность, Член-корреспондент Российской инженерной академии, Председатель Ярославского правления Всесоюзного (сейчас Российского) химического общества им. Д.И. Менделеева, родился 16 декабря 1935 г.

В 1958 году закончил Ярославский технологический институт и был направлен на Ярославский завод СК, где трудился до 1970 года, последовательно занимая должности инженера, старшего инженера, зам. начальника по научной работе Центральной лаборатории завода. В 1966 году, во время работы на Ярославском заводе СК подготовил

и защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Туров Б.С. выдающийся ученый в области химии и технологии высокомолекулярных соединений, внесший значительный вклад в развитие технологии синтеза каучуков и продуктов их модификации.

Им опубликовано более 250 научных работ, получено 58 авторских свидетельств, 8 из которых успешно внедрены в промышленную практику. Своим трудом и талантом он сформировал научную школу, подготовил целую плеяду квалифицированных специалистов, которые продолжают развивать отечественные исследования и достижения в химической отрасли. В 1995 г. присвоено звание "Заслуженный деятель науки и техники Российской Федерации". В 1996 г. присвоено звание Члена-корреспондента Ярославского регионального отделения Российской инженерной академии. На протяжении многих лет возглавлял Ярославское отделение Всесоюзного (сейчас Российского) химического общества им. Д.И. Менделеева.

За высокие показатели в работе Борис Соломонович награжден медалями «За добросовестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», «Ветеран труда», орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени, нагрудными знаками «Отличник нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности СССР», «За активную работу в НТО», «Изобретатель СССР», «За отличные успехи в работе».

Сердечно желаем нашему дорогому юбиляру крепкого здоровья, жизненной энергии, семейного счастья и бодрости духа, долгих активных лет жизни!





## К ЮБИЛЕЮ АНАТОЛИЯ ИВАНОВИЧА ЗАЙЦЕВА



Анатолий Иванович Зайцев, доктор технических наук, профессор, Заслуженный деятель науки и техники Российской Федерации, Заслуженный изобретатель Российской Федерации, Лауреат Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, Почетный работник высшего профессионального образования РФ, Ветеран труда ЯГТУ родился 22 сентября 1935 года.

Детство Анатолия Ивановича прошло в родном селе Рождествено Мышкинского района Ярославской области. Совсем не легким, извилистым выдался путь будущего ученого к научным вершинам. До поступления в тогда еще Ярославский технологический институт (ныне ЯГТУ) Анатолий Иванович прошел несколько этапов личностного становления: от работы слесарем и цеховым механиком на оборонном предприятии г. Свердловска после окончания учебы в Ярославском химико-механическом техникуме до службы в армии. Поступление в Ярославский технологический институт открыло для Анатолия Ивановича новую страницу, ознаменовавшую приобщение к исследовательской и изобретательской деятельности. Работа в Конструкторско-технологическом институте шинной промышленности (КТИ, в последствии НИИшинмаш г. Ярославля) только усилила желание молодого специалиста продолжить обучение в аспирантуре, что и свершилось несколько позднее в Московском институте химического машиностроения (МИХМ, ныне составляющая часть Московского политеха). Дальнейшая трудовая деятельность Анатолия Ивановича крепко связана с Ярославским государственным техническим университетом, в котором только в должности заведующего кафедрой «Теоретическая механика» он проработал без малого 40 лет до 2016 г., совмещая на некоторых этапах свою педагогическую и научную деятельность с должностью проректора по науке ЯГТУ. Профессор А.И. Зайцев - автор более 600 научных, учебно-методических работ и монографий, более трехсот авторских свидетельств и патентов на изобретения РФ.



Требовательное отношение, в первую очередь, к себе, как к ученому, как к практику, желание и способность работать с молодежью, делиться своими знаниями и умениями позволили Анатолию Ивановичу создать научную школу по исследованию динамики дисперсных систем, областью применения которой стали процессы и аппараты химических технологий – ПАХТ.

Деятельность различного рода Анатолия Ивановича отмечена многими областными премиями и федеральными наградами, но главная заслуга профессора – воспитание научных кадров, под его научным руководством защищено около 40 кандидатских и 9 докторских диссертаций.

Редакционный совет журнала «От химии к технологии шаг за шагом», ректорат, преподаватели и сотрудники Ярославского государственного технического университета выражают свою благодарность за значимые успехи в науке, многолетнюю подготовку инженерных кадров для промышленной, строительной индустрии России и поздравляют Анатолия Ивановича Зайцева с 90-летним юбилеем, желают ему крепкого здоровья, счастья, неиссякаемой энергии и долголетия!



Научная статья

УДК 547.884.9

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-11-18

## СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА 1,2,4,5-ТЕТРАЗИНОВ

А. Д. Котов<sup>1</sup>, Д. Ю. Самаренкова<sup>1</sup>, Е. А. Васильева<sup>2,1</sup>, И. К. Проскурина<sup>1</sup>

Александр Дмитриевич Котов, д-р хим. наук, профессор; Дарья Юрьевна Самаренкова, магистрант; Елена Андреевна Васильева, аспирант; Ирина Константиновна Проскурина, канд. биол. наук, доцент

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, 108/1; [kotad@mail.ru](mailto:kotad@mail.ru)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», Россия, 119071, Москва, ул. Малая Калужская, 1, [elena.vasileva.1997.lena@mail.ru](mailto:elena.vasileva.1997.lena@mail.ru)

**Ключевые слова:** 1,2,4,5-тетразины, ароматические нитрилы, гидразингидрат, дигидротетразины, реакции окисления

**Аннотация.** В статье рассмотрен синтез 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразинов взаимодействием ароматических нитрилов с гидразингидратом в присутствии элементарной серы. В результате исследования строения синтезированных дигидро-1,2,4,5-тетразинов с помощью ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и квантово-химического моделирования методом функционала плотности с базисным набором 6-31G (d,p) установлено, что 1,4-дигидро- и 1,2-дигидротетразины близки по значениям общей энергии и находятся в смеси в равновесии для большинства субстратов в приблизительно равных количествах. Окислением полученных дигидро-1,2,4,5-тетразинов нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте синтезированы соответствующие 3,6-диарил-1,2,4,5-тетразины, структура которых подтверждена методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Для всех синтезированных целевых соединений прогнозируется эффективное связывание с рецепторами и ферментами.

### Для цитирования:

Котов А.Д., Самаренкова Д.Ю., Васильева Е.А., Проскурина И.К. Синтез, строение, свойства 1,2,4,5-тетразинов // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 11-18. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Введение

Среди большого разнообразия гетероциклических соединений особое место занимают азагетероциклы [1], которые привлекают к себе внимание, в первую очередь, из-за их широкого спектра биологической активности. Из семейства тетразинов наиболее известными являются 1,2,4,5-тетразины. Наличие в их структуре четырех акцепторных атомов азота определяет уникальность физико-химических свойств данного класса гетероциклических соединений. Они привлекают внимание исследователей из-за их флуоресцентных свойств [2], способности взаимодействовать с



различными нуклеофилами и диенофилами [3-6], как высокоэнергетические соединения [7-11]. Имея в своей структуре большое количество гетероатомов, тетразины обладают дополнительными возможностями для нековалентного связывания с различными биологическими мишенями, а высокий электрофильный характер гетероцикла может обеспечивать химическое связывание с патогенными объектами, приводя тем самым к нарушению их функций. Поэтому неудивительно, что производные 1,2,4,5-тетразинов проявляют различные виды биологической активности, такие как гербицидная [12], противомаларийная [13], противовоспалительная [14], антибактериальная [15], противоопухолевая [16-18].

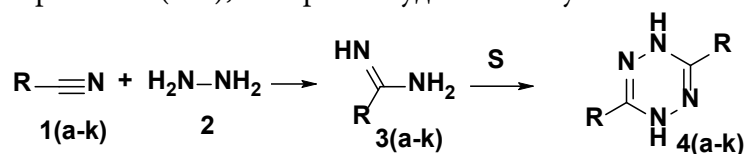
В связи с этим разработка методов получения и трансформаций 1,2,4,5-тетразинов является актуальной задачей для медицинской химии и химии гетероциклических соединений.

### Основная часть

Синтез целевых продуктов осуществляли в две стадии. На первой стадии взаимодействием ароматических нитрилов с гидразингидратом получали 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразины, которые на второй стадии окисляли нитритом натрия в уксусной кислоте в 1,2,4,5-тетразины (схема 1).

При нагревании ароматических нитрилов в значительном избытке (15-ти кратном по молям) моногидрата гидразина выходы 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразинов не превышали 50%. Для некоторых субстратов выделить индивидуальные продукты реакции вообще не удалось, многие из смесей были смолистыми, что связано с присутствием в них промежуточных (амидразонов), исходных и побочных соединений. В некоторых литературных источниках [19] упоминается использование серы для получения дигидро-1,2,4,5-тетразинов.

Добавление серы в реакцию синтеза дигидро-1,2,4,5-тетразинов позволило нам повысить выход 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразина **4a** с 32% до 70%, а также получить дигидро-1,2,4,5-тетразины **4(b-k)**, которые не удалось получить без использования серы.



R = Ph (a), PhCH<sub>2</sub> (b), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e),

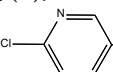
4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (g), Py (h),  (i), 3-Tr (j), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (k)

Схема 1

Механизм реакции в присутствии серы не исследован, но, судя по тому, что в ходе реакции выделяется сероводород, можно полагать, что сначала происходит замещение иминогруппы (=NH) на серу с ее последующим отщеплением в ходе реакции (схема 2).

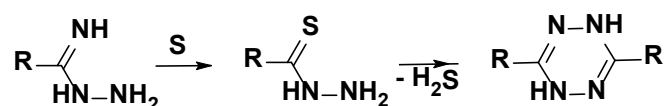


Схема 2



3,6-Диарилдигидро-1,2,4,5-тетразины могут образовываться и находиться в виде трех изомеров (схема 3).

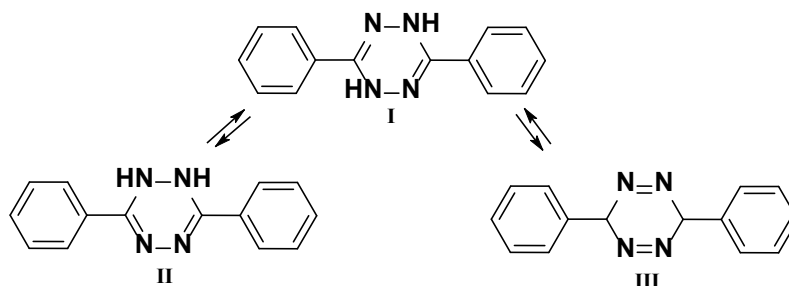


Схема 3

Следует отметить, что в литературных источниках одни авторы предлагают структуру 1,2-дигидро-1,2,4,5-тетразинов, которые неустойчивы и подвержены окислению, другие – 1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразинов, а третьи – 3,6-дигидро-1,2,4,5-тетразинов. При этом никто из авторов не приводит спектральные данные для данной группы соединений. Все исследователи использовали их дальше для получения 1,2,4,5-тетразинов. Нами было изучено строение синтезированных 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразинов с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии и квантово-химического моделирования. Из данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектров следует, что большинство дигидро-1,2,4,5-тетразинов образуются в виде смесей изомеров с преобладанием одного из них. Только для 3,6-дипенилдигидро-1,2,4,5-тетразина **4b** и 3,6-ди(пиридин-4-ил)-дигидро-1,2,4,5-тетразина **4h** на спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы протонов одного изомера, которые невозможно однозначно отнести к конкретной структуре.

Для определения наиболее устойчивых изомеров 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразина **4a**, которые, следовательно, и будут в большем количестве присутствовать в изомерной смеси, было проведено квантово-химическое моделирование всех трех возможных изомеров. Расчеты были проведены с использованием программного комплекса PC GAMESS /FireFly8.2 [20], для газовой фазы методом функционала плотности с базисным набором 6-31G (d,p). Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Энергетические характеристики изомерных 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразинов

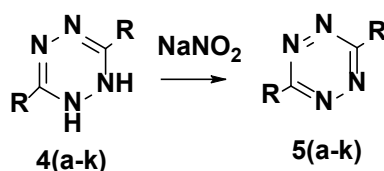
Изомер	Общая энергия, ат. ед. ( $\Delta E^*$ , кДж/моль)
 I	-759.6677 ( $\Delta E = 0$ )
 II	-759.6573 ( $\Delta E = 27.31$ )
 III	-759.6141 ( $\Delta E = 140.75$ )

\* – рассчитаны относительно энергии самого термодинамически устойчивого изомера



По данным расчетов (табл. 1) можно сделать вывод, что наиболее устойчивым изомером является 3,6-дифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин I, а наименее устойчивым 3,6-дифенил-3,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин III. Следовательно, образование и нахождение последнего изомера в выделенном продукте маловероятно. Следует отметить, что 1,4-дигидротетразин I и 1,2-дигидротетразин II близки по значениям общей энергии ( $\Delta E = 27.31$  кДж/моль), что позволяет сделать предположение об их взаимопревращениях и нахождении в смеси в равновесии в приблизительно равных количествах. Это объясняет сложную для интерпретации систему сигналов протонов на ЯМР  $^1\text{H}$  спектре 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразина 4a.

Для получения 3,6-диарил-1,2,4,5-тетразинов окисление 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразинов нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте проводили по известной методике, описанной в работе [21] (схема 4).



R = Ph (a),  $\text{PhCH}_2$  (b),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (c),  $4\text{-FC}_6\text{H}_4$  (d),  $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (e),


$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (f),  $2,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$  (g), Py (h),  (i), 3-Tr (j),  $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (k)

Схема 4

Структура и чистота полученных веществ 5(a-k) подтверждены с помощью ТСХ, элементного анализа и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

Для синтезированных соединений с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online [22] рассчитаны предполагаемые биологические активности. Для всех исследованных соединений 5(a-k) прогнозируется эффективное связывание с рецепторами и ферментами (ингибирование арилмалонатдекарбоксилазы, никотиновых альфа-6-бета-3-бета-4-альфа-5 рецепторов и др.).

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Varian XL – 400» для растворов в  $\text{DMSO-}d_6$  при  $25^\circ\text{C}$ . В качестве эталона для отсчета химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя ( $\delta_{\text{H}} 2.50$  м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана. Элементный анализ проводился на приборе Perkin Elmer 2400. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi M-560.

**Общая методика синтеза соединений 4(a-k).** В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 30 ммоль нитрила, 209 ммоль гидразингидрата и 30 ммоль серы, растворенной в 15 мл этанола. При перемешивании при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч реакционная масса затвердевала и превращалась в желтый кристаллический «пирог» (происходило выделение сероводорода). Полученную массу охлаждали, осадок отфильтровывали и промывали на фильтре этанолом. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола.





3,6-Дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразин (**4a**). Выход 2.49 г (70%), кристаллическое вещество, т.пл. 195-197 °С. Найдено, %: С 71.24, Н 4.95, N 23.81.  $C_{14}H_{12}N_4$ . Вычислено, %: С 71.17, Н 5.12, N 23.71.

3,6-Дибензилдигидро-1,2,4,5-тетразин (**4b**). Выход 1.11 г (28%), кристаллическое вещество белого цвета, т.пл. 170-172 °С. ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4.08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.81 (с, 1H, NH), 7.08-7.32 (м, 5H, Ph). Найдено, %: 72.67, Н 6.21, N 21.12.  $C_{16}H_{16}N_4$ . Вычислено, %: С 72.70, Н 6.10, N 21.20.

3,6-Ди(4-бромфенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4c**). Выход 5.50 г (93%), кристаллическое вещество розового цвета, т.пл. 194-197 °С. Найдено, %: С 42.56, Н 2.67, N 14.03.  $C_{14}H_{10}Br_2N_4$ . Вычислено, %: С 42.67, Н 2.56, N 14.22.

3,6-Ди(4-фторфенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4d**). Выход 3.88 г (95%), кристаллическое вещество оранжевого цвета, т.пл. 182-185 °С. Найдено, %: С 61.53, Н 3.77, N 21.01.  $C_{14}H_{10}F_2N_4$ . Вычислено, %: С 61.76, Н 3.70, N 20.58.

3,6-Ди(4-метоксифенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4e**). Выход 1.07 г (24%), кристаллическое вещество жёлтого цвета, т.пл. 194-197 °С. Найдено, %: С 64.71, Н 5.53, N 18.88.  $C_{16}H_{16}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 64.85, Н 5.44, N 18.91.

3,6-Ди(4-нитрофенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4f**). Выход 0.99 г (25%), кристаллическое вещество красного цвета, т.пл. 195-198 °С. Найдено, %: С 51.66, Н 3.11, N 25.65.  $C_{14}H_{10}N_6O_4$ . Вычислено, %: С 51.54, Н 3.09, N 25.76.

3,6-Ди(2,4-диметоксифенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4g**). Выход 1.92 г (36%), кристаллическое вещество красного цвета, т.пл. 97-100 °С. Найдено, %: С 60.46, Н 5.75, N 15.62.  $C_{18}H_{20}N_4O_4$ . Вычислено, %: С 60.66, Н 5.66, N 15.72.

3,6-Ди(пиридин-4-ил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4h**). Выход 0.42 г (12%), кристаллическое вещество белого цвета, т.пл. 186-189 °С. ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 6.51 (с, 1H, NH), 8.12 (д, 2H, H-3,5,  $J=7.5$ ), 8.76 (д, 2H, H-2,6,  $J=7.5$ ). Найдено, %: С 60.55, Н 4.14, N 35.31.  $C_{12}H_{10}N_6$ . Вычислено, %: С 60.50, Н 4.23, N 35.27.

3,6-Ди(2-хлорпиридин-4-ил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4i**). Выход 2.03 г (44%), кристаллическое вещество оранжевого цвета, т.пл. 187-190 °С. Найдено, %: С 46.80, Н 2.65, N 27.19.  $C_{12}H_8Cl_2N_6$ . Вычислено, %: С 46.93, Н 2.63, N 27.36.

3,6-Ди(тиофен-3-ил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4j**). Выход 1.49 г (40%), кристаллическое вещество кирпичного цвета, т.пл. 203-207 °С. Найдено, %: С 48.43, Н 3.29, N 22.35.  $C_{10}H_8N_4S_2$ . Вычислено, %: С 48.37, Н 3.25, N 22.56.

3,6-Ди(4-(трифторметил)фенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4k**). Выход 2.73 г (49%), кристаллическое вещество розоватого цвета, т.пл. 180-183 °С. Найдено, %: С 51.74, Н 2.66, N 14.92.  $C_{16}H_{10}F_6N_4$ . Вычислено, %: С 51.62, Н 2.71, N 15.05.

**Общая методика синтеза 3,6-диарил-1,2,4,5-тетразинов 5(a-k).** В плоскодонной колбе, снабженной обратным холодильником, растворяли 12 ммоль дигидро-1,2,3,5-тетразина в 10 мл ледяной уксусной кислоты. При охлаждении и интенсивном перемешивании вносили раствор нитрита натрия (20 ммоль) в 5 мл воды. Смесь перемешивали в течение 20 мин, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.



3,6-Дифенил-1,2,4,5-тетразин (**5a**). Выход 1.26 г (45%), кристаллическое вещество ярко-розового цвета, т.пл. 193-195 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.68-7.75 (м, 3H, Ph), 8.54-8.58 (м, 2H, Ph). Найдено, %: C 71.66, H 4.32, N 23.82. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 71.78, H 4.30, N 23.92.

3,6-Дибензил-1,2,4,5-тетразин (**5b**). Выход 1.07 г (34%), кристаллическое вещество розового цвета, т.пл. 63-64 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 4.58 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.22-7.32 (м, 5H, Ph). Найдено, %: C 73.37, H 5.45, N 21.18. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 73.26, H 5.38, N 21.36.

3,6-Ди(4-бромфенил)-1,2,4,5-тетразин (**5c**). Выход 1.41 г (30%), кристаллическое вещество светло-розового цвета, т.пл. 195-197 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.69 (д, 2H, H-3,5, J=8.5), 8.00 (д, 2H, H-2,6, J=8.5). Найдено, %: C 43.04, H 2.16, N 14.19. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 42.89, H 2.06, N 14.29.

3,6-Ди(4-фторфенил)-1,2,4,5-тетразин (**5d**). Выход 0.91 г (28%), кристаллическое вещество розового цвета, т.пл. 183-185 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.28-7.34 (м, 2H, H-3,5), 8.65-8.69 (м, 2H, H-2,6). Найдено, %: C 62.01, H 3.08, N 20.88. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 62.22, H 2.98, N 20.73.

3,6-Ди(4-метоксифенил)-1,2,4,5-тетразин (**5e**). Выход 0.76 г (24%), кристаллическое вещество фиолетового цвета, т.пл. 220-223 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 4.00 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.10-7.30 (м, 2H, H-3,5), 8.45-8.55 (м, 2H, H-2,6). Найдено, %: C 65.42, H 4.68, N 19.08. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 65.30, H 4.79, N 19.04.

3,6-Ди(4-нитрофенил)-1,2,4,5-тетразин (**5f**). Выход 1.87 г (48%), кристаллическое вещество фиолетового цвета, т.пл. 231-234 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.51 (д, 2H, H-2,6, J=8.6), 8.91 (д, 2H, H-3,5, J= 8.6). Найдено, %: C 51.76, H 2.51, N 25.85. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 51.86, H 2.49, N 25.92.

3,6-Ди(пиридин-4-ил)-1,2,4,5-тетразин (**5h**). Выход 0.42 г (15%), кристаллическое вещество фиолетового цвета, т.пл. > 250 °С (с разл.). ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.46-8.53 (м, 2H, H-3,5), 8.93-8.90 (м, 2H, H-2,6). Найдено, %: C 61.09, H 3.44, N 35.51. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 61.01, H 3.41, N 35.58.

3,6-Ди(2-хлорпиридин-4-ил)-1,2,4,5-тетразин (**5i**). Выход 2.82 г (77%), кристаллическое вещество кирпичного цвета, т.пл. 186-188 °С. Найдено, %: C 47.09, H 2.07, N 27.31. C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 47.24, H 1.98, N 27.54.

3,6-Ди(тиофен-3-ил)-1,2,4,5-тетразин (**5j**). Выход 1.56 г (53%), кристаллическое вещество розово-неонового цвета, т.пл. 208-210 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.87 (д, 1H, H-5, J= 5.1), 7.99 (д, 1H, H-4, J= 5.1), 8.76 (с, 1H, H-2). Найдено, %: C 48.60, H 2.40, N 22.56. C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 48.76, H 2.46, N 22.75.

3,6-Ди(4-(трифторметил)фенил)-1,2,4,5-тетразин (**5k**). Выход 1.29 г (29%), кристаллическое вещество фиолетового цвета, т.пл. >220 °С (с разл.). ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.88-7.92 (м, 2H, H-2,6), 8.75-8.79 (м, 2H, H-3,5). Найдено, %: C 51.79, H 2.26, N 15.19. C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 51.90, H 2.18, N 15.13.





## Выводы

В ходе выполнения данного исследования была изучена реакционная способность ароматических нитрилов в реакциях с гидразингидратом и сделан вывод о том, что для эффективного синтеза дигидро-1,2,4,5-тетразинов необходимо наличие серы. В результате исследования строения синтезированных дигидро-1,2,4,5-тетразинов с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии и квантово-химического моделирования установлено, что 1,4-дигидро- и 1,2-дигидротетразины близки по значениям общей энергии и находятся в смеси в равновесии в приблизительно равных количествах. На основе полученных дигидро-1,2,4,5-тетразинов были синтезированы структуры 1,2,4,5-тетразинов и для всех синтезированных соединений прогнозируется эффективное связывание с рецепторами и ферментами.

## Список источников

1. Бегунов Р.С., Савина Л.И., Астафьева Д.А. Внутримолекулярное аминирование *орто*-нитро-трет-анилинов как один из путей синтеза конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2025, 6(1), 22-33. <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5879/view> (дата обращения 08.09.2025).
2. Calahorro A.J., Peñas-Sanjuan A., Melguizo M., Fairen-Jimenez D., Zaragoza G., Fernández B., Salinas-Castillo A., Rodríguez-Diéguez A. First Examples of Metal–Organic Frameworks with the Novel 3,3'-(1,2,4,5-Tetrazine-3,6-diyl)dibenzoic Spacer. Luminescence and Adsorption Properties. *Inorg. Chem.*, 2013, 52(2), 546-548. DOI: 10.1021/ic302318j.
3. Ros E., Bellido M., Verdaguer X., Ribas de Pouplana L., Riera A. Synthesis and Application of 3-Bromo-1,2,4,5-Tetrazine for Protein Labeling to Trigger Click-to-Release Biorthogonal Reactions. *Bioconjugate Chem.*, 2020, 31(3), 933-938. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00052.
4. Soenen D.R., Zimbleman J.M., Boger D.L. Synthesis and Inverse Electron Demand Diels–Alder Reactions of 3,6-Bis(3,4-dimethoxybenzoyl)-1,2,4,5-tetrazine. *J. Org. Chem.*, 2003, 68(9), 3593-3598. DOI: 10.1021/jo020713v.
5. Kawai K., Ikeda K., Sato A., Kabasawa A., Kojima M., Kokado K., Kakugo A., Sada K., Yoshino T., Matsunaga S. 1,2-Disubstituted 1,2-Dihydro-1,2,4,5-tetrazine-3,6-dione as a Dynamic Covalent Bonding Unit at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144(3), 1370-1379. DOI: 10.1021/jacs.1c11665.
6. Schnierle M., Leimkühler M., Ringenberg M.R.  $[(\eta^6\text{-}p\text{-Cymene})[3\text{-}(\text{pyrid-2-yl})\text{-}1,2,4,5\text{-tetrazine}]\text{chlororuthenium(II)}]$ , Redox Noninnocence and Dienophile Addition to Coordinated Tetrazine. *Inorg. Chem.*, 2021, 60(9), 6367-6374. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00094.
7. Wei T., Zhu W., Zhang X., Li Y.-F., Xiao H. Molecular Design of 1,2,4,5-Tetrazine-Based High-Energy Density Materials. *J. Phys. Chem. A*, 2009, 113(33), 9404-9412. DOI: 10.1021/jp902295v.
8. Hu L., He C., Zhao G., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. Selecting Suitable Substituents for Energetic Materials Based on a Fused Triazolo-[1,2,4,5]tetrazine Ring. *ACS Appl. Energy Mat.*, 2020, 3(6), 5510-5516. DOI: 10.1021/acsaem.0c00487.
9. Yu Q., Yang H., Imler G.H., Parrish D.A., Cheng G., Shreeve J.M. Derivatives of 3,6-Bis(3-aminofurazan-4-ylamino)-1,2,4,5-tetrazine: Excellent Energetic Properties with Lower Sensitivities. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2020, 12(28) 31522-31531. DOI: 10.1021/acsami.0c08526.
10. Liu Y., Zhao G., Yu Q., Tang Y., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. Intermolecular Weak Hydrogen Bonding (Het-H-N/O): an Effective Strategy for the Synthesis of Monosubstituted 1,2,4,5-Tetrazine-Based Energetic Materials with Excellent Sensitivity. *J. Org. Chem.*, 2019, 84(24), 16019-16026. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02484.
11. Babaryk A.A., Haouas M., Khaynakova O., Elkaïm E., Horcajada P. Bis-3,5-Diamino-1,2,4-Triazolyl-1,2,4,5-Tetrazine: From Insensitive High Energy Density Materials to Small Molecule Organic Semiconductors. *Cryst. Growth Des.*, 2020, 20(10), 6510-6518. DOI: 10.1021/acs.cgd.0c00698.



12. **Zhu Y.-Q., Cheng J., Zou X.-M., Hu F.-Z., Xiao Y.-H., Yang H.-Z.** Design, Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship Study of Herbicidal Analogues of Pyrazolotetrazinones. *Chin. J. Org. Chem.*, 2008, 28(6), 1044-1049.
13. **Nhu D., Duffy S., Avery V.M., Hughes A., Baell J.B.** Antimalarial 3-arylamino-6-benzylamino-1,2,4,5-tetrazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20(15), 4496-4498. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.036.
14. **Sharma P., Kumar A., Sahu V., Singh J.** Diels Alder reaction strategy to synthesize 1,2,4,5-tetrazines and exploration of their anti-inflammatory potential. *Arkivoc*, 2008, (xii), 218-225. DOI: 10.3998/ark.5550190.0009.c23.
15. **Tabassum S., Parveen M., Ali A., Alam M., Ahmad A., Khan A.U., Khan R.A.** Synthesis of Aryl-1,2,4,5-tetrazinane-3-thiones, *in vitro* DNA binding studies, nuclease activity and its antimicrobial activity. *J. Mol. Struct.*, 2012, 1020, 33-40. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.03.049.
16. **Rao G.W., Guo Y.M., Hu W.X.** Synthesis, Structure Analysis, and Antitumor Evaluation of 3,6-Dimethyl-1,2,4,5-tetrazine-1,4-dicarboxamide Derivatives. *ChemMedChem*, 2012, 7, 973-976. DOI: 10.1002/cmcd.201200109
17. **Qiu L.N., Zhou Y.L., Wang Z.N., Huang Q., Hu W.X.** ZGDHu-1 promotes apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells. *Int. J. Oncol.*, 2012, 41, 533-540. DOI: 10.3892/ijo.2012.1467.
18. **Hu W.-X., Rao G.-W., Sun Y.-Q.** Synthesis and antitumor activity of s-tetrazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 1177-1181. DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.12.056.
19. **Cui X., Ding C., Zhang C., Jiao Z., Zhang L., Zhao X., Zhao L.** Computational Mechanistic Study of Brønsted Acid-Catalyzed Unsymmetrical 1,2,4,5-Tetrazines Synthesis. *J. Phys. Chem. A*, 2021, 125, 4715-4726. DOI: 10.1021/acs.jpca.1c00274.
20. **Granovsky A.A.** Firefly version 8.2, URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html> (дата обращения 08.09.2025).
21. **Wang D., Chen W., Zheng Y., Dai C., Wang L., Wang B.** A general and efficient entry to asymmetric tetrazines for click chemistry applications. *Heterocycl. Commun.*, 2013, 19(3), 171-177. DOI: 10.1515/hc-2013-0072
22. URL: <http://www.way2drug.com/passonline> (дата обращения 08.09.2025).

Поступила в редакцию 10.09.2025

Одобрена после рецензирования 27.10.2025

Принята к опубликованию 10.11.2025



Научная статья

УДК 54.022

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-19-26

## ДИЗАЙН СТРУКТУРЫ НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЦЕФАЛОТИНА

Д. Д. Подольский, Д. А. Тимофеев, Н. В. Атапина, Ю. Н. Будаева,  
П. В. Сидоренко

Даниил Дмитриевич Подольский, студент, Давид Александрович Тимофеев, студент, Наталья Валентиновна Атапина, канд. фарм. наук, доцент, Юлия Николаевна Будаева, канд. хим. наук, доцент, Полина Васильевна Сидоренко, старший преподаватель  
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; [rodina.natasha@inbox.ru](mailto:rodina.natasha@inbox.ru)

---

**Ключевые слова:**

пенициллин, цефалотин, цефалотина натриевая соль, бета-лактомазная активность

**Аннотация.** В настоящей работе представлен вариант компьютерной модификации молекул цефалотина натриевой соли с пенициллином, являющийся новой структурой, потенциально проявляющей антибактериальную активность. Выявлена зависимость между фармакологической активностью, фармакокинетическими показателями, а также токсикологическими свойствами от структуры соединения. Исследование основано на применении компьютерных технологий, позволяющих моделировать фармакологические свойства новых соединений. Предложены новые структурные модификации исходных молекул с улучшенными показателями бета-лактамазной активности.

---

**Для цитирования:**

Подольский Д.Д., Тимофеев Д.А., Атапина Н.В., Будаева Ю.Н., Сидоренко П.В. Дизайн структуры новых антибактериальных препаратов на основе цефалотина // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 19-26. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Введение

Антибиотики – это вещества, проявляющие антимикробную активность, природного происхождения или полученные методами химического синтеза, применяемые в терапии инфекционных заболеваний. Противомикробные средства могут проявлять бактерицидные свойства, убивая микроорганизмы, или же бактериостатические – останавливая их размножение, позволяя естественным защитным механизмам макроорганизма устранять их.

Пенициллины являются антимикробными препаратами, относящимися к классу  $\beta$ -лактамных антибиотиков, производимых плесневыми грибами рода *Penicillium*. Класс пенициллинов отличается выраженным бактерицидным действием, механизм



которого основан на ингибировании синтеза пептидогликана – основного компонента клеточной стенки бактерий. Помимо этого, пенициллины обладают хорошими показателями распределения в биологических жидкостях организма и проявляют достаточно низкие показатели токсического действия на органы и ткани микроорганизмов. Тем не менее, в отношении микроорганизмов пенициллины проявляют высокую степень бактерицидной активности и относятся к препаратам широкого спектра действия, для них возможно как парентеральное введение, так и прием внутрь.

Цефалоспорины – класс  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, в основе химической структуры которых лежит 7-аминоцефалоспоровая кислота. Механизм действия цефалоспоринов на микробную клетку аналогичен действию пенициллинов – блокирование синтеза белка клеточной мембраны бактерии. Они оказывают мощное бактерицидное действие, подобно пенициллинам, обладают широким спектром антибактериальной активности, относительно низкие уровни токсических эффектов. Применение цефалоспоринов возможно в сочетании с другими антибактериальными препаратами.

**Цель работы.** Разработка модели новой активной компьютерной модификации, представляющей собой соединение цефалотина натриевой соли с пенициллином. Компьютерный скрининг ряда аналогичных соединений. Оценка уровня их фармакологической активности, параметров биологической доступности и токсикологического профиля. Выявление молекулы, которая с наиболее высокой вероятностью в эксперименте проявит эффект *бета*-лактамазного ингибирования.

### Материалы и методы

Проведены поиск и систематизация сведений об антимикробных препаратах пенициллинового и цефалоспоринового ряда. Осуществлен анализ современной научной литературы по теме исследования. Произведена работа с научными электронными библиотеками и базами данных eLibrary, CyberLeninka, PubChem. Реализовано моделирование фармакологических параметров новых компьютерных модификаций на платформах PASS Online и ADMETlab 2.0. Осуществлен расчет теоретических спектральных характеристик с помощью сервиса NMR Predict: спектры ядерного магнитного резонанса на изотопах водорода  $^1\text{H}$  и углерода  $^{13}\text{C}$ , частота спектрометра 400 МГц. При разработке новых соединений использованы структуры цефалотина и пенициллина.

### Результаты и обсуждение

Для прогнозирования фармакодинамических и фармакокинетических показателей применяли программы PASS online [1] и ADMETlab 2.0 [2] соответственно.

Интернет-платформа PASS – это сервис, позволяющий предсказывать по структурной формуле соединения механизмы фармакологических эффектов новых химических соединений. Результаты моделирования представляют собой названия вероятных активностей соединений, соотнесенные с оценками вероятностей наличия



( $P_a$ ) и отсутствия ( $P_i$ ) каждой активности, имеющие значения от 0 до 1. Чем больше для конкретной активности величина  $P_a$  и чем меньше величина  $P_i$ , тем больше шанс обнаружить данную активность в эксперименте.

Подход, применяемый в PASS для прогнозирования биологической активности того или иного химического соединения, базируется на предположении, что активность напрямую связана с органической структурой соединения. Строение, в свою очередь, описывается отдельными дескрипторами – фармакофорными группами атомов [3].

Вероятность проявления фармакологических эффектов оценена относительно следующих видов активности:

1. *Бета*-лактамазное ингибирование – это процесс, связанный с механизмом действия и устойчивости бактерий к антибиотикам группы бета-лактамов, которые включают пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы. *Бета*-лактамазы – это ферменты, вырабатываемые некоторыми бактериями, которые способны разрушать *бета*-лактаманное кольцо антибиотиков, что делает их неэффективными.

2. Ингибирование мурамоил тетрапептид карбоксипептидазы – мурамоил тетрапептид является важным элементом клеточной стенки бактерий, в частности, грамположительных. Он представляет собой фрагмент, который участвует в сборке пептидогликана – основного структурного компонента клеточной стенки. Ингибирование карбоксипептидаз, которые отвечают за разрушение или модификацию этого пептида, может существенно повлиять на стабильность и целостность клеточной стенки бактерий.

3. Антибактериальное действие – эффективное антибактериальное действие позволяет уничтожить патогенные бактерии и предотвратить распространение инфекции.

ADMETlab 2.0 – это компьютерный инструмент, предназначенный для оценки фармакокинетических параметров/ свойств лекарственных веществ на основе их молекулярных структур. В статье отражены результаты по следующим показателям:

1. Всасывание лекарственного соединения через клеточную оболочку кишечника человека (HIA (human intestinal absorption)) является важным свойством для потенциальных кандидатов в лекарственные препараты, поскольку является одним из ключевых процессов, определяющих биодоступность препарата при пероральном приеме.

2. Blood-brain barrier permeability – показатель, позволяющий оценить способность прохождения химического соединения через ГЭБ. Для его определения высчитывается уровень свободной диффузии, учитывая ряд характеристик вещества: его липофильность, молярную массу, количество водородных связей и др.

3. Plasma protein binding – это физиологический процесс, который регулирует распределение и активность различных веществ в крови. Он включает взаимодействие между белками плазмы, такими как альбумин и альфа-1 кислый гликопротеин, и небольшими молекулами, например, лекарствами, гормонами и промежуточными продуктами метаболизма.



4. CL – («клиренс») обозначает скорость, с которой лекарственное вещество выводится из организма. Это важный параметр, который помогает понять, как быстро препарат выводится из крови и, соответственно, как долго его эффект может сохраняться.

5. LogS – показатель растворимости соединения в воде.

6. LogP – это общий логарифм отношения концентраций вещества в двух растворителях (например, воде и органических растворителях). По этому параметру оценивают гидрофильность и гидрофобность вещества.

7. LogD – показатель, позволяющий оценить липофильность соединения.

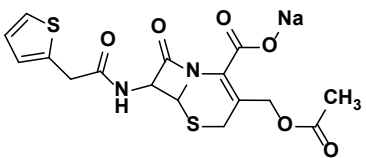
8. hERG blockers - блокада калиевого канала hERG является одной из важнейших антимишеней, определяющих кардиотоксичность потенциальных лекарств.

9. Human Hepatotoxicity (H-HT) – («гепатотоксичность») показатель, описывающий различные виды повреждения печени, которые могут привести к сбою в работе органа или даже смерти.

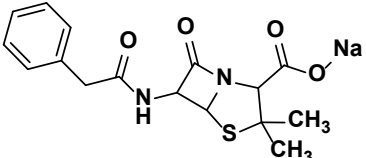
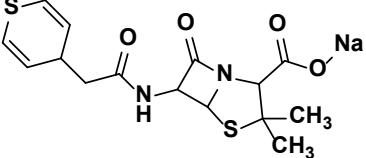
10. Rat Oral Acute Toxicity – это стандартный метод оценки токсичности новых лекарственных веществ. Этот показатель позволяет установить, сколько вещества необходимо для нанесения вреда организму животного при однократном пероральном приеме. Основным результатом теста является определение средней смертельной дозы (LD<sub>50</sub>) – дозы вещества, при которой 50% испытуемых животных погибают. Это значение помогает классифицировать вещество по уровню токсичности.

Рассмотрим структурные формулы и некоторые характеристики исходных соединений и новой компьютерной модификации.

Таблица 1. Структуры и их спектральные характеристики

№ п/п	Структура	Наименование	Теоретические ЯМР спектры
1.		<b>Цефалотина натриевая соль</b> ((6R,7S)-3-(ацетилосиметил)-8-оксо-7-[(2-тиофен-2-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окто-2-ен-2-карбоксилат натрия)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц): δ 2.06 (с, 3H), 3.75 (д, 1H, J = 13.1 Гц), 3.83-3.98 (3.88 (с, 1H), 3.88 (с, 1H), 3.91 (д, 1H, J = 13.1 Гц)), 4.56-4.66 (4.61 (с, 1H), 4.64 (с, 1H)), 4.97 (д, 1H, J = 7.8 Гц), 5.34 (д, 1H, J = 7.8 Гц), 7.17 (дд, 1H, J = 7.5, 5.0 Гц), 7.31-7.45 (7.37 (дд, 1H, J = 5.0, 1.3 Гц), 7.39 (дд, 1H, J = 7.5, 1.3 Гц)).  <sup>13</sup> C ЯМР: δ 20.8, 24.7, 31.7, 57.3, 59.3, 64.7, 124.8, 126.0, 126.6, 127.1, 134.0, 136.2, 166.9, 167.8, 169.1, 178.5.



2.		<b>Пенициллин</b> ((2S,5S,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(2-фенилацетил)амино]-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): $\delta$ 1.21-1.31 (1.26 (с, 1H), 1.26 (с, 1H)), 3.70-3.80 (3.75 (с, 1H), 3.75 (с, 1H)), 4.34 (с, 1H), 4.92-5.15 (4.98 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц), 5.09 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц)), 7.22-7.42 (5H, 7.30 (тт, $J = 7.7, 1.5$ Гц), 7.32 (дддд, $J = 7.8, 1.5, 1.2, 0.5$ Гц), 7.35 (дддд, $J = 7.8, 7.7, 1.8, 0.5$ Гц)). $^{13}\text{C}$ ЯМР: $\delta$ 26.6, 31.0, 42.5, 58.4, 65.4, 67.4, 69.8, 127.2, 128.7 (2C), 128.9 (2C), 134.8, 167.5, 171.5, 173.9.
3.		<b>Модификация</b> ((2S,5R)-3-(2-тиофен-2-илацетилкарбамоил)-7,7-диметил-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц): $\delta$ 1.21-1.31 (1.26 (с, 3H), 1.26 (с, 3H)), 2.54-2.65 (2.60 (д, 1H, $J = 7.0$ Гц), 2.60 (д, 1H, $J = 7.0$ Гц)), 3.61 (дддд, 1H, $J = 7.0, 7.0, 1.8, 1.8$ Гц), 4.34 (с, 1H), 4.92-5.15 (4.98 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц), 5.09 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц)), 5.75-5.88 (5.81 (дд, 1H, $J = 9.7, 1.8$ Гц), 5.81 (дд, 1H, $J = 9.7, 1.8$ Гц)), 6.26-6.38 (6.32 (д, 1H, $J = 9.7$ Гц), 6.32 (д, 1H, $J = 9.7$ Гц)). $^{13}\text{C}$ ЯМР: $\delta$ 26.6, 31.0, 40.4, 42.6, 58.4, 65.4, 67.4, 69.8, 129.6-129.7 (2C), 137.3-137.5 (2C), 167.5, 169.1, 171.5.

По вышеприведенным критериям был осуществлен расчет вероятностных показателей фармакологической активности для исходных соединений и для их компьютерных модификаций. Реализован сравнительный анализ.

**Таблица 2.** Сравнительный анализ исследуемых молекул на основании данных сервиса PASS Online по критериям фармакологической активности

Название соединения/ активность	Цефалотина натриевая соль	Пенициллин	Модификация
Бета-лактамазы ингибитор	0,952	0,873	0,919
Мурамоил-тетрапептид карбокси-пептидазы ингибитор	0,905	0,985	0,983
Антибактериальное действие	0,764	0,721	0,735





По результатам анализа вероятностей теоретических фармакологических эффектов возможно сделать следующее заключение: новое соединение сочетает в себе свойства скомбинированных фрагментов: вероятность ингибирования  $\beta$ -лактамазы для новой модификации в эксперименте имеет показатель близкий к таковому для цефалотина натриевой соли и превосходит его относительно пенициллина. Возможности подавления активности мурамоил-тетрапептид карбокси-пептидазы [4] по данным прогноза для нового соединения, имеют близкий уровень значений к показателям исходных фрагментов. Теоретическое антибактериальное действие выявленной модификации также соотносится с исходными структурами и имеет удовлетворительное значение. На следующем этапе была проведена оценка биологической доступности.

**Таблица 3.** Сравнительный анализ исследуемых молекул на основании данных сервиса ADMET по критериям биологической доступности

Название соединения/ показатели	Цефалотина натриевая соль	Пенициллин	Модификация
LogS	-2,396	-2,122	-3,038
LogP	0,453	0,857	2,408
LogD	0,921	0,432	1,997
HIA	0,919	0,147	0,05
PPB, %	55,30	54,89	38,60
BBB Penetration	0,002	0,113	0,058
CL	3,0	5,903	6,54

По данным платформы ADMET, новое соединение является более предпочтительным по параметрам биологической доступности: лучше распределяется в организме, исходя из логарифмических значений растворимости, обладает хорошими показателем всасываемости, на основании критерия желудочно-кишечной абсорбции. Имеет удовлетворительные показатели связываемости с белками плазмы, что также является ранним индикатором высокой биологической доступности. Показатель проникновения через гематоэнцефалический барьер превосходит таковой для цефалотина натриевой соли и дает основание для выдвижения гипотезы о возможности применения новой модификации в качестве антибактериального препарата, действие которого направлено на терапию инфекционных поражений нервной ткани [5].

**Таблица 4.** Сравнительный анализ исследуемых молекул на основании сервиса ADMET по критериям токсичности

Название соединения/ показатели	Цефалотина натриевая соль	Пенициллин	Модификация
hERG Blockers	0,004	0,007	0,001
H-HT	0,181	0,311	0,017
Rat oral Acute Toxicity	0,124	0,092	0,056

По данным анализа теоретических токсикологических характеристик, новое соединение имеет самый низкий показатель кардиотоксичности, гепатотоксичности и





токсичности в испытаниях на животных относительно исходных веществ. Эти результаты повышают вероятность рассмотрения новой модификации как безопасного потенциального лекарственного вещества.

По результатам скрининга выделено одно соединение (Цефалотина натриевая соль + пенициллин), поскольку оно имеет наибольшую вероятность фармакологического эффекта в эксперименте, теоретически не токсично, показатели его биологической доступности обнаруживаются в диапазоне оптимальных.

### **Выводы**

По результатам исследования, целью которого является выявление активной комбинации пенициллина с цефалотина натриевой солью, была получена компьютерная модификация, которая способна проявлять выраженный антибактериальный эффект [6] и обладать свойством *бета*-лактамазного ингибирования. При сравнении ее с исходными веществами установлено, что структура обладает лучшим всасыванием и выведением из организма, меньшей токсичностью по сравнению с рассматриваемыми соединениями.

### **Финансирование**

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры химии ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

### **Список источников**

1. PASS Online [Электронный ресурс] URL: <https://www.way2drug.com/PassOnline/> (Дата обращения 28.02.2025).
2. ADMETlab 2.0 [Электронный ресурс] URL: <https://admetmesh.scbdd.com/> (Дата обращения 28.02.2025).
3. Сидоренко П.В., Джамалов Ш.И., Спиридонов И.Р., Будаева Ю.Н. Дизайн новых синтетических противоопухолевых средств антагонистов пуриновых нуклеотидов. Интеллектуальный потенциал России 2025 : сборник статей Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. Иркутск: Изд-во Аэтерна, 2025, С. 164-168.
4. Варданян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство, 2005, 844 с.
5. Greenwood D. Antimicrobial Drugs Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph. Oxford university press, 2008, 429 pp.
6. Пенициллины [Электронный ресурс] URL: <https://old.bigenc.ru/biology/text/2710445> (Дата обращения 28.02.2025).
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Компания Боргес, 2002, 381 с.
8. Цепелев В.Ю., Лазарева И.А., Болдина Н.В., Полякова О.В., Удалова С.Н. Антибиотикорезистентность и фармакологические подходы к ее преодолению. *Современные проблемы науки и образования*, 2025, 2, 70.



9. **Новиков М.С., Озеров А.А., Солодунова Г.Н.** Антибиотики. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2007, 147с
10. **Федоров А.В.** Цефалоспорины первого поколения: химические и фармакологические аспекты. *Фармация и фармакология*, 2019, **6(2)**, 77-84.
11. **Белоусова А.Ю., Козлова Т.М.** Химия антибиотиков: учебное пособие., СПб.: Лань, 2017, 298 с.
12. **Савельев Н.Н., Чеснокова М.Г.** Фармакология антибактериальных средств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, 352 с.

*Поступила в редакцию 24.10.2025*

*Одобрена после рецензирования 06.11.2025*

*Принята к опубликованию 21.11.2025*



Научная статья

УДК 547.525.1 + 547.572.1

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-27-34

## СИНТЕЗ И ОКИСЛЕНИЕ ФЕНИЛГЕКСАНОВ

**А. С. Фролов, Е. А. Курганова, Г. Н. Кошель, В. С. Кабанова, Е. И. Баёв,  
А. А. Смурова**

Александр Сергеевич Фролов, канд. хим. наук, доцент; Курганова Екатерина Анатольевна, д-р хим. наук, профессор; Кошель Георгий Николаевич, д-р хим. наук, профессор; Кабанова Виктория Сергеевна, ассистент; Баёв Егор Игоревич, аспирант; Смурова Алина Александровна, аспирант  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», 150023, Россия, г. Ярославль, Московский пр., д. 88; [frolovas@ystu.ru](mailto:frolovas@ystu.ru)

---

**Ключевые слова:** Алкилирование, окисление, 2-фенилгексан, 3-фенилгексан

**Аннотация.** В настоящей работе алкилированием бензола гексанолом-1 синтезирована смесь, состоящая из 60-65% 2-фенилгексана и 35-40% 3-фенилгексана. Исследован перспективный, но малоизученный процесс аэробного жидкофазного окисления данной смеси до соответствующих гидропероксидов с целью дальнейшего получения высших кетонов. Установлено, что использование на этой стадии *N*-гидроксифталимида позволяет достичь технологических показателей, приемлемых для промышленной реализации. Так, конверсия смеси фенилгексанов составляет более 30% за 60 минут реакции при высокой селективности образования гидропероксидов.

---

### Для цитирования:

Фролов А.С., Курганова Е.А., Кошель Г.Н., Кабанова В.С., Баёв Е.И., Смурова А.А. Синтез и окисление фенилгексанов // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 27-34.  
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Введение

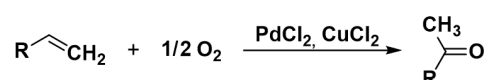
Высшие кетоны служат ценным сырьем для производства широкого ряда материалов. С каждым годом спрос в разных областях на кетоны возрастает. На данный момент кетоны используются в производстве масел, лекарственных препаратов, лаков, чистящих средств, косметической продукции, в качестве растворителей, при переработке полимеров, в частности высшие кетоны широко применяются в парфюмерии [1]. Кетоны могут выступать регуляторами и дополнительным источником энергии для сердца и сосудистой системы как у здоровых людей, так и людей с сердечной недостаточностью или после инфаркта миокарда [2]. Высшие кетоны выступают основными противогрибковыми соединениями, а также используются в пищевой промышленности при производстве сыров [3, 4].

2-Гексанон – сырье при производстве красок и разбавителей для них, также растворитель масел и восков. Он применяется для печати на пластифицированных



тканях и для создания влагозащитной одежды [5]. 3-Гексанон в основном используется в качестве реактива в химической промышленности. Соединения на его основе показали высокую эффективность в борьбе с апоптозом кардиомиоцитов – одного из ключевых факторов развития ишемической болезни сердца [6].

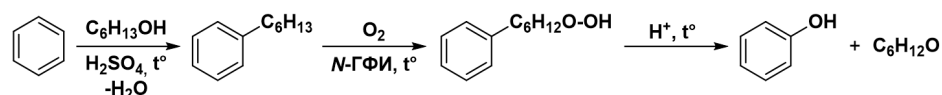
Известные методы получения кетонов в основном заключаются в каталитическом окислении алканов [7] и вторичных спиртов [8, 9] сильными окислителями, а также алкенов. Последний способ представляет собой промышленный окислительно-восстановительный процесс синтеза кетонов с использованием металлокомплексных катализаторов, известный как Вакер-процесс [10]:



Применение традиционной гомогенной хлоридной системы PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> и ее модификаций для окисления неразветвленных алкенов показывает, что реакционная способность 1-алкенов в данной реакции уменьшается с увеличением длины углеродной цепи. Так, в случае пропилена его окисление при 50-120 °С и давлении 9,8 МПа приводит к образованию ацетона с выходом 99%. Окисление же *n*-бутенов при 100 °С и давлении до 4.5 МПа дает метилэтилкетон с селективностью около 80% [11, 12]. Кроме того, ограничения Вакер-системы, связанные с высокой коррозионной активностью, а также образованием хлоркетонов, количество которых возрастает с повышением концентрации медных солей и кислотности раствора [13], сдерживают ее практическое использование в синтезе фенолгексанов.

Известно большое число модификаций этого метода получения высших кетонов, связанных с использованием различных добавок, нацеленных на решение обнаруженных для традиционной системы проблем. Так, предлагается осуществлять процесс в водно-органических средах [14] с добавлением катализаторов межфазного переноса (циклодекстрины, полиэтиленгликоли, каликсарены и четвертичные аммониевые соли) [15, 16] и гетерополисоединений [12, 14] в качестве сокатализаторов, пероксоединений в качестве окислителей [17]. Тем не менее, остается ряд неразрешенных проблем, в основном связанных с использованием повышенного давления, высокой стоимостью и нестабильностью каталитических систем.

Настоящее исследование посвящено альтернативному способу получения высших кетонов совместно с фенолом, который заключается в получении фенолгексана, окислении его до гидропероксида и последующем кислотном разложении:



Следует отметить, что наряду с гексанонами и фенолом важное практическое значение имеет и промежуточное соединение фенолгексан, применяющийся для производства ПАВ, присадок к маслам, вспомогательных веществ в химии полимеров, пестицидов и экстрагентов [9], а также в исследовательских целях [18].

Данная работа посвящена первым двум стадиям указанного процесса – синтезу фенолгексана и изучению закономерностей его аэробного жидкофазного окисления.



### Экспериментальная часть

В работе использованы коммерчески доступные реактивы: гексанол-1 (ТУ 6-09-3499-79), бензол, ч.д.а., (ГОСТ 5955-75), серная кислота, х.ч., (ГОСТ 4204-77), уксусная кислота, х.ч., (ГОСТ 61-75), калий йодистый, ч.д.а., (ГОСТ 4169-76), гипосульфит натрия (ТУ-6-09-2540-72), гидроксид натрия, ч.д.а., (ГОСТ 4328-77), кальций хлористый безводный (ТУ 6-09-4711-81), *N*-гидроксифталимид (Sigma-Aldrich, 97%).

Синтез фенилгексана проводили по известной методике путем алкилирования бензола гексанолом-1 в присутствии концентрированной серной кислоты [19]. Полученные продукты реакции алкилирования, представляющие собой смесь жидких веществ, разделяли методом ректификации под вакуумом в виде фракции 85-90 °С при остаточном давлении 0,2 атм. Продукты реакции анализировали методами газожидкостной хроматографии, ИК- и ЯМР <sup>1</sup>Н-спектроскопии.

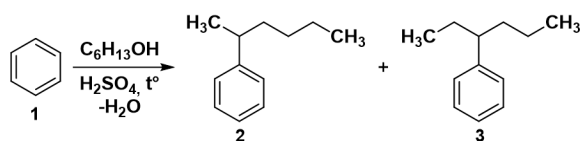
Окисление фенилгексана проводили на установке проточно-замкнутого типа по методике, описанной в [20]. В ходе реакции осуществляли замер количества поглощенного кислорода, продукты реакции анализировали методом йодометрического титрования [21].

Хроматографический анализ проводили с использованием аппаратно-программного комплекса «Хроматек-кристалл 5000.2». ИК-спектроскопический анализ проводили на приборе ИК Фурье RX-1 в области 4000-400 см<sup>-1</sup> в виде микрослоя между стеклами из бромида калия или в кювете из бромида калия с *d* = 0,0011 см. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н регистрировали на спектрометре Bruker DRX 400 (400 МГц). В качестве растворителя использован ДМСО. В качестве внутреннего стандарта использовался тетраметилсилан.

### Основная часть

Несмотря на большой массив информации, касающийся закономерностей алкилирования ароматических углеводородов олефинами или спиртами, данные применительно к синтезу фенилгексана в научно-технической литературе практически отсутствуют. Описаны методы получения 2-фенилгексана путем алкилирования бензола 1-хлоргексаном [22] и 1-гексеном с различными кислотными катализаторами, такими как пентафторид сурьмы, трифторметансульфоната скандия (III) [23], фосфорной кислоты [24], гетерогенизированного хлористого алюминия [25] и с использованием цеолитов, модифицированных платиной и галлием [26]. Однако эти процессы не нашли своего промышленного применения.

В настоящей работе проведены исследования, направленные на получение фенилгексанов алкилированием бензола гексанолом-1 в присутствии концентрированной серной кислоты по схеме:



Изучено влияние температуры в интервале от 60 до 80 °С и продолжительности процесса до 5 часов на параметры алкилирования бензола гексанолом-1. В продуктах



реакции обнаружено два изомера фенилгексана: 2-фенилгексан и 3-фенилгексан в соотношениях, указанных в таблице 1. Структур линейного строения не обнаружено. Побочными продуктами в основном являются дизамещенные гексилбензолы, которые выходят при ГЖХ семью смежными пиками. Полученные данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Закономерности процесса алкилирования бензола гексанолом-1. Мольное соотношение бензол : гексанол-1 : серная кислота = 3:1:3.

Температура, °С	Продолжительность реакции, ч	Соотношение 2-фенилгексан / 3-фенилгексан	Выход фенилгексанов на загруженный гексанол-1
60	5	1,44	62
70	3	1,40	71
	4	1,39	65
	5	1,44	66
80	1	1,86	53
	2	1,49	76
	3	1,49	76
	4	1,45	72
	5	1,40	68

Из экспериментальных данных видно, что влияние продолжительности реакции неоднозначно. С одной стороны, очевидно уменьшение соотношения 2-фенилгексана к 3-фенилгексану в продуктах реакции с 1,9 в первый час реакции до 1,4 спустя 5 часов. По-видимому, это связано с переходом от кинетического к термодинамическому контролю хода реакции. С другой стороны, выход фенилгексанов проходит через максимум в интервале 2-3 часов, после чего начинает несколько снижаться в основном из-за протекания реакций полиалкилирования.

При температуре 80 °С и продолжительности реакции 2 часа был достигнут максимальный выход фенилгексанов (76%), материальный баланс процесса в этих условиях приведен в таблице 2.

**Таблица 2.** Материальный баланс процесса алкилирования бензола гексанолом-1 при 80 °С в течение 2 часов, мольное соотношении бензол : гексанол-1 : серная кислота = 3:1:3.

Соединение	Молярная масса, г/моль	Загружено		Получено	
		г	% масс.	г	% масс.
Бензол	78,11	169,2	37,1	71,8	15,7
Гексанол-1	102,17	73,7	16,2	0	–
Серная кислота	98,08	212,6	46,7	212,6	46,7
Фенилгексаны	162,28	0	–	89,0	19,5
Побочные продукты	–	0	–	14,0	3,0
Потери	–	0	–	68,1	15,1
Всего	–	455,5	100	455,5	100

Смесь изомеров фенилгексана выделена из продуктов алкилирования путем вакуумной ректификации. По результатам хроматографического анализа чистота



продукта составила 97,3%. Качественный состав смеси изомеров фенилгексана был подтвержден методом ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии.

ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3084, 3036, 3028 ( $=\text{C}-\text{H}$ ), 2957, 2925, 2872 ( $\text{CH}_3$ ), 1604, 1494 ( $-\text{C}=\text{C}-$ ), 1452.5, 1377.8 ( $\text{CH}_2$ );

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.31-7.23 (м, 5H,  $\text{Ph}^{(3)}$ ), 7.19-7.10 (м, 5H,  $\text{Ph}^{(2)}$ ), 2.63 (секст., 1H,  $\text{CH}^{(2)}$ ,  $J = 7.1$ ), 2.39 (тт, 1H,  $\text{CH}^{(3)}$ ,  $J = 9.5, 5.3$ ), 1.67-1.42 (м, 6H,  $\text{CH}_2^{(2)}$ ,  $2\text{CH}_2^{(3)}$ ), 1.30-1.01 (м, 9H,  $\text{CH}_3^{(2)}$ ,  $2\text{CH}_2^{(2)}$ ,  $\text{CH}_2^{(3)}$ ), 0.85-0.75 (м, 6H,  $\text{CH}_3^{(2)}$ ,  $\text{CH}_3^{(3)}$ ), 0.70 (т, 3H,  $J = 7.4$ , 3H,  $\text{CH}_3^{(3)}$ ).

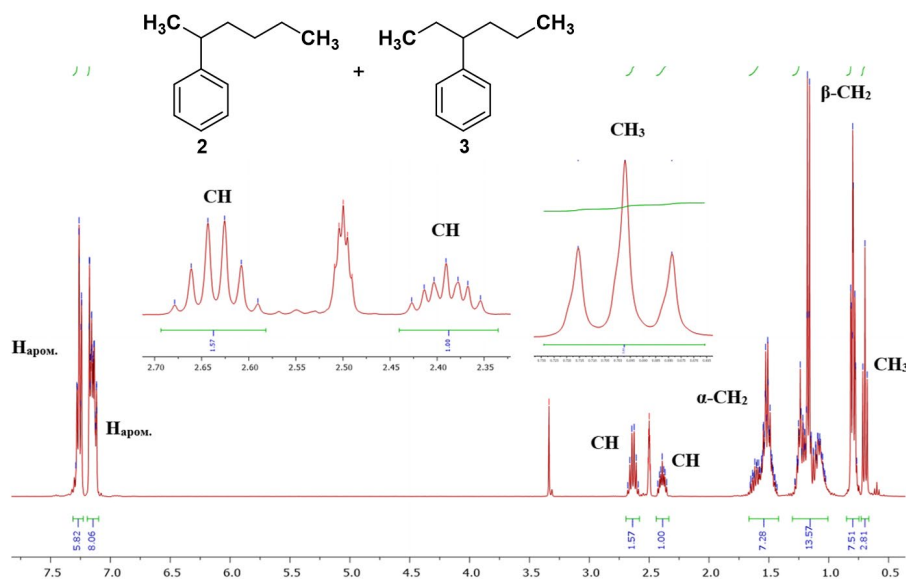
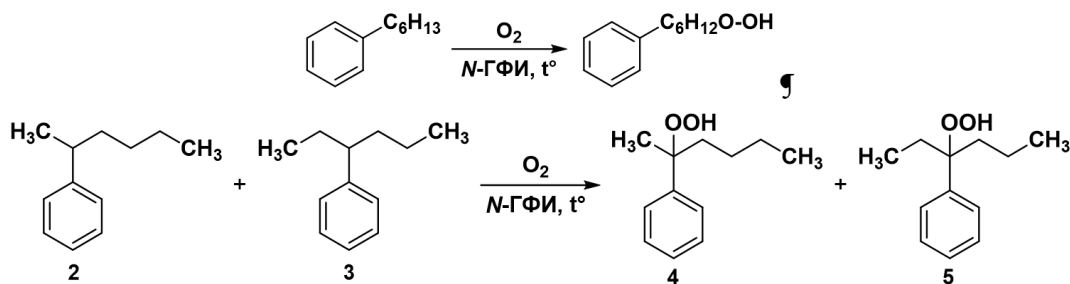


Рис. 1. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр фенилгексанов

Также показатель преломления данного вещества, полученный опытным путем на рефрактометре, совпадает с показателем из справочных данных (1,486) [27].

Таким образом, найдены эффективные условия для синтеза смеси 2-фенилгексана и 3-фенилгексана с выходом 76%, что сопоставимо с алкилированием бензола *n*-гексеном в присутствии гетерогенизированного  $\text{AlCl}_3$  [25], однако соотношение 2-фенилгексан : 3-фенилгексан в этом случае составляет 1,8 : 1, по сравнению с полученным в данном исследовании соотношением 1,4 : 1 соответственно.

На второй стадии рассматриваемого процесса получения 2-гексанона и 3-гексанона синтезированную смесь изомерных углеводородов окисляют до соответствующих гидропероксидов:

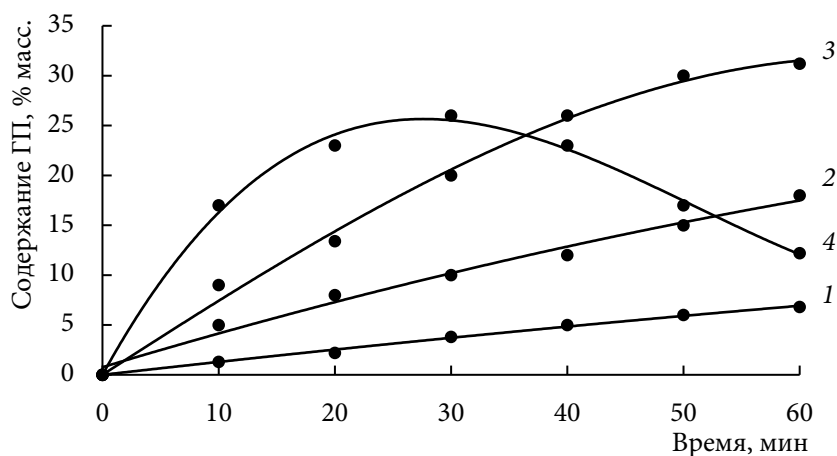




В настоящей работе были исследованы закономерности этого процесса в присутствии *N*-гидроксифталимида (*N*-ГФИ), который зарекомендовал себя как эффективный катализатор при гидропероксидном окислении других углеводородов [28]. Изучено влияние температуры, концентрации катализатора и продолжительности реакции на показатели процесса жидкофазного аэробного окисления изомерной смеси фенилгексанов, результаты представлены в таблице 3 и на рисунке 2.

**Таблица 3.** Влияние технологических параметров на содержание гидропероксидов в продуктах окисления смеси изомеров фенилгексана.

Температура, °С	Продолжительность реакции, мин	Содержание <i>N</i> -ГФИ, %масс. от загрузки алкилбензола	Содержание гидропероксидов в продуктах окисления фенилгексанов, %масс.
130	60	2	7
140			18
150	30	1	13
	60		14
			31
	90	4	24
			18
	120	2	10
160	60		12



**Рис. 2.** Кинетические кривые окисления октилбензолов. Содержание *N*-ГФИ, 2 %масс от загрузки углеводорода; температура, °С: 1 – 130, 2 – 140, 3 – 150, 4 – 160.

Установлено, что максимальное содержание гидропероксидов (31%) в продуктах окисления достигается при температуре 150 °С за 60 минут реакции в присутствии 2 %масс. *N*-ГФИ.

### Выводы

Исследованы закономерности процессов алкилирования бензола гексанолом-1 в присутствии концентрированной серной кислоты. Синтезирована смесь изомеров фенилгексана с выходом 76% и выделена с чистотой более 97%. Чистота и структура соединений подтверждены методами ГЖХ, ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H- спектроскопии.





Изучены закономерности жидкофазного аэробного окисления изомеров фенилгексана в присутствии *N*-гидроксифталимида. Определены условия проведения реакции, позволяющие достичь концентрации гидропероксидов 2-фенилгексана и 3-фенилгексана более 30%.

Найденные параметры синтеза и жидкофазного окисления полученных фенилгексанов являются приемлемыми с технологической точки зрения, что открывает путь для практического применения этого процесса.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

### Список источников

1. Balakrishnan M., Arab G.E., Kunbargi O.B., Gokhale A.A., Grippo A.M., Toste F.D., Bell A.T. Production of renewable lubricants via self-condensation of methyl ketones. *Green Chem.*, 2016, 18(12), 3577-3581. DOI: 10.1039/C6GC00579A.
2. Lopaschuk G.D., Dyck J.R. Ketones and the cardiovascular system. *Nat. Cardiovasc. Res.*, 2023, 2(5), 425-437. DOI: 10.1038/s44161-023-00259-1.
3. Albarracín Orió A.G., Petras D., Tobares R.A., Aksenov A.A., Wang M., Juncosa F., Sayago P., Moyano A.J., Dorrestein P.C., Smania A.M. Fungal-bacterial interaction selects for quorum sensing mutants with increased production of natural antifungal compounds. *Commun. Biol.*, 2020, 3(1), 670. DOI: 10.1038/s42003-020-01342-0.
4. Gehrig R.F., Knight S.G. Formation of ketones from fatty acids by spores of *Penicillium roqueforti*. *Nature*, 1958, 182(4644), 1237-1237. DOI: 10.1038/1821237a0.
5. Фридман О.А. Пластификация ацетата целлюлозы. *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология*, 2010, 53(3), 82-86.
6. Тамбовцев К.А., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М. Синтетические феромонные препараты в пчеловодстве. *Вестник башкирского университета*, 2010, 15(2), 265-281.
7. Караханов Э.А., Нарин С.Ю., Филиппова Т.Ю., Дедов А.Г. Пат. SU 1409621 A1, 1988.
8. Улыбин В.Б., Ефремов С.В., Романцова О.В. Сравнительный анализ различных методов получения пероксида водорода. *Глобальная энергия*, 2012, 3-2(154), 267-272.
9. Knochel P., Molander G.A. *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition*. Elsevier, 2014, 9806 p.
10. Elschenbroich C. *Organometallics*. Wiley-VCH: Weinheim, 2006, 804 p.
11. Столяров В.А. Новый справочник химика и технолога. Сырье и продукты промышленности органических и неорганических веществ. Ч. II. Санкт-Петербург: АНО НПО "Профессионал", 2005, 1141 с.
12. Родикова Ю.А., Жижина Е.Г. Каталитические методы получения высших 2-кетонов: перспективы Вакер-системы в реакции окисления  $\alpha$ -олефинов. *Кин. и кат.*, 2023, 64(2), 121-138.
13. Гогин Л.Л., Родикова Ю.А., Жижина Е.Г. Пат. РФ 2790246 С1, 2023.
14. Shioyama T.K. Пат. USA 4507506, 1985.
15. Alper H., Januszkiwicz K., Smith D.J.H. A facile method for the amination of alkenes and other related reactions catalyzed by aluminum chloride. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26(19), 2263-2266.
16. Максимов А.Л., Бучнева Т.С., Караханов Э.А. Окисление олефинов до кетонов, катализируемое водорастворимым комплексом палладия с каликс[4]ареном, модифицированным бензонитрильными группами. *Нефтехимия*, 2003, 43(3), 173-178.
17. Michel B.W., Sigman M.S. Peroxide-Mediated Wacker Oxidations for Organic Synthesis. *Aldrichimica Acta*, 2011, 44(3), 55-62.



18. **Lai L., Pang H.W., Green W.H.** Formation of two-ring aromatics in hexylbenzene pyrolysis. *Energy Fuel*, 2020, 34(2), 1365-1377. DOI: 10.1021/acs.energyfuels.9b03223.
19. **Яркина Е.М., Курганова Е.А., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Нестерова Т.Н., Шакун В.А., Спиридонов С.А.** Синтез пара-трет-бутилкумола. *Тонкие химические технологии*, 2021, 16(1), 26-35.
20. **Кабанова В.С., Курганова Е.А., Фролов А.С., Плахтинский В.В., Шакун В.А.** Прогнозирование каталитической активности фталимидных соединений в процессе жидкофазного аэробного окисления алкилароматических углеводородов. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2024, 5(2), 8-16. DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-8-16.
21. **Антоновский В.Л., Бузланова М.М.** Аналитическая химия органических пероксидных соединений. М.: Химия, 1978. 309 с.
22. **Fox M.A., Whitesell J.K.** Organic Chemistry. Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett Publishers, 2003, 1140 p.
23. **Song C.E., Shim W.H., Roh E.J., Choi J.H.** Scandium(III) triflate immobilised in ionic liquids: a novel and recyclable catalytic system for Friedel-Crafts alkylation of aromatic compounds with alkenes. *Chem. Commun.*, 2000, 17, 1695-1696. DOI: 10.1039/b005335j.
24. **Nel R.J., de Klerk A.** Selectivity differences of hexene isomers in the alkylation of benzene over solid phosphoric acid. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2007, 46(9), 2902-2906. DOI: 10.1021/ie061545q.
25. **Быков В.И., Беляев Б.А.** Новый способ приготовления катализаторов алкилирования на основе гетерогенизированного  $AlCl_3$ . *Кин. и кат.*, 2021, 62(2), 277-280.
26. **Danilina N., Payrer E.L., Troussard E., van Bokhoven J.A.** Selective Production of 2-Phenylhexane from Benzene and n-Hexane Over Pt- and Ga-Modified Zeolites. *Catal. Lett.*, 2011, 141(3), 391-399. DOI: 10.1007/s10562-010-0511-0.
27. Alfa Aesar Research Chemical Metals and Materials. A Johnson Matthey Company, 2008, 2741 p.
28. **Курганова Е.А., Баёв Е.И., Кабанова В.С., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Смурова А.А.** Катализаторы процессов окисления N-гидроксифталимид и его аналоги. *Neftegaz.ru*, 2024, 5, 22-31.

Поступила в редакцию 16.10.2025

Одобрена после рецензирования 28.11.2025

Принята к опубликованию 07.12.2025



Научная статья

УДК 662.749.33

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-35-49

## ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕРМООКИСЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОДНОГО ПЕКА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНОГО ПЕКА СВЯЗУЮЩЕГО

**Р. Ю. Ковалев**

Родион Юрьевич Ковалев, канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник  
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты СО РАН», 650991, Россия, Кемерово,  
Советский проспект, д. 18, kovaleviuhm@yandex.ru

---

### Ключевые слова:

каменноугольный пек,  
термоокисление,  
температура  
размягчения, выход пека,  
высокотемпературный  
пек, связующий пек,  
пек-коксовый карбонизат,  
пек-коксовая смесь.

**Аннотация.** В работе проведен анализ пековых продуктов термоокисления электродного пека марки В. В статье показаны результаты анализа получения высокотемпературного пека путем термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством. Определены зависимости температуры размягчения и выходов летучих веществ от расхода воздуха при данном типе термоокисления. Получена зависимость выхода карбонизата от длительности термоокисления электродного пека марки В. Карбонизацию проводили путем нагревания исходного электродного пека марки В и пеков, полученных его термоокислением. Установлены критерии для данного типа термоокисления, при которых можно повысить категорию пека. Показаны результаты по карбонизации пек-коксовой смеси с содержанием различных типов пека.

---

### Для цитирования:

Ковалев Р.Ю. Оценка перспектив использования термоокисления электродного пека для получения высокотемпературного пека связующего // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 35-49.  
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Введение

Каменноугольный пек - остаток разгонки каменноугольной смолы на фракции (легкая ( $T < 170$  °С); фенольная ( $T = 170-210$  °С); нафталиновая ( $T = 210-230$  °С); поглотительная ( $T = 230-270$  °С); антраценовая ( $T = 270-360$  °С); каменноугольный пек ( $T < 360$  °С)).

Каменноугольный пек применяется в качестве связующего в получении углеродных материалов. А именно пек имеет практическое применение в качестве связующего для получения электродов, в производстве анодной массы и в получении электроугольных изделий. Согласно [1] в качестве связующего для анодной массы применяют электродные пеки марок Б1, В. Особый интерес представляет применение в качестве



связующего пеков с температурой размягчения  $T_p > 100$  °С и высокотемпературных пеков. В работе [2] оценена практическая значимость применения высокотемпературного пека в качестве связующего. В работах [3-5] установлено, что пеки с температурой размягчения  $T_p = 100-110$  °С снижают разрушаемость анодной массы. В работе [6] установлено, что значения плотности, вязкости и поверхностного натяжения высокотемпературного пека выше, чем для электродных пеков, что определяет перспективу его использования как связующего.

Рассмотрим технологии получения связующих пеков с  $T_p > 100$  °С и высокотемпературных пеков связующих. В работе [7] методом перегонки каменноугольной смолы путем ее нагрева со скоростью 5 °С/мин до температуры 430 °С с дальнейшей выдержкой при данной температуре в течение 1 часа получен пек с  $T_p = 139,5$  °С, содержание  $\alpha = 51,7\%$ , содержание  $\alpha_1 = 17,3\%$ , зольность – 0,09%. В работе [8] высокотемпературные пеки связующие получали методом термического растворения углей в антраценовой фракции. Например, методом термического растворения шихты углей ГЖ+Ж в антраценовой фракции (соотношение уголь/растворитель ~1,5) получен пек с  $T_p = 139$  °С. В работе [9] создана технология получения высокотемпературных нефтяных пеков из тяжелой смолы пиролиза. В работе [10] жидкий пек термического крекинга подвергали разгонке до температуры вакуумной колонки 363 °С при давлении в вакуумной колонке ( $P = 1,6$  кПа) в результате чего был получен пек с  $T_p = 133$  °С. Высокотемпературный пек с  $T_p = 135$  °С ( $\alpha = 48,5\%$ ,  $\alpha_1 = 11,6\%$ ) получали путем добавления к высокотемпературному пеку с  $T_p = 145$  °С ( $\alpha = 52\%$ ,  $\alpha_1 = 26\%$ ) фурфурлидоацетона с массовой долей 7% и дальнейшей термической обработкой при 150 °С в течение 30 мин с охлаждением смеси и повторной термической обработкой при той же температуре в течение 25-30 мин [11].

Особый интерес для исследований представляет метод получения высокотемпературных связующих пеков с помощью термоокисления исходного сырья. В работе [12] методом термоокисления каменноугольной смолы путем подвода воздуха к смоле через трубку диаметром 9 мм при температурах 260-360 °С (длительность процесса  $t = 73$  мин, скорость расхода воздуха  $v = 100$  л/ч) получен пек с  $T_p = 128$  °С. Показано, что термоокисление приводит к росту  $\alpha$  и  $\alpha_1$ -фракций в конечном продукте. В работе [13] методом термоокисления ( $T = 260-360$  °С,  $v = 63$  л/ч) смеси кубового остатка ректификации стирола (КОРС) и каменноугольной смолы в соотношении 1:1 с предварительной ультразвуковой обработкой смеси получен пек с  $T_p = 104$  °С (выход пека – 25%, длительность термоокисления  $t = 40$  мин). Для полученного пека коксовый остаток составил 40,5%, содержание вяжущих фракций –  $\beta + \alpha_2 = 60,5\%$ , зольность 0,25%. В работе [14] методом термического окисления ( $T = 260-360$  °С,  $v = 63$  л/ч,  $t = 25$  мин) антраценовой фракции с добавлением угля марки Г (6,3%) получен пек с  $T_p = 135$  °С, выход пека – 29%, коксовый остаток – 46,5%, зольность – 0,96%. В работе [15] методом термического окисления ( $T = 260-360$  °С,  $v = 63$  л/ч,  $t = 135$  мин) каменноугольной смолы с добавлением резиновой крошки (5%) получен пек с  $T_p = 184$  °С, выход пека – 37%, коксовый остаток – 75,2%, зольность – 0,5%. В работе [16] методом термического окисления ( $T = 260-360$  °С,  $v = 63$  л/ч,  $t = 91$  мин) каменноугольной смолы с добавлением



поликарбоната (5%) получен пек с  $T_p = 131$  °С, выход пека – 29%, содержание вяжущих фракций –  $\beta + \alpha_2 = 74,3\%$ , коксовый остаток – 40,6%, зольность – 0,06%.

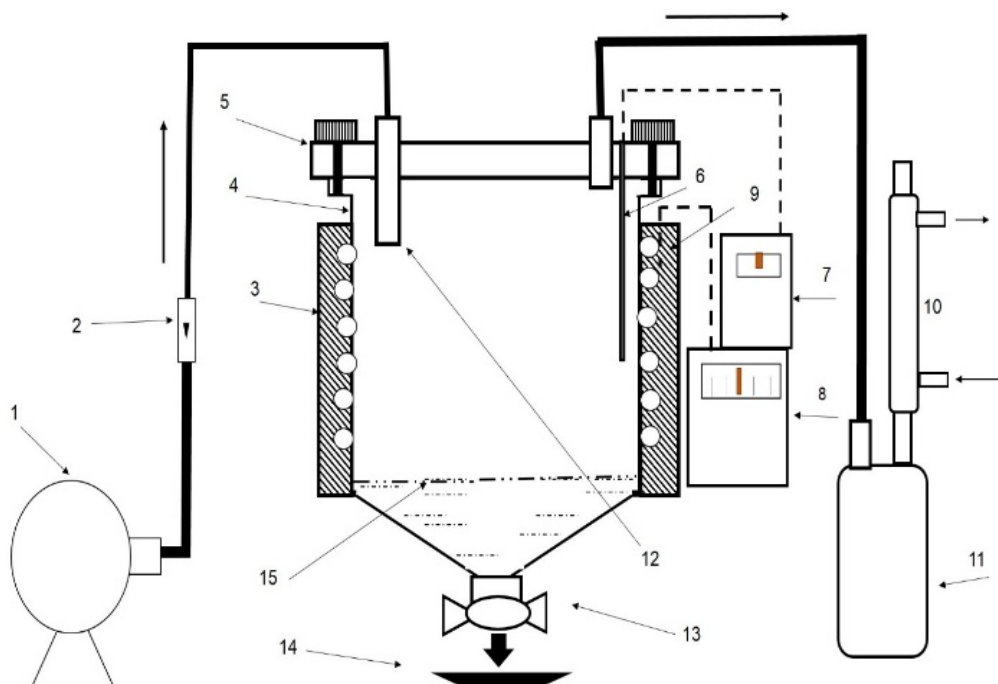
Помимо этого, следует рассмотреть примеры получения связующих пеков с  $T_p = 110-120$  °С и высокотемпературного пека связующего методом термоокисления электродного пека. В работе [17] методом низкотемпературного термоокисления ( $T = 260-300$  °С,  $v = 40$  л/ч,  $t = 90$  мин) электродного пека марки В ( $T_p = 91$  °С) получен пек с  $T_p = 107$  °С. Для полученного пека характерно высокое содержание вяжущих фракций: происходило их увеличение с 63,8% до 70% по сравнению с исходным пеком [17]. В работе [18] методом низкотемпературного термоокисления электродного пека марки В ( $T_p = 91$  °С) получали пеки с  $T_p = 110-120$  °С. Аналогичные эксперименты проводились в работе [19]. В работе [20] методом термоокисления ( $T = 260-360$  °С,  $v = 80$  л/ч,  $t = 110$  мин) получали высокотемпературный пек с  $T_p = 136$  °С. Термоокисление электродного пека в работе [20] проводили в реакторе с большим газовым пространством.

В данной работе проведена оценка применения термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством для получения высокотемпературного пека связующего. Сделан сравнительный анализ состава исходного пека марки В и полученных пековых продуктов термоокисления в реакторе с большим газовым пространством, определены параметры термоокисления, при которых можно получать пеки марки В1. Также произведены модельные эксперименты по влиянию полученного методом термоокисления электродного пека марки В на выход карбонизата пеко-коксовой смеси. В качестве испытуемого пека использовали полученный методом термоокисления электродного пека марки В высокотемпературный пек. Полученные данные о выходе карбонизата пеко-коксовой смеси позволят оценить перспективы применения данных пеков в качестве связующего при получении углеродных материалов. Приведенные выше доводы и определяют практическую значимость данной работы. Данная работа является продолжением работ [12, 17, 18, 20-24] по применению термоокисления и термообработки исходного сырья для получения высокотемпературного пека связующего.

**Цели данной работы:** определить зависимость значений температуры размягчения и выходов летучих веществ пековых продуктов термоокисления в реакторе с большим газовым пространством от расхода воздуха; оценить перспективу применения низкотемпературного термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством для повышения категории электродного пека; установить влияние термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством на выход пекового карбонизата и карбонизата пеко-коксовой смеси.

### Материалы и методы

В данной работе проведен анализ влияния термоокисления электродного пека марки В на характеристики полученных пеков и на выход продуктов карбонизации. Эксперимент по термоокислению электродного пека марки В проводили в реакторе с большим газовым пространством (рис. 1) в работе [20].



**Рис. 1** Схема установки ТО электродного пека: 1 – компрессор; 2 – ротаметр; 3 – электронагревательная система; 4 – корпус реактора; 5 – крышка реактора; 6 – термопара для измерения температуры в реакторе; 7 – вторичный элемент; 8 – терморегулятор; цилиндрическая трубка для окисления; 9 – термопара нагрева; 10 – холодильник; 11 – сборник дистиллятов; 12 – окислительная трубка (10 мм); 13 – сливной вентиль; 14 – противовес; 15 – пек [20].

Процесс обработки воздухом для окисления пека происходил через трубку диаметром 10 мм и длиной 5,7 см (12), расстояние от трубы до дна реактора 24,3 см. Использовалась навеска пека  $m = 100$  г (15). Учитывая высоту реактора и расположение окислительной трубки, можно считать, что процесс проводили в реакторе с большим объемом для газовой фазы. Воздух подавался компрессором (1), а скорость расхода воздуха регулировалась ротаметром (2).

Термоокисление проводили при следующих температурных режимах:  $T = 260-300$  °С (низкотемпературное) и  $T = 260-360$  °С (высокотемпературное). Было установлено, что росту  $T_p$  способствовало увеличение длительности высокотемпературного термоокисления при  $T = 300-360$  °С. В таблице 1 представлено распределение длительностей высокотемпературного термоокисления электродного пека марки В.

**Таблица 1.** Распределение длительностей термоокисления при  $T = 260 - 360$  °С [20] ( $t$  – общее время термоокисления,  $t_n$  – длительность термоокисления при  $T = 260-300$  °С, а  $\tau$  – длительность при  $T = 300-360$  °С).

№	$t$	$t_n$	$\tau$
1	20	10	10
2	48	23	25
3	63	30	33
4	110	32	78

На рис. 2 представлена зависимость  $T_p$  при термоокислении электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством. Из него видно, что интенсивный рост  $T_p$  происходит при  $t \geq 50$  мин. Также стоит отметить, что при низкотемпературном





термоокисления с максимальной длительностью  $t = 40$  мин (при низкотемпературном термоокислении  $t = t_n$ ) увеличение  $T_p$  происходило до  $98$  °С. Максимальное значение  $t_n = 32$  мин, данный факт говорит о том, что при термоокислении в реакторе с большим газовым пространством на значение  $T_p$  существенно влияла длительность  $\tau$ . На рис. 3 представлена зависимость в виде графика  $T_p = f(\tau)$ .

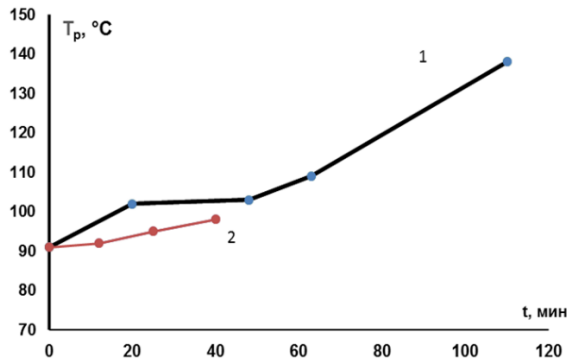


Рис. 2. Зависимость роста  $T_p$  от длительности термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством [20]: 1 – высокотемпературное термоокисление; 2 – низкотемпературное термоокисление.

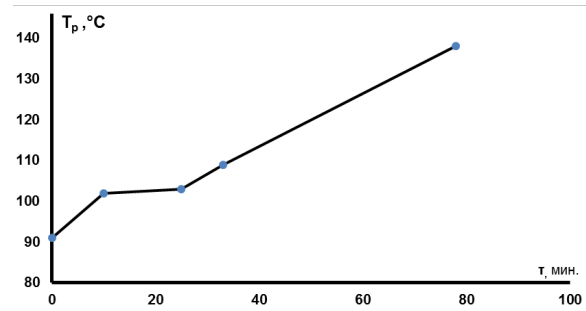


Рис. 3. Зависимость роста  $T_p$  от длительности  $\tau$  при высокотемпературном термоокислении электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством.

Из рис. 3 видно, что при высокотемпературном термоокислении электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством стремительный рост  $T_p$  происходил при  $\tau \geq 25$  мин. На основании данных, полученных в работе [20], можно прийти к выводу, что выход пека уменьшался при увеличении  $\tau$ . На рис. 4 представлены аппроксимированные зависимости выходов пека от длительностей  $t$  и  $\tau$ .

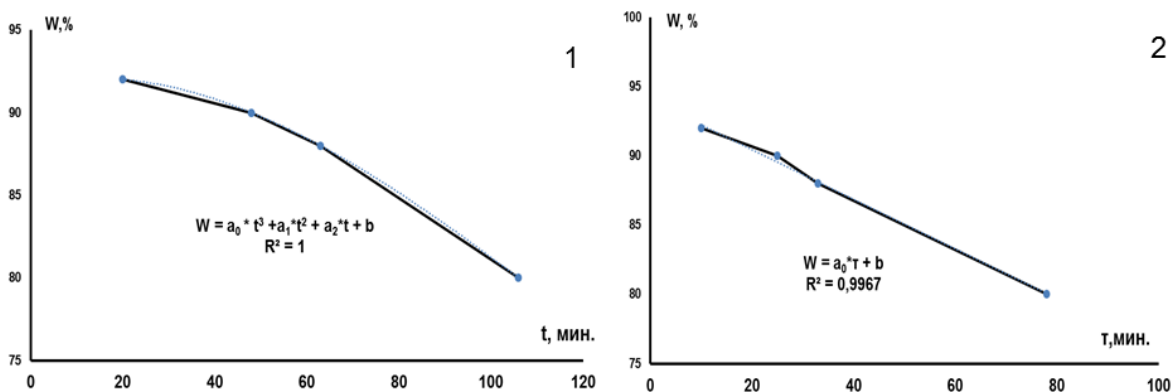


Рис. 4. Зависимость уменьшения выхода пека  $W$  от длительности  $t$  (1) [20] и  $\tau$  (2) при высокотемпературном термоокислении электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством.

Из рис. 4 видно, что при аппроксимации зависимость  $W = f(t)$  выражается полиномиальной функцией следующего типа:

$$W = a_0 \times t^3 + a_1 \times t^2 + a_2 \times t + b,$$

где  $a_0 = 6 \times 10^{-6}$ ,  $a_1 = -0,0022$ ,  $a_2 = 0,0588$  – коэффициенты при  $t^3$ ,  $t^2$  и  $t$  соответственно, а коэффициент  $b = 91,673$  – свободный член.



При аппроксимации зависимости  $W = f(\tau)$  видно, что эта зависимость является линейной, о чем свидетельствует квадрат коэффициента линейной корреляции  $R^2 \approx 1$ . Из данной зависимости можно определить скорость уменьшения выхода пека  $\Delta W / \Delta \tau \approx 0,18$  %/мин при термоокислении электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством. Значение  $b \approx 92\%$  в случае кривой 1 соответствует значению  $W$  при  $t_0 = 20$  мин, а в случае кривой 2 соответствует значению  $W$  при  $t_0 = 10$  мин.

В таблице 2 представлены сравнительные характеристики исходного электродного пека марки В и полученного из него высокотемпературного пека.

**Таблица 2.** Характеристики электродного пека марки В и полученного из него высокотемпературного пека [20].

№	Название	W, %	X, %	$T_p$ , °C	$\alpha$ , %	$\alpha_2$ , %	$\alpha_1$ , %	Зольность, %
1	Пек В (исх)	–	53	91	34,3	26,8	7,5	0,15
2	ВТП	80	32	136	45,4	37,4	8,0	0,15

Температуру размягчения  $T_p$  для исходного и полученного пека определяли по методу «Кольцо и стержень» (ГОСТ 9950-83), а содержание нерастворимых в толуоле веществ  $\alpha$ -фракции по ГОСТ 7847. Содержание нерастворимой в толуоле и хинолине  $\alpha_1$ -фракции определяли по ГОСТ 10200 методом центрифугирования. Содержание  $\alpha_2$ -фракции определяли по следующей формуле:  $\alpha_2 = \alpha - \alpha_1$ . Технический анализ проводили по известным методикам, выход летучих веществ  $X$  определяли по ГОСТ 9951-73, зольность пеков определяли по ГОСТ 7846-73. Из таблицы 2 видно, что при термоокислении электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством происходит значительное уменьшение выхода летучих веществ. Увеличение содержания вязущей  $\alpha_2$ -фракции в конечном продукте происходит на 8%, наблюдается незначительный рост  $\alpha_1$ -фракции на 0,5%, что определяет перспективу применения полученного пека в качестве высокотемпературного пека связующего.

В данной работе проведена оценка выхода газообразных и жидких продуктов термоокисления в реакторе с большим газовым пространством электродного пека марки В. В процессе термоокисления происходило отделение жидких и газообразных продуктов. В процессе низкотемпературного термоокисления в основном происходило отделение газообразных продуктов. Введем величину выхода газообразных продуктов термоокисления  $V_{IG}$ :

$$V_{IG} = \frac{m - M_{TO}}{m} \times 100 \%,$$

где  $m$  – масса исходного пека, а  $M_{TO}$  – масса пекового продукта термоокисления.

На рис. 5 показана зависимость  $V_{IG}$  от длительности  $t$ . Из него видно, что при увеличении длительности термоокисления от 20 до 110 мин происходит увеличение значений  $V_{IG}$  от 5 до 20%. Данный факт и объясняет уменьшение выхода летучих веществ.



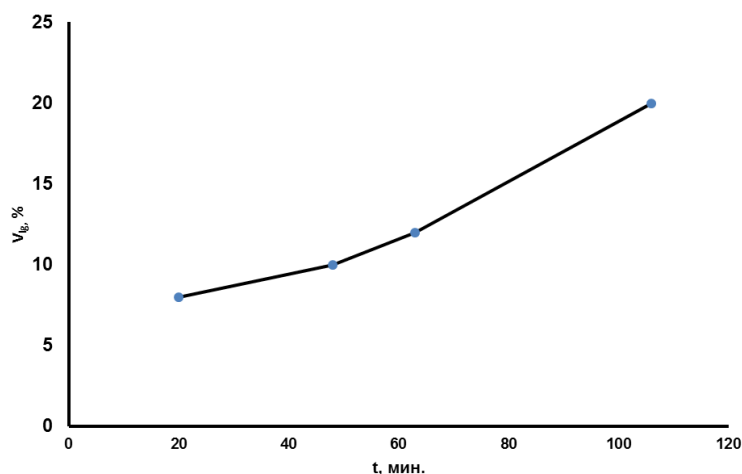


Рис. 5. Зависимость  $V_{IG}$  в процессе термоокисления от длительности процесса.

Введем понятие расход воздуха  $q$  и покажем формулы для его нахождения из определяемых значений скоростей расхода воздуха  $Q$ . Расход воздуха рассчитывали по следующим формулам:

$$q_{\tau} = \frac{Q}{\tau^{-1} \times m},$$

где  $q_{\tau}$  – расход воздуха при  $T > 300$  °С, где  $\tau$  – длительность термоокисления при  $T > 300$  °С,  $m$  – масса навески пека.

$$q = \frac{Q}{t^{-1} \times m},$$

где  $q$  – расход воздуха при термоокислении  $T = 260-360$  °С,  $t$  – длительность высокотемпературного термоокисления.

В данной работе также проведен эксперимент по установлению влияния карбонизации пеков от длительности термоокисления. Процесс карбонизации проводили путем нагрева со скоростью 6,5 °С/мин с выдержкой пеков при 1000 °С в течение 1 часа. Определяли выход карбонизата  $K_{1000}$  как процентное отношение массы карбонизата к массе пека. Карбонизацию проводили путем помещения пека в керамические тигли с нагревом в муфельной печи согласно методике, описанной в работе [21]. После карбонизации полученный продукт охлаждался в печи в течение 17-20 часов до комнатной температуры.

Смешивали готовые и измельченные пековые карбонизаты: 1 – карбонизаты термообработанных электродных пеков марок Б и Б1 (длительность термообработки 2 ч), полученных в работе [21] (максимальный размер частиц 5 мм, доля содержания в смеси карбонизата пека марки Б1 – 2,16%, карбонизата пека марки Б – 8,7%); 2 – карбонизаты полученные из высокотемпературных пеков путем нагрева до 950 °С со скоростью 6,6 °С/мин и выдержкой при  $T = 950$  °С в течение 1 часа (доля карбонизата полученного из пека с  $T_p = 148$  °С – 38,03% (максимальный размер частиц 10 мм), карбонизата полученного из пека с  $T_p = 150$  °С – 10,56% (максимальный размер частиц 5 мм)) [22]; 3 – карбонизат (максимальный размер частиц 10 мм) полученный путем нагрева до 850 °С с выдержкой в течение 1 часа смеси электродного пека марки Б с добавлением



4,76% высокотемпературного пека [23]; 4 – карбонизат (максимальный размер частиц 5 мм) полученный путем нагрева пека с  $T_p = 140$  °С до температуры  $T = 850$  °С с выдержкой в течение 1 часа (доля добавки в смеси – 14,72%) [24]; 5 – карбонизат (максимальный размер частиц 10 мм) высокоплавкого пека с  $T_p = 202$  °С (20,78%), полученный путем карбонизации при 850 °С с выдержкой 1 час [23].

Полученную смесь карбонизатов нагревали до  $T = 1050$  °С и выдерживали в течение 30 мин, полученный продукт можно считать пековым коксом, произведенным в лабораторных условиях. Для получения карбонизатов пеко-коксовой смеси полученный пековый кокс размельчали до размеров ~1 мм, затем смешивали с измельченным (до размеров 0,2 мм) пеком с дальнейшим нагревом до 1000 °С и выдержкой в течение заданного времени. Определяли выход карбонизата пеко-коксовой смеси  $CP$ , как процентное отношение массы карбонизата к массе смеси пека и кокса. Карбонизацию пеко-коксовой смеси проводили также в муфельной печи согласно методике, описанной в работе [21]. После карбонизации полученный продукт охлаждался в печи в течение 17-20 часов до комнатной температуры.

## Обсуждение результатов

### 1. Зависимость характеристик пековых продуктов термоокисления от расхода воздуха.

На рис. 6 показаны зависимости выходов продуктов термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством от расхода воздуха.

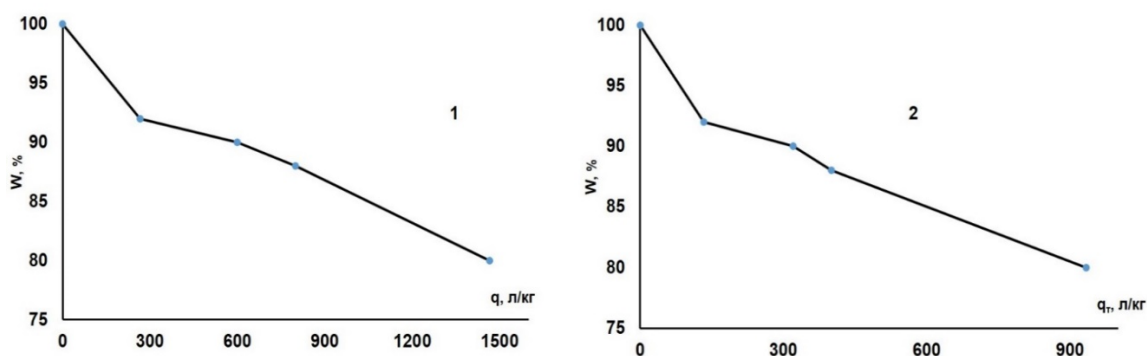


Рис. 6. Зависимость выхода продукта термоокисления электродного пека марки В от расхода воздуха, где 1 – зависимость  $W$  от  $q$ ; 2 – зависимость  $W$  от  $q_t$ .

Из рис. 6 для кривой 1 видно, что происходит резкий спад  $W$  от 100 до 90% при увеличении  $q$  до 300 л/кг вследствие повышения длительности  $t$  от 0 до 20 мин. Далее значения  $W$  монотонно уменьшались от 90 до 80% при увеличении  $q$  от 300 до 1500 л/кг вследствие повышения длительности  $t$  от 20 до 110 мин (рис. 4). Для кривой 2 (рис. 6) также наблюдался резкий спад значений  $W$  со 100 до 90% при увеличении  $q_t$  от 0 до 133 л/кг вследствие повышения длительности  $\tau$  от 0 до 10 мин (рис. 4). Далее значения  $W$  монотонно уменьшались от 90 до 80% при увеличении  $q_t$  от 133 до 933 л/кг вследствие повышения длительности  $\tau$  от 10 до 78 мин (рис. 4).



На рис. 7 показана зависимость значений  $T_p$  для пековых продуктов от расхода воздуха при термоокислении электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством.

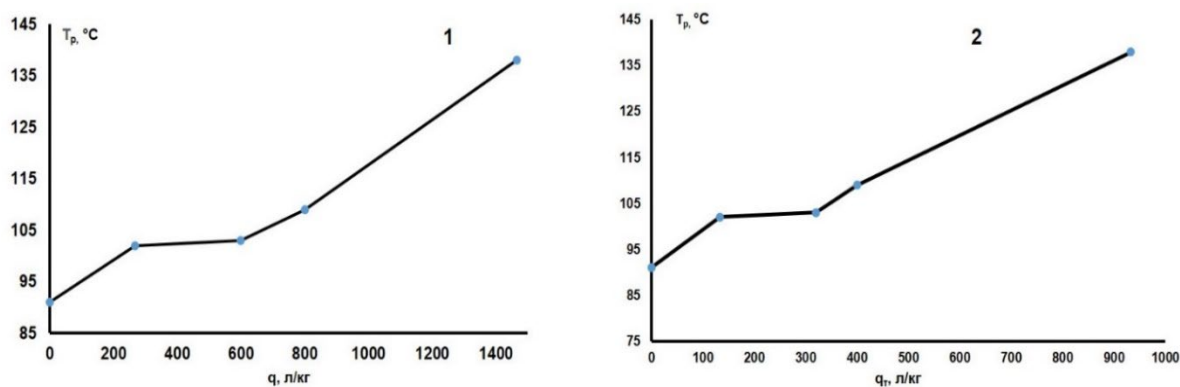


Рис. 7. Зависимость температуры размягчения  $T_p$  пековых продуктов термоокисления электродного пека марки В от расхода воздуха, где 1 – зависимость  $T_p$  от  $q$ ; 2 – зависимость  $T_p$  от  $q_t$ .

Из рис. 7 для кривой 1 видно, что происходит резкий рост  $T_p$  от 91 до 102 °С при увеличении  $q$  до 300 л/кг вследствие повышения длительности  $t$  от 0 до 20 мин. Далее значение  $T_p$  было практически неизменным при повышении значения  $q$  от 300 до 600 л/кг. Затем значения  $T_p$  монотонно увеличивались от 103 до 138 °С при увеличении  $q$  от 600 до 1500 л/кг вследствие повышения длительности  $t$  от 40 до 110 мин (рис. 2). Для кривой 2 (рис. 7) также наблюдался резкий рост  $T_p$  от 91 до 102 °С при увеличении  $q_t$  от 0 до 133 л/кг вследствие повышения длительности  $\tau$  от 0 до 10 мин. После чего также происходило замедление роста  $T_p$  при повышении  $q_t$  от 133 до 333 л/кг при повышении длительности  $\tau$  от 10 до 25 мин. Значения  $T_p$  монотонно увеличивались от 103 до 138 °С при увеличении  $q_t$  от 133 до 933 л/кг вследствие повышения длительности  $\tau$  от 25 до 78 мин (рис. 3).

На рис. 8 представлены зависимости выхода летучих веществ  $X$  продуктов термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством от расхода воздуха.

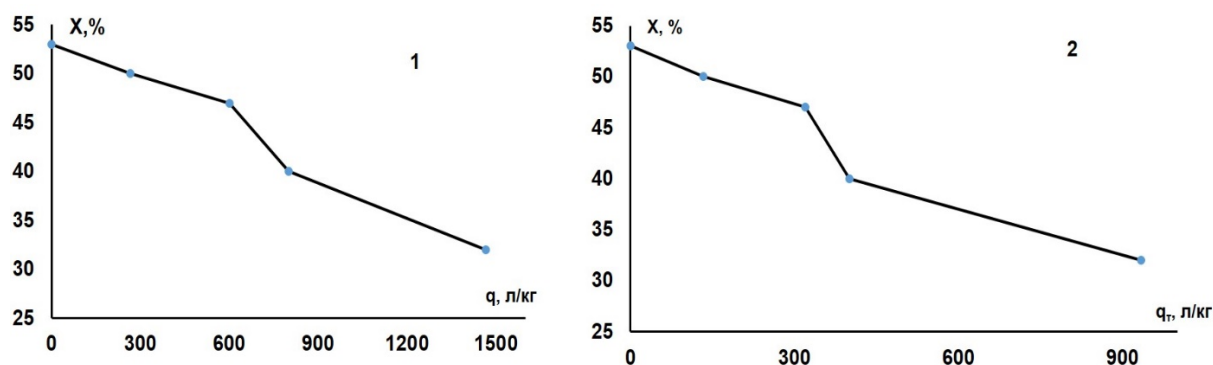


Рис. 8. Зависимость выхода летучих веществ  $X$  для пековых продуктов термоокисления электродного пека марки В от расхода воздуха, где 1 – зависимость  $T_p$  от  $q$ ; 2 – зависимость  $T_p$  от  $q_t$ .

Из рис. 8 видно, что уменьшение  $X$  от  $q$  и  $q_t$  связано с уменьшением выхода летучих веществ от  $t$  и  $\tau$  (рис. 9).

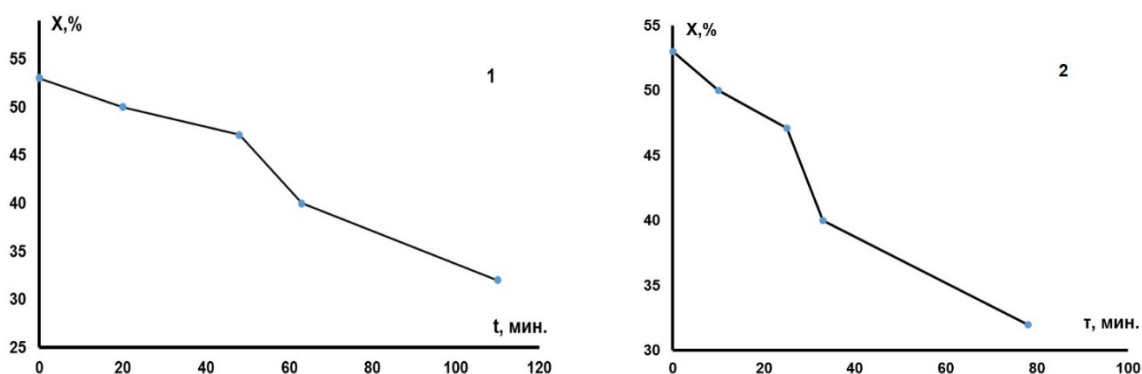


Рис. 9. Зависимость выхода летучих веществ продуктов термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством от длительности: 1 – зависимость  $X$  от  $t$  [20]; 2 – зависимость  $X$  от  $\tau$ .

Из рис. 9 видно, что происходит уменьшение  $X$  вследствие повышения  $t$  и  $\tau$  в процессе термоокисления электродного пека марки В. Данный факт и определяет уменьшение  $X$  вследствие увеличения  $q$  и  $q_{\tau}$ .

## 2. Влияние термоокисления на повышение категории электродного пека.

В работе [18] методом низкотемпературного термоокисления повышали категорию пека с марки В до марки В1. В данной работе следует рассмотреть использование низкотемпературного термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством для повышения категории.

Таблица 3. Характеристики электродного пека марки В и полученных из него пеков

№	Название	Режим получения	$T_p$ , °С	$X$ , %
1		Электродный пек марки В	91	53,1
2	П-1	$T = 260-300$ °С, $t = t_n = 12$ мин, $Q = 80$ л/ч	92	52,9
3	П-2	$T = 260-300$ °С, $t = t_n = 25$ мин, $Q = 80$ л/ч	95	52,6

Из таблицы 3 видно, что пеки П-1 и П-2 полученные низкотемпературным термоокислением электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством по своей  $T_p$  и выходу летучих веществ  $X$  соответствуют пекам марки В1 согласно ГОСТ 10200-2017. Зольность для данных пеков была  $\sim 0,15\%$  и, согласно исследованиям, проведенным в работах [17-18], при низкотемпературном термоокислении содержание  $\alpha_1$ -фракции остается идентичным исходному пеку  $\alpha_1 = 7,5\%$ . Проведем оценку содержания  $\alpha$ -фракции согласно результатам работы [20] (представлены в таблице 2): содержание  $\alpha$ -фракции в пеках П-1 и П-2 находится в интервале  $34,3\% \leq \alpha < 45,4\%$ . Из приведенных выше результатов, можно сказать, что пеки П-1 и П-2 соответствуют пекам марки В1 согласно  $T_p$ , техническому анализу и фракционному составу.

## 3. Карбонизация пеков и пеко-коксовой смеси.

Методом нагревания пеков со скоростью  $6,8$  °С/мин до  $1000$  °С с выдержкой в течение 1 часа получали пековые карбонизаты. На рис. 10 представлена зависимость  $K$  от длительности термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством.

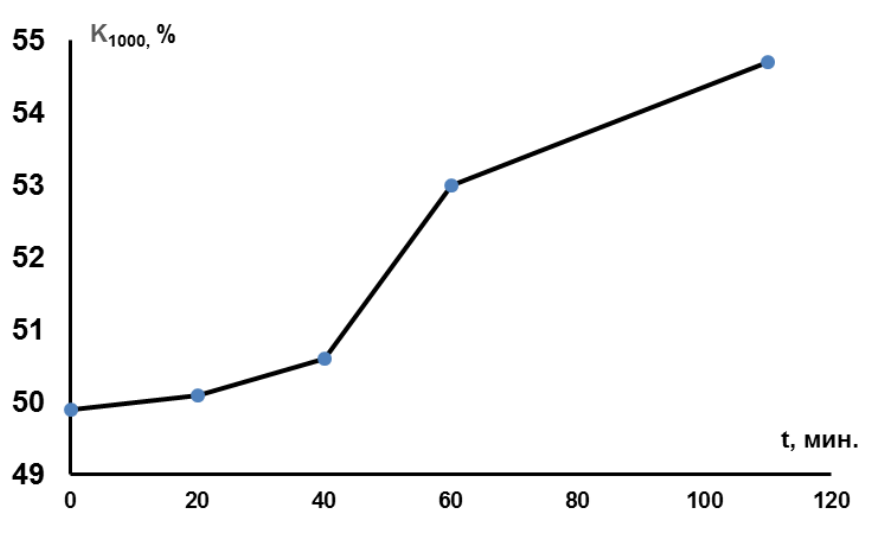


Рис. 10. Зависимость  $K_{1000}$  от длительности процесса термоокисления электродного пека марки В.

Из рис. 10 видно, что при увеличении длительности термоокисления электродного пека марки В увеличивается выход карбонизата с 50 до 55%. Резкий рост  $K_{1000}$  наблюдался при длительности термоокисления  $t \geq 40$  мин. Аналогичный рост  $K_{850}$  наблюдался при  $t > 20$  мин в работе [20]. В работе [20] рост  $K_{850}$  происходил с 48 до 59%. Различия в значениях  $K_{850}$  и  $K_{1000}$  и их росте в зависимости от  $t$  могут быть связаны с различием скорости нагрева (в работе [20] нагрев пеков производился со скоростью 9-10 °С/мин) и различием в конечной температуре карбонизации. Очевидно, что в процессе термоокисления происходили реакции кислорода воздуха с молекулярной структурой пека, приводящие к укрупнению молекул [25], тем самым увеличивая выход карбонизата. Данный результат коррелирует с данными работ [12, 21]. В работах [12, 21] экспериментально показано, что рост выхода карбонизата связан с увеличением  $\alpha$ -фракции в пеке.

Рассмотрим влияние различных пеков на выход карбонизата пеко-коксовой смеси. В качестве образцов пека использовали: образец пека с  $T_p = 138$  °С (ВТП-1), полученный в работе [20] методом термоокисления в реакторе с большим газовым пространством; высокотемпературный пек с  $T_p = 150$  °С (ВТП-2), полученный термоокислением электродного пека в работе [26]; высокоплавкий пек (ВПП) с  $T_p = 202$  °С, полученный чередованием термоокисления и термообработки в восстановительной среде при  $T \geq 400$  °С в работе [27]. Все перечисленные пеки были получены путем термоокислительной обработки электродного пека марки В. Измельченные пеки ВТП-1, ВТП-2, ВПП, В смешивали с пековым коксом и карбонизировали в муфельной печи. Определяли индекс сбрасывания как процентное отношение кумулятивной массы, т.е. массы карбонизата пеко-коксовой смеси, оставшейся после сброса на ситах номинального размера отверстий, равных 10 мм, к общей массе испытуемого образца. Испытание на сбрасывание проводили путем опрокидывания образцов карбонизатов из металлического ящика на стальную станину, закрепленную на бетонном основании. Испытание на сбрасывание проводили с высоты 1,8 м. Величина индекса сбрасывания характеризует прочностные характеристики получаемого углеродного материала.

**Таблица 4.** Характеристики выходов пеко-коксовой смеси после карбонизации

№	Название (отношение кокс/пек, %)	СР, %	Режим карбонизации	Индекс сбрасывания, %
1	К/ВТП-1 (60/40)	76,4	T = 1000 °С, 2 ч	98,6
2	К/ВТП-1 (66/34)	82,6	T = 1000 °С, 1 ч	97,3
3	К/ВПП (40/60)	80,1	T = 450 °С, T = 1120 °С, 1 ч	99,4
4	К/ВТП-2 (62/38)	80,1	T = 1000 °С, 1 ч	98,5
5	К/В (60/40)	76,01	T = 1000 °С, 1 ч	96,6

Из таблицы 4 видно, что максимальное значение СР наблюдалось для образца №2, с соотношением кокса и пека (66/34), но для данного пека был минимальный индекс сбрасывания 97,3%. Из данных таблицы 4 определено использование пека ВТП-1 как продукта термоокисления пека В в реакторе с большим газовым пространством в качестве связующего в получении углеродных конструкционных материалов. Для образца №1 повышение доли пека ВТП-1 с 34 до 40% и увеличение времени карбонизации с 1 до 2 часов уменьшало СР с 82,6% до 76%, зато увеличивало индекс сбрасывания с 97,3% до 98,6%. При использовании пека ВПП и при составлении пеко-коксовой смеси в соотношении 40/60, с дальнейшей карбонизацией был получен неоднородный продукт, состоящий из порошка и из массивной массы. Поэтому для получения высокопрочного и однородного материала увеличили содержание ВПП, ввели дополнительную выдержку при 450 °С и увеличили температуру карбонизации. Полученный продукт (образец №3) с применением ВПП имел высокое значение СР и индекса сбрасывания. Также из таблицы 4 видно, что для пеко-коксовой смеси для электродного пека марки В значение СР и индекса сбрасывания ниже, чем для продуктов его термоокисления. Для пека ВТП-1 данный факт связан с увеличением  $K_{1000}$  после термоокисления электродного пека марки В (рис. 10). Данный факт также связан с ростом выхода карбонизата для пека ВТП-2 согласно результатам работы [25].

Термоокисление электродного пека в реакторе с большим газовым пространством приводит к росту  $\alpha$ -фракции с 34,3% до 45,4% (табл. 2) с минимальным ростом  $\alpha_1$ -фракции. В работе [28] проводили эксперимент по термоокислению в реакторе с большим газовым пространством при 350 °С со скоростью расхода воздуха 1200 л/кг\*ч, рост  $\alpha$ -фракции сопровождался ростом  $\alpha_1$ -фракции. При чем в работе [28] воздух подавался ближе к расплавленному пеку, чем в нашей работе.

Зависимости для  $W$  (рис. 6),  $T_p$  (рис. 7) и  $X$  (рис. 8) от расхода воздуха  $q$  показывают как меняются данные величины от увеличения  $q$  вследствие повышения  $t$ . Термоокисление электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством существенно уменьшает  $W$ , а повышение  $T_p$  происходит в основном за счет увеличения длительности  $\tau$ . При данном типе термоокисления в основном идут газофазные ( $\gamma \rightarrow \alpha_2$ ) и жидкофазные реакции ( $\beta \rightarrow \alpha_2$ ) при  $T > 300$  °С, которые приводят к росту  $\alpha_2$ -фракции, опираясь на исследования приведенные в [29, 30]. Также при данном типе термоокисления предположительно происходит отдувка летучих веществ о чем свидетельствуют зависимости (рис. 5 и рис. 9).





Рост значения  $K_{1000}$  происходит за счет накопления  $\alpha$ -фракции вследствие термоокисления, что количественно увеличивает выход карбонизата. В процессе карбонизации во время нагрева при температуре выше 300 °С происходит рост  $\alpha_1$ -фракции в пеках согласно работам [31, 32], а при температурах 400-500 °С происходят мезофазные превращения, и в данном температурном интервале может наблюдаться усиленный рост  $\alpha_1$ -фракции [33]. Тем самым показано, что  $\alpha$ -фракция участвует в процессе карбонизации пека.

Термоокисление увеличивало СР и прочностные характеристики получаемого углеродного материала. Повышение времени карбонизации уменьшало значение СР и повышало прочностные характеристики углеродного материала. Экспериментально показана возможность применения высокоплавкого пека в качестве связующего для получения углеродного материала. Для увеличения СР требовалось увеличения содержания пека ВПП и двукратная выдержка. Карбонизат пека ВПП обладает высоким выходом  $K = 80,2\%$  (режим карбонизации согласно таблице 4) и индексом сбрасывания 96,1%.

### Выводы

1. Температура размягчения  $T_p$  увеличивалась от 91 до 136 °С при увеличении расхода воздуха до 1400 л/кг вследствие повышения длительности термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством.

2. Выход летучих веществ  $X$  уменьшался от 53 до 32% при увеличении расхода воздуха до 1400 л/кг вследствие повышения длительности термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством.

3. Определены условия низкотемпературного термоокисления электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством при которых получен электродный пек марки В1.

4. Термоокисление электродного пека марки В в реакторе с большим газовым пространством увеличивает выход пекового карбонизата и карбонизата пеко-коксовой смеси.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук» проект № 124041100047-4.*

### Список источников

1. **Utkin Y.A., Yanko E.A., Soloveichik E.Y., Strakhov V.M.** Assessing coal pitch as a binder in anode production. *Coke Chem.*, 2012, 55(9), 342-346. DOI: 10.3103/S1068364X12090098.
2. **Шеррлюбе В.Г., Селезнев А.Н., Апалькова Г.Д.** Вязкопластические свойства масс на основе пеков с различной температурой размягчения. *Химия твердого топлива*, 2003, 5, 17-21.
3. **Янко Э.Я.** Исследование качества анодной массы, приготовленной на высокотемпературных пеках. *Цветмет*, 1981, 12, 73-76.
4. **Ицков М.Л., Свобода Р.В., Фролов В.И.** Влияние температуры размягчения связующих материалов на эксплуатационные характеристики анодной массы. *Цветмет*, 1983, 12, 33-35.





5. **Ицков М.Л., Дыблина Н.П., Денисенко В.И., Вегнер А.А., Сергин Е.И.** О влиянии альфа-фракции каменноугольного пека на эксплуатационные характеристики анодной массы. *Цветмет*, 1986, 8, 51-54.
6. **Назаренко Н.А.** Исследование качества анодной массы, приготовленной на высокотемпературных пеках. *Вестник харьковского национального технического университета ХПИ*, 2011, 43, 25-31.
7. **Неведров А.В., Папин А.В., Боброва И.В., Макаревич И.А.** Исследование характеристик образцов используемых в качестве связующего для электродной промышленности. *Вестник Кузбасского государственного технического университета*, 2025, 1, 94-101. DOI: 10.26730/1999-4125-2025-1-94-101.
8. **Базегский А. Е., Школлер М.Б.** Исследование процесса термического растворения угля с целью получения связующего для огнеупорных масс. Сообщение 1. Получение связующего. *Известия высших учебных заведений. Черная металлургия*, 2016, 59(8), 517-522. DOI: 10.17073/0368-0797-2016-8-517-522.
9. **Мухамедзянова А.А., Хайбуллин А.А., Панов И.И., Исханов И.А.** Пат. Р.Ф. № 2647735. Способ получения нефтяного высокотемпературного связующего пека, 2018.
10. **Фризоргер В.К., Манн В.Х., Анушенков А.Н., Храменко Н.А.** Пат. Р.Ф. № 2288938. Способ получения пека связующего для электродных материалов, 2006.
11. **Лапина Н.А., Стариченко Н.С., Лейн Е.С., Островский В.С., Аверина М.В., Липкина Н.В.** АС. 1772130 СССР. Способ получения электродного пека, 30.10.1992.
12. **Ковалев Р.Ю.** Сравнительный анализ фракционного состава пеков, полученных из каменноугольной смолы в зависимости от технологии получения. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия*, 2024, 58(4), 147-158. DOI: 10.26456/vtchem2024.4.15.
13. **Barnakov C.N., Vershinin S.N., Khokhlova G.P., Usov O.M., Samarov A.P., Kozlov A.P.** Benefits of ultrasound in pitch production from coal tar and its mixtures with styrene distillation residue. *Coke Chem.*, 2016, 59(5), 192-195. DOI: 10.3103/S1068364X16050021.
14. **Barnakov C.N., Vershinin S.N., Khokhlova G.P., Samarov A.P., Kozlov A.P.** Production of coal pitch by the oxidation of coal extracts in anthracene. *Coke Chem.*, 2016, 59(8), 313-315. DOI: 10.3103/S1068364X16080020.
15. **Barnakov C.N., Khokhlova G.P., Usov O.M., Naymushina T.M.** Pitch Production from Mixtures of Coal Tar and Rubber Crumbs. *Coke Chem.*, 2018, 61(8), 305-307. DOI: 10.3103/S1068364X18080033.
16. **Barnakov C.N., Khokhlova G.P., Usov O.M.** New Materials for Binder-Pitch Production. *Coke Chem.*, 2019, 62(10), 464-467. DOI: 10.3103/S1068364X1910003X.
17. **Ковалев Р.Ю., Никитин А.П.** Исследование свойств продуктов низкотемпературного термоокисления электродного каменноугольного пека. *Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Технические науки*, 2024, 15(1), 221-227. DOI: 10.37614/2949-1215.2024.15.1.035.
18. **Ковалев Р.Ю.** Влияние термоокисления электродного пека на изменения его состава и свойств. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2025, 6(1), 55-64. DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-1-55-64.
19. **Petrovykh A.P., Moskalev I.V., Kisel'kov D.M., Valcifer V.A., Strelnikov V.N.** Analysis and comparison of properties of air-blown and of thermally treated pitches. *Coke Chem.*, 2015, 58(1), 23-31. DOI: 10.3103/S1068364X1501007X.
20. **Ковалев Р.Ю., Никитин А.П.** Исследование продуктов термоокислительной обработки каменноугольного электродного пека в реакторе с большим газовым пространством. *Кокс и химия*, 2025, 1, 19-24. DOI: 10.52351/00232815\_2025\_1\_19.
21. **Ковалев Р.Ю., Никитин А.П.** Исследование влияния термообработки электродных пеков на выход продуктов карбонизации. *Химия в интересах устойчивого развития*, 2024, 32, 839-844. DOI: 10.15372/KhUR2024.
22. **Ковалев Р.Ю.** Карбонизация высокотемпературных пеков. Химия и химическая технология: достижения и перспективы: материалы I международной VII Всероссийской конференции, Кемерово, 27-29 ноября 2024 года. Кемерово: Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева, 2025. С. 221.1-221.3.
23. **Ковалев Р.Ю., Никитин А.П.** Термическая обработка электродных каменноугольных пеков и смесей на их основе. *Вестник Сибирского государственного индустриального университета*, 2025, 1(51), 63-71. DOI: 10.57070/2304-4497-2025-1(51)-63-71.



24. **Ковалев Р.Ю.** Исследование влияния термообработки среднетемпературного электродного пека на выход карбонизата. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2024, 5(4), 35-42. DOI 10.52957/2782-1900-2024-5-4-35-42.
25. **Choi K.H., Lee S.Y., Hong I., Son S., An J.C., Kim S.** Molecular-level investigation of coal-tar pitch treated by air blowing: Revealing the restructure of aromatic compounds via radical reactions. *Carbon*, 2023, 203, 377-385. DOI: 10.1016/j.carbon.2022.11.022.
26. **Ковалев Р.Ю., Гаврилюк О.М.** Оптимизация технологии получения высокотемпературного пека. Инновационный конвент "Кузбасс: образование, наука, инновации": Материалы XII Инновационного конвента. Кемерово: Кемеровский государственный университет, 2024. С. 356-357.
27. **Ковалев Р.Ю., Наймушина Т.М.** Термообработка электродного пека. Материалы во внешних полях: труды XIII Международного онлайн-симпозиума, Новокузнецк, 20 марта 2024 года. Новокузнецк: Сибирский государственный индустриальный университет, 2024. С. 93-94.
28. **Martin Y., Garcia R., Keating P., Snape C.E., Moineiro S.R.** A Study of the Polymerization and Condensation Reactions during the Heat Treatment of Pitches under Gas-Blowing Conditions, *Energy Fuels*, 2000, 14, 380-392. DOI:10.1021/ef9901443.
29. **Сидоров О.Ф.** Современные представления о процессе термоокисления каменноугольных пеков. 1 Механизм взаимодействия кислорода с углеводородами пека. *Кокс и химия*, 2002, 9, 35-43.
30. **Сидоров О.Ф.** Современные представления о процессе термоокисления каменноугольных пеков. Ч.3 Влияние условий окисления на характер термохимических превращений и структуру пека. *Кокс и химия*, 2004, 6, 24-30.
31. **Гайсаров М.Г., Мальцев Л.Д., Мочалов В.В.** О природе  $\alpha_1$ -фракции пека и ее влиянии на качество углеродистых изделий. *Кокс и химия*, 1981, 10, 37-39.
32. **Twigg A.N.** Relationship between chemical structure and secondary quinoline insoluble formation in electrode binder pitches. *Fuel*, 1987, 66(11), 1540-1543.
33. **Sao Y., Zang C., Zhang J., Gao F., Liu Y.** High thermal-conductivity mesophase pitch-based graphite fiber with circular cross-section through a spinneret with a Y-shaped spinning hole. *Carbon Trends*, 2023, 10, 100244. DOI: 10.1016/j.cartre.2022.100244.

Поступила в редакцию 11.08.2025

Одобрена после рецензирования 07.11.2025

Принята к опубликованию 20.11.2025



Научная статья

УДК 547-327

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-50-59

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ТЕТРАКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ЦИКЛОАЛИФАТИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ

А.А. Фирстова<sup>1</sup>, Д.А. Огородников<sup>1</sup>, Ю.Р. Юсифова<sup>1</sup>, Е.Р. Кофанов<sup>1</sup>,  
А.С. Лебедев<sup>2</sup>

Анастасия Андреевна Фирстова, канд. хим. наук, доцент; Дмитрий Алексеевич Огородников, студент; Юлия Руслановна Юсифова, студент; Евгений Романович Кофанов, д-р. хим. наук, профессор; Антон Сергеевич Лебедев, канд. хим. наук, доцент

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», 150023, Россия, г. Ярославль, Московский пр., д. 88; [firmstovaaa@ystu.ru](mailto:firmstovaaa@ystu.ru)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», 150003, Россия, г. Ярославль, ул. Советская, д. 14.

---

**Ключевые слова:**

алкилирование по Фриделю-Крафтсу, тетракарбонové кислоты, циклоалифатический фрагмент

**Аннотация.** Разработан альтернативный способ синтеза тетракарбонových кислот, содержащих циклоалифатический фрагмент, - перспективных мономеров для полуароматических полимеров ряда полиимидов, полиэфиров, полиэфиримидов. Показана возможность последовательного проведения реакций алкилирования и ацилирования. Выбор комбинации методики окисления ацильной и метильной группы подтвержден квантово-химическими расчетами.

---

**Для цитирования:**

Фирстова А.А., Огородников Д.А., Юсифова Ю.Р., Кофанов Е.Р., Лебедев А.С. Альтернативный метод синтеза тетракарбонových кислот с циклоалифатическим фрагментом // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 50-59. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Введение

Высокоэффективные полимеры на основе полуароматических мономеров с жесткими алициклическими фрагментами (производные 4-арил-1,2-норборнан-дикарбоновой и 4-арил-1,2-циклогександикарбоновой кислот) представляют значительный интерес для создания материалов нового поколения. Сочетание циклоалифатических элементов в структуре мономера с ароматическими заместителями и функциональными группами (карбоксовая и карбонильная группы, имидный цикл) позволяет проектировать полиэферы, полиимидкетоны и полиэфиримидкетоны, полиимиды с широким спектром требуемых свойств [1-4]. Например, 4-фенилгексагидро-2-бензофуран-1,3-дион позволяет создавать терморезистивные композиты для применения в дисплеях [5, 6]. Патент [7] описывает применение циклоалифатических эпоксидных смол для улучшения характеристик материалов, используемых в электронных устройствах: увеличение



температуры стеклования, обеспечение хорошей плоской поверхности. В статье [4] композит на основе ангидрида 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты продемонстрировал значительное улучшение механических свойств.

В работе [8] описан синтез нового силоксан-норборнанового диангидрида путем гидросилирования эндикового ангидрида тетраметилдисилоксаном, на основе которого разработан эпоксидный прекурсор. Авторы утверждают, что разработанный материал сочетает улучшенную химическую стабильность, термостойкость и механическое поведение, устраняя проблему фазового разделения классических аналогов.

Введение циклогексановых фрагментов улучшает термические и механические свойства полимеров. Кроме того, полимеры с циклогексановыми фрагментами обладают способностью к биоразложению в окружающей среде. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что простое циклогексановое кольцо можно использовать в качестве биоразлагаемого строительного блока, обладающего жесткостью и демонстрирующего улучшенные термические и физические свойства [9].

Синтез арилциклоалкифатических фрагментов может быть осуществлен использованием реакции алкилирования как метод формирования связи C-C. В статье [10] описан высокоэффективный катализатор на основе палладия, который используют для реакции алкилирования фенилиодида широким кругом бициклических алкенов, в частности алкенов с норборненовым, норборнадиеновым, окса- и азабициклическими фрагментами. Такие катализаторы на основе палладия показывают огромное превосходство во многих отношениях благодаря их стабильности к воздуху и к влаге, использованию каталитических количеств и высокой эффективности. В 2015 г. Миура с коллегами [11] сообщили о катализируемой родием реакции электрофильного замещения с образованием ди-, три- и тетразамещенных аренов.

В 2006 г. ряд ученых протестировали активность различных кислот Льюиса и Бренстеда в реакции алкилирования по Фриделю-Крафтсу [12]. Они обнаружили, что наиболее эффективными являются соли переходных металлов, такие как,  $\text{HAuCl}_4$ ,  $\text{IrCl}_3$ ,  $[\text{MesW}(\text{CO})_3]$ ,  $\text{RhCl}_3$ ,  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$  и  $\text{FeCl}_3$ . Хлорид железа является привлекательной альтернативой редкоземельным трифлатам, поскольку он нетоксичен, дешев и легкодоступен [13]. Еще одним примером применения солей переходных металлов является кобальт-дифосфиновый катализатор, который способствует присоединению арилцинкового реагента к производным норборнена [14].

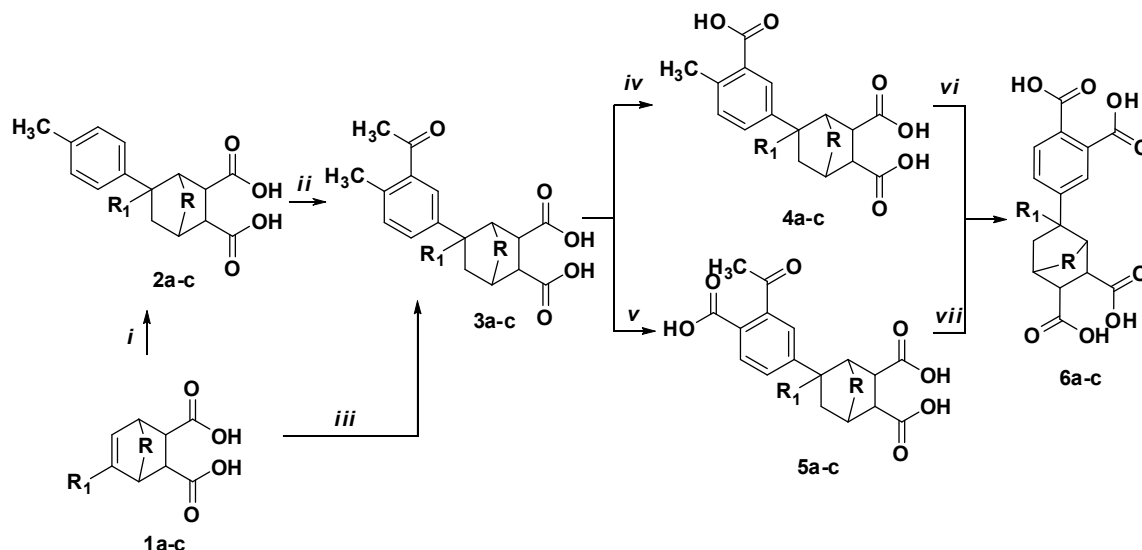
Катализ конденсации циклоалкенов с ароматическими соединениями описан с применением солей меди и может быть удачно заменен в случае применения дорогих катализаторов на основе палладия [15]. Новые каталитические подходы, а именно алкилирование аренов и гетероаренов по Фриделю-Крафтсу с использованием только каталитических количеств кислоты Льюиса, имеют преимущества по сравнению с классическими условиями реакции Фриделя-Крафтса, поскольку вместо токсичных бензилгалогенидов можно использовать бензиловые, пропаргиловые и аллиловые спирты или стиролы [16].

Таким образом, разработка методик синтеза новых циклогексансодержащих мономеров и установление их базовых физико-химических параметров для последующего применения в реакции поликонденсации является актуальной задачей.



## Основная часть

Ранее в статьях [17, 18] описан способ получения структур с циклоалкановыми фрагментами. Нами предложен альтернативный способ синтеза соединений на основе сочетания реакций алкилирования-ацилирования и последующего окисления (схема 1).



(a): R = none, R<sub>1</sub> = H; (b): R = CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = H, (c): R = none, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

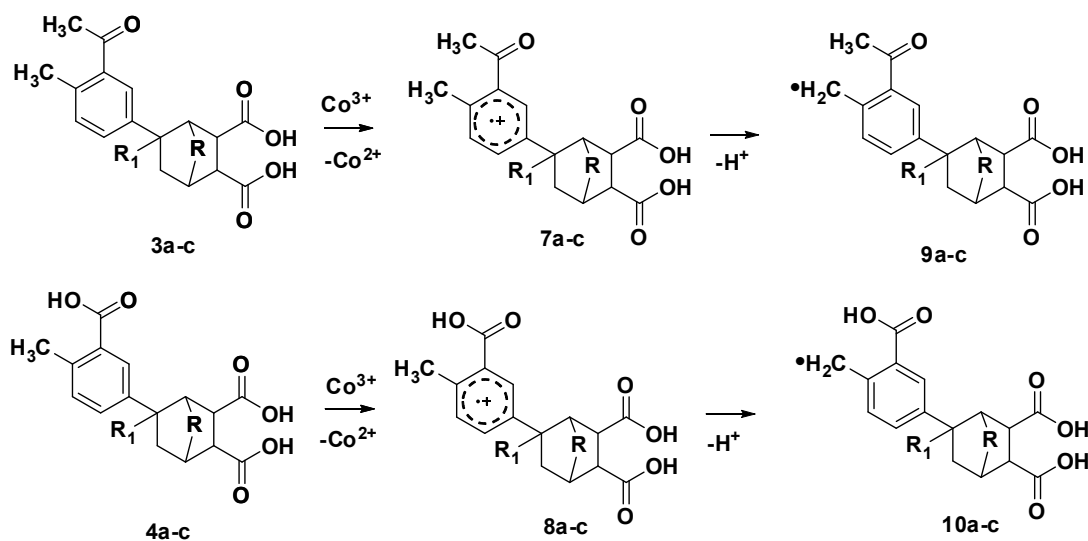
*i*: PhMe, AlCl<sub>3</sub>, 40 °C, 4 h; *ii*: AcCl, CHCl<sub>3</sub>; *iii*: PhMe, AlCl<sub>3</sub>, AcCl; *v*, *vi*: O<sub>2</sub>, Co(AcO)<sub>2</sub>, Mn(AcO)<sub>2</sub>, NaBr; *iv*, *vii*: NaOH, Br<sub>2</sub>

Схема 1

4-(3-Ацетил-4-метилфенил)циклоалкилдикарбоновые кислоты **3a-c** получали двумя способами. Первый способ состоял из последовательного взаимодействия толуола с циклоалкен-1,2-дикарбоновыми кислотами **1a-c** в присутствии катализатора с выделением полученных 4-метилфенилциклоалкилдикарбоновых кислот **2a-c** и дальнейшим введением их в реакцию с ацетилхлоридом в присутствии катализатора хлорида алюминия – AlCl<sub>3</sub>. Выход 64% по двум стадиям.

Второй способ представлял собой одnoreакторный метод алкилирования толуола циклоалкен-1,2-дикарбоновыми кислотами **1a-c** и последующее ацилирование. В этом случае использовали инертный растворитель – тетрахлорэтан. Выход 60%. Полученные продукты очищали перекристаллизацией из 60%-ой уксусной кислоты.

Далее соединения **3a-c** вводили в реакцию окисления: ацетильный фрагмент окисляли с использованием методики галоформной реакции [17], метильный – по методике жидкофазного окисления кислородом в присутствии катализаторов – ацетатов кобальта и марганца [18]. Установлено, что при проведении реакции окисления 4-(3-ацетил-4-метилфенил)циклоалкилдикарбоновых кислот **3a-c** кислородом дает низкий выход продукта. По-видимому, это связано с влиянием ацетильной группы на образование ион-радикалов **7**, **8** (схема 2) в реакции жидкофазного окисления. В общем виде реакцию окисления Co<sup>3+</sup> можно представить следующим образом [19]:



(a): R = none, R<sub>1</sub> = H; (b): R = CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = H, (c): R = none, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

Схема 2

Для подтверждения данной гипотезы были выполнены квантово-химические расчеты энергий исходных, промежуточных соединений и продуктов. Для расчета структур использован метод функционала электронной плотности B3LYP [20] с применением тройного базиса 6-311G(d,p). Молекулярные структуры были оптимизированы, после чего последовательно оценены термодинамические параметры для всех оптимизированных геометрий.

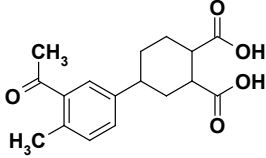
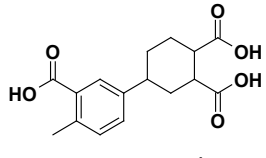
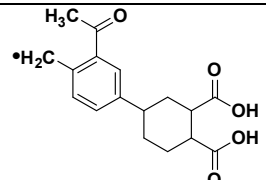
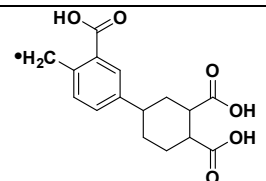
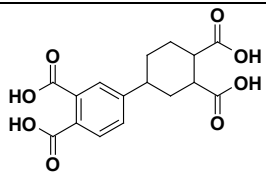
Оценка термодинамической вероятности протекания реакции окисления соединений **3a** и **4a** в соединение **6a** осуществлялась квантово-химическими методами: расчеты электронных структур молекул, энергии, структуры молекул, термодинамические свойства, энергетические характеристики реакций в основном и возбужденном состоянии [21]. Для анализа нами отобраны теплота образования ( $\Delta H_f$ , ккал/моль), полная энергия ( $E_{tot}$ , ккал/моль), энергия Гиббса ( $\Delta G$ , ккал/моль), энтропия ( $\Delta S$ , Дж/(моль·К)). Это основные характеристики, которые позволяют оценить стабильность образующихся соединений (таблица 1).

При сравнении энтальпий образования исходных, промежуточных соединений и продуктов можно утверждать, что образование радикала **10** более выгодно. Более низкая энтальпия для соединения **3a** может быть интерпретирована как возможность более быстрого образования продукта и, как следствие, более высокий выход продукта. Эти данные согласуются с экспериментальными.

Для подтверждения реальности переходного состояния выполнялись расчеты внутренней координатной реакции (IRC), позволяющие исследовать конфигурацию энергетического ландшафта вокруг точки перехода [22, 23]. Только для соединения **4a** переходное состояние характеризовалось наличием единственного отрицательного собственного значения матрицы Гессе, причем соответствующий собственный вектор четко отражал перемещение вдоль реакционной координаты (рис. 1). Локализация переходного состояния проводилась по алгоритму метода TS (Transition State) [24].



Таблица 1. Термодинамические характеристики структур 3-4а, 6а, 7-10 (температура 298.15К и давление 101.325 кПа)

Структура	Полная энергия $E_{\text{tot}}$ , ккал/моль $\cdot 10^3$	Энтальпия образования $\Delta H_f$ , ккал/моль $\cdot 10^3$	Энергия Гиббса $\Delta G$ , ккал/моль $\cdot 10^3$	Энтропия $\Delta S$ , Дж/(моль $\cdot$ К)
 Соединение 3а	-650.099	-649.867	-649.913	152.219
 соединение 4а	-672.639	-672.421	-672.466	148.614
 Соединение 9	-671.629	-671.428	-671.474	154.670
 Соединение 10	-649.1	-648.884	-648.93	153.721
 Соединение 6а	-766.287	-766.077	-766.125	159.612

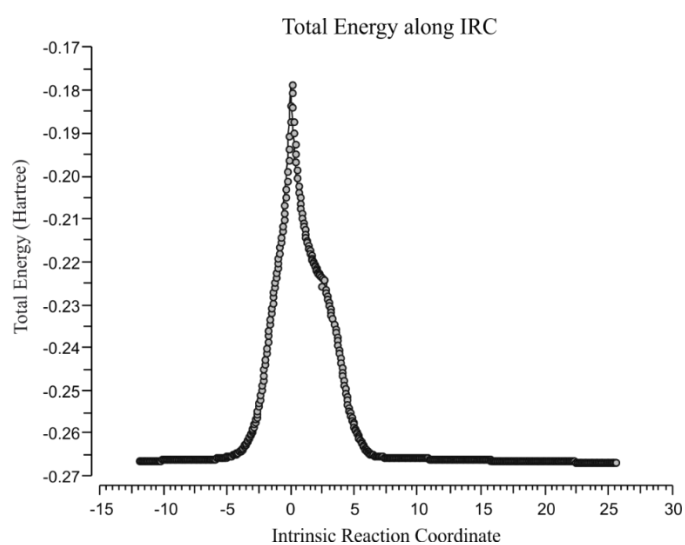


Рис. 1. Процедура восстановления координаты реакции методом IRC соединения 4а





Анализируя пути реакции и конечные структуры процедуры IRC, можно сделать вывод, что реакция одностадийная и не имеет на своем пути каких-либо интермедиатов, кроме слабосвязанных предреакционного и постреакционного комплексов.

Нами проведено исследование по влиянию времени реакции на выход продукта окисления **6a**. Реакцию проводили при температуре 90 °С, время реакции 3 ч. Каждые полчаса отбирали пробу и анализировали методом ВЭЖХ. Результаты исследований представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Влияние времени реакции окисления на содержание продукта **6a**, %

Время реакции, ч	Состав реакционной смеси, %	
	Исходное вещество <b>3a</b> , %	Продукт реакции <b>6a</b> , %
0,5	55	45
1	46	64
<b>2</b>	<b>0,05</b>	<b>99,95</b>
3	0,05	99,95

Согласно данным таблицы, образование продукта наблюдается уже через 30 мин, а наибольший выход достигается через 2 ч.

### Выводы

Разработан метод синтеза тетракарбоновых кислот, содержащих циклоалифатический фрагмент, позволяющий получать продукты с высоким выходом от 60%. Показана возможность получения тетракарбоновых кислот одnoreакторным методом. На основе квантово-химических методов проведены расчеты и определен путь и последовательность реакций окисления метильной и ацильной групп. В результате исследования реакции окисления установлено, что наибольший выход продукта наблюдается через 2 ч.

### Экспериментальная часть

Контроль протекания реакций и идентификация синтезированных соединений осуществлялись с использованием тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Kieselgel-G (MerckSi 254F). В качестве элюента применялась смесь петролейного эфира, толуола, ацетона и уксусной кислоты в соотношении 50:30:50:1 (по объему).

Инфракрасные (ИК) спектры регистрировались на Фурье-спектрометре PerkinElmer «SpectrumTwo» с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР записывали на приборе Varian UNITY plus 400 МГц при 303 К. Все соединения анализировали в виде 5% растворов в  $\text{DMSO-d}_6$  с внутренним стандартом тетраметилсиланом (ТМС). Химические сдвиги ЯМР  $^1\text{H}$  приведены относительно остаточного сигнала ( $\delta\text{H}$  2.5 м.д.). Химические сдвиги ЯМР  $^{13}\text{C}$  приведены относительно центрального сигнала растворителя ( $\delta\text{C}$  39.5 м.д.). Температуры плавления соединений определялись с помощью прибора Electrothermal IA 9300 Series. Масс-спектры высокого разрешения записаны на устройстве «Bruker micrOTOF II» с ионизацией электрораспылением (ИЭР). Реагенты и



растворители («Aldrich», «Acros») являются коммерчески доступными и были использованы без предварительной очистки.

Способы синтеза и физико-химические характеристики соединений **2a-c** и **6a-c** описаны в [17,18].

#### **Синтез 4-(3-ацетил-4-метилфенил)циклоалкилдикарбоновых кислот. Общая методика**

В колбу, снабженную холодильником и мешалкой, загружают 10 мл хлороформа и 0.5 г (1.81 ммоль) соединения **4-6**. При температуре 50 °С порциями добавляют 1 г (7.24 ммоль) хлорида алюминия, а затем 0.2 мл (2.17 ммоль) ацетилхлорида. Перемешивают в течение 4 ч при температуре 50 °С. Реакционную смесь выделяют осаждением в воду со льдом и с 5 мл 36%-ной соляной кислоты. Выпавший осадок фильтруют и сушат. Полученный продукт очищают кристаллизацией из водного раствора уксусной кислоты.

#### **Синтез 4-(3-ацетил-4-метилфенил)циклоалкилдикарбоновых кислот. Однореакторная методика**

В колбу, снабженную холодильником и мешалкой, загружают 10 мл тетрахлорэтана и 0.5 г (2.74 ммоль) соединения **1-3**. При температуре 50 °С порциями добавляют 1.1 г (8.24 ммоль) хлорида алюминия и перемешивают в течение 2 ч, затем вносят 0.36 г (2.74 ммоль) хлорида алюминия и 0.2 мл (2.17 ммоль) ацетилхлорида. Перемешивают в течение 2 ч при температуре 50 °С. Реакционную смесь выделяют осаждением в воду со льдом и с 5 мл 36%-ной соляной кислоты. Выпавший осадок фильтруют и сушат. Полученный продукт очищают кристаллизацией из водного раствора уксусной кислоты.

**4-(3-Ацетил-4-метилфенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (3a).** Выход 80 %.  $T_{пл}$  180-182 °С. ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2950, 2856 ( $\nu CH_2$ ,  $\nu CH_3$ ), 2730, 2678, 2542 (ОН), 1720 (C=O, кетон), 1698 (C=O, кислота), 1603 (Ar), 1223, 1209 (C-O), 925 (ОН), 880, 816 (1,2,4-замещение). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.13 (уш.с, 2H, COOH), 7.71 (т,  $J = 8.4$  Гц, 2H, Ar), 7.17 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, Ar), 7.11 (д,  $J = 8.4$  Гц, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.72-2.64 (м, 1H, CH), 2.04-1.72 (м, 1H, CH), 2.12-2.10 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93-1.89 (м, 1H, CH), 1.64-1.51 (м, 1H, CH), 1.49-1.46 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35-1.27 (м, 1H, CH), 1.07-1.05 (м, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $\delta$ , м.д.): 175.23, 174.95, 146.82, 138.83, 129.77, 127.81, 127.48, 126.55, 126.45, 124.75, 37.87, 36.55, 36.03, 32.43, 31.59, 23.69, 21.82. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  (Иотн, %): 332 (28), 229 (59), 257 (32), 212 (100), 197 (25), 169 (35), 145 (30), 43 (30). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : найдено для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>: 304.1311, вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>: 304.1335.

**5-(3-Ацетил-4-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (3b).** Выход 81 %.  $T_{пл}$  101-103 °С. ИК,  $\nu/cm^{-1}$ : 2964, 2921, 2882 ( $\nu CH_2$ ,  $\nu CH_3$ ), 2741, 2688, 2552 (ОН), 1717 (C=O, кетон), 1709 (C=O, кислота), 1605 (Ar), 1228, 1199 (C-O), 928 (ОН), 864, 811 (1,2,4-замещение). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.03 (уш.с, 2H, COOH), 7.16 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, Ar), 7.09 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, Ar), 7.06-6.99 (м, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 6.95 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, Ar), 3.03-2.99 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.89 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.42-2.37 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.06-2.01 (м, 1H, CH), 1.55 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38-1.35 (м, 1H, CH), 1.19-1.15 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $\delta$ , м.д.): 174.23, 173.93, 147.02, 137.83, 129.47, 128.81, 128.38, 127.53, 126.75, 124.69, 47.87, 46.55, 46.03, 42.43, 41.59, 37.34, 33.69, 21.82. Масс-спектр



(ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  (Иотн, %): 344 (5), 271 (10), 256 (32), 242 (25), 183 (13), 156 (100), 141 (13), 128 (17), 113 (23), 91 (16). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : найдено для  $C_{17}H_{20}O_5$ : 316.1311, вычислено для  $C_{17}H_{20}O_5$ : 316.1345.

**4-(3-Ацетил-4-метилфенил)-4-метилциклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (3с).** Выход 86%.  $T_{пл}$ . 125-127°C. ИК,  $\nu/cm^{-1}$ : 2918, 2988 ( $\nu CH_2$ ,  $\nu CH_3$ ), 2745, 2679, 2547 (ОН), 1718 (C=O, кетон), 1705 (C=O, кислота), 1605 (Ar), 1223, 1210 (C-O), 945 (ОН), 882, 816 (1,2,4-замещение). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.13 (уш.с, 2H, COOH), 7.24-7.20 (м, 2H, Ar), 7.14 (д,  $J = 7.3$  Гц, 3H, C(O)CH $_3$ ), 6.98 (д,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 2.86 (с, 1H, CH), 2.31-2.27 (м, 2H, CH $_2$ ), 2.26-2.27 (м, 2H, CH $_2$ ), 2.10-2.07 (м, 2H, CH $_2$ ), 1.93-1.91 (м, 3H, CH $_3$ ), 1.21-1.18 (м, 1H, CH), 1.09-1.05 (м, 3H, CH $_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $\delta$ , м.д.): 175.61, 175.46, 146.97, 138.17, 135.08, 129.87, 129.15, 126.89, 126.32, 125.43, 123.47, 38.63, 33.85, 31.33, 30.82, 24.82, 22.03, 21.09. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  (Иотн, %): 342 (5), 271 (10), 242 (48), 183 (17), 156 (100), 145 (13), 113 (22), 91 (12). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : найдено для  $C_{18}H_{22}O_5$ : 306.1461, вычислено для  $C_{18}H_{22}O_5$ : 306.1467.

**Синтез 4-(3-карбокси-4-метилфенил)циклоалкилдикарбоновых кислот. Общая методика**

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром, при интенсивном перемешивании и охлаждении до 10 °С к раствору 4 г едкого натра в 50 мл воды загружают 0,2 г (0.6289 ммоль) соединения 7-9. Далее загружают 0,15 мл (1.887 ммоль) брома по каплям и перемешивают в течение 15 мин при температуре 0-5 °С. После оставляют при комнатной температуре и перемешивании на 1 ч. Затем нагревают до 50-60 °С в течение 5 ч. Отделяют образовавшийся бромформ. К щелочному раствору добавляют 5% водный раствор тиосульфата натрия и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 2-3. Выпавший осадок фильтруют и сушат.

**4-(3-Карбокси-4-метилфенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (4а).** Выход 81%.  $T_{пл}$ . 183-185°C. ИК,  $\nu/cm^{-1}$ : 2950, 2925, 2865 ( $\nu CH_2$ ,  $\nu CH_3$ ), 2655, 2575 (ОН), 1728 (C=O, кетон), 1697, (C=O, кислота), 1606 (Ar), 1250 (C-OH), 931 (ОН), 880, 826 (1,2,4-замещение). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.07 (уш.с, 3H, COOH), 7.11 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, Ar), 7.07 (д,  $J = 6.7$  Гц, 1H, Ar), 6.98 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, Ar), 2.73-2.69 (м, 1H, CH), 2.49-2.47 (м, 1H, CH), 2.48-2.40 (м, 1H, CH), 2.16-2.07 (м, 2H, CH $_2$ ), 1.94-1.88 (м, 3H, CH $_3$ ), 1.63-1.58 (м, 1H, CH), 1.53-1.49 (м, 2H, CH $_2$ ), 1.37-1.34 (м, 1H, CH), 1.20 (д,  $J = 5.5$  Гц, 2H, CH $_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $\delta$ , м.д.): 175.23, 174.95, 174.85, 130.78, 129.81, 127.83, 126.45, 125.45, 124.83, 37.87, 36.55, 36.03, 32.43, 31.59, 23.69, 21.82. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  (Иотн, %): 348 (8), 304 (17), 272 (41), 244 (48), 229 (43), 212 (21), 185 (61), 169 (90), 132 (100), 105 (40), 91 (38), 59 (12), 41 (7). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : найдено для  $C_{16}H_{18}O_6$ : 306.1103, вычислено для  $C_{16}H_{18}O_6$ : 306.1145.

**5-(3-карбокси-4-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (4б).** Выход 83%.  $T_{пл}$ . 141-143°C. ИК,  $\nu/cm^{-1}$ : 2965, 2935, 2885 ( $\nu CH_2$ ,  $\nu CH_3$ ), 2675, 2585, (ОН), 1701, 1684 (C=O, кислота), 1605 (Ar), 1250 (C-OH), 935 (ОН), 886, 816 (1,2,4-замещение). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.01 (уш.с, 3H, COOH), 7.15 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, Ar), 7.09 (д,  $J = 6.4$  Гц, 1H, Ar), 6.95 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, Ar), 3.06-2.99 (м, 2H, CH $_2$ ), 2.91-2.87 (м, 1H, CH), 2.44-2.36 (м, 2H, CH $_2$ ), 2.25 (с, 1H, CH), 2.67-2.07 (м, 1H, CH), 1.37-1.33 (м, 1H, CH),



1.21-1.15 (м, 1H, CH, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\delta$ , м.д.): 174.23, 173.93, 173.55, 132.38, 130.47, 129.82, 128.42, 127.33, 126.65, 47.74, 46.75, 46.13, 42.33, 41.69, 37.44, 33.71, 22.82. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : найдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ : 318.1110, вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ : 318.1103.

**4-(3-карбоксит-4-метилфенил)-4-метилциклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (4с).** Выход 75%.  $T_{\text{пл}}$  147-149°C. ИК,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2950, 2932, 2886 ( $\nu\text{CH}_2$ ,  $\nu\text{CH}_3$ ), 2665, 2577 (ОН), 1707 (C=O, кислота), 1601 (Ar), 1250 (C-ОН), 932 (ОН), 880, 832 (1,2,4-замещение). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 12.09 (уш.с, 3H, COOH), 7.21 (д,  $J = 6.2$  Гц, 1H, Ar), 7.16-7.05 (м, 2H, Ar), 2.84 (с, 1H, CH), 2.26-2.20 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16-2.05 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04-1.92 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.54-1.49 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33-1.27 (м, 1H, CH), 1.25-1.21 (м, 1H, CH), 1.07-1.01 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\delta$ , м.д.): 175.61, 175.46, 174.76, 138.15, 136.18, 135.87, 129.25, 127.19, 126.34, 124.46, 38.73, 34.95, 31.23, 30.85, 24.85, 22.15, 21.29. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : найдено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : 320.1268, вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : 320.1260.

### Список источников

1. Mi M.-C., Szu F.-E., Cheng Y.-C., Tsai C.-H., Chen J.-H., Huang, J.-H. Kuo, C.-C., Lin Y.-C., Leung M.-K., Chen W.-C. Semi-aromatic copolymers of poly (ether imide) with alicyclic diamines for obtaining low-oxidation properties at a high frequency of 10-40 GHz. *Appl. Polym. Mater.*, 2024, 6(18), 11137–11148. DOI: 10.1021/acsapm.4c01405
2. Sachs J.D., Tonks I.A. Synthesis of poly(ether-ether) polymers by hydroesterification polymerization of  $\alpha,\omega$ -enol esters. *Macromolecules*, 2022, 55(21), 9520–9526. DOI: 10.1021/acs.macromol.2c01935
3. Wang D.H., Lee K.M., Lee D.H., Bachkowski M., Park H., McConnie M.E., Tan L.-S. The role of alicyclic conformational isomerization in the photomechanical characteristics of crosslinked polyimides with azobenzene functional groups containing tetrasubstituted cyclohexane fragments. *ACS Macro Letters*, 2021, 10(2), 278–283. DOI: 10.1021/acsmacrolett.0c00903
4. Hosseini N.E., van Melis K.G.V., Vermeer T.J., Koning K.E., Duchateau R. Polymerization of cyclohexenoxide and anhydrides with alternating cycle opening: the effect of the catalyst, co-catalyst, and anhydride structure. *Macromolecules*, 2012, 45(4), 1770-1776. DOI: 10.1021/ma2025804
5. Nagura M., Sakurazawa M., Suzuki R. Pat. US № 2015346390, 2015.
6. Hatanaka T., Adachi I. Pat. KR № 20120000104, 2012.
7. Nakahata M. Pat. JP № 2011142393, 2011
8. Yang A., Xu C. Synthesis and Characterization of a Polyimide-Epoxy Composite for Dental Applications. *Mech. Compos. Mater.*, 2018, 54(1), 71–78. DOI:10.1007/s11029-018-9719-7.
9. Li H.T., Lin M.S., Chuang H.R. Wang, M.-W. Siloxane- and Imide-modified Epoxy Resin Cured with Siloxane-containing Dianhydride. *J. Polym. Res.*, 2005, 12(5), 385–391. DOI: 10.1007/s10965-005-1766-9
10. Tachibana Y., Tsutsuba T., Sakata Ms., Kasuya K.-I. Disubstituted cyclohexane monomers as biodegradable building block: Evaluation of biodegradability of polyesters containing cyclohexane ring. *Polym. Degrad. Stab.*, 2023, 217, 110516. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2023.110516.
11. Unoh Y., Satoh T., Hirano K., Miura M. Rhodium(III)-Catalyzed Direct Coupling of Arylphosphine Derivatives with Heterobicyclic Alkenes: A Concise Route to Biarylphosphines and Dibenzophosphole Derivatives. *ACS Catalysis*, 2015, 5, 6634–6639. DOI:10.1021/acscatal.5b01896
12. Madan S., Cheng C.H. Nickel-catalyzed synthesis of benzocoumarins: application to the total synthesis of arnottin I. *J. Org. Chem.*, 2006, 71(21), 8312-5. DOI: 10.1021/jo061477h.
13. Adak L., Jin M., Saito S., Kawabata T., Itoh T., Ito S., Sharma A.K., Gower N.J., Cogswell P., Geldsetzer J., Takaya H., Isozaki K., Nakamura M. Iron-catalysed enantioselective carbometalation of azabicycloalkenes. *Chem Commun (Camb)*, 2021, 57(57), 6975-6978. DOI: 10.1039/d1cc02387j



14. **Boon-Hong T.** Cobalt-Catalyzed Addition of Arylzinc Reagents to Norbornene Derivatives through 1,4-Cobalt Migration. *Org. Lett.*, 2014, 16(12), 3392–3393. DOI: 10.1021/ol501449j
15. **Lin Q., Yang W., Yao Y., Chen S., Tan Y., Chen D., Yang D.** Copper-Catalyzed Diastereoselective 1,2-Difunctionalization of Oxabenzonorbornadienes Leading to  $\beta$ -Thiocyanato Thioethers. *Org. Lett.*, 2019, 21(18), 7244-7247. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02452.
16. **Magnus R.A.** Review of new developments in the Friedel–Crafts alkylation – From green chemistry to asymmetric catalysis. *Beilstein J.Org. Chem.*, 2010, 6(6), 6–11. DOI: 10.3762/bjoc.6.6
17. **Фирстова А.А., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г., Данилова А.С.** Простой и эффективный синтез новых трикарбоновых кислот, содержащих циклогексановый и норборнановый фрагменты. *Изв. АН. Серия химическая*, 2017, 5, 867-869. DOI: 10.1007/s11172-017-1820-x
18. **Фирстова А.А., Кофанов Е.Р.** Синтез фенилциклоалкилполикарбоновых кислот. *Ж. орг. химии*, 2023, 59(5), 648-654. DOI: 10.31857/S0514749223050129
19. **Kamiya Y., Kashima M.** The autoxidation of aromatic hydrocarbons catalyzed with cobaltic acetate in acetic acid solution: I. The oxidation of toluene. *J. Catal.*, 1972, 25(3), 326-333. DOI:10.1016/0021-9517(72)90234-5
20. **Becke A.D.** A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, 1372-1377. DOI:10.1063/1.464304
21. **Flurry R.L.** Quantum chemistry: An introduction. NJ: Prentice-Hall, Inc., 1983. 399 pp.
22. **Parr R.G., Szentpalyand L.V., Liu S.** Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 1922. DOI: 10.1021/ja983494x
23. **Игнатов С.К.** Квантово-химическое моделирование атомно-молекулярных процессов. Нижний Новгород: НГУ им. Н. И. Лобачевского, 2019, 93 с.
24. **Плехович С.Д., Зеленцов С.В.** Расчет переходных состояний методами квантовой химии. Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2015, 21 с.

Поступила в редакцию 20.11.2025

Одобрена после рецензирования 09.12.2025

Принята к опубликованию 20.12.2025



Научная статья

УДК 547.78

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-60-71

## РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ $S_EAR$ 8-ХЛОР-3,4-ДИГИДРО-1Н-[1,4]ОКСАЗИНО[4,3-А]БЕНЗИМИДАЗОЛА

М.В. Кучеренко<sup>1,2</sup>, Л.И. Савина<sup>1</sup>, Р.С. Бегунов<sup>1,2</sup>, А.А. Зубишина<sup>1,2</sup>,  
Е.Л. Грачева<sup>1</sup>

Мария Викторовна Кучеренко, лаборант-исследователь; Луиза Ильинична Савина, лаборант-исследователь; Роман Сергеевич Бегунов, канд. хим. наук, вед. науч. сотр.; Алла Александровна Зубишина, канд. биол. наук, доц.; Екатерина Леонидовна Грачева, ст. преп.

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, [mariiaku1505@gmail.com](mailto:mariiaku1505@gmail.com), [luizasavina2000@mail.ru](mailto:luizasavina2000@mail.ru), [6652553@mail.ru](mailto:6652553@mail.ru)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», 150003, Россия, г. Ярославль, ул. Советская, д. 14; [beginov@bio.uniyar.ac.ru](mailto:beginov@bio.uniyar.ac.ru)

### Ключевые слова:

Бифармакофорные молекулы, конденсированные производные бензимидазола, морфолиновый цикл, региоселективность, нитрование, галогенирование

**Аннотация.** С целью эффективной функционализации бифармакофорной молекулы 8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола в реакциях электрофильного нитрования и галогенирования изучено влияние температуры процесса и времени внесения электрофильного агента на региоселективность реакции  $S_EAr$ . В ходе данных реакций происходило образование двух изомерных 7- и 9-замещенных продуктов. В большем количестве образовывался 7-*R*-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол. Уменьшение температуры реакции и концентрации электрофильного агента в реакционной массе увеличивали селективность процесса образования данного изомера.

### Для цитирования:

Кучеренко М.В., Савина Л.И., Бегунов Р.С., Зубишина А.А., Грачева Е.Л. Региоселективность реакции  $S_EAR$  8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 60-71. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Введение

Одним из перспективных направлений в конструировании веществ, обладающих высокой биологической активностью, является включение в структуру молекулы нескольких фармакофорных фрагментов [1-7]. В результате проявляется синергизм действия фармакофорных групп, что приводит к усилению терапевтического эффекта разрабатываемого препарата.

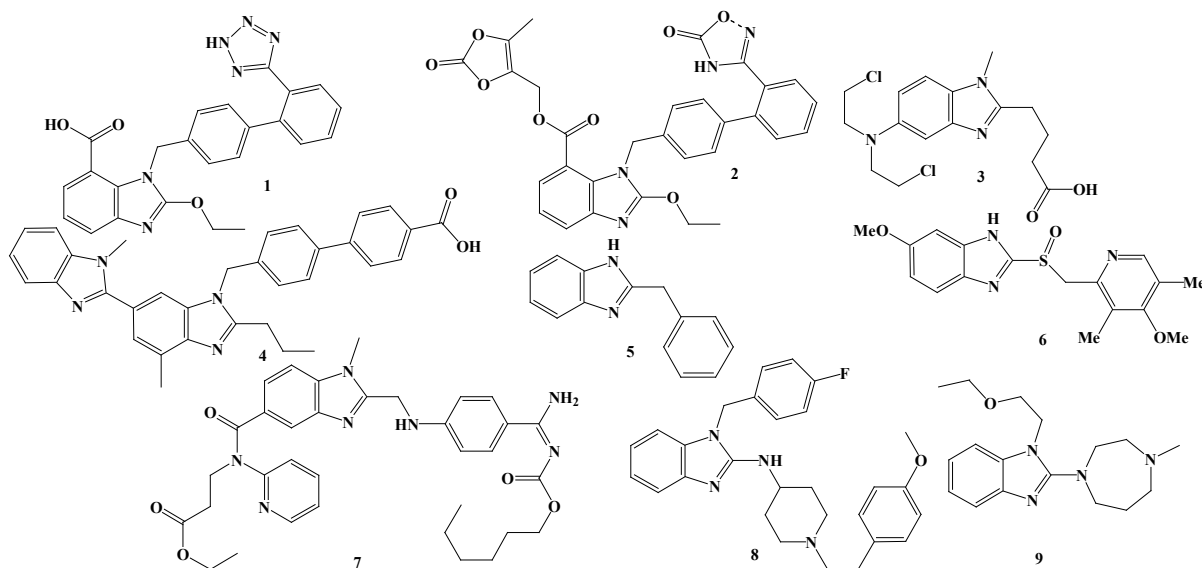
Например, такой подход используется для создания антибиотиков двойного действия [1]. Эти препараты необходимы для преодоления проблемы, связанной с развитием антибиотикорезистентности у микроорганизмов. Два фармакофора такого лекарства могут быть соединены через спейсер непосредственно или «с небольшим





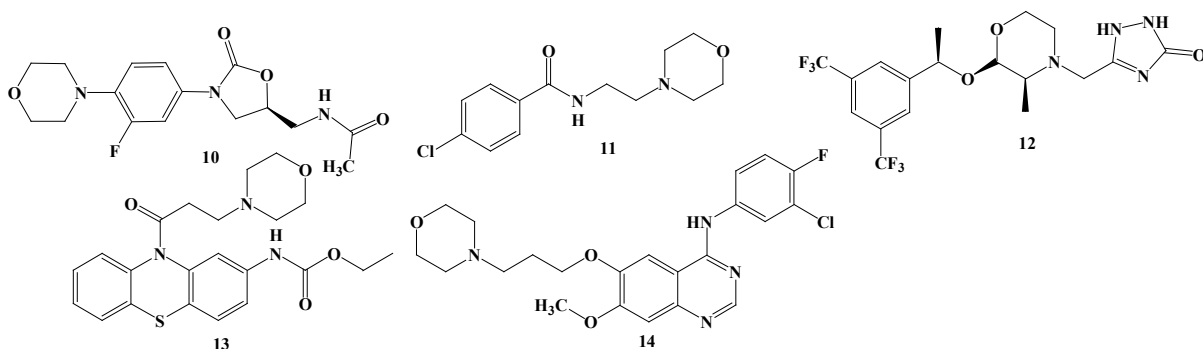
перекрыванием». Предполагают, что ковалентное связывание в отличие от нековалентного делает более предсказуемыми фармакокинетические характеристики образующейся молекулы.

Наиболее часто встречаемыми в составе лекарственных веществ фармакофорами являются бензимидазольный [8-10] и морфолиновый [11-16] циклы. Так, омепразол, используемый как противоязвенное средство, кандесартан, телмисартан и азилсартана медоксомил – антигипертонические препараты, дибазол, проявляющий спазмолитическое действие, и многие другие (рис. 1) являются производными бензимидазола. Следует отметить, что большинство из этих соединений содержат заместители в 1-м и 2-м положении гетероцикла.



**Рис. 1.** Лекарственные препараты, содержащие бензимидазольный цикл: 1 – кандесартан, 2 – азилсартана медоксомил, 3 – бендамустин, 4 – телмисартан, 5 – дибазол, 6 – омепразол, 7 – дабигатрана этексилата мезилат, 8 – астемизол, 9 – эмедастин

Морфолиновый цикл содержат такие лекарственные препараты как антибиотик нового поколения линезолид, антидепрессант моклобемид, проявляющий противорвотное действие апрепитант, противоаритмическое средство этмозин (рис. 2). Препарат гетифиниб используется для лечения онкологических заболеваний.



**Рис. 2.** Структурные формулы морфолинсодержащих лекарственных средств: 10 – линезолид, 11 – апрепитант, 12 – моклобемид, 13 – этмозин, 14 – гетифиниб





Поэтому ранее нами был разработан эффективный способ синтеза производного бензимидазола, содержащего аннелированный по положениям 1 и 2 морфолиновый цикл - 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**1**) [17].

Соединения, содержащие данный конденсированный гетероцикл, используются для разработки эффективных фармацевтических субстанций [18, 19], например, противовирусных [20] и противоопухолевых [21] препаратов.

В продолжение работ по созданию новых бифармакофорных молекул в данном исследовании был изучен один из путей функционализации конденсированного бензимидазола **1** в ходе реакций ароматического электрофильного замещения: нитрования и галогенирования, позволяющем сформировать в молекуле новые высокореакционноспособные центры.

### Основная часть

Для введения нитрогруппы использовали нитрующую смесь – нитрат калия/серная кислота, которую быстро добавляли к раствору гетероцикла **1** в серной кислоте. Реакцию проводили при 30 °С в течение 1 часа. Данные условия были использованы нами ранее при нитровании пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов [22]. Из реакционной массы была выделена смесь двух изомерных нитросоединений **2a** и **2b** в соотношении 1 : 0.33 (схема 1, *i*). Суммарный выход изомеров **2a** и **2b** составил 97%.

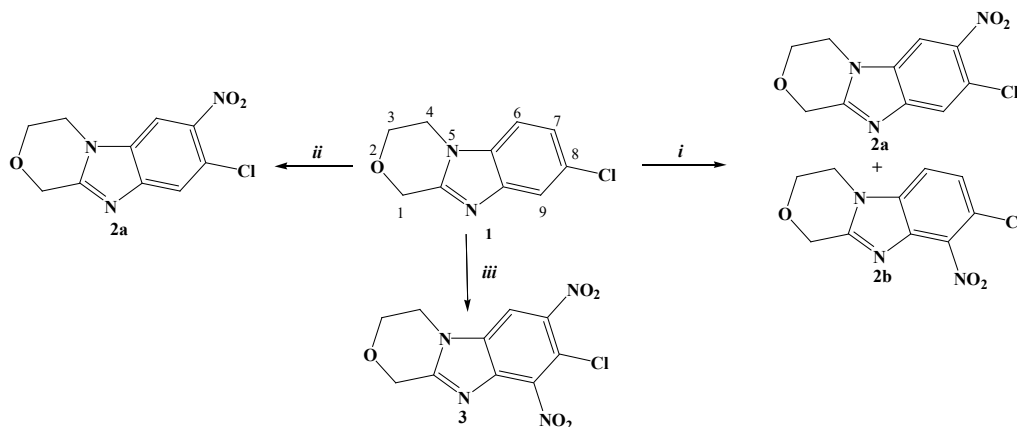


Схема 1. Реагенты и условия: *i* KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 30 °С, быстрое внесение нитрующего агента, время реакции 1 ч; *ii* KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 °С, постепенное внесение нитрующего агента в течение 2 ч; *iii* KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 90 °С, быстрое внесение нитрующего агента, время реакции 4 ч.

Об образовании двух изомеров при нитровании конденсированного бензимидазола **1** сообщалось в патенте [18]. Однако соотношение изомеров не указывалось, их разделение и идентификация не проводились. Были приведены только данные масс-спектрометрии высокого разрешения (MS *m/z* (ESI): 254.2 [M<sup>+</sup>]) для смеси веществ.

В данном исследовании соединения **2a** и **2b** были выделены в индивидуальном виде. Их структура была определена с помощью <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и



масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов протонов сделано на основании данных  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектроскопии.

На рис. 3 представлен 2D ЯМР спектр одного из продуктов реакции нитрования, который образовывался в большем количестве. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре (горизонтальная часть спектра) в слабополюной области 7.9-8.5 м.д. присутствовали 2 сигнала протонов, имеющих вид синглетов. В 2D ЯМР спектре фиксировался кросс-пик взаимодействия протонов  $\text{H}^{4,4}$  морфолинового цикла и ароматического протона  $\text{H}^6$ . Такой вид сигналов протонов и отсутствие заместителя в 6-м положении свидетельствовали о введении нитрогруппы в 7-е положение гетероцикла. Таким образом, полученное вещество было идентифицировано как 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (**2a**). Данные  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии подтверждали структуру нитросоединения **2a**.

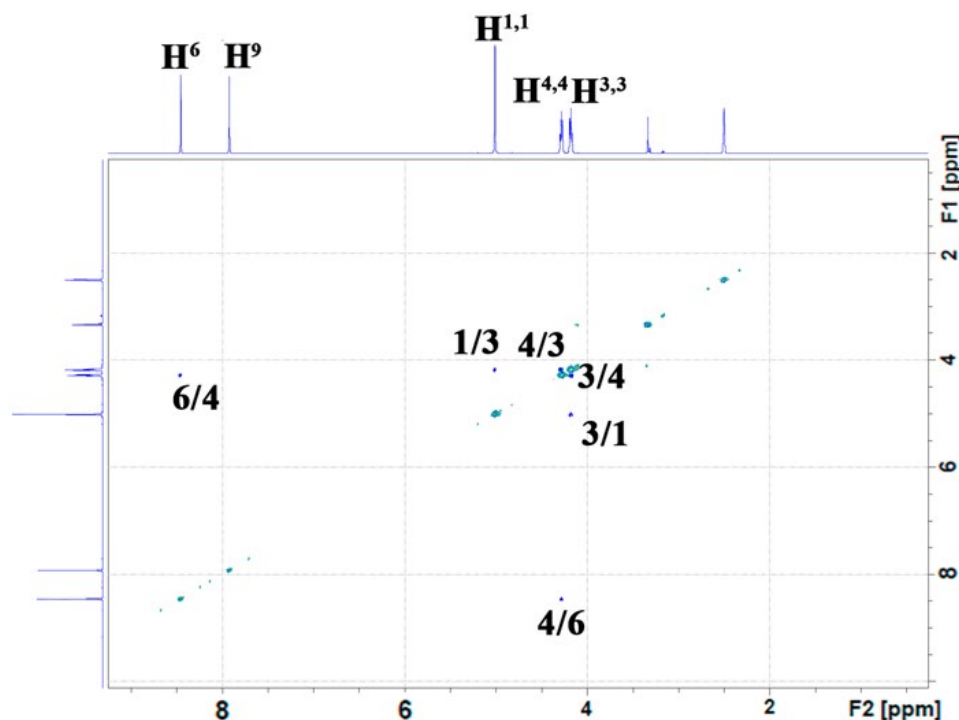


Рис. 3.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектр 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**2a**) ( $\text{DMSO-}d_6$ )

Об образовании 9-замещенного продукта – 9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**2b**) свидетельствовало наличие в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре (рис. 4, горизонтальная часть спектра) двух сигналов ароматических протонов  $\text{H}^6$  и  $\text{H}^7$ , имеющих вид дублета с  $J = 8.6$ - $8.7$  Гц. В более слабом поле выходил сигнал  $\text{H}^6$ , который имел кросс-пик с метиленовыми протонами  $\text{H}^{4,4}$ . По сравнению с соединением **2a** сигналы протонов изомера **2b** были смещены в более сильнополюную область ЯМР спектра 7.5-7.9 м.д.

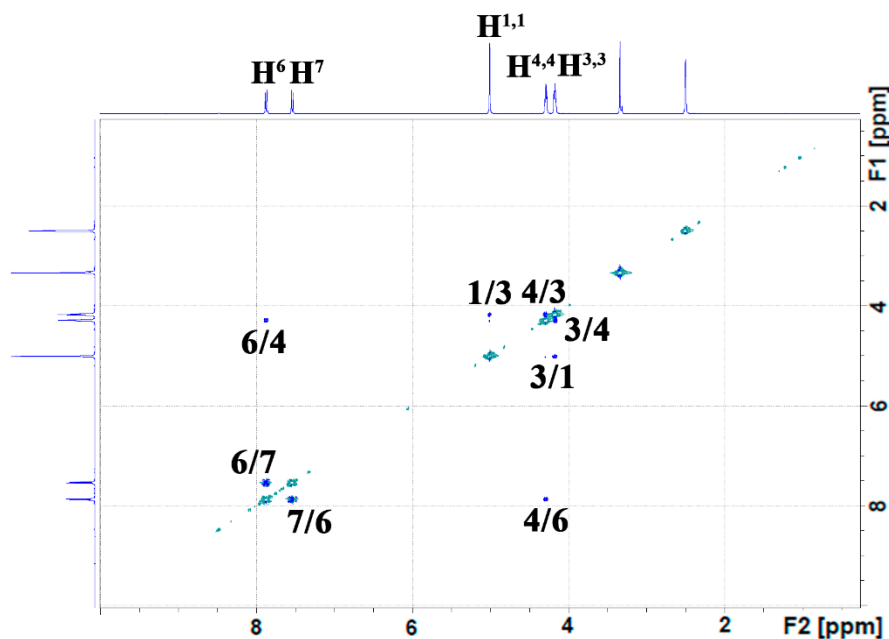


Рис. 4.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектр 9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**2b**) ( $\text{DMSO-}d_6$ )

Было изучено влияние температуры и времени внесения нитрующего агента на региоселективность реакции ароматического электрофильного замещения (табл. 1).

Таблица 1. Влияние температуры и времени внесения нитрующего агента на соотношение образующихся нитроизомеров **2a** и **2b**

№	T, °C	Время внесения реагента	Время реакции, ч	Σ выход (%) <b>2a</b> и <b>2b</b>	Соотношение <b>2a</b> и <b>2b</b> *
1	10	≈ 5 сек	3	89	1 : 0.19
2	20	≈ 5 сек	1.5	91	1 : 0.22
3	30	≈ 5 сек	1	94	1 : 0.33
4	40	≈ 5 сек	0.75	96	1 : 0.35
5	50	≈ 5 сек	0.75	93	1 : 0.39
6	30	2 ч	2**	97	1 : 0.05
7	20	2 ч	2**	96	1 : 0.03

\* - согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии

\*\* - реакция  $S_E\text{Ar}$  протекала в ходе постепенного внесения нитрующей смеси в течение 2 ч

Как видно из данных таблицы с увеличением температуры реакции (опыты 1-5) 9-нитрозамещенного продукта **2b** в реакционной массе становилось больше. Наибольшая селективность протекания реакции по положению 7 субстрата **1** наблюдалась при температурах 10 °C и 20 °C (опыты 1 и 2). При этом время реакции  $S_E\text{Ar}$  увеличивалось, и в реакционной массе всегда присутствовал изомер **2b**.

В дальнейшем с целью увеличения селективности процесса нитрования, реакцию проводили при недостатке нитрующего агента (опыты 6 и 7). Постепенное внесение нитрующей смеси в течение 2ч приводило к образованию преимущественно нитросоединения **2a**. Другой изомер **2b** содержался в реакционной массе в следовых количествах. После перекристаллизации в метаноле бензимидазол **2a** был выделен с выходом 89%. Таким образом, были отработаны условия синтеза



7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**2a**) (схема 1, *ii*) в ходе реакции нитрования в индивидуальном виде.

Использование избытка нитрующего агента позволило получить (схема 1, *iii*) 7,9-динитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (**3**) с выходом 89%. Введение двух нитрогрупп в субстрат **1** происходило только при температуре выше 80 °С. Реакцию проводили в течение 4 ч.

Согласно данным 2D ЯМР спектроскопии (рис. 5), введение нитрогрупп происходило согласно ориентирующему эффекту заместителя в 7-е и 9-е положения конденсированного бензимидазола **1**.

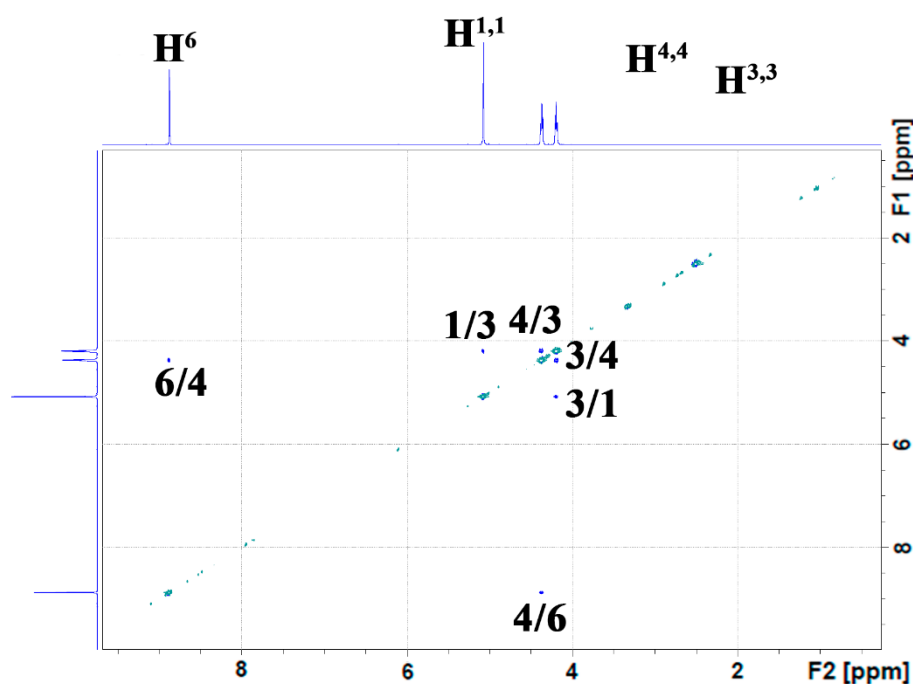


Рис. 5.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектр 7,9-динитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**3**)

При галогенировании конденсированного бензимидазола **1** *N*-бромсукцинимидом в концентрированной серной кислоте наблюдались схожие с реакцией мононитрования (схема 1, *i*) закономерности. Следует отметить, что данная реакция протекала значительно медленнее, чем процесс нитрования. Поэтому бромирование проводили при 40 °С в течение 9 ч. Полное расходование субстрата **1** в реакции наблюдалось при использовании 1.4 экв NBS.

При быстром внесении бромлирующего агента происходило образование двух изомеров. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре полученной смеси присутствовали 2 сигнала протонов в виде синглета 7,8-дигалогензамещенного изомера и два сигнала, имеющие вид дублета с  $J = 8.6$  Гц, другого изомера, который образовывался в меньшем количестве. При увеличении температуры реакции количество данного соединения в реакционной массе становилось больше.

Постепенное добавление раствора *N*-бромсукцинимида в течение 9ч при 40 °С в реакционную массу позволило получить 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (**4**) после перекристаллизации в изопропанол с выходом 91% (схема 2).

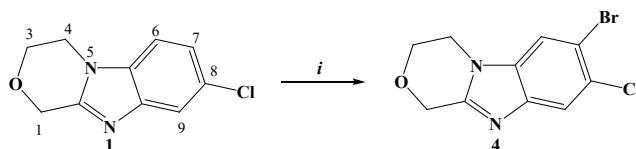


Схема 2. Реагенты и условия: *i* NBS, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 40 °С, постепенное внесение галогенирующего агента в течение 9 ч.

Интересным представлялось установление направления протекания реакции S<sub>E</sub>Ar при нитровании дигалогенпроизводного 4. В данном случае атомы галогенов ориентируют введение нитрогруппы в разное положение молекулы. При быстром внесении нитрующего агента при 40 °С образовывались 2 продукта нитрования в 9-е и в 6-е положения в соотношении 1 : 0.21, соответственно. Увеличению содержания 9-замещенного продукта в реакционной массе способствовало постепенное добавление нитрующей смеси в течение 3 ч. После перекристаллизации в изопропаноле выход 7-бром-8-хлор-9-нитро-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (5) составил 91%.

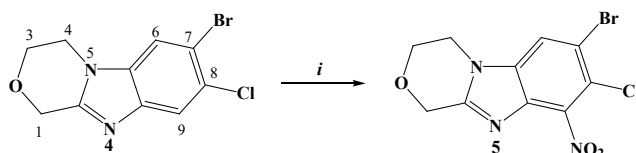


Схема 3. Реагенты и условия: *i* KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 40 °С, постепенное внесение нитрующего агента в течение 3 ч.

В 2D ЯМР спектре (рис. 6) соединения 5 присутствовал кросс-пик взаимодействия протонов H<sup>4,4</sup> морфолинового цикла и ароматического протона H<sup>6</sup>, что свидетельствовало о введении нитрогруппы в 9-е положение.

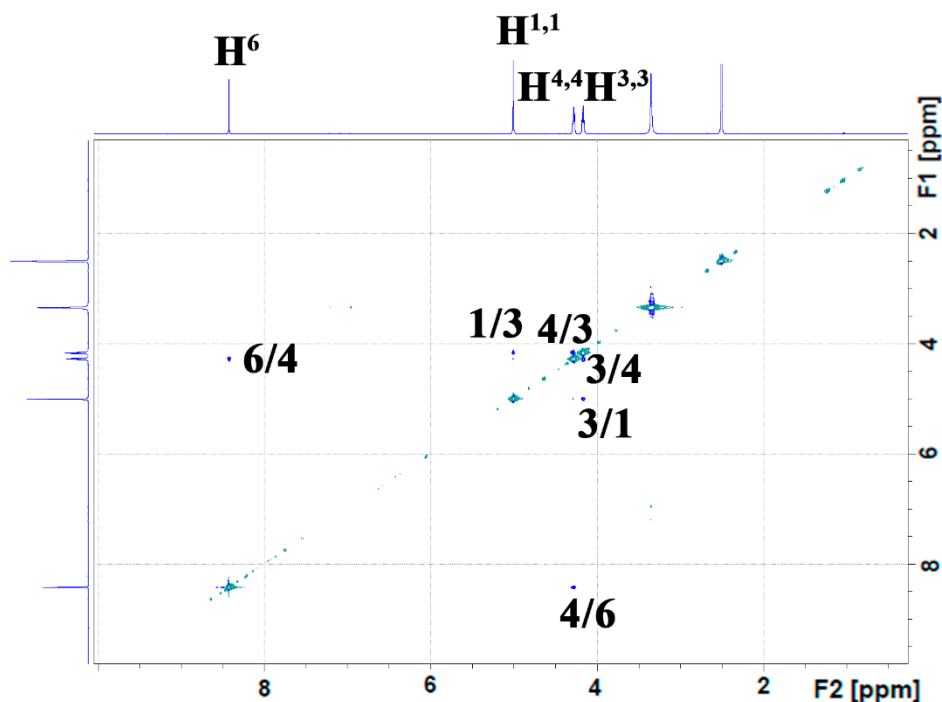


Рис. 6. <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY ЯМР спектр 7-бром-8-хлор-9-нитро-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (5) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)



Таким образом, при нитровании и галогенировании 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксаино[4,3-*a*]бензимидазола (**1**) происходило образование двух изомеров: 7,8- и 8,9-дизамещенных продуктов. На селективность ароматического электрофильного замещения оказывали влияние температура реакции и, особенно, концентрация электрофильного агента в реакционной массе. При уменьшении температуры процесса и концентрации реагента введение электрофильной частицы протекало преимущественно в положение 7 конденсированного гетероцикла. При несогласованной ориентации заместителей в 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксаино[4,3-*a*]бензимидазоле (**4**) введение электрофильной частицы преимущественно происходило в 9-е положение. В результате проведенных исследований были отработаны условия функционализации бифармакофорной молекулы 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксаино[4,3-*a*]бензимидазола в реакции  $S_EAg$ . Полученные галогеннитропроизводные могут использоваться для дальнейшей функционализации в реакциях ароматического нуклеофильного замещения и восстановления, что позволит значительно расширить ряд известных производных 3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксаино[4,3-*a*]бензимидазола.

### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе PolyTherm A со скоростью нагревания 3 °C/мин и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «BrukerDRX-400» для растворов ДМСО- $d_6$ . В качестве эталона для отчета химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  2.5 м.д.) или в  $^{13}C$  ЯМР ( $\delta$  = 39.5 м.д.).

Масс-спектры высокого разрешения для веществ **3** и **5** зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF (времяпролетный масс-анализатор) (Германия), оборудованном источником ионизации электрораспылением (ИЭР). Диапазон сканирования  $m/z$  50-2000. Внешнюю калибровку шкалы масс осуществляли с помощью низкоконцентрированного калибровочного раствора “Tuning mix” (Agilent Technologies). Ввод образцов осуществляли с помощью шприца Hamilton RN 1750 (Швейцария) на 500 мкл. Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов (+) (заземленная игла распыления, высоковольтный капилляр 4500 В; разность потенциалов с защитным экраном спрея –500 В). Скорость потока при вводе контролировали шприцевым насосом (3 мкл/мин). Азот использовали в качестве газа-распылителя (1.0 бар) и газа осушителя (4.0 л/мин, 200 °C). Данные обрабатывали с использованием программного пакета BrukerData Analysis 4.0.

Масс-спектры высокого разрешения для веществ **2a**, **2b** и **4** зарегистрированы на приборе Agilent 6546 (времяпролетный масс-анализатор) (Agilent Technologies), оборудованном источником ионизации электрораспылением (ИЭР) в режиме положительных ионов. Объем вводимой пробы – 10 мкл. Параметры источника: температура обволакивающего газа - 350 °C; поток обволакивающего газа – 11 psi (0.758 бар), температура газа-осушителя - 320 °C, скорость потока газа-осушителя – 3 л/мин, газ-распылитель – 35 psi (2.413 бар), высоковольтный капилляр – 3500 В. Калибровочный раствор содержал две внутренние референсные массы (пурин,  $C_5H_4N_4$ ,



$m/z$  121,050873; и HP-921 [гексакис-(1H,1H,3H-тетрафторпентокси)фосфазен],  $C_{18}H_{18}O_6N_3P_3F_{24}$ ,  $m/z$  922.0098). Сбор и обработка данных проводились с использованием программного обеспечения MassHunter Workstation 10.0 (Agilent Technologies). Все массы получены с ошибкой менее 5 ppm.

**Общая методика синтеза 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2a) и 9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2b)**

К раствору 1 г (0.0048 моль) бензимидазола **1** в 20 мл  $H_2SO_4$  при 30 °C вносили раствор 0.51 г (0.005 моль)  $KNO_3$  в 20 мл  $H_2SO_4$ . Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения реакционную массу выливали в лед и обрабатывали  $NH_4OH$  до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в метаноле. При охлаждении из метанола выпадал изомер **2a**. Фильтрат упаривали. Полученный сухой остаток перекристаллизовывали в изопропанол. При охлаждении из изопропанола выпадал изомер **2b**.

**7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (2a)** Выход 64 %. Т пл. 212-215 °C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8.46 (с, 1H,  $H^6$ ), 7.92 (с, 1H,  $H^9$ ), 5.01 (с, 2H,  $H^{1,1}$ ), 4.29-4.25 (м, 2H,  $H^{4,4}$ ), 4.19-4.16 (м, 2H,  $H^{3,3}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  155.02, 145.63, 142.70, 132.84, 121.16, 119.33, 109.60, 64.93, 63.68, 43.17. ESI-HRMS:  $m/z$  вычислено  $C_{10}H_9ClN_3O_3$ : 254.0327  $[M+H]^+$ , найдено 254.0331;  $\Delta = 1.60$  ppm.

**9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (2b)**. Выход 17 %. Т пл. 156-160 °C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7.88 (д,  $J = 8.7$  Гц, 1H,  $H^6$ ), 7.54 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H,  $H^7$ ), 5.01 (с, 2H,  $H^{1,1}$ ), 4.31-4.27 (м, 2H,  $H^{4,4}$ ), 4.19-4.15 (м, 2H,  $H^{3,3}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  153.35, 138.99, 135.97, 135.70, 123.30, 117.61, 114.96, 64.80, 63.63, 43.16. ESI-HRMS:  $m/z$  вычислено  $C_{10}H_9ClN_3O_3$ : 254.0327  $[M+H]^+$ , найдено 254.0333;  $\Delta = 1.78$  ppm.

**Методика синтеза 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2a).**

К раствору 1.0 г (0.0048 моль) бензимидазола **1** в 20 мл  $H_2SO_4$  при 20 °C в течение 2 ч прикапывали раствор 0.51 г (0.005 моль)  $KNO_3$  в 20 мл  $H_2SO_4$ . Затем реакционную смесь выливали в лед и обрабатывали  $NH_4OH$  до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в метаноле. Выход 1.08 г (89 %).

**Методика синтеза 7,9-динитро-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (3).**

К раствору 1 г (0.0048 моль) бензимидазола **1** в 20 мл  $H_2SO_4$  при 60 °C вносили раствор 1.02 г (0.010 моль)  $KNO_3$  в 20 мл  $H_2SO_4$ . Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 4 ч. После охлаждения реакционную массу выливали в лед и обрабатывали  $NH_4OH$  до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в смеси изопропанола и ДМФА.

Выход 1.28 г (89 %). Т пл. 244-247 °C. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8.87 (с, 1H,  $H^6$ ), 5.08 (с, 2H,  $H^{1,1}$ ), 4.38-4.36 (м, 2H,  $H^{4,4}$ ), 4.21-4.18 (м, 2H,  $H^{3,3}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  217.93, 157.59, 142.05, 139.31, 137.70, 134.69, 112.44, 111.71, 64.81,





63.43, 43.80. ESI-HRMS:  $m/z$  вычислено  $C_{10}H_8ClN_4O_5$ : 299.0178  $[M+H]^+$ , найдено 299.0190;  $\Delta = 4.01$  ppm.

**Методика синтеза 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (4).**

К раствору 1.0 г (0.0048 моль) бензимидазола **1** в 20 мл  $H_2SO_4$  при 40 °С в течение 9 ч прикапывали раствор 1.2 г (0.0067 моль) NBS в 30 мл  $H_2SO_4$ . Затем реакционную смесь выливали в лед и обрабатывали  $NH_4OH$  до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в изопропанол.

Выход 1.26 г (91 %). Т пл. 192-199 °С.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (с, 1H, H<sup>6</sup>), 7.84 (с, 1H, H<sup>9</sup>), 4.94 (с, 2H, H<sup>1,1</sup>), 4.09-4.23 (м, 4H, H<sup>3,3,4,4</sup>).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  151.43, 143.09, 134.71, 126.78, 120.64, 115.57, 114.42, 65.01, 63.91, 43.12. ESI-HRMS:  $m/z$  вычислено  $C_{10}H_7BrClN_2O$ : 288.9559 $[M+H]^+$ , найдено 288.9562;  $\Delta = 1.12$  ppm.

**Методика синтеза 7-бром-8-хлор-9-нитро-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (5).**

К раствору 1 г (0.0035 моль) бензимидазола **4** в 20 мл  $H_2SO_4$  при 40 °С в течение 3 ч постепенно вносили раствор 0.37 г (0.0036 моль)  $KNO_3$  в 20 мл  $H_2SO_4$ . После охлаждения реакционную массу выливали в лед и обрабатывали  $NH_4OH$  до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в изопропанол.

Выход 1.06 г (91 %). Т пл. 237-240 °С. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.42 (с, 1H), 5.01 (с, 2H, H<sup>1,1</sup>), 4.30-4.26 (м, 2H, H<sup>4,4</sup>), 4.18-4.14 (м, 2H, H<sup>3,3</sup>).  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  154.25, 139.60, 136.28, 135.13, 118.47, 117.85, 114.86, 64.77, 63.55, 43.45. ESI-HRMS: вычислено  $C_{10}H_7BrClN_3O_3$ : 333.9411 $[M+H]^+$ , найдено 333.9418;  $\Delta = 2.10$  ppm.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность младшему научному сотруднику лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов (№30) ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН Валентине Викторовне Ильюшенко за регистрацию и описание масс-спектров веществ, и полезные обсуждения.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2025 год по теме: «Разработка новых лекарственных препаратов для таргетной химиотерапии онкологических заболеваний на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота».



## Список источников

1. **Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н.** Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов. *Успехи химии*, 2015, 84(1), 61-97. doi.org/10.1070/RCR4448.
2. **Tangadanchu V.K.R., Sui Y.F., Zhou C.H.** Isatin-derived azoles as new potential antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2021, 41, 128030. doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128030.
3. **Malasala S., Ahmad M.N., Akunuri R., Shukla M., Kaul G., Dasgupta A., Madhavi Y.V., Chopra S., Nanduri S.** Synthesis and evaluation of new quinazoline-benzimidazole hybrids as potent anti-microbial agents against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 212, 112996. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112996.
4. **Karaca Gençer H., Acar Çevik U., Levent S., Sağlık B., Korkut B.N., Özkay Y., Iğın S., Öztürk Y.** New benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: synthesis, anticandidal activity and cytotoxicity evaluation. *Molecules*, 2017, 22(4), 507. doi: 10.3390/molecules22040507.
5. **Aitha S., Thumma V., Ambala S., Matta R., Panga S., Pochampally J.** Bis 1, 2, 3- triazoles linked deoxybenzoin hybrids as antimicrobial agents: synthesis, in vitro and in silico screening. *ChemistrySelect.*, 2023, 8(13), e202300405. doi: 10.1002/slct.202300405.
6. **Aleksandrova Y.R., Nikolaeva N.S., Shagina I.A., Smirnova K.D., Zubishina A.A., Khlopotin A.I., Fakhrutdinov A.N., Khokhlov A.L., Begunov R.S., Neganova M.E.** N-Aryl Benzimidazole and Benzotriazole Derivatives and Their Hybrids as Cytotoxic Agents: Design, Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies. *Molecules*, 2024, 29(22), 5360. https://doi.org/10.3390/molecules29225360
7. **Бегунов Р.С., Егоров Д.О., Четвертакова А.В., Савина Л.И., Зубишина А.А.** Антибактериальная активность галоген- и нитропроизводных бензимидазола в отношении *Bacillus subtilis*. *Антибиотики и Химиотерапия*, 2023, 68(3-4), 19-24. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24
8. **Sachs G., Shin J. M., Howden C.W.** Review Article: The Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 2–8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x
9. **Gaba M., Singh S., Mohan C.** Benzimidazole: An Emerging Scaffold for Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 76, 494–505. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.030
10. **Michel M.C., Foster C., Brunner H.R., Liu L.** A Systematic Comparison of the Properties of Clinically Used Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists. *Pharmacol. Rev.*, 2013, 65(2), 809–848. https://doi.org/10.1124/pr.112.007278
11. **Хамитова А.Е., Берилло Д.А.** Обзор производных пиперидина и морфолина как перспективные источники биологически активных соединений. *РРЛС*, 2023, 12(2), 44–54. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-44-54
12. **Kourounakis A.P., Xanthopoulos D., Tzara A.** Morpholine as a privileged structure: a review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Med. Res. Rev.*, 2020, 40(2), 709–752. DOI:10.1002/med.21634
13. **Arshad F., Khan M.F., Akhtar W., Alam M.M., Nainwal L.M., Kaushik S. K., Akhter M., Parvez S., Hasan S.M., Shaquiquzzaman M.** Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 167, 324–356. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.015
14. **Han C., Wirianto M., Kim E., Burish M.J., Yoo S. H., Chen Z.** Clock-modulating activities of the anti-arrhythmic drug moricizine. *Clocks & sleep*, 2021, 3(3), 351–365. https://doi.org/10.3390/clockssleep3030022
15. **Aziz M.N., Panda S.S., Shalaby E.M., Fawzy N.G., Girgis A.S.** Facile synthetic approach towards vasorelaxant active 4-hydroxyquinazoline-4-carboxamides. *RSC Advances*, 2019, 9(49), 28534–28540. DOI: 10.1039/C9RA04321G.
16. **Pourshojaei Y., Abiri A., Eskandari K., Haghighijoo Z., Edraki N., Asadipour A.** Phenoxyethyl piperidine/morpholine Derivatives as pAS and cAS inhibitors of cholinesterases: insights for future Drug Design. *Sci. Rep.*, 2019, 9(1), 1–19. DOI:10.1038/s41598-019-56463-2.
17. **Бегунов Р.С., Савина Л.И., Астафьева Д.А.** Внутримолекулярное аминирование орто-нитро-трет-анилинов как один из путей синтеза конденсированных производных



- бензимидазола с узловым атомом азота. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2025, 6(1), 22-33.  
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5879/view> (дата обращения 16.10.2025).
18. **Li Xin, Zeng Changgen, Dong Huaide, He Feng**. Patent CN 116891484, 2023
  19. **Dubois L., Evanno Y., Even L., Gille C., Malanda A., Machnik D., Rakotoarisoa N.** Patent US 8288376, 2012.
  20. **Huo X., Hou D., Wang H., He B., Fang J., Meng Y., Liu L., Wei Z., Wang Z., Liu F.W.** Design, synthesis, *in vitro* and *in vivo* anti-respiratory syncytial virus (RSV) activity of novel oxizine fused benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 224, 113684. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113684.
  21. **Romero F.A., Kirschberg T.A., Halcomb R., XU Yingzi** Patent US 10889571, 2021
  22. **Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova V.O., Fakhrutdinov A.N., Shashkov A.S., Fedyanin I.V.** Reaction of substituted pyrido[1,2-a]benzimidazoles with electrophilic agents. *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56(42), 5701-5704. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.014

Поступила в редакцию 14.11.2025

Одобрена после рецензирования 15.12.2025

Принята к опубликованию 21.12.2025



Scientific article

UDC 677.057:547.8:535.34

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-72-82

## DOPAMINE-DRIVEN COLORATION TECHNOLOGIES: A KNOWLEDGE STRUCTURING BUILT ON CITAVI AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE

F.Yu. Telegin, T.E. Nikiforova, J. Ran, V.G. Pryazhnikova

Felix Yurievich Telegin<sup>1</sup>, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Tatiana Evgenyevna Nikiforova<sup>1</sup>, Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor; Jianhua Ran<sup>2</sup>, Researcher; Victoria Georgievna Pryazhnikova<sup>2</sup>, Researcher.

<sup>1</sup> Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia; f.telegin@mail.ru, tatianaenik@mail.ru

<sup>2</sup> Wuhan Textile University, Wuhan, China; jhran@wtu.edu.cn, prajnikova@mail.ru

**Keywords:** dopamine, polydopamine, coloration, Citavi, knowledge system, trend analysis, AI in research, Qwen3-Max, materials science, bibliometric synthesis

**Abstract.** The interdisciplinary field of dopamine-mediated coloration, spanning materials science, biomimetics, and sustainable chemistry, has experienced rapid growth, making comprehensive literature synthesis increasingly challenging. This paper presents a novel methodology for transforming the reference management software Citavi into a structured knowledge system, enabling both manual and AI-augmented trend analysis. We curated and annotated over 1,000 publications, with particular focus on dopamine and polydopamine in textile functionalization and coloration. Structuring via custom taxonomies (e.g., substrate type, deposition method, durability metrics) enabled AI-driven synthesis using Qwen3-Max. Key insights include: (1) PDA's role as a universal textile modifier enhancing dye fastness, enabling structural color, and imparting antimicrobial/UV functions; (2) enzymatic (laccase-mediated) DA polymerization as an emerging green alternative; (3) under-explored potential in wool and scalability studies. AI insights were reintegrated into Citavi as "AI Insight Notes," creating a dynamic human-AI collaborative environment. This approach offers a reproducible framework for domain mapping in fast-evolving fields.

### For citation:

Telegin F.Yu., Nikiforova T.E., Ran J., Pryazhnikova V.G. Dopamine-driven coloration technologies: a knowledge structuring built on citavi and artificial intelligence // From Chemistry Towards Technology Step-by-Step. 2025. Vol. 6, Iss. 4. P. 72-82. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Introduction

Dopamine, 2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylamine, initially recognized for its pivotal role as a neurotransmitter in the mammalian central nervous system, has undergone a remarkable scientific transformation from a biological signaling molecule to a cornerstone of modern materials chemistry. This evolution began in earnest with the landmark 2007 study by Lee et al. [1], who demonstrated that polydopamine (PDA), a synthetic polymer inspired by the adhesive proteins of marine mussels, could form robust, conformal coatings on virtually any material surface under mild aqueous conditions. This discovery unlocked a new paradigm in surface engineering, positioning PDA as a universal platform for functionalization of various materials.



In the decade that followed, research expanded rapidly beyond adhesion. Scientists revealed that PDA's chemical versatility rooted in catechol and amine functionalities enabled applications in biomedicine (e.g., drug delivery, antifouling coatings), environmental remediation (e.g., heavy metal adsorption [2-4]), energy storage (e.g., battery electrodes [5, 6]), and catalysis [7-9]. Seminal reviews [10, 11] systematized the chemistry of PDA formation and highlighted its role as a "molecular glue" for hybrid material design. Studies by Kohri and colleagues (2025-2021), for example [12-14] illuminated PDA's melanin-like optical properties, drawing parallels between synthetic polydopamine and natural pigments responsible for coloration in skin, hair, and feathers.

This optical dimension gradually catalyzed interest in color generation. Unlike conventional dyes that rely on molecular absorption, PDA-based systems began to be explored for their ability to produce structural color, a phenomenon where hue arises from nanoscale architecture rather than chemistry. Early demonstrations included PDA nanoparticles for non-iridescent coatings and PDA-assisted assembly of photonic crystals on textiles and polymers. Several works [15, 16], and [14] established that PDA not only serves as a scaffold but also enhances color purity by absorbing stray light, mimicking the function of natural melanin in biological structural color.

As the field matured, dopamine-mediated coloration emerged at the intersection of sustainable chemistry, biomimetics, and advanced functional textiles. Researchers began to explore green alternatives, such as laccase-catalyzed dopamine polymerization ([17, 18]), and multifunctional finishes that combine color with UV protection, antimicrobial activity, or environmental responsiveness. Yet, this rapid expansion has led to fragmentation: contributions now span chemistry, materials science, textile engineering, photonics, and sustainability, making comprehensive synthesis increasingly difficult.

Traditional review methodologies struggle to map such a dynamic, interdisciplinary landscape. There is thus a pressing need, not for another application-focused study, but for a novel knowledge-mapping framework capable of revealing cross-cutting trends, methodological shifts, and underexplored opportunities. This paper responds to that need by introducing a structured knowledge system built in Citavi and augmented by AI-driven trend analysis. Rather than presenting new experimental data, we offer a methodological innovation for navigating complex scientific domains using dopamine-mediated coloration as a representative case study.

## Methods

### Building a Structured Knowledge System in Citavi

#### Source Collection and Import

We collected over 1,000 publications (2007–2025) from Scopus, Web of Science, Google Scholar, and eLIBRARY.ru. Sources included:

- peer-reviewed journal articles,
- review papers,
- conference proceedings,
- theses and technical reports.



All items were imported into Citavi 6 (Windows) [19], with metadata (title, authors, year, abstract, DOI) auto-extracted where possible. PDFs were attached and full-text indexed for search.

### Knowledge Structuring via Taxonomy and Metadata

We designed a domain-specific annotation schema using Citavi's native features:

#### Hierarchical Keywords (Thematic Organization)

- Dopamine Form
  - Dopamine (monomer)
  - Polydopamine (polymer)
- Material Substrate
  - Natural Fibers: Cotton, Silk, Wool
  - Synthetic Polymers: PET, Nylon
  - Inorganics: TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>
- Coloration Mechanism
  - Oxidative Self-Polymerization
  - Metal-Ion Coordination (Fe<sup>3+</sup>, Cu<sup>2+</sup>)
  - Structural Color
- Application Area
  - Textile Dyeing
  - Smart Sensors
  - Anticounterfeiting
  - Biomedical Coatings
- Deposition Method
  - Dip-Coating
  - Spray Coating
  - Electrochemical
  - Vapor-Phase

#### Custom Fields (Structured Data Capture)

Field	Type	Example Value
pH of Reaction	Number	8.5
Dopamine Concentration	Number	2 mg/mL
Color (CIE L*a*b*)	Text	L*:60, a*:20, b*:30
Wash Stability (cycles)	Number	50
Country of Study	Text	China, Russia, USA
Temporal Phase	Text	Foundational (2007–2015)

#### Annotation and Synthesis

Each entry received:

- Quotations: Key methodological or result sentences.
- Comments: 2–3 sentence summary of contribution.



- Idea Notes: Cross-paper synthesis (e.g., “Contradiction: optimal pH reported as 8.5 vs. 9.0—needs meta-study”).
- Tasks: “Compare with Zhang 2023,” “Check scalability claim.”

### Native Citavi Analytics

We used Citavi’s built-in tools for preliminary trend spotting:

- Statistics → Publications per Year: Growth curve of field.
- Statistics → Keywords: Frequency of themes (e.g., “Biomedical Coatings” rose 300% post-2020).
- Filters: “Show all 2020–2025 papers on Silk + pH-responsive.”

### AI-Augmented Trend Analysis with Qwen3-Max

About Qwen3-Max:

Qwen3-Max is the most capable variant in the Qwen3 series of large language models, developed by Alibaba’s Tongyi Lab (2025) [20]. It features:

- Strong multilingual (EN/RU) and scientific reasoning
- 32,768-token context window—ideal for aggregated bibliographic datasets
- Instruction-following fine-tuning for analytical tasks
- We selected Qwen3-Max for its ability to perform thematic clustering, temporal trend detection, gap analysis, and synthesis over structured metadata.

Workflow: Citavi → AI → Citavi

- Export: Citavi project exported as structured CSV (Title, Year, Keywords, Custom Fields, Notes).
- Preprocess: Formatted into prompt-ready blocks.
- Prompting: Key prompts included:
  - “Cluster these 1000+ entries by Material + Application + Year. Identify top 5 thematic clusters and their evolution.”
  - “What material-application combinations are under-researched? Suggest 3 high-potential opportunities.”
  - “Detect contradictions in optimal pH or concentration across studies.”
- Validation: AI outputs cross-checked against manual review and domain knowledge.
- Reintegration: AI insights added back into Citavi as “AI Insight Notes” attached to relevant keywords or papers.

## Results and Discussion

### Key Trends Identified by AI Synthesis

Our AI-augmented analysis of the Citavi knowledge base reveals that dopamine-mediated coloration has evolved from a biomimetic curiosity into a multifunctional platform for sustainable materials engineering. Central to this evolution is the systematic structuring of literature via domain-specific metadata, exemplified by the annotation schema in Table 1. This





schema transforms Citavi from a passive bibliography into an active knowledge discovery system. Each custom field encodes critical experimental and performance parameters:

- pH of Reaction and Dopamine Concentration capture synthesis conditions that dictate coating morphology and adhesion;
- Color (CIE L\*a\*b\*) provides objective, quantitative color data essential for comparing structural vs. pigment-based hues;
- Wash Stability and the newly added Light Fastness fields directly address industrial durability requirements;
- Substrate and Deposition Method enable cross-material comparisons (e.g., cotton vs. PET) and green chemistry assessments (e.g., enzymatic vs. chemical oxidation).

**Table 1.** Citavi Annotation Schema — Custom Fields (Enhanced for Textiles)

Field	Type	Example Value	Description
pH of Reaction	Number	8.5	Optimal for PDA formation
Dopamine Concentration	Number	2 mg/mL	For uniform coating
Color (CIE L*a*b*)	Text	L*:60, a*:20, b*:30	Measured color metrics
Wash Stability (cycles)	Number	50	Post-wash color retention
Light Fastness (scale)	Number	4–5 (ISO 105-B02)	UV resistance rating
Substrate	Text	Cotton, Silk, PET	Fiber type
Deposition Method	Text	Dip-Coating, Enzymatic	Application technique
Temporal Phase	Text	Foundational (2007–2015)	Historical context

This structured approach not only supports native Citavi analytics but also enables precise AI prompting, such as “Compare light fastness of PDA-ZnO coatings on silk vs. cotton”, thereby turning fragmented literature into a queryable, evolving knowledge map.

The dominant material in this domain remains polydopamine (PDA), synthesized via oxidative self-polymerization of dopamine. Its unique combination of strong adhesion, high refractive index, and tunable optical properties makes it ideal for surface functionalization. Closely related are melanin-like nanoparticles, which leverage broad UV-visible absorption for high-contrast, non-fading coloration.

Three primary coloration mechanisms emerged from the analysis:

1. Structural colors generated via light interaction with nanostructures – offering eco-friendly, high-saturation alternatives to dyes;
2. Interference and scattering effects, enhanced by PDA’s high refractive index;
3. Non-iridescent colors, a recent research focus aimed at achieving angle-independent, high-visibility hues for practical applications.

Surface coating and functionalization strategies further demonstrate PDA’s versatility. Coatings are consistently reported as durable, wash-fast, and fade-resistant, while functionalization with graphene, metal nanoparticles, or metal oxides imparts antimicrobial, UV-protective, or conductive properties-transforming passive textiles into active, responsive materials.

### **Application of Dopamine and Polydopamine in Textile Coloration**

The application of PDA in textiles spans surface modification, durability enhancement, and structural color fabrication. Critically, these advances are tracked and contextualized



through the trends identified in Table 2, which highlights the most dynamic research trajectories in the field.

PDA-templated antimicrobials (e.g., ZnO/Ag on cotton) represent a mature yet rapidly growing area (+150% since 2018), directly enabled by PDA's role as a nucleation platform. This trend aligns with industrial demands for multifunctional finishes. Similarly, structural color on silk/cotton has surged (+220% since 2020), driven by the need for non-toxic, non-fading alternatives to synthetic dyes. Notably, PDA coatings significantly improve the light fastness of natural dyes on silk [21]. Ran's group further showed that PDA-ZnO hybrid coatings on cotton not only enhance UV blocking but also impart photocatalytic self-cleaning properties without compromising color stability [22]. This concept has been extended to other photocatalytic nanocomposites: for instance, Ag-TiO<sub>2</sub> nanoparticles immobilized on polyester fabric (without PDA) demonstrated enhanced solar-driven self-cleaning and antibacterial activity, with the anatase phase content critically dependent on the Ag<sup>+</sup>/Ti<sup>4+</sup> ratio [23]. Similarly, mechanically activated TiO<sub>2</sub>-pillared montmorillonite exhibited high photocatalytic efficiency in dye degradation due to increased surface area and defect-mediated active sites [24]. The enhanced activity of TiO<sub>2</sub> in the anatase phase suggests that PDA-based templating could further improve the dispersion and adhesion of such advanced photocatalysts on textiles.

**Table 2.** Top 5 Research Trends in Textile Applications (AI-Identified)

Trend	Description	Key Papers	Year	Growth
Structural Color on Silk/Cotton	Rapid, durable, angle-independent color	Zhu et al. 2020, 2021 [15]; [25]	2020	220%
Enzymatic (Laccase) Deposition	Eco-friendly, metal-free functionalization	Nong et al. 2020; Jia et al. 2017 [18]; [17]	2017	180%
PDA-Templated Antimicrobials	ZnO/Ag on cotton for durable protection	Ran et al. 2018; Tania et al. 2021 [22]; [26]	2018	150%
Smart Responsive Textiles	pH/temp-triggered color for sensing	He et al. 2014; Wang et al. 2022 [16]; [27]	2014	130%
Scalability Gap	Lack of industrial-scale process studies	AI-flagged gap	—	—

The one-step, rapid fabrication of angle-independent hues, often using PDA-melanin films, addresses both aesthetic and durability requirements.

Emerging green chemistry approaches are captured in the enzymatic (laccase) deposition trend (+180% since 2017), which avoids toxic oxidants and enables metal-free functionalization. This pathway complements conventional chemical methods and reflects the field's shift toward sustainability.

Meanwhile, smart responsive textiles (+130% since 2018) leverage PDA's stimuli-responsive chemistry for pH- or temperature-triggered color shifts, enabling applications in sensing and adaptive camouflage.

Notably, Table 2 also exposes a critical gap: the scalability gap, flagged by AI as a complete absence of studies on industrial-scale PDA coating processes. This insight, reintegrated into



Citavi as an “AI Insight Note”, has already spurred new research tasks, such as “Collaborate with textile mills to pilot continuous PDA coating lines.”

Together, Tables 1 and 2 form a complementary framework: Table 1 provides the structured data foundation, while Table 2 reveals the emergent knowledge patterns. This human-AI collaborative loop—structured data → AI synthesis → enriched annotations → deeper queries—enables continuous refinement of the knowledge base and targeted identification of research opportunities.

### Research Gaps and Emerging Opportunities

The trends identified in Table 2 not only map the current frontiers of dopamine-mediated textile functionalization but also expose critical imbalances in the research landscape. While structural color on silk and cotton has surged by 220% since 2020, driven by demand for eco-friendly, non-fading alternatives to synthetic dyes, this progress remains concentrated on a narrow set of substrates. Similarly, PDA-templated antimicrobials (e.g., ZnO/Ag on cotton) reflect a mature yet still expanding trajectory (+150% since 2018), demonstrating PDA’s utility as a universal nucleation platform for durable, multifunctional finishes.

However, Table 2 also reveals a stark asymmetry: despite the rise of “green chemistry” approaches like enzymatic (laccase) deposition (+180% since 2017), these innovations remain confined to lab-scale demonstrations on silk or model surfaces. More critically, the “Scalability Gap”, flagged by AI as a complete absence of studies on industrial-scale PDA coating processes, represents a systemic blind spot. No publication in our knowledge base addresses continuous dip-coating, roll-to-roll spray systems, or compatibility with existing textile finishing lines. This disconnect between academic innovation and industrial applicability threatens to limit real-world impact.

Furthermore, certain high-potential materials remain neglected. Wool, for instance, appears in fewer than 10 studies, despite its protein-rich surface being highly compatible with catechol-based adhesion and its relevance to sustainable fashion. This underrepresentation suggests a significant opportunity for research that bridges biomimetic chemistry with natural fiber valorization.

### Human-AI Collaboration: Closing the Loop Between Insight and Action

The true power of our methodology lies not in AI’s ability to detect trends, but in the feedback loop it enables between machine-generated insight and human expertise. As illustrated in Table 2, AI does not merely list topics, it contextualizes them: identifying “enzymatic deposition” not just as a keyword, but as an emerging green alternative with standardization potential; framing the “scalability gap” not as a void, but as a high-impact opportunity for industry-academia partnership.

This synergy is operationalized through reintegration: AI outputs are transformed into actionable Citavi annotations – “Idea Notes,” “Tasks,” and “AI Insight Notes” – that directly shape research strategy. For example:

- When AI flagged enzymatic deposition as rising, a human expert linked it to laccase-catalyzed grafting on silk [18, 17], recognizing its alignment with metal-free, low-energy textile processing.



- When AI noted the absence of scalability studies, the team created a concrete task: “Collaborate with textile mills to pilot continuous PDA coating lines”, turning a bibliometric gap into an R&D agenda.

Thus, Table 2 is more than a summary of trends, it is a living roadmap, dynamically updated through the Citavi → AI → Citavi cycle. This human-AI collaborative framework ensures that literature synthesis is not a static endpoint, but a catalyst for targeted, forward-looking research.

### **Guiding Future Research Through Structured Knowledge Mapping: Evaluating Thematic Impact with AI-Augmented Citavi**

A targeted assessment of the research group led by one of co-authors of current paper, Ran J., reveals a highly focused and application-driven body of work that not only aligns with current trends in dopamine-mediated coloration but also provides a strategic foundation for future research directions.

The research group has consistently demonstrated that polydopamine (PDA) serves as a robust, scalable platform for multifunctional cotton finishing, particularly through the *in situ* growth of ZnO and Ag nanoparticles. Their landmark 2018 study [22] established a mild, aqueous-phase protocol yielding fabrics with simultaneous UV resistance, photocatalytic self-cleaning, antimicrobial activity, and enhanced dyeability, a combination directly responsive to industrial demands for durable, eco-friendly textile functionalization. Critically, these methods avoid high temperatures, organic solvents, or complex equipment, positioning them as near-term translatable solutions.

This work intersects with three high-growth trends identified in Table 2:

- PDA-templated antimicrobials (+150% since 2018), where Ran’s ZnO/Ag systems offer empirical validation of PDA’s nucleation efficacy;
- Light fastness enhancement, as PDA-ZnO coatings significantly improve UV shielding without compromising color stability;
- Scalability-oriented processing, since their solution-based dip-coating is compatible with existing textile finishing lines.

More importantly, Ran’s research trajectory anticipates and enables key future directions:

- Hybrid Functional Systems: By integrating PDA with metal oxides, her work lays the groundwork for multimodal textiles (e.g., UV-protective + antimicrobial + conductive), a frontier highlighted by AI as high-potential.

- Sustainable Process Optimization: While her group uses chemical oxidation, the mild conditions they employ create a natural bridge to enzymatic (laccase-mediated) routes, the fastest-growing green chemistry trend (+180% since 2017). Future work could hybridize Ran’s templating strategy with enzymatic polymerization for fully metal-free, low-energy finishing.

- Industrial Translation: The absence of scalability studies in the broader literature (the “Scalability Gap” in Table 2) makes Ran’s industrially compatible protocols especially valuable. Her methods provide a ready-to-pilot framework for collaboration with textile mills, precisely the action item generated by AI-human collaboration in Section 4.4.

Notably, Ran’s research does not overlap with structural color or wool functionalization, two other emerging frontiers. This strategic focus is a strength: it establishes her group as a



reference point for cotton-based, nanoparticle-enhanced PDA finishing, while leaving room for complementary work on other substrates or optical effects.

In summary, Ran's contributions exemplify how targeted, application-oriented research can both validate current trends and scaffold future innovation. Her portfolio not only reinforces the manuscript's core thesis that PDA is a practical, scalable platform for sustainable textile engineering, but also offers a concrete pathway to address the field's most critical gap: industrial translation. As such, her work serves as both an anchor for present understanding and a springboard for next-generation research in dopamine-mediated functionalization.

### Conclusion

The application of dopamine and polydopamine in coloration has evolved from biomimetic curiosity into a platform for multifunctional, responsive, and industrially relevant textile engineering. PDA serves as a universal modifier, enhancing dye fastness, enabling durable structural color, and imparting antimicrobial, UV-protective, and conductive properties. Critically, our AI-augmented knowledge system not only maps these advances but also identifies actionable pathways for future innovation, such as the underexplored potential of wool functionalization or the urgent need for scalable PDA coating processes.

The case of Ran's research group exemplifies how targeted, application-driven work, validated and contextualized through our framework, can serve as a springboard for industrial translation. Their scalable, aqueous-phase protocols for cotton functionalization directly address the "scalability gap" flagged by AI, demonstrating how structured knowledge mapping can align academic output with real-world needs.

The Citavi → AI → Citavi methodology thus transcends traditional literature review: it is a reproducible, domain-agnostic framework for strategic research planning in fast-evolving interdisciplinary fields. By transforming fragmented publications into a dynamic, human-AI collaborative knowledge environment, it empowers researchers not just to understand the present, but to shape the future.

### Acknowledgments.

This work was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. FZZW-2024-0004).

### References

1. Lee H., Dellatore S. M., Miller W. M., Messersmith P. B. A review on heavy metal pollution, toxicity and remedial measures: current trends and future perspectives. *Science*, 2007, 318, 26–430. DOI: 10.1126/science.1147241.
2. Wei X., Wang Y., Chen J., Liu Z., Xu F., He X., Li H., Zhou Y. Fabrication of di-selective adsorption platform based on deep eutectic solvent stabilized magnetic polydopamine: Achieving di-selectivity conversion through adding CaCl<sub>2</sub>. *Chem. Eng. J.*, 2021, 421, 127815. DOI: 10.1016/j.cej.2020.127815.
3. Mahmoodi N. M., Najafi F. Preparation of surface modified zinc oxide nanoparticle with high capacity dye removal ability. *Mater. Res. Bull.*, 2012, 47, 1–8. DOI: 10.1016/j.materresbull.2012.03.026.
4. Vokurova D. A., Nikiforova T. Ye. Modelirovaniye protsessa adsorbtsii ionov Cu(II) na tsellyulozosoderzhashchikh sorbentakh. *XLVII Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya*. Petrozavodsk, 2025, P.79–83.





5. Jiang W., Yang X., Deng J., Zhang L., Liu Y. Polydopamine-based materials applied in Li-ion batteries: a review. *J. Mater. Sci.*, 2021, 56, 19359–19382. DOI: 10.1007/s10853-021-06536-3.
6. Ahmad N., Zhang X., Yang S., Zhang D., Wang J., Zafar S. u., Li Y., Zhang Y., Hussain S., Cheng Z., Kumaresan A., Zhou H. Polydopamine/ZnO electron transport layers enhance charge extraction in inverted non-fullerene organic solar cells. *J. Mater. Chem. C*, 2019, 7, 10795–10801. DOI: 10.1039/C9TC02781E.
7. Aguilar-Ferrer D., Szewczyk J., Coy E. Recent developments in polydopamine-based photocatalytic nanocomposites for energy production: Physico-chemical properties and perspectives. *Catal. Today*, 2022, 397–399, 316–349. DOI: 10.1016/j.cattod.2021.08.016.
8. Cheng X. Q., Wang Z. X., Guo J., Ma J., Shao L. Designing Multifunctional Coatings for Cost-Effectively Sustainable Water Remediation. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2018, 6, 1881–1890. DOI: 10.1021/acssuschemeng.7b03296.
9. Ran J., Bi S., Jiang H., Zhang Y., Li R. Core-shell BiVO<sub>4</sub>@PDA composite photocatalysts on cotton fabrics for highly efficient photodegradation under visible light. *Cellulose*, 2019, 26, 6259–6273. DOI: 10.1007/s10570-019-02535-5.
10. Liu Y., Ai K., Lu L. Polydopamine and Its Derivative Materials: Synthesis and Promising Applications in Energy, Environmental, and Biomedical Fields. *Chem. Rev.*, 2014, 114, 5057–5115. DOI: 10.1021/cr400407a.
11. Barclay T. G., Hegab H. M., Clarke S. R., Ginic-Markovic M. Versatile Surface Modification Using Polydopamine and Related Polycatecholamines: Chemistry, Structure, and Applications. *Adv. Mater. Interfaces*, 2017, 4, 1601192. DOI: 10.1002/admi.201601192.
12. Kohri M., Nannichi Y., Taniguchi T., Miyazaki T., Kojima Y., Fujii S., Ishihara M., Matsuoka H., Kunitake T. Biomimetic non-iridescent structural color materials from polydopamine black particles that mimic melanin granules. *J. Mater. Chem. C*, 2015, 3, 720–724. DOI: 10.1039/C4TC02383H.
13. Kohri M., Yanagimoto K., Kawamura A., Fujii S., Matsuoka H., Kunitake T. Polydopamine-Based 3D Colloidal Photonic Materials: Structural Color Balls and Fibers from Melanin-Like Particles with Polydopamine Shell Layers. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, 10, 7640–7648. DOI: 10.1021/acсами.7b03453.
14. Kohri M. Progress in polydopamine-based melanin mimetic materials for structural color generation. *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 2020, 21, 833–848. DOI: 10.1080/14686996.2020.1852057.
15. Zhu X., Yan B., Yan X., Zhang Y., Wang H. Fabrication of non-iridescent structural color on silk surface by rapid polymerization of dopamine. *Prog. Org. Coat.*, 2020, 149, 105904. DOI: 10.1016/j.porgcoat.2020.105904.
16. He L., Lai So V. L., Xin J. H. Dopamine polymerization-induced surface colouration of various materials. *RSC Advances*, 2014, 4, 20317–20322. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4RA00098F>.
17. Jia W., Wang Q., Fan X., Wang X., Li R. Laccase-mediated in situ oxidation of dopa for bio-inspired coloration of silk fabric. *RSC Advances*, 2017, 7, 12977–12983. DOI: 10.1039/C6RA25533G.
18. Nong Y., Zhou Z., Yuan J., Li X., Zhang Y., Liu Y., Wang X., Li R. Bio-Inspired Coloring and Functionalization of Silk Fabric via Laccase-Catalyzed Graft Polymerization of Arylamines. *Fibers Polym.*, 2020, 21, 1927–1937. DOI: 10.1007/s12221-020-1044-9.
19. Citavi — From chaos to clarity. <https://lumivero.com/products/citavi/>. Accessed 30 Sep 2025.
20. Tongyi Lab. Qwen3-Max (Version 3). Large language model. <https://tongyi.aliyun.com/qwen/>. Accessed 30 Sep 2025.
21. Kesornsit S., Jitjankarn P., Sajomsang W., Chairat M. Polydopamine-coated silk yarn for improving the light fastness of natural dyes. *Color. Technol.*, 2019, 135, 143–151. DOI: 10.1111/cote.12390.
22. Ran J., He M., Li W., Zhang Y., Liu Y., Wang X., Li R. Growing ZnO Nanoparticles on Polydopamine-Templated Cotton Fabrics for Durable Antimicrobial Activity and UV Protection. *Polymers*, 2018, 10, 495. DOI: 10.3390/polym10050495.
23. Pham T. L., Nguyen T. N., Bui V. C., Nguyen A. S., Dao T. H. Synthesis and study of Ag-TiO<sub>2</sub> nanoparticles for application in self-cleaning fabrics. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*, 2024, 67(1), 128–135. DOI: 10.6060/ivkkt.20246701.6962.
24. Ovchinnikov N. L., Vinogradov N. M., Gordina N. E., Kuznetsov D. V., Kuznetsova T. A., Kolesnikov A. V. Application of activating influences in obtaining TiO<sub>2</sub>-pillared montmorillonite with improved photocatalytic properties. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*, 2024, 66(5), 59–71. DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6798.



25. **Zhu X., Wei T., Mia M. S., Li Y., Zhang Y., Wang H.** Preparation of PS@PDA amorphous photonic structural colored fabric with vivid color and robust mechanical properties based on rapid polymerization of dopamine. *Colloids Surf., A*, 2021, 622, 126651. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2021.126651.
26. **Tania I., Ali M., Azam M. S.** In-situ Deposition of Ag Nanoparticles on Dopamine Pre-Modified Cotton Fabric and Analysis of Its Functional Mechanical and Dyeing Properties. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2021, 31, 1–12. DOI: 10.21203/rs.3.rs-324700/v1.
27. **Wang Z., Wang Q., Dong X., Li D., Bai L., Wang X.-L., Wang Y.-Z., Song F.** Photonic Cellulose Films with Vivid Structural Colors: Fabrication and Selectively Chemical Response. *Biomacromolecules*, 2022, 23, 1662-1671. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c01567>.

*Received 10.09.2025*

*Approved 10.12.2025*

*Accepted 19.12.2025*





Scientific article

UDC 547.884.9

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-83-89

## SYNTHESIS, STRUCTURE, PROPERTIES OF 1,2,4,5-TETRAZINES

A.D. Kotov<sup>1</sup>, D.Yu. Samarenkova<sup>1</sup>, E.A. Vasilyeva<sup>2,1</sup>, I.K. Proskurina<sup>1</sup>

Alexander Dmitrievich Kotov, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Daria Yurievna Samarenkova, Master's student; Elena Andreevna Vasilyeva, Postgraduate student; Irina Konstantinovna Proskurina, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor

<sup>1</sup> Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, 150000, Russia, Yaroslavl, Respublikanskaya St., 108/1; [kotad@mail.ru](mailto:kotad@mail.ru)

<sup>2</sup> Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art), Russia, 119071, Moscow, Malaya Kaluzhskaya St., 1; [elena.vasileva.1997.lena@mail.ru](mailto:elena.vasileva.1997.lena@mail.ru)

---

**Keywords:**

1,2,4,5-tetrazines,  
aromatic nitriles,  
hydrazine hydrate,  
dihydropyridazines,  
oxidation reactions

**Abstract.** The paper discusses the synthesis of 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines by the reaction of aromatic nitriles with hydrazine hydrate in the presence of elemental sulphur. We study the structure of synthesised dihydro-1,2,4,5-tetrazines by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, quantum chemical modelling, and the density functional method with a basis set of 6-31G (d,p) basis set. As a result, 1,4-dihydro- are similar to 1,2-dihydropyridazines in terms of their total energy values. Additionally, the equilibrium in a mixture is in approximately equal amounts for most their substrates. The corresponding 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines were synthesised by oxidising the obtained dihydro-1,2,4,5-tetrazines with sodium nitrite in glacial acetic acid. Their structure was confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The authors forecast effective binding to receptors and enzymes for all synthesised target compounds.

---

**For citation:**

Kotov A.D., Samarenkova D.Yu., Vasilyeva E.A., Proskurina I.K. Synthesis, structure, properties of 1,2,4,5-tetrazines // From Chemistry Towards Technology Step-by-Step. 2025. Vol. 6, Iss. 4. P. 83-89. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Introduction

Azaheterocycles are of particular interest among the wide variety of heterocyclic compounds [1]. They draw attention primarily because of their broad spectrum of biological activity. The 1,2,4,5-tetrazines are the most widespread compounds. The presence of four nitrogen acceptor atoms in their structure determines the uniqueness of the physicochemical properties of this class of heterocyclic compounds. Indeed, they are high-energy compounds [7-11], and have fluorescent properties [2], ability to interact with various nucleophiles and dienophiles [3-6]. Tetrazines have a large number of heteroatoms in their structure and possess additional capabilities for non-covalent binding with various biological targets. The highly electrophilic nature of the heterocycle can enable chemical binding with pathogenic objects, thereby disrupting their functions. Therefore, 1,2,4,5-tetrazine derivatives show various types of biological activity, such as herbicidal [12], antimalarial [13], anti-inflammatory [14], antibacterial [15], and antitumour [16-18].



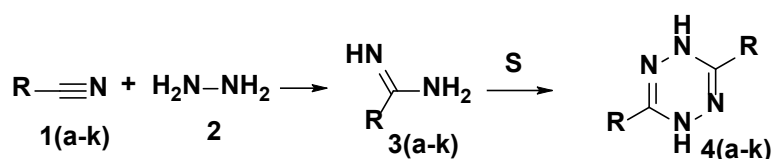
In this regard, the development of methods for obtaining and transforming 1,2,4,5-tetrazines is a crucial task for medical chemistry and the chemistry of heterocyclic compounds.

### Main body


We synthesised the target products in two stages. At the first stage, we obtained 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines by reacting aromatic nitriles with hydrazine hydrate; at the second stage, we oxidised them with sodium nitrite in acetic acid to 1,2,4,5-tetrazines (Scheme 1).

Upon heating aromatic nitriles in a significant excess (15-fold in moles) of hydrazine monohydrate, the yields of 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines did not exceed 50%. It was not possible to isolate individual reaction products for some substrates. Many of the mixtures were resinous. This is due to the presence of intermediate (amidrazones), starting and by-products. Some literary sources [19] mention the use of sulphur for the production of dihydro-1,2,4,5-tetrazines.

The addition of sulphur to the synthesis reaction of dihydro-1,2,4,5-tetrazines allowed us to increase the yield of 3,6-diphenyl-dihydro-1,2,4,5-tetrazine **4a** from 32% to 70%, and also to obtain dihydro-1,2,4,5-tetrazines **4(b-k)**, which could not be obtained without the use of sulfur.

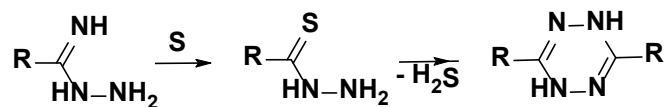


R = Ph (a), PhCH<sub>2</sub> (b), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e),

4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (g), Py (h),  (i), 3-Tp (j), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (k)

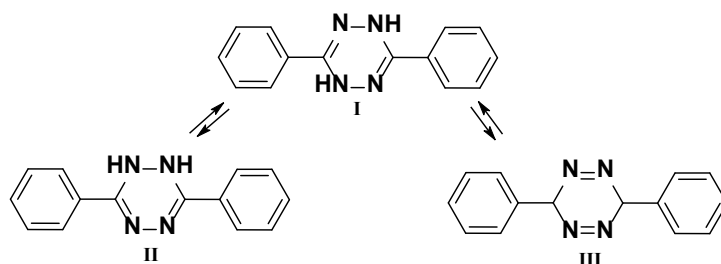
Scheme 1

The mechanism of the reaction in the presence of sulphur has not been studied. However, based on the fact that hydrogen sulphide is released during the reaction, it can be assumed that the imino group (=NH) is first replaced by sulphur, which is then cleaved off during the reaction (Scheme 2).



Scheme 2

3,6-Diaryl-1,2,4,5-tetrazines can be formed and exist in the form of three isomers (Scheme 3).



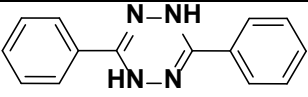
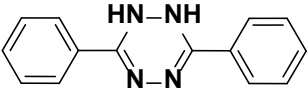
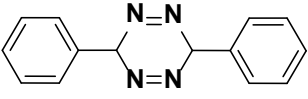
Scheme 3



According to the literature, some authors propose the structure of 1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazines, which are unstable and prone to oxidation; others suggest 1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazines, while the others – 3,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazines. However, none of the authors provide spectral data for this group of compounds. All researchers used them further to obtain 1,2,4,5-tetrazines. We studied the structure of synthesised 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines using  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and quantum chemical modelling. The data from the  $^1\text{H}$  NMR spectra indicate that most dihydro-1,2,4,5-tetrazines are formed as mixtures of isomers with one of them predominating. The  $^1\text{H}$  NMR spectrum shows proton signals from one isomer for 3,6-dibenzylidihydro-1,2,4,5-tetrazine **4b** and 3,6-di(pyridin-4-yl)-dihydro-1,2,4,5-tetrazine **4h**. It couldn't be clearly linked to a specific structure.

We performed quantum chemical modelling of all three possible isomers to determine the most stable isomers of 3,6-diphenyldihydro-1,2,4,5-tetrazine **4a**. These will therefore be present in greater quantities in the isomeric mixture. We performed calculations using the PC GAMESS/*FireFly*8.2 software package [20]; for the gas phase using the density functional method with a 6-31G (d,p) basis set. Table 1 presents the results.

**Table 1.** Energy characteristics of isomeric 3,6-diphenyldihydro-1,2,4,5-tetrazines

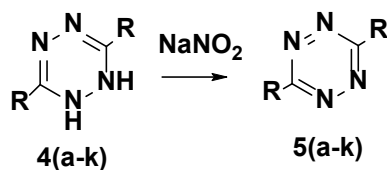
Isomer	Total energy, atomic units ( $\Delta E^*$ , kJ/mol)
 I	-759.6677 ( $\Delta E = 0$ )
 II	-759.6573 ( $\Delta E = 27.31$ )
 III	-759.6141 ( $\Delta E = 140.75$ )

\* – calculated relative to the energy of the most thermodynamically stable isomer

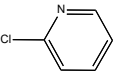
According to the calculations (Table 1), the most stable isomer is 3,6-diphenyl-1,4-dihydro-1,2,4,5-tetrazine **I**; the least stable is 3,6-diphenyl-3,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazine **III**. Consequently, the formation and presence of the latter isomer in the isolated product is unlikely. The 1,4-dihydrotetrazine **I** and 1,2-dihydrotetrazine **II** are pretty close in terms of total energy ( $\Delta E = 27.31$  kJ/mol). This allows us to assume they can turn into each other and be found in a mixture in roughly equal amounts. It explains the complex proton signal system in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 3,6-diphenyldihydro-1,2,4,5-tetrazine **4a**.

We performed the oxidation of 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines with sodium nitrite in glacial acetic acid to obtain 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines using a well-known method described in [21] (Scheme 4).

The structure and purity of the obtained substances **5(a-k)** were confirmed by TLC, elemental analysis, and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.



R = Ph (a), PhCH<sub>2</sub> (b), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e),

4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (g), Py (h),  (i), 3-Tp (j), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (k)

#### Scheme 4

The predicted biological activities of the synthesised compounds were calculated using the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online programme [22]. The compounds studied **5(a-k)** are forecasted to bind effectively to receptors and enzymes (inhibition of arylmalonate decarboxylase, nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5 receptors, etc.).

### Experimental part

We recorded NMR spectra on a Varian XL-400 instrument for solutions in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 25 °C. The signals of the residual solvent protons ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 ppm) were selected as the reference for chemical shift counting; the tetramethylsilane signal was used as a marker. We performed elemental analysis on a PerkinElmer 2400 unit. We determined the melting temperature using a Büchi M-560 melting point and boiling point apparatus.

**General method for synthesising compounds 4(a-k).** We placed 30 mmol of nitrile, 209 mmol of hydrazine hydrate and 30 mmol of sulphur dissolved in 15 ml of ethanol into a flat-bottomed flask equipped with a reflux condenser. The reaction mixture solidified and turned into a yellow crystalline 'cake' when stirred at 100 °C for 3 hours (hydrogen sulphide was released). We cooled the resulting mass, filtered out the precipitate, and washed it on a filter with ethanol. We purified the product by recrystallisation from ethanol.

**3,6-Diphenyldihydro-1,2,4,5-tetrazine (4a).** Yield is 2.49 g (70%), crystalline substance, melting point is 195-197 °C. Found, %: C 71.24, H 4.95, N 23.81. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Calculated, %: C 71.17, H 5.12, N 23.71.

**3,6-Dibenzoyldihydro-1,2,4,5-tetrazine (4b).** Yield is 1.11 g (28%), white crystalline substance, melting point is 170-172 °C. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm, J/Hz): 4.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.81 (s, 1H, NH), 7.08-7.32 (m, 5H, Ph). Found, %: 72.67, H 6.21, N 21.12. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>. Calculated, %: C 72.70, H 6.10, N 21.20.

**3,6-Di(4-bromophenyl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (4c)** Yield is 5.50 g (93%), a pink crystalline substance, melting point is 194-197 °C. Found, %: C 42.56, H 2.67, N 14.03. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Calculated, %: C 42.67, H 2.56, N 14.22.

**3,6-Di(4-fluorophenyl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (4d)** Yield is 3.88 g (95%), an orange crystalline substance, melting point is 182-185 °C. Found, %: C 61.53, H 3.77, N 21.01. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Calculated, %: C 61.76, H 3.70, N 20.58.

**3,6-Di(4-methoxyphenyl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (4e)** Yield is 1.07 g (24%), a yellow crystalline substance, melting point is 194-197 °C. Found, %: C 64.71, H 5.53, N 18.88. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Calculated, %: C 64.85, H 5.44, N 18.91.



3,6-Di(4-nitrophenyl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (**4f**) Yield is 0.99 g (25%), a red crystalline substance, melting point is 195-198 °C. Found, %: C 51.66, H 3.11, N 25.65.  $C_{14}H_{10}N_6O_4$ . Calculated, %: C 51.54, H 3.09, N 25.76.

3,6-Di(2,4-dimethoxyphenyl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (**4g**). Yield is 1.92 g (36%), a red crystalline substance, melting point is 97-100 °C. Found, %: C 60.46, H 5.75, N 15.62.  $C_{18}H_{20}N_4O_4$ . Calculated, %: C, 60.66; H, 5.66; N, 15.72.

3,6-Di(pyridin-4-yl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (**4h**). Yield is 0.42 g (12%), a white crystalline substance, melting point is 186-189 °C. NMR  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/Hz$ ): 6.51 (s, 1H, NH), 8.12 (d, 2H, H-3,5,  $J=7.5$ ), 8.76 (d, 2H, H-2,6,  $J=7.5$ ). Found, %: C 60.55, H 4.14, N 35.31.  $C_{12}H_{10}N_6$ . Calculated, %: C 60.50, H 4.23, N 35.27.

3,6-Di(chloropyridin-4-yl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (**4i**). Yield is 2.03 g (44%), an orange-coloured crystalline substance, melting point is 187-190 °C. Found, %: C 46.80, H 2.65, N 27.19.  $C_{12}H_8Cl_2N_6$ . Calculated, %: C 46.93, H 2.63, N 27.36.

3,6-Di(thiophen-3-yl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (**4j**). Yield is 1.49 g (40%), a brick-coloured crystalline substance, melting point is 203-207 °C. Found, %: C 48.43, H 3.29, N 22.35.  $C_{10}H_8N_4S_2$ . Calculated, %: C 48.37, H 3.25, N 22.56.

3,6-Di(4-(trifluoromethyl)phenyl)dihydro-1,2,4,5-tetrazine (**4k**). Yield is 2.73 g (49%), a pinkish crystalline substance, melting point is 180-183 °C. Found, %: C 51.74, H 2.66, N 14.92.  $C_{16}H_{10}F_6N_4$ . Calculated, %: C 51.62, H 2.71, N 15.05.

**General method for the synthesis of 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines 5(a-k).** We dissolved 12 mmol of dihydro-1,2,3,5-tetrazine in 10 ml of glacial acetic acid in a flat-bottomed flask equipped with a reflux condenser. While cooling and stirring vigorously, a solution of sodium nitrite (20 mmol) was added to 5 ml of water. The mixture was stirred for 20 minutes; the precipitate was filtered off and recrystallised from ethanol.

3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazine (**5a**). Yield is 1.26 g (45%), a bright pink crystalline substance, melting point is 193-195 °C. NMR  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/Hz$ ): 7.68-7.75 (m, 3H, Ph), 8.54-8.58 (m, 2H, Ph). Found, %: C 71.66, H 4.32, N 23.82.  $C_{14}H_{10}N_4$ . Calculated, %: C 71.78, H 4.30, N 23.92.

3,6-Dibenzyl-1,2,4,5-tetrazine (**5b**). Yield is 1.07 g (34%), a pink crystalline substance, melting point is 63-64 °C. NMR  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/Hz$ ): 4.58 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.22-7.32 (m, 5H, Ph). Found, %: C 73.37, H 5.45, N 21.18.  $C_{16}H_{14}N_4$ . Calculated, %: C 73.26, H 5.38, N 21.36.

3,6-Di(4-bromophenyl)-1,2,4,5-tetrazine (**5c**) Yield is 1.41 g (30%), a light pink crystalline substance with a melting point of 195-197 °C. NMR  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/Hz$ ): 7.69 (d, 2H, H-3,5,  $J=8.5$ ), 8.00 (d, 2H, H-2,6,  $J=8.5$ ). Found, %: C 43.04, H 2.16, N 14.19.  $C_{14}H_8Br_2N_4$ . Calculated, %: C 42.89, H 2.06, N 14.29.

3,6-Di(4-fluorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine (**5d**) Yield is 0.91 g (28%), a pink crystalline substance, melting point is 183-185 °C. NMR  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/Hz$ ): 7.28-7.34 (m, 2H, H-3,5), 8.65-8.69 (m, 2H, H-2,6). Found, %: C 62.01, H 3.08, N 20.88.  $C_{14}H_8F_2N_4$ . Calculated, %: C 62.22, H 2.98, N 20.73.

3,6-Di(4-methoxyphenyl)-1,2,4,5-tetrazine (**5e**) Yield is 0.76 g (24%), a purple crystalline substance, melting point is 220-223 °C. NMR  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/Hz$ ): 4.00 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.10-7.30 (m, 2H, H-3,5), 8.45-8.55 (m, 2H, H-2,6). Found, %: C 65.42, H 4.68, N 19.08.  $C_{16}H_{14}N_4O_2$ . Calculated, %: C 65.30, H 4.79, N 19.04.



3,6-Di(4-nitrophenyl)-1,2,4,5-tetrazine (**5f**) Yield is 1.87 g (48%), a purple crystalline substance, melting point is 231-234 °C. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm, *J*/Hz): 8.51 (d, 2H, H-2,6, *J*=8.6), 8.91 (d, 2H, H-3,5, *J*= 8.6). Found, %: C 51.76, H 2.51, N 25.85. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Calculated, %: C 51.86, H 2.49, N 25.92.

3,6-Di(pyridin-4-yl)-1,2,4,5-tetrazine (**5h**). Yield is 0.42 g (15%), a purple crystalline substance, melting point is > 250 °C (with decomposition). NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm, *J*/Hz): 8.46-8.53 (m, 2H, H-3,5), 8.93-8.90 (m, 2H, H-2,6). Found, %: C 61.09, H 3.44, N 35.51. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>. Calculated, %: C 61.01, H 3.41, N 35.58.

3,6-Di(2-chlorpyridin-4-yl)-1,2,4,5-tetrazine (**5i**). Yield is 2.82 g (77%), a brick-coloured crystalline substance, melting point is 186-188 °C. Found, %: C 47.09, H 2.07, N 27.31. C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>. Calculated, %: C 47.24, H 1.98, N 27.54.

3,6-Di(thiophen-3-yl)-1,2,4,5-tetrazine (**5j**). Yield is 1.56 g (53%), a pink neon-coloured crystalline substance, melting point is 208-210 °C. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm, *J*/Hz): 7.87 (d, 1H, H-5, *J*= 5.1), 7.99 (d, 1H, H-4, *J*= 5.1), 8.76 (s, 1H, H-2). Found, %: C 48.60, H 2.40, N 22.56. C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Calculated, %: C 48.76, H 2.46, N 22.75.

3,6-Di(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,4,5-tetrazine (**5k**). Yield is 1.29 g (29%), a purple crystalline substance, melting point is > 220 °C (with decomposition). NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm, *J*/Hz): 7.88-7.92 (m, 2H, H-2,6), 8.75-8.79 (m, 2H, H-3,5). Found, %: C 51.79, H 2.26, N 15.19. C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>. Calculated, %: C 51.90, H 2.18, N 15.13.

## Conclusions

During this study, the reactivity of aromatic nitriles in reactions with hydrazine hydrate was investigated. The sulphur is necessary for the effective synthesis of dihydro-1,2,4,5-tetrazines. As a result of studying the structure of synthesised dihydro-1, 2,4,5-tetrazines using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and quantum chemical modelling, we established 1,4-dihydro- and 1,2-dihydro-tetrazines are similar in terms of total energy values and approximately equal in quantity in the mixture at equilibrium. Based on the obtained dihydro-1,2,4,5-tetrazines, 1,2,4,5-tetrazine structures were synthesised. All synthesised compounds are prospective to bind receptors and enzymes effectively.

## References

1. **Begunov R.S., Savina L.I., Astafieva D.A.** Intramolecular amination of *ortho*-nitro-*tert*-anilines as a method for the synthesis of condensed benzimidazole derivatives with a nodal nitrogen atom. *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 2025, 6(1), 88-98. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5879/view> (accessed 08.09.2025) (in Russian).
2. **Calahorra A.J., Peñas-Sanjuan A., Melguizo M., Fairen-Jimenez D., Zaragoza G., Fernández B., Salinas-Castillo A., Rodríguez-Diéguez A.** First Examples of Metal–Organic Frameworks with the Novel 3,3'-(1,2,4,5-Tetrazine-3,6-diyl)dibenzoic Spacer. Luminescence and Adsorption Properties. *Inorg. Chem.*, 2013, 52(2), 546-548. DOI: 10.1021/ic302318j.
3. **Ros E., Bellido M., Verdaguer X., Ribas de Pouplana L., Riera A.** Synthesis and Application of 3-Bromo-1,2,4,5-Tetrazine for Protein Labeling to Trigger Click-to-Release Biorthogonal Reactions. *Bioconjugate Chem.*, 2020, 31(3), 933-938. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00052.





4. Soenen D.R., Zimpleman J.M., Boger D.L. Synthesis and Inverse Electron Demand Diels–Alder Reactions of 3,6-Bis(3,4-dimethoxybenzoyl)-1,2,4,5-tetrazine. *J. Org. Chem.*, 2003, 68(9), 3593-3598. DOI: 10.1021/jo020713v.
5. Kawai K., Ikeda K., Sato A., Kabasawa A., Kojima M., Kokado K., Kakugo A., Sada K., Yoshino T., Matsunaga S. 1,2-Disubstituted 1,2-Dihydro-1,2,4,5-tetrazine-3,6-dione as a Dynamic Covalent Bonding Unit at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144(3), 1370-1379. DOI: 10.1021/jacs.1c11665.
6. Schnierle M., Leimkühler M., Ringenberg M.R.  $[(\eta^6\text{-}p\text{-Cymene})[3\text{-}(\text{pyrid-2-yl})\text{-}1,2,4,5\text{-tetrazine}]\text{chlororuthenium(II)}]$ , Redox Noninnocence and Dienophile Addition to Coordinated Tetrazine. *Inorg. Chem.*, 2021, 60(9), 6367-6374. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00094.
7. Wei T., Zhu W., Zhang X., Li Y.-F., Xiao H. Molecular Design of 1,2,4,5-Tetrazine-Based High-Energy Density Materials. *J. Phys. Chem. A*, 2009, 113(33), 9404-9412. DOI: 10.1021/jp902295v.
8. Hu L., He C., Zhao G., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. Selecting Suitable Substituents for Energetic Materials Based on a Fused Triazolo-[1,2,4,5]tetrazine Ring. *ACS Appl. Energy Mat.*, 2020, 3(6), 5510-5516. DOI: 10.1021/acsaem.0c00487.
9. Yu Q., Yang H., Imler G.H., Parrish D.A., Cheng G., Shreeve J.M. Derivatives of 3,6-Bis(3-aminofurazan-4-ylamino)-1,2,4,5-tetrazine: Excellent Energetic Properties with Lower Sensitivities. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2020, 12(28) 31522-31531. DOI: 10.1021/acсами.0c08526.
10. Liu Y., Zhao G., Yu Q., Tang Y., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. Intermolecular Weak Hydrogen Bonding (Het-H-N/O): an Effective Strategy for the Synthesis of Monosubstituted 1,2,4,5-Tetrazine-Based Energetic Materials with Excellent Sensitivity. *J. Org. Chem.*, 2019, 84(24), 16019-16026. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02484.
11. Babaryk A.A., Haouas M., Khaynakova O., Elkaïm E., Horcajada P. Bis-3,5-Diamino-1,2,4-Triazolyl-1,2,4,5-Tetrazine: From Insensitive High Energy Density Materials to Small Molecule Organic Semiconductors. *Cryst. Growth Des.*, 2020, 20(10), 6510-6518. DOI: 10.1021/acs.cgd.0c00698.
12. Zhu Y.-Q., Cheng J., Zou X.-M., Hu F.-Z., Xiao Y.-H., Yang H.-Z. Design, Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship Study of Herbicidal Analogues of Pyrazolotetrazinones. *Chin. J. Org. Chem.*, 2008, 28(6), 1044-1049.
13. Nhu D., Duffy S., Avery V.M., Hughes A., Baell J.B. Antimalarial 3-arylamino-6-benzylamino-1,2,4,5-tetrazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20(15), 4496-4498. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.036.
14. Sharma P., Kumar A., Sahu V., Singh J. Diels Alder reaction strategy to synthesize 1,2,4,5-tetrazines and exploration of their anti-inflammatory potential. *Arkivoc*, 2008, (xii), 218-225. DOI: 10.3998/ark.5550190.0009.c23.
15. Tabassum S., Parveen M., Ali A., Alam M., Ahmad A., Khan A.U., Khan R.A. Synthesis of Aryl-1,2,4,5-tetrazinane-3-thiones, *in vitro* DNA binding studies, nuclease activity and its antimicrobial activity. *J. Mol. Struct.*, 2012, 1020, 33-40. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.03.049.
16. Rao G.W., Guo Y.M., Hu W.X. Synthesis, Structure Analysis, and Antitumor Evaluation of 3,6-Dimethyl-1,2,4,5-tetrazine-1,4-dicarboxamide Derivatives. *ChemMedChem*, 2012, 7, 973-976. DOI: 10.1002/cmcd.201200109
17. Qiu L.N., Zhou Y.L., Wang Z.N., Huang Q., Hu W.X. ZGDHu-1 promotes apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells. *Int. J. Oncol.*, 2012, 41, 533-540. DOI: 10.3892/ijo.2012.1467.
18. Hu W.-X., Rao G.-W., Sun Y.-Q. Synthesis and antitumor activity of s-tetrazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 1177-1181. DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.12.056.
19. Cui X., Ding C., Zhang C., Jiao Z., Zhang L., Zhao X., Zhao L. Computational Mechanistic Study of Brønsted Acid-Catalyzed Unsymmetrical 1,2,4,5-Tetrazines Synthesis. *J. Phys. Chem. A*, 2021, 125, 4715-4726. DOI: 10.1021/acs.jpca.1c00274.
20. Granovsky A.A. Firefly version 8.2, URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html> (accessed 08.09.2025).
21. Wang D., Chen W., Zheng Y., Dai C., Wang L., Wang B. A general and efficient entry to asymmetric tetrazines for click chemistry applications. *Heterocycl. Commun.*, 2013, 19(3), 171-177. DOI: 10.1515/hc-2013-0072
22. URL: <http://www.way2drug.com/passonline> (accessed 08.09.2025).

Received 10.09.2025

Approved 27.10.2025

Accepted 10.11.2025





Scientific article

UDC 54.022

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-90-95

## DESIGNING THE STRUCTURE OF NEW ANTIBACTERIAL DRUGS BASED ON CEPHALOTHIN

D.D. Podolsky, D.A. Timofeev, N.V. Atapina, Yu.N. Budaeva, P.V. Sidorenko

Daniil Dmitrievich Podolsky, Student, David Alexandrovich Timofeev, Student, Natalia Valentinovna Atapina, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Yulia Nikolaevna Budaeva, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Polina Vasilievna Sidorenko, Senior Lecturer  
Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, 400066, Russia, Volgograd, Ploshchad Pavshikh Bortcov, 1; [rodina.natasha@inbox.ru](mailto:rodina.natasha@inbox.ru)

**Keywords:**  
penicillin,  
cephalothin,  
cephalothin sodium  
salt, beta-lactamase  
activity

**Abstract.** The article presents a computer-generated modification of cephalothin sodium salt molecules with penicillin. This modification is a new structure with potential antibacterial activity. A correlation was found between pharmacological activity, pharmacokinetic parameters, and toxicological properties and the structure of the compound. The research uses the computer technologies allowing the pharmacological properties of new compounds to be modelled. The authors have proposed new structural modifications of the original molecules with improved beta-lactamase activity indicators.

### For citation:

Podolsky D.D., Timofeev D.A., Atapina N.V., Budaeva Yu.N., Sidorenko P.V. Designing the structure of new antibacterial drugs based on cephalothin // From Chemistry Towards Technology Step-by-Step. 2025. Vol. 6, Iss. 4. P. 90-95. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Introduction

Antibiotics are natural or chemically synthesised substances with antimicrobial activity for the treatment of infectious diseases. Antimicrobial agents can exhibit bactericidal properties (microorganisms' termination) or bacteriostatic properties (stop bacteria reproduction) for the natural defence of the macroorganisms.

Penicillins are antimicrobial drugs of the class of  $\beta$ -lactam antibiotics produced by mould fungi of the genus *Penicillium*. The penicillin class is characterised by a significant bactericidal effect. Its mechanism based on inhibiting the synthesis of peptidoglycan – the main component of the bacterial cell wall. In addition, penicillins have good distribution in the body's biological fluids and exhibit relatively low toxicity to the organs and tissues of microorganisms. Nevertheless, penicillins demonstrate a high degree of bactericidal activity against microorganisms and are classified as broad-spectrum drugs. They can be given parenterally or taken orally.

Cephalosporins are a class of  $\beta$ -lactam antibiotics based on the chemical structure of 7-aminocephalosporanic acid. The mechanism of action of cephalosporins on microbial cells is



similar to that of penicillins: they block the synthesis of bacterial cell membrane proteins. They have a significant bactericidal effect, similar to penicillins, a broad spectrum of antibacterial activity, and relatively low toxic effect. Cephalosporins can be used in combination with other antibacterial drugs.

**Purpose of the study.** The purpose of the research includes the development of a model for a new active computer modification, representing a combination of cephalothin sodium salt with penicillin. The objectives of the research are as follows: computer screening of a number of similar compounds. assessment of their pharmacological activity, bioavailability parameters, and toxicological profile, identification of the molecule most likely to show *beta*-lactamase inhibition in the experiment.

### Materials and methods

Information on penicillin and cephalosporin antimicrobial drugs was searched for and systematised. An analysis of scientific literature on the research topic was conducted. The scientific electronic libraries and databases eLibrary, CyberLeninka, and PubChem were used. The pharmacological parameters of new computer modifications were modelled on the PASS Online and ADMETlab 2.0 platforms. Theoretical spectral characteristics were calculated using the NMR Predict service: nuclear magnetic resonance spectra on hydrogen isotopes  $^1\text{H}$  and carbon isotopes  $^{13}\text{C}$ , spectrometer frequency 400 MHz. The structures of cephalothin and penicillin were used in the development of new compounds.

### Results and discussions

To forecast the pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters, we used the PASS online [1] and ADMETlab 2.0 [2] programmes, respectively.

The PASS online platform is a service to forecast the mechanisms of pharmacological effects of new chemical compounds based on their structural formula. The simulation results are the names of the probable activities of the compounds. They correlated with the estimates of the probabilities of presence ( $P_a$ ) and absence ( $P_i$ ) of each activity, with values ranging from 0 to 1. The higher the  $P_a$  value for a particular activity and the lower the  $P_i$  value, the greater the chance of detecting this activity in an experiment.

The approach used in PASS to forecast the biological activity of a chemical compound is based on the assumption that its activity is directly related to the organic structure of the compound. The structure is described by individual descriptors – pharmacophore groups of atoms [3].

The probability of pharmacological effects occurring has been assessed in relation to the following types of activity:

1. *Beta*-lactamase inhibition is a process associated with the mechanism of action and resistance of bacteria to beta-lactam antibiotics including penicillins, cephalosporins, and carbapenems. *Beta*-lactamases are enzymes produced by certain bacteria that are capable of destroying the *beta*-lactam ring of antibiotics, rendering them ineffective.



2. Inhibition of muramyl tetrapeptide carboxypeptidase – muramyl tetrapeptide is an important component of the cell wall of bacteria, particularly Gram-positive bacteria. It is a fragment participating in the formation of peptidoglycan, the main structural component of the cell wall. Inhibition of carboxypeptidases are responsible for the destruction or modification of this peptide. They can significantly affect the stability and integrity of the bacterial cell wall.

3. Antibacterial action – this effective antibacterial action destroys pathogenic bacteria and prevents the spread of infection.

ADMETlab 2.0 is a computer tool designed to evaluate the pharmacokinetic parameters/properties of medicinal substances based on their molecular structures. The paper presents the results for the following indicators:

1. The absorption of a drug compound through the human intestinal cell membrane (HIA) is an important property for potential drug candidates. It is one of the key processes determining the bioavailability of a drug when taken orally.

2. Blood-brain barrier permeability is an indicator that allows the ability of a chemical compound to pass through the BBB to be assessed. To determine this, the level of free diffusion is calculated, taking into account a number of characteristics of the substance: its lipophilicity, molar mass, number of hydrogen bonds, etc.

3. Plasma protein binding is a physiological process regulating the distribution and activity of various substances in the blood. It involves the interaction between plasma proteins, such as albumin and alpha-1 acid glycoprotein, and small molecules, such as drugs, hormones, and intermediate metabolic products.

4. CL (clearance) refers to the rate at which a drug is eliminated from the body. This is an important parameter that helps to understand how quickly a drug is eliminated from the blood and, accordingly, how long its effect can last.

5. LogS is an indicator of the solubility of a compound in water.

6. LogP is the common logarithm of the ratio of substance concentrations in two solvents (e.g., water and organic solvents). This parameter is used to assess the hydrophilicity and hydrophobicity of a substance.

7. LogD is an indicator that allows the lipophilicity of a compound to be assessed.

8. hERG blockers is a blockade of the hERG potassium channel is one of the most important targets determining the cardiotoxicity of potential drugs.

9. Human Hepatotoxicity (H-HT) is an indicator describing various types of liver damage that can lead to organ failure or even death.

10. Rat Oral Acute Toxicity is a standard method for assessing the toxicity of new drugs. This indicator allows you to determine the quantity of a substance to cause harm to an animal's body after a single oral dose. The main result of the test is the determination of the median lethal dose ( $LD_{50}$ ) – the dose of a substance at which 50% of the test animals die. This value helps us to classify the substance according to its level of toxicity.

We will consider the structural formulas and some characteristics of the initial compounds and the new computer modification.



Table 1. Structures and their spectral characteristics

Item n/a	Structure	Name	Theoretical NMR spectra
1.		Cephalothin sodium salt ((6R,7S)-3-(acetyloxymethyl)-8-oxo-7-[(2-thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octo-2-ene-2-carboxylate sodium)	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz): $\delta$ 2.06 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 3.83-3.98 (3.88 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.91 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 4.56-4.66 (4.61 (s, 1H), 4.64 (s, 1H)), 4.97 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 5.34 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (dd, 1H, $J = 7.5, 5.0$ Hz), 7.31-7.45 (7.37 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.3$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz)). $^{13}\text{C}$ NMR: $\delta$ 20.8, 24.7, 31.7, 57.3, 59.3, 64.7, 124.8, 126.0, 126.6, 127.1, 134.0, 136.2, 166.9, 167.8, 169.1, 178.5.
2.		Penicillin ((2S,5S,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(2-phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate sodium)	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz): $\delta$ 1.21-1.31 (1.26 (s, 1H), 1.26 (s, 1H)), 3.70-3.80 (3.75 (s, 1H), 3.75 (s, 1H)), 4.34 (s, 1H), 4.92-5.15 (4.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.09 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)), 7.22-7.42 (5H, 7.30 (tt, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.32 (DDTS, $J = 7.8, 1.5, 1.2, 0.5$ Hz), 7.35 (DDTS, $J = 7.8, 7.7, 1.8, 0.5$ Hz)). $^{13}\text{C}$ NMR: $\delta$ 26.6, 31.0, 42.5, 58.4, 65.4, 67.4, 69.8, 127.2, 128.7 (2C), 128.9 (2C), 134.8, 167.5, 171.5, 173.9.
3.		Modification ((2S,5R)-3-(2-thiophen-2-ylacetylcarbamoyl)-7,7-dimethyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate sodium)	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz): $\delta$ 1.21-1.31 (1.26 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)), 2.54-2.65 (2.60 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.60 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz)), 3.61 (DDTS, 1H, $J = 7.0, 7.0, 1.8, 1.8$ Hz), 4.34 (s, 1H), 4.92-5.15 (4.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.09 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)), 5.75-5.88 (5.81 (dd, 1H, $J = 9.7, 1.8$ Hz), 5.81 (dd, 1H, $J = 9.7, 1.8$ Hz)), 6.26-6.38 (6.32 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 6.32 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz)). $^{13}\text{C}$ NMR: $\delta$ 26.6, 31.0, 40.4, 42.6, 58.4, 65.4, 67.4, 69.8, 129.6-129.7 (2C), 137.3-137.5 (2C), 167.5, 169.1, 171.5.

Based on the above criteria, probabilistic indicators of pharmacological activity were calculated for the initial compounds and their computer-generated modifications. A comparative analysis was performed.

**Table 2.** Comparative analysis of the molecules under study based on data from the PASS Online service according to pharmacological activity criteria

Compound name/activity	Cephalothin sodium salt	Penicillin	Modification
Beta-lactamase inhibitor	0.952	0.873	0.919
Muramoyl-tetrapeptide carboxypeptidase inhibitor	0.905	0.985	0.983
Antibacterial action	0.764	0.721	0.735

Based on the analysis of the probabilities of theoretical pharmacological effects, the new compound combines the properties of the two fragments: the probability of  $\beta$ -lactamase inhibition for the new modification in the experiment is close to that for cefalotin sodium salt and exceeds that for penicillin. The potential for suppressing the activity of muramyl tetrapeptide carboxypeptidase [4], according to the forecast for the new compound, has a level of values close to the initial fragments. The theoretical antibacterial activity of the identified modification also correlates with the initial structures and has a satisfactory value. At the next stage, the bioavailability was assessed.

**Table 3.** Comparative analysis of the molecules under study based on the ADMET service based on bioavailability criteria

Compound name/indicators	Cephalothin sodium salt	Penicillin	Modification
LogS	-2.396	-2.122	-3.038
LogP	0.453	0.857	2.408
LogD	0.921	0.432	1.997
HIA	0.919	0.147	0.05
PPB, %	55.30	54.89	38.60
BBB Penetration	0.002	0.113	0.058
CL	3.0	5.903	6.54

According to the ADMET platform, the new compound is more bioavailable: it is better distributed in the body, based on logarithmic solubility values, and has good absorption rates based on gastrointestinal absorption criteria. It has satisfactory plasma protein binding – an early indicator of high bioavailability. The rate of penetration through the blood-brain barrier exceeds that of cephalothin sodium salt. It provides grounds for hypothesising on the possibility of using the new modification as an antibacterial drug for the treatment of infectious lesions of nervous system tissue [5].

**Table 4.** Comparative analysis of the molecules under study based on the ADMET service according to toxicity criteria

Compound name/indicators	Cephalothin sodium salt	Penicillin	Modification
hERG Blockers	0.004	0.007	0.001
H-HT	0.181	0.311	0.017
Rat oral Acute Toxicity	0.124	0.092	0.056

According to the analysis of theoretical toxicological characteristics, the new compound has the lowest cardiotoxicity, hepatotoxicity, and toxicity in animal tests compared to the starting substances. These results increase the chances of the new modification being considered a safe potential drug substance.



Based on the screening results, one compound (cephalothin sodium salt + penicillin) was selected because it has the highest probability of pharmacological effect in the experiment. It is theoretically non-toxic, and its bioavailability indicators are within the optimal range.

### Conclusions

According to the results of a study aimed at identifying an active combination of penicillin with cephalothin sodium salt, a computer modification was obtained. This modification is capable of exhibiting a pronounced antibacterial effect [6] and possesses *beta*-lactamase inhibitory properties. When compared with the original substances, it was found that the structure has better absorption and excretion from the body and lower toxicity compared to the compounds under consideration.

### Funding

The study was conducted in accordance with the research plan of the Department of Chemistry at Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in financial or other spheres.

### References

1. PASS Online. Available at: <https://www.way2drug.com/PassOnline/> (accessed 28.02.2025).
2. ADMETlab 2.0. Available at: <https://admetmesh.scbdd.com/> (accessed 28.02.2025).
3. **Sidorenko P.V., Dzhamalov Sh.I., Spiridonov I.R., Budaeva Yu.N.** Design of new synthetic antineoplastic agents that are purine nucleotide antagonists. Intellectual Potential of Russia 2025: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation. Irkutsk: Aeterna Publishing House, 2025, pp. 164–168 (in Russian).
4. **Vardanyan R.S.** Synthesis of Essential Medicines. Moscow: Medical Information Agency, 2005, 844 p. (in Russian).
5. **Greenwood D.** Antimicrobial Drugs Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph. Oxford university press, 2008, 429 pp.
6. Penicillins. Available at: <https://old.bigenc.ru/biology/text/2710445>] (accessed 28 February 2025).
7. **Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N.** Practical Guide to Anti-Infective Chemotherapy. Moscow: Borges Company, 2002, 381 p. (In Russian).
8. **Tsepelev V.Yu., Lazareva I.A., Boldina N.V., Polyakova O.V., Udalova S.N.** Antibiotic resistance and pharmacological approaches to overcoming it. *Contemporary Problems of Science and Education*, 2025, 2, 70 (in Russian).
9. **Novikov M.S., Ozerov A.A., Solodunova G.N.** Antibiotics. Volgograd: Volgograd State Medical University, 2007, 147 p. (In Russian).
10. **Fedorov A.V.** First-generation cephalosporins: chemical and pharmacological aspects. *Pharmacy and Pharmacology*, 2019, 6(2), 77–84 (in Russian).
11. **Belousova A.Yu., Kozlova T.M.** Chemistry of Antibiotics: Textbook. Saint Petersburg: Lan', 2017, 298 p. (In Russian).
12. **Savelyev N.N., Chesnokova M.G.** Pharmacology of Antibacterial Agents. Moscow: GEOTAR-Media, 2015, 352 p. (In Russian).

Received 24.10.2025

Approved after reviewing 06.11.2025

Accepted 21.11.2025





Scientific article

UDC 547.525.1 + 547.572.1

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-96-102

## SYNTHESIS AND OXIDATION OF PHENYLHEXANES

**A.S. Frolov, E.A. Kurganova, G.N. Koshel, V.S. Kabanova, E.I. Bayov,  
A.A. Smurova**

**Aleksandr Sergeevich Frolov**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; **Ekaterina Anatolievna Kurganova**, Doctor of Chemical Sciences, Professor; **Georgy Nikolaevich Koshel**, Doctor of Chemical Sciences, Professor; **Victoria Sergeevna Kabanova**, Assistant; **Egor Igorevich Bayov**, Postgraduate Student; **Alina Aleksandrovna Smurova**, Postgraduate Student

Yaroslavl State Technical University, 150023, Russia, Yaroslavl, 88 Moskovsky pr.; [frolovas@ystu.ru](mailto:frolovas@ystu.ru)

---

**Keywords:**

Alkylation,  
oxidation,  
2-phenylhexane,  
3-phenylhexane

**Abstract.** During the research, by alkylation of benzene with hexanol-1 the mixture consisting of 60-65% 2-phenylhexane and 35-40% 3-phenylhexane was synthesised. The paper explores the promising but understudied process of this mixture aerobic liquid-phase oxidation to corresponding hydroperoxides for further obtaining of higher ketones. As a result, the use of *N*-hydroxyphthalimide at this stage allows us to achieve technological conditions for mixture industrial implementation. The conversion of the phenylhexane mixture is more than 30% within 60 minutes of reaction with high selectivity of hydroperoxide formation.

---

**For citation:**

Frolov A.S., Kurganova E.A., Koshel G.N., Kabanova V.S., Baev E.I., Smurova A.A. Synthesis and oxidation of phenylhexanes // From Chemistry towards Technology Step-by-Step. 2025. Vol. 6, Iss. 4. P. 96-102. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Introduction

Higher ketones are valuable raw materials for the production of a wide range of materials. Every year demand for ketones in various fields is growing. Currently, ketones are used in the production of oils, medicines, varnishes, cleaning products, cosmetics, as solvents, in polymer processing, etc. The higher ketones are widely used in perfumery [1]. Ketones can be the regulators and the additional source of energy for heart and vascular system in both healthy people and people with heart diseases or after myocardial infarction [2]. Higher ketones are the main antifungal compounds and also used in the food industry in the production of cheese [3, 4].

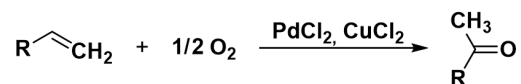
2-Hexanone is a raw material used in the production of paints and thinners, solvents for oils and waxes. It is used for printing on plasticised fabrics and creating waterproof clothing [5]. 3-Hexanone is mainly used as a reagent in the chemical industry. Compounds based on it show high efficiency in combating cardiomyocyte apoptosis – one of the key factors of ischaemic heart disease [6].

The known methods for obtaining ketones mainly involve the catalytic oxidation of alkanes [7], alkenes, and secondary alcohols [8, 9] with strong oxidants. The catalytic oxidation





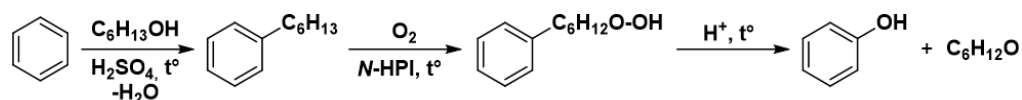
of alkenes is an industrial redox process for the synthesis of ketones using metal complex catalysts, known as the Wacker process [10]:



The use of the traditional homogeneous chloride system PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> and its modifications for the oxidation of unbranched alkenes shows decreasing of the reactivity of 1-alkenes with increasing carbon chain length. Thus, the propylene oxidation at 50-120 °C and a pressure of 9.8 MPa leads to the formation of acetone with a yield of 99%. The oxidation of *n*-butenes at 100 °C and a pressure of up to 4.5 MPa yields methyl ethyl ketone with a selectivity of about 80% [11, 12]. In addition, the limitations of the Wacker system, associated with high corrosion activity and the formation of chloroketones, the amount of which increases with increasing copper salt concentration and solution acidity [13], restrict its practical use in the synthesis of phenylhexanes.

The modifications of higher ketones production method involve the use of various additives to address the problems of the traditional system. For example, it has been proposed to perform the process in aqueous-organic media [14] with the addition of interfacial transfer catalysts (cyclodextrins, polyethylene glycols, calixarenes, and quaternary ammonium salts) [15, 16], heteropolysubstances [12, 14] as co-catalysts, and peroxides as oxidants [17]. However, a lot of problems remain; they are mainly related to the use of elevated pressure, high cost, and instability of catalytic systems.

This research is devoted to an alternative method for obtaining higher ketones together with phenol; the method consists of obtaining phenylhexane, oxidising it to hydroperoxide, and decomposing it with acid:



However, along with hexanones and phenol, the intermediate compound phenylhexane is also of practical importance. It is used in the production of surfactants, oil additives, auxiliary substances in polymer chemistry, pesticides and extractants [9], and for research purposes [18].

This study is devoted to the first two stages of the process: the synthesis of phenylhexane and the study of the patterns of its aerobic liquid-phase oxidation.

### Experimental part

Commercially available reagents were used in the study: hexanol-1 (TU 6-09-3499-79), benzene, p.a., (GOST 5955-75), sulphuric acid, c.p., (GOST 4204-77), acetic acid, c.p. (GOST 61-75), potassium iodide, p.a. (GOST 4169-76), sodium hyposulfite (TU-6-09-2540-72), sodium hydroxide, p.a., (GOST 4328-77), anhydrous calcium chloride (TU 6-09-4711-81), *N*-hydroxyphthalimide (Sigma-Aldrich, 97%).

We synthesised phenylhexane using a well-known method by alkylating benzene with hexanol-1 in the presence of concentrated sulfuric acid [19]. The alkylation reaction products (a mixture of liquid substances) were separated by vacuum rectification as a fraction of 85-90 °C at a residual pressure of 0.2 atm. The reaction products were analysed by gas-liquid chromatography, IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.



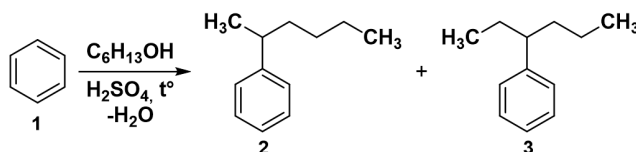
We conducted the oxidation of phenylhexane in a closed-loop flow system using the method described in [20]. During the reaction, we measured the amount of oxygen absorbed. We analysed the reaction products using iodometric titration [21].

We performed chromatographic analysis using the Chromatec-Crystal 5000.2 hardware and software complex. IR spectroscopic analysis was performed on an IR Fourier RX-1 in the 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  range in the form of a microlayer between potassium bromide glasses or in a potassium bromide cuvette with  $d = 0.0011$  cm. We recorded  $^1\text{H}$  NMR spectra on a Bruker DRX 400 spectrometer (400 MHz). DMSO was used as the solvent. Tetramethylsilane was used as the internal standard.

### Main body

There is a lot of information on the patterns of aromatic hydrocarbons alkylation with olefins or alcohols. However, there is a few data on the synthesis of phenylhexane in scientific and technical literature. Methods for obtaining 2-phenylhexane by alkylation of benzene with 1-chlorohexane [22] and 1-hexene with various acid catalysts, such as antimony pentafluoride, scandium trifluoromethanesulfonate (III) [23], phosphoric acid [24], heterogenised aluminium chloride [25], and using platinum- and gallium-modified zeolites are described [26]. However, these processes have not found industrial application.

We conducted research aimed at obtaining phenylhexanes by alkylation of benzene with hexanol-1 in the presence of concentrated sulphuric acid according to the following scheme:



The effect of temperature in the range from 60 to 80  $^\circ\text{C}$  and the duration of the process up to 5 hours on the parameters of benzene alkylation with hexanol-1 were studied. Two isomers of phenylhexane were found in the reaction products: 2-phenylhexane and 3-phenylhexane; the ratios are shown in Table 1. No linear structures were found. The by-products are mainly disubstituted hexylbenzenes, which appear as seven adjacent peaks in GC-MS. Table 1 shows the data obtained.

**Table 1.** Regularities of the benzene alkylation process with hexanol-1. The molar ratio of benzene : hexanol-1 : sulphuric acid = 3:1:3.

Temperature, $^\circ\text{C}$	Reaction time, h	2-Phenylhexane / 3-phenylhexane ratio	Yield of phenylhexanes to charged hexanol-1
60	5	1.44	62
70	3	1.40	71
	4	1.39	65
	5	1.44	66
80	1	1.86	53
	2	1.49	76
	3	1.49	76
	4	1.45	72
	5	1.40	68



The experimental data show an ambiguous effect of reaction duration. On the one hand, there is a decrease in the ratio of 2-phenylhexane to 3-phenylhexane in the reaction products from 1.9 in the first hour of the reaction to 1.4 after 5 hours. This is apparently due to the transition from kinetic to thermodynamic control of the reaction. On the other hand, the yield of phenylhexanes peaks in the 2-3 hours interval, after which it begins to decline slightly, mainly due to polyalkylation reactions.

At a temperature of 80 °C and a reaction time of 2 hours there was the maximum yield of phenylhexanes (76%); the material balance of the process under these conditions is shown in table 2.

**Table 2.** Material balance of the benzene alkylation process with hexanol-1 at 80 °C for 2 hours, molar ratio of benzene : hexanol-1 : sulphuric acid = 3:1:3.

Compound	Molar weight, g/mol	Loaded		Obtained	
		g	weight %	g	weight %
Benzene	78.11	169.2	37.1	71.8	15.7
Hexanol-1	102.17	73.7	16.2	0	–
Sulfuric acid	98.08	212.6	46.7	212.6	46.7
Phenylhexanes	162.28	0	–	89.0	19.5
By-products	–	0	–	14.0	3.0
Losses	–	0	–	68.1	15.1
Total	–	455.5	100	455.5	100

A mixture of phenylhexane isomers was isolated from alkylation products by vacuum rectification. According to the results of chromatographic analysis, the purity of the product was 97.3%. The qualitative composition of the mixture of phenylhexane isomers was confirmed by IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

IR-spectrum,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3084, 3036, 3028 (=C–H), 2957, 2925, 2872 (CH<sub>3</sub>), 1604, 1494 (–C=C–), 1452.5, 1377.8 (CH<sub>2</sub>).

NMR spectrum <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm, J/Hz): 7.31-7.23 (m, 5H, Ph<sup>(3)</sup>), 7.19-7.10 (m, 5H, Ph<sup>(2)</sup>), 2.63 (sextet, 1H, CH<sup>(2)</sup>, J = 7.1), 2.39 (tt, 1H, CH<sup>(3)</sup>, J = 9.5, 5.3), 1.67-1.42 (m, 6H, CH<sub>2</sub><sup>(2)</sup>, 2CH<sub>2</sub><sup>(3)</sup>), 1.30-1.01 (m, 9H, CH<sub>3</sub><sup>(2)</sup>, 2CH<sub>2</sub><sup>(2)</sup>, CH<sub>2</sub><sup>(3)</sup>), 0.85-0.75 (m, 6H, CH<sub>3</sub><sup>(2)</sup>, CH<sub>3</sub><sup>(3)</sup>), 0.70 (t, 3H, J = 7.4, 3H, CH<sub>3</sub><sup>(3)</sup>).

The refractive index of this substance, obtained experimentally using a refractometer, coincides with the index from the reference data (1.486) [27].

Thus, effective conditions for the synthesis of a mixture of 2-phenylhexane and 3-phenylhexane with a yield of 76% have been found. This is comparable to the alkylation of benzene with *n*-hexene in the presence of heterogenised AlCl<sub>3</sub> [25]. However, the ratio of 2-phenylhexane to 3-phenylhexane in this case is 1.8 : 1; it is compared to the ratio of 1.4 : 1 obtained in this study.

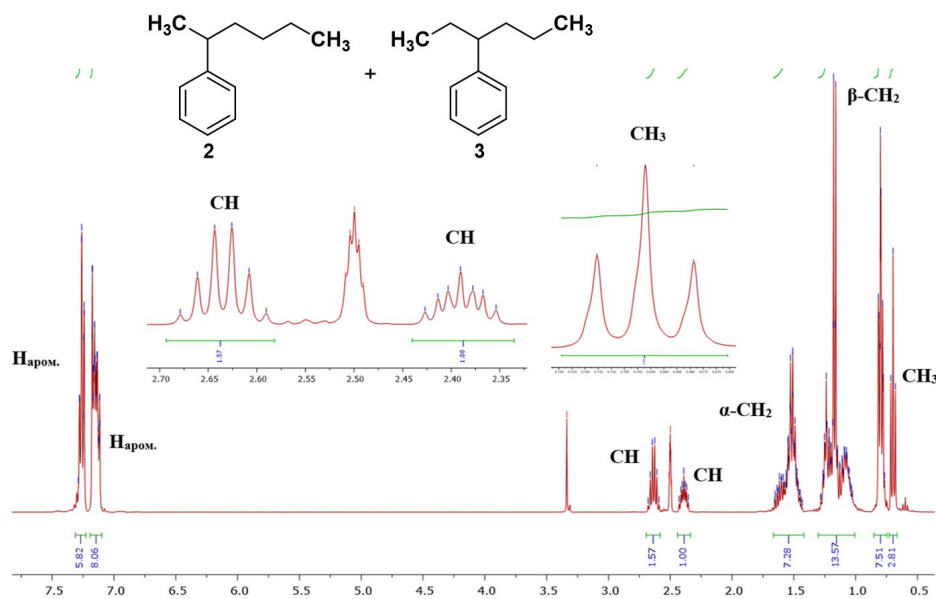
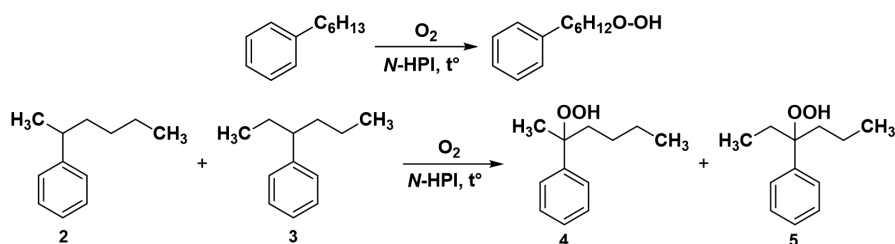


Fig. 1. <sup>1</sup>H NMR spectrum of phenylhexanes

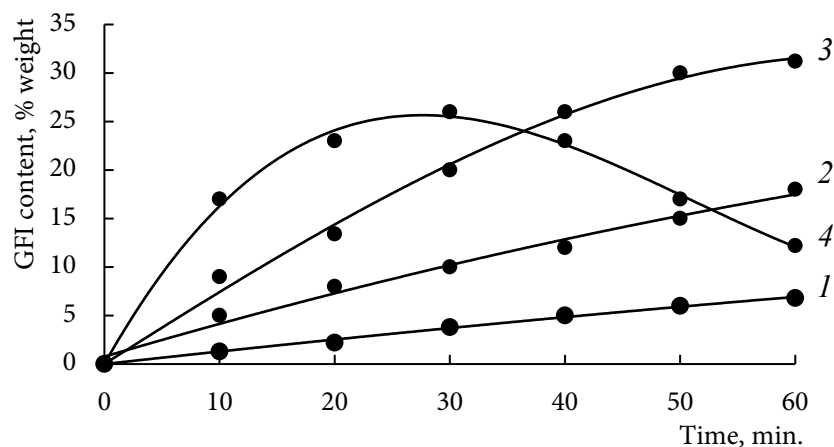
On the second stage of the process for obtaining 2-hexanone and 3-hexanone, the synthesised mixture of isomeric hydrocarbons is oxidised to the corresponding hydroperoxides:



This study investigated the patterns of this process in the presence of *N*-hydroxyphthalimide (*N*-HPI). It has proven to be an effective catalyst in the hydroperoxide oxidation of other hydrocarbons [28]. The influence of temperature, catalyst concentration, and reaction duration on the parameters of the liquid-phase aerobic oxidation of an isomeric mixture of phenylhexanes were studied. Table 2 and Figure 3 present the results.

Table 3. The impact of technological parameters on the content of hydroperoxides in the oxidation products of a mixture of phenylhexane isomers.

Temperature, °C	Reaction time, h	Content of <i>N</i> -HPI, % weight of alkylbenzene loaded	Hydroperoxide content in phenylhexane oxidation products, % weight	
130	60	2	7	
140			18	
150	30	2	13	
	60		1	14
			2	31
			4	24
	90		2	18
120	10			
160	60	2	12	



**Fig. 2.** Kinetic curves of octylbenzene oxidation. *N*-HPI content, 2 weight % of hydrocarbon feed; temperature, °C: 1 – 130, 2 – 140, 3 – 150, 4 – 160.

Therefore, the maximum content of hydroperoxides (31%) in oxidation products is achieved at a temperature of 150 °C after 60 minutes of reaction in the presence of 2 % weight *N*-HPI

## Conclusions

The regularities of benzene alkylation processes with hexanol-1 in the presence of concentrated sulphuric acid were studied. A mixture of phenylhexane isomers was synthesised with a yield of 76% and isolated with a purity of over 97%. The purity and structure of the compounds were confirmed by GLC, IR, and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

The regularities of liquid-phase aerobic oxidation of phenylhexane isomers in the presence of *N*-hydroxyphthalimide were studied. The reaction conditions to achieve concentrations of 2-phenylhexane and 3-phenylhexane hydroperoxides of more than 30% were determined.

The resulted parameters of synthesis and liquid-phase oxidation of the obtained phenylhexanes are prospective in terms of industrial application of this process.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in financial or any other sphere.

## References

1. Balakrishnan M., Arab G.E., Kunbargi O.B., Gokhale A.A., Grippo A.M., Toste F.D., Bell A.T. Production of renewable lubricants via self-condensation of methyl ketones. *Green Chem.*, 2016, 18(12), 3577-3581. DOI: 10.1039/C6GC00579A.
2. Lopaschuk G.D., Dyck J.R. Ketones and the cardiovascular system. *Nat. Cardiovasc. Res.*, 2023, 2(5), 425-437. DOI: 10.1038/s44161-023-00259-1.
3. Albarracín Orio A.G., Petras D., Tobares R.A., Aksenov A.A., Wang M., Juncosa F., Sayago P., Moyano A.J., Dorrestein P.C., Smania A.M. Fungal-bacterial interaction selects for quorum sensing mutants with increased production of natural antifungal compounds. *Commun. Biol.*, 2020, 3(1), 670. DOI: 10.1038/s42003-020-01342-0.
4. Gehrig R.F., Knight S.G. Formation of ketones from fatty acids by spores of *Penicillium roqueforti*. *Nature*, 1958, 182(4644), 1237-1237. DOI: 10.1038/1821237a0.



5. **Friedman O.A.** Plasticisation of cellulose acetate. *Izvestiya VUZov. Chemistry and chemical technology*, 2010, 53(3), 82-86 (in Russian).
6. **Tambovtsev K.A., Yakovleva M.P., Ishmuratova N.M.** Synthetic pheromone preparations in beekeeping. *Bulletin of the Bashkir University*, 2010, 15(2), 265-281 (in Russian).
7. **Karakhanov E. A., Narin S. Yu., Filippova T. Yu., Dedov A. G.** Pat. SU 1409621 A1, 1988.
8. **Ulybin V.B., Efremov S.V., Romantsova O.V.** Comparative analysis of various methods for producing hydrogen peroxide. *Global energy*, 2012, 3-2(154), 267-272 (in Russian).
9. **Knochel P., Molander G.A** Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition. Elsevier, 2014, 9806 p.
10. **Elschenbroich C.** Organometallics. Wiley-VCH: Weinheim, 2006, 804 p.
11. **Stolyarov V.A.** New handbook of chemist and technologist. Raw materials and industrial products of organic and inorganic substances. Part II. St. Petersburg: ANO NPO "Professional", 2005, 1141 p. (in Russian).
12. **Rodikova Yu.A., Zhizhina E.G.** Catalytic methods for obtaining higher 2-ketones: prospects of the Wacker system in the oxidation reaction of  $\alpha$ -olefins. *Kin. and cat.*, 2023, 64(2), 121-138 (in Russian).
13. **Gogin L.L., Rodikova Yu.A., Zhizhina E.G.** Patent of the Russian Federation 2790246 C1, 2023.
14. **Shioyama T.K.** Пат. USA 4507506, 1985.
15. **Alper H., Januszkiewicz K., Smith D.J.H.** A facile method for the amination of alkenes and other related reactions catalyzed by aluminum chloride. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26(19), 2263-2266.
16. **Maksimov A.L., Buchneva T.S., Karakhanov E.A.** Oxidation of olefins to ketones, catalyzed by a water-soluble palladium complex with calyx[4]arene modified with benzonitrile groups. *Neftekhimia*, 2003, 43(3), 173-178 (in Russian).
17. **Michel B.W., Sigman M.S.** Peroxide-Mediated Wacker Oxidations for Organic Synthesis. *Aldrichimica Acta*, 2011, 44(3), 55-62.
18. **Lai L., Pang H.W., Green W.H.** Formation of two-ring aromatics in hexylbenzene pyrolysis. *Energy Fuel*, 2020, 34(2), 1365-1377. DOI: 10.1021/acs.energyfuels.9b03223.
19. **Yarkina E.M., Kurganova E.A., Frolov A.S., Koshel G.N., Nesterova T.N., Shakun V.A., Spiridonov S.A.** Synthesis of para-tert-butylcumol. *Fine chemical technologies*, 2021, 16(1), 26-35.
20. **Kabanova V.S., Kurganova E.A., Frolov A.S., Plakhtinsky V.V., Shakun V.A.** Forecasting of catalytic activity of phthalimide compounds in the process of liquid-phase aerobic oxidation of alkylaromatic hydrocarbons. *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 2024, 5(2), 8-16. DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-8-16 (in Russian).
21. **Antonovsky V.L., Buzlanova M.M.** Analytical chemistry of organic peroxide compounds. M.: Khimiya [Chemistry], 1978. 309 p. (in Russian).
22. **Fox M.A., Whitesell J.K.** Organic Chemistry. Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett Publishers, 2003, 1140 p.
23. **Song C.E., Shim W.H., Roh E.J., Choi J.H.** Scandium(III) triflate immobilised in ionic liquids: a novel and recyclable catalytic system for Friedel-Crafts alkylation of aromatic compounds with alkenes. *Chem. Commun.*, 2000, 17, 1695-1696. DOI: 10.1039/b005335j.
24. **Nel R.J., de Klerk A.** Selectivity differences of hexene isomers in the alkylation of benzene over solid phosphoric acid. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2007, 46(9), 2902-2906. DOI: 10.1021/ie061545q.
25. **Bykov V.I., Belyaev B.A.** A new method for preparing alkylation catalysts based on heterogenised  $AlCl_3$ . *Kin. and Cat.*, 2021, 62(2), 277-280 (in Russian).
26. **Danilina N., Payrer E.L., Troussard E., van Bokhoven J.A.** Selective Production of 2-Phenylhexane from Benzene and n-Hexane Over Pt- and Ga-Modified Zeolites. *Catal. Lett.*, 2011, 141(3), 391-399. DOI: 10.1007/s10562-010-0511-0.
27. Alfa Aesar Research Chemical Metals and Materials. A Johnson Matthey Company, 2008, 2741 p.
28. **Kurganova E.A., Baev E.I., Kabanova V.S., Frolov A.S., Koshel G.N., Smurova A.A.** Catalysts for the oxidation of N-hydroxyphthalimide and its analogues. *Neftegaz.ru*, 2024, 5, 22-31 (in Russian).

Received 16.10.2025

Approved 28.11.2025

Accepted 07.12.2025





## ASSESSMENT OF THE PROSPECTS FOR USING THERMO-OXIDATION OF ELECTRODE PITCH TO OBTAIN HIGH-TEMPERATURE BINDING PITCH

R.Yu. Kovalev

Rodion Yuryevich Kovalev, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Scientific Researcher, The Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 650991, Kemerovo, Russia, Sovetsky prospect, 18, Kovaleviuhm@yandex.ru

---

**Keywords:**

coal tar pitch, thermal oxidation, softening temperature, pitch yield, high-temperature pitch, binding pitch, pitch carbonatate, pitch-coke mixture

**Abstract.** The paper analyses the products of thermal oxidation of grade B electrode pitch. The research presents the results of analysis of high-temperature pitch production by thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space. The dependence of the softening temperature and volatile matter yields on the air flow rate for this type of thermal oxidation has been determined. During the experiment, the dependence of the carbonatate yield on the duration of thermal oxidation of grade B electrode pitch has been obtained. Carbonisation was conducted by heating the initial grade B electrode pitch and the pitches obtained by its thermal oxidation. The research establishes criteria for the special type of thermal oxidation to increase the category of coke and shows the results of carbonisation of a pitch-coke mixture containing various types of coke.

---

**For citation:**

Kovalev R.Yu. Assessment of the prospects for using thermo-oxidation of electrode pitch to obtain high-temperature binding pitch // From Chemistry Towards Technology Step-by-Step. 2025. Vol. 6, Iss. 4. P. 103-116. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Introduction

Coal tar pitch (CP) is a residue of coal tar separation into fractions: light fraction ( $T < 170^\circ\text{C}$ ); phenolic fraction ( $T = 170\text{-}210^\circ\text{C}$ ); naphthalene fraction ( $T = 210\text{-}230^\circ\text{C}$ ); absorption fraction ( $T = 230\text{-}270^\circ\text{C}$ ); anthracene fraction ( $270\text{-}360^\circ\text{C}$ ); coal tar pitch ( $T < 360^\circ\text{C}$ ).

Coal tar pitch is used as a binder in the production of carbon materials. Specifically, pitch has practical applications as a binder in the production of electrodes, in the manufacture of anode paste, and in the production of electrocarbon products. According to [1], electrode pitch grades B1 and B are used as binders for anode paste. Of particular interest is the use of pitch with a softening temperature  $T_p > 100^\circ\text{C}$  and high-temperature pitch as binders. In [2], the practical significance of using high-temperature pitch as a binder is assessed. In [3-5], it is established that pitches with a softening temperature  $T_p = 100\text{-}110^\circ\text{C}$  reduce the destructibility of anode paste. According to [6], density, viscosity, and surface tension values of high-temperature pitch are higher than those of electrode pitches. It determines its prospects for use as a binder.





We consider technologies for producing binding pitch with  $T_p > 100$  °C and high-temperature binding pitch. In [7], coal tar was distilled by heating it at a rate of 5 °C/min to a temperature of 430 °C, followed by holding it at this temperature for 1 hour, to obtain a pitch with  $T_p = 139.5$  °C ( $\alpha$  content = 51.7%;  $\alpha_1$  content = 17.3%; ash content of 0.09%). In [8], high-temperature binding pitch was obtained by thermally dissolving coal in the anthracene fraction. For example, by thermally dissolving a mixture of GZh+Zh coals in the anthracene fraction (coal/solvent ratio  $\sim 1.5$ ), a pitch with  $T_p = 139$  °C was obtained. In [9], a technology for obtaining high-temperature petroleum pitches from heavy pyrolysis tar was developed. In [10], liquid thermal cracking pitch was subjected to distillation to a vacuum column temperature of 363 °C at a vacuum column pressure ( $P = 1.6$  kPa), resulting in pitch with  $T_p = 133$  °C. High-temperature pitch with  $T_p = 135$  °C ( $\alpha = 48.5\%$ ,  $\alpha_1 = 11.6\%$ ) was obtained by adding furfuryl acetone with a mass fraction of 7% to high-temperature pitch. This pitch  $T_p = 145$  °C ( $\alpha = 52\%$ ,  $\alpha_1 = 26\%$ ) has furfuryl acetate with a mass fraction of 7%. It was further heat treated at 150 °C for 30 min with cooling of the mixture; the heat treatment was repeated at the same temperature for 25-30 min [11].

The method of obtaining high-temperature binding pitch by thermo-oxidation of the raw material is of particular interest for research. In [12], coal tar pitch was thermally oxidised by supplying air to the pitch through a 9 mm diameter tube at temperatures of 260-360 °C (process duration  $t = 73$  min, air flow rate  $v = 100$  l/h) to obtain pitch with  $T_p = 128$  °C. The thermal oxidation leads to an increase in the  $\alpha$  and  $\alpha_1$  fractions in the final product. In [13], by the method of thermal oxidation ( $T = 260-360$  °C,  $v = 63$  l/h) of a mixture of styrene rectification bottom residue (SBR) and coal tar resin in a 1:1 ratio with preliminary ultrasonic treatment of the mixture, a pitch with  $T_p = 104$  °C was obtained (pitch yield is 25%, thermo-oxidation duration  $t = 40$  min). For the obtained pitch, the coke residue was 40.5%; the content of binder fractions was  $\beta + \alpha_2 = 60.5\%$ ; the ash content was 0.25%. In [14], by the thermal oxidation method ( $T = 260-360$  °C,  $v = 63$  l/h,  $t = 25$  min) of the anthracene fraction with the addition of grade G coal (6.3%), a pitch with  $T_p = 135$  °C was obtained. A pitch yield is 29%; coke residue is 46.5%; ash content is 0.96%. In [15], by the thermal oxidation method ( $T = 260-360$  °C,  $v = 63$  l/h,  $t = 135$  min), coal tar with the addition of rubber crumbs (5%); yielded pitch with  $T_p = 184$  °C; pitch yield is 37%; coke residue is 75.2%; ash content is 0.5% was obtained. In [16], by the thermal oxidation method ( $T = 260-360$  °C,  $v = 63$  l/h,  $t = 91$  min), coal tar with the addition of polycarbonate (5%) was used to obtain pitch with  $T_p = 131$  °C. The pitch yield is 29%; binder fraction content is  $\beta + \alpha_2 = 74.3\%$ ; coke residue is 40.6%; ash content is 0.06%.

In addition, examples of obtaining binding pitch with  $T_p = 110-120$  °C and high-temperature binding pitch by thermo-oxidation of electrode pitch should be considered. In [17], by the low-temperature thermo-oxidation method ( $T = 260-300$  °C,  $v = 40$  l/h,  $t = 90$  min) of electrode pitch grade B ( $T_p = 91$  °C), pitch with  $T_p = 107$  °C was obtained. The resulting pitch has high content of binding fractions: their content increased from 63.8% to 70% compared to the initial pitch [17]. In [18], low-temperature thermo-oxidation of grade B electrode pitch ( $T_p = 91$  °C) was used to obtain pitches with  $T_p = 110-120$  °C. Similar experiments were conducted in [19]. In [20], high-temperature pitch with  $T_p = 136$  °C was obtained by thermo-oxidation ( $T = 260-360$  °C,  $v = 80$  l/h,  $t = 110$  min). Thermal oxidation of electrode pitch in [20] was conducted in a reactor with a large gas space.

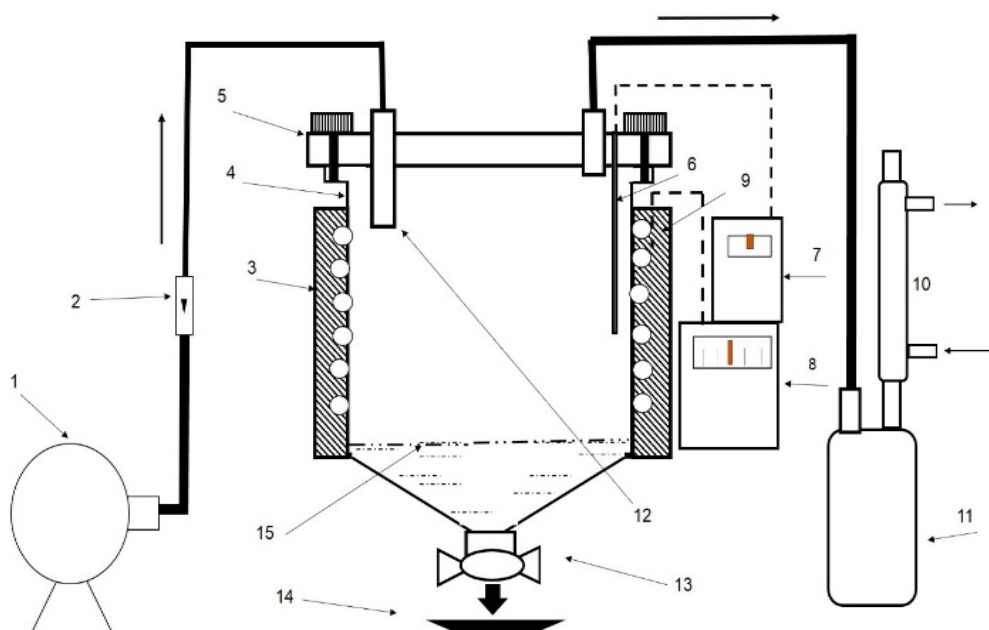


This paper evaluates the use of thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space to obtain high-temperature binder pitch. A comparative analysis of the composition of the initial grade B pitch and the pitch products obtained by thermal oxidation in a reactor with a large gas space is made, and the thermal oxidation parameters at which grade B1 pitch can be obtained are determined. Model experiments were also conducted on the effect of grade B electrode pitch obtained by thermo-oxidation on the yield of carbonised pitch-coke mixture. High-temperature pitch obtained by thermo-oxidation of B-grade electrode pitch was used as the test one. The data obtained on the yield of carbonised pitch-coke mixture will allow assessing the prospects of using these pitches as a binder in the production of carbon materials. The above arguments determine the practical significance of this study. The study is a continuation of studies [12, 17, 18, 20-24] on the use of thermal oxidation and heat treatment of raw materials to obtain high-temperature binder pitch.

**The purposes of this study** are to determine the dependence of the softening temperature and volatile matter yields of pitch products of thermal oxidation in a reactor with a large gas space on the air flow rate; assess the prospects for using low-temperature thermo-oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space to improve the grade of electrode pitch; establish the effect of thermo-oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space on the yield of pitch carbonatite and carbonatite of the pitch-coke mixture.

### Materials and methods

The paper analyses the effect of thermal oxidation of grade B electrode pitch on the characteristics of the resulting pitches and on the yield of carbonisation products. The experiment on thermal oxidation of grade B electrode pitch was conducted in a reactor with a large gas space (Fig. 1) in [20].



**Fig. 1** Diagram of the electrode furnace installation: 1 – compressor; 2 – rotameter; 3 – electric heating system; 4 – reactor body; 5 – reactor cover; 6 – thermocouple for measuring the temperature in the reactor; 7 – secondary element; 8 – temperature controller; cylindrical oxidation tube; 9 – heating thermocouple; 10 – refrigerator; 11 – distillate collector; 12 – oxidation tube (10 mm); 13 – drain valve; 14 – baking tray; 15 – pitch [20].



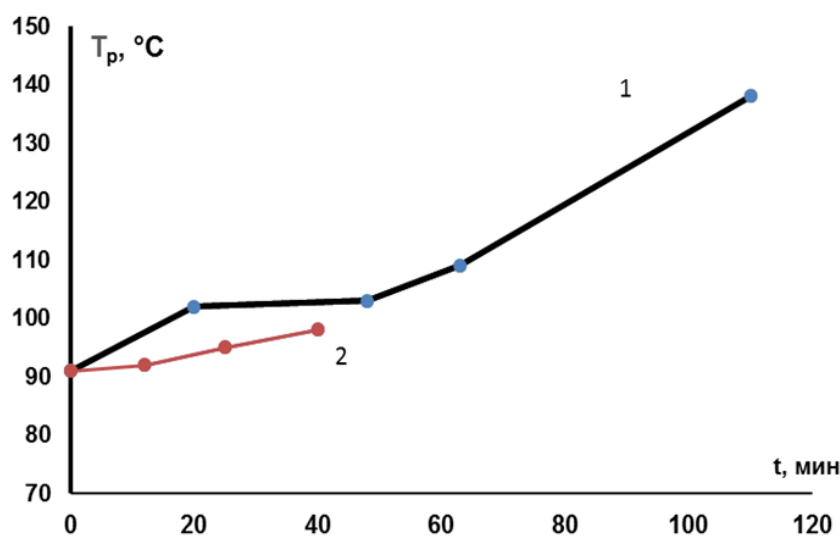
We conducted the air treatment process for pitch oxidation through a tube with a diameter of 10 mm, length of 5.7 cm (12), with a distance of 24.3 cm from the tube to the bottom of the reactor. A pitch sample weighing  $m = 100$  g was used (15). The height of the reactor and the location of the oxidation tube, allow us to conduct a reaction with a large volume for the gas phase. Air was supplied by a compressor (1); the air flow rate was regulated by a rotameter (2).

Thermal oxidation was conducted at the following temperatures:  $T = 260-300$  °C (low temperature) and  $T = 260-360$  °C (high temperature). The raise in  $T_p$  was facilitated by an increase in the duration of high-temperature thermal oxidation at  $T = 300-360$  °C. Table 1 shows the distribution of the durations of high-temperature thermal oxidation of electrode pitch grade B.

**Table 1.** Distribution of thermal oxidation durations at  $T = 260-360$  °C [20] ( $t$  is total thermal oxidation time,  $t_n$  is thermal oxidation duration at  $T = 260-300$  °C, and  $\tau$  is duration at  $T = 300-360$  °C).

№	$t$	$t_n$	$\tau$
1	20	10	10
2	48	23	25
3	63	30	33
4	110	32	78

Fig. 2 shows the dependence of  $T_p$  during the thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space.



**Fig. 2.** Dependence of  $T_p$  growth on the duration of thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space [20]: 1 – high-temperature thermal oxidation; 2 – low-temperature thermal oxidation.

Fig. 2 shows the intensive growth of  $T_p$  occurring at  $t \geq 50$  min. During low-temperature thermal oxidation with a maximum duration of  $t = 40$  min (during low-temperature thermal oxidation,  $t = t_n$ ),  $T_p$  increased to 98 °C. The maximum value of  $t_n = 32$  min has a significant effect on the value of  $T_p$  during thermal oxidation in a reactor with a large gas space. Fig. 3 shows the dependence in the form of a graph  $T_p = f(\tau)$ .

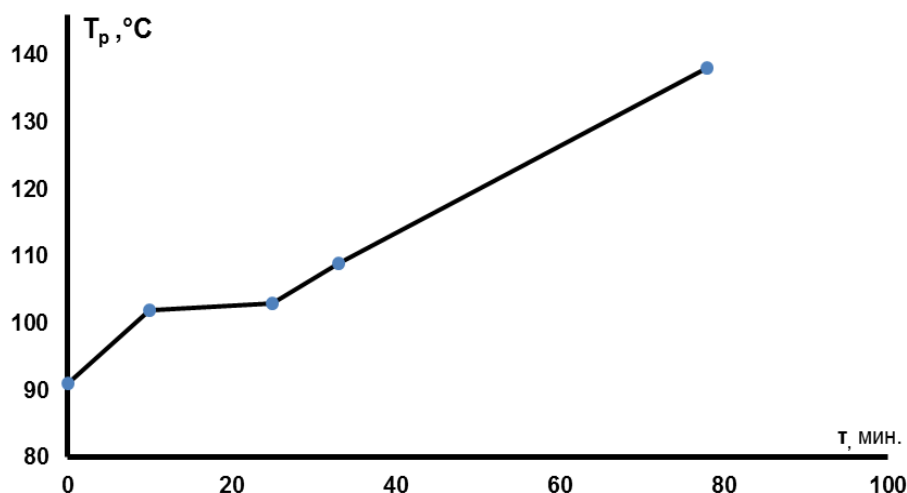


Fig. 3. Dependence of  $T_p$  growth on duration  $\tau$  during high-temperature thermal oxidation of grade B electrode graphite in a reactor with a large gas space.

According to Fig. 3, a rapid increase in  $T_p$  occurred at  $\tau \geq 25$  min during high-temperature thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space. Based on the data obtained in [20], the pitch yield decreased with increasing  $\tau$ . Fig. 4 shows the approximate dependencies of pitch yields on durations  $t$  and  $\tau$ .

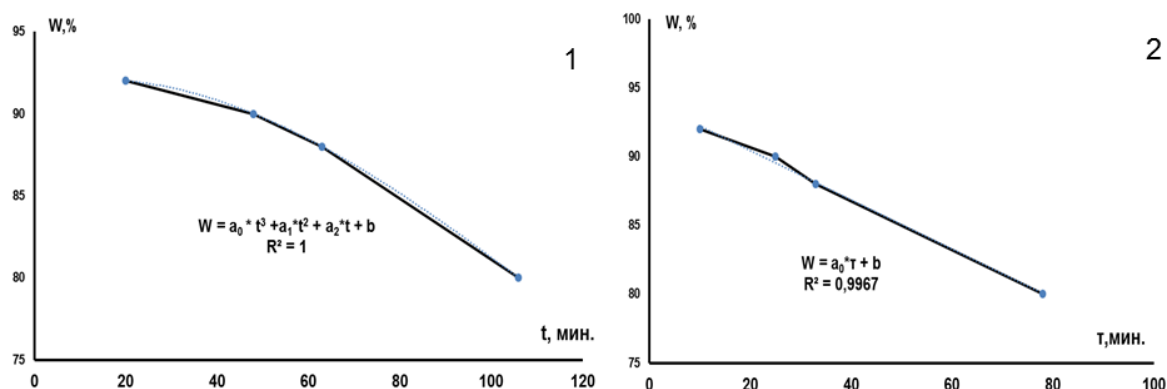


Fig. 4. Dependence of the decrease in pitch yield  $W$  on duration  $t$  (1) [20] and  $\tau$  (2) during high-temperature thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space.

Fig. 4 shows that, when approximated, the dependence  $W = f(t)$  is expressed by a polynomial function of the following type:

$$W = a_0 \times t^3 + a_1 \times t^2 + a_2 \times t + b,$$

where  $a_0 = 6 \times 10^{-6}$ ,  $a_1 = -0.0022$ ,  $a_2 = 0.0588$  are the coefficients at  $t^3$ ,  $t^2$  and  $t$ , respectively, and the coefficient  $b = 91.673$  is a free term.

When approximating the dependence  $W = f(\tau)$ , the dependence is linear. It is evidenced by the square of the linear correlation coefficient  $R^2 \approx 1$ . According to it, it is possible to determine the rate of decrease in pitch yield  $\Delta W / \Delta \tau \approx 0.18$  %/min during thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space. The value  $b \approx 92\%$  in the case of curve 1 corresponds to the value  $W$  at  $t_0 = 20$  min; curve 2 corresponds to the value  $W$  at  $t_0 = 10$  min.

Table 2 presents a comparison of the characteristics of the initial B-grade electrode pitch and the high-temperature pitch obtained from it.

**Table 2.** Characteristics of B-grade electrode pitch and high-temperature pitch obtained from it [20].

№	Name	W, %	X, %	T <sub>p</sub> , °C	α, %	α <sub>2</sub> , %	α <sub>1</sub> , %	Ash content, %
1	Pitch B (initial)	–	53	91	34.3	26.8	7.5	0.15
2	HTP	80	32	136	45.4	37.4	8.0	0.15

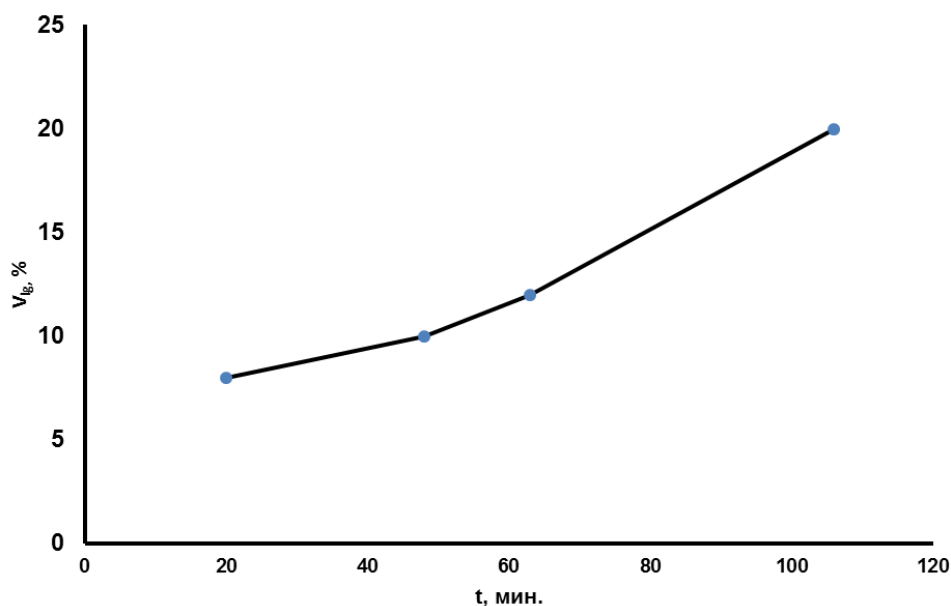
We determined the softening temperature  $T_p$  of the obtained pitches by the method ‘Ring and rod’ (GOST 9950-83). The content of  $\alpha$ -fraction insoluble substances in toluene was determined in terms of GOST 7847. That of  $\alpha_1$ -fraction insoluble in toluene and quinoline was determined according to GOST 10200 by centrifugation. The  $\alpha_2$ -fraction content was determined using the following formula:  $\alpha_2 = \alpha - \alpha_1$ . We performed technical analysis according to known methods. Indeed, we determined the yield of volatile substances X according to GOST 9951-73; ash content of pitch was determined according to GOST 7846-73. Table 2 shows a significant reduction in the yield of volatile substances during the thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space. The content of the binding  $\alpha_2$  fraction in the final product increases by 8%. However, there is a slight increase in the  $\alpha_1$  fraction by 0.5%; it determines the prospect of using the obtained pitch as a high-temperature binding pitch.

This study evaluates the yield of gaseous and liquid products of thermal oxidation in a reactor with a large gas space of grade B electrode pitch. During thermal oxidation, liquid and gaseous products were separated. During low-temperature thermal oxidation, mainly gaseous products were separated. We introduce the value of the yield of gaseous products of thermal oxidation  $V_{IG}$ :

$$V_{IG} = \frac{m - M_{TO}}{m} \times 100 \%,$$

where  $m$  is the mass of the initial pitch;  $M_{TO}$  is the mass of the thermal oxidation pitch product.

Fig. 5 shows the dependence of  $V_{IG}$  on the duration  $t$ .

**Fig. 5.** Dependence of  $V_{IG}$  during thermal oxidation on the process duration.



According to Fig. 5, the duration of thermal oxidation increases from 20 to 110 minutes; the values of  $V_{IG}$  increase from 5 to 20%. This fact explains the decrease in the yield of volatile substances.

We introduce the concept of air consumption  $q$  and show formulas for its calculation from the determined values of air flow rate  $Q$ . The air consumption was calculated using the following formulas:

$$q_{\tau} = \frac{Q}{\tau^{-1} \times m},$$

where  $q_{\tau}$  is the air consumption at  $T > 300^{\circ}\text{C}$ , where  $\tau$  is the duration of thermal oxidation at  $T > 300^{\circ}\text{C}$ ;  $m$  is the mass of the pitch sample.

$$q = \frac{Q}{t^{-1} \times m},$$

where  $q$  is the air consumption during thermal oxidation at  $T = 260\text{-}360^{\circ}\text{C}$ ;  $t$  is the duration of high-temperature thermal oxidation.

Moreover, we also conducted an experiment to determine the influence of pitch carbonisation on the duration of thermal oxidation. We carbonise a pitch by heating at a rate of  $6.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , with the pitches held at  $1000^{\circ}\text{C}$  for 1 hour. We determined the carbonisate yield  $K_{1000}$  as the percentage of the mass of carbonisate obtained to the mass of pitch. Carbonisation was conducted by putting the pitch in ceramic crucibles and heating in a muffle furnace according to the methodology described in [21]. The final product was cooled in the furnace for 17-20 hours to room temperature.

The ready-made and crushed pitch carbonates were mixed as follows: 1 – carbonates of heat-treated electrode pitches of grades B and B1. Their heat treatment duration is 2 hours. They were obtained in the study [21]. Their maximum particle size is 5 mm. The proportion of B1 grade carbonates in the mixture is 2.16%; B grade carbonates is 8.7%. 2 – carbonates obtained from high-temperature pitches by heating to  $950^{\circ}\text{C}$  at a rate of  $6.6^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . They are held at  $T = 950^{\circ}\text{C}$  for 1 hour. The proportion of carbonate obtained from pitch with  $T_p = 148^{\circ}\text{C}$  is 38.03%. The maximum particle size is 10 mm. Carbonate obtained from pitch with  $T_p = 150^{\circ}\text{C}$  is 10.56%. Its maximum particle size is 5 mm [22]. 3 – carbonate. Its maximum particle size is 10 mm. It was obtained by heating a mixture of grade B electrode pitch with 4.76% high-temperature pitch added to  $850^{\circ}\text{C}$  and held for 1 hour [23]; 4 – carbonate. Its maximum particle size is 5 mm. It was obtained by heating bauxite with  $T_p = 140^{\circ}\text{C}$  to a temperature of  $T = 850^{\circ}\text{C}$  with a holding time of 1 hour; the additive content in the mixture is 14.72% [24]; 5 – carbonate. Its maximum particle size is 10 mm. The high-melting pitch with  $T_p = 202^{\circ}\text{C}$  is 20.78%. It was obtained by carbonisation at  $850^{\circ}\text{C}$  with a holding time of 1 hour [23].

The obtained mixtures were heated to  $T = 1050^{\circ}\text{C}$  and held for 30 minutes; the resulting carbonisates can be considered pitch coke obtained under laboratory conditions. The pitch coke was crushed to sizes of  $\sim 1$  mm; mixed with crushed (to sizes of 0.2 mm) pitch, followed by carbonisation at  $1000^{\circ}\text{C}$ . The pitch and cokes were ground separately in a mortar and sieved separately through a sieve with specified mesh sizes. The yield of the pitch-coke mixture carbonisate (CP) was determined as the percentage ratio of the carbonisate mass to the mass of the pitch and coke mixture. Carbonisation of the pitch-coke mixture was also conducted in a



muffle furnace according to the methodology described in [21]. After carbonisation, the obtained product was cooled in the furnace to room temperature for 17-20 hours.

### Discussion of the results of the study

#### Dependence of the characteristics of pitch thermal oxidation products on air consumption.

Fig. 6 shows the dependences of the yields of thermal oxidation products of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space on air consumption.

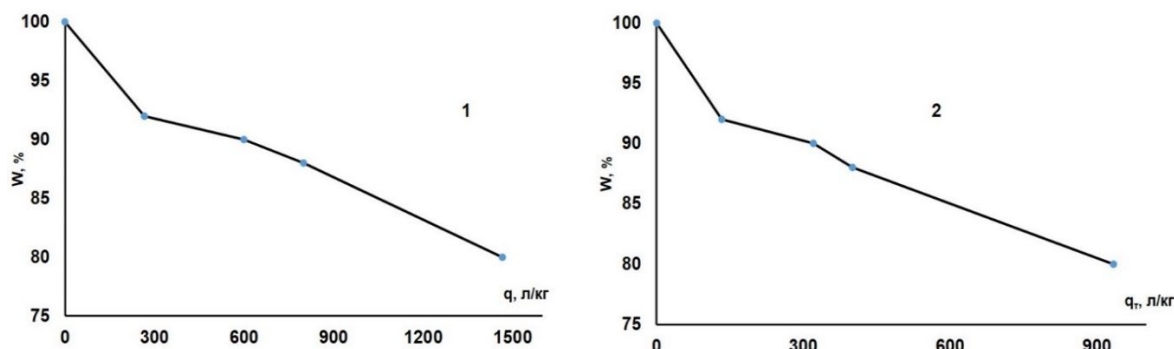


Fig. 6. Dependence of the yield of thermal oxidation product of grade B electrode pitch on air consumption, where 1 is the dependence of  $W$  on  $q$ ; 2 is the dependence of  $W$  on  $q_\tau$ .

According to Fig. 6, there is a sharp drop in  $W$  from 100 to 90% for curve 1 as  $q$  increases to 300 L/kg due to the increase in duration  $t$  from 0 to 20 min. Subsequently, the values of  $W$  monotonically decreased from 90 to 80% as  $q$  increased from 300 to 1500 L/kg due to the increase in duration  $t$  from 20 to 110 min (Fig. 4). For curve 2 (Fig. 6), a sharp drop in  $W$  values from 100 to 90% was also observed as  $q_\tau$  increased from 0 to 133 L/kg due to the increase in duration  $\tau$  from 0 to 10 min (Fig. 4). Subsequently, the values of  $W$  monotonically decreased from 90 to 80% as  $q_\tau$  increased from 133 to 933 L/kg due to the increase in duration  $\tau$  from 10 to 78 min (Fig. 4).

Fig. 7 shows the dependence of  $T_p$  values for pitch products on air consumption during the thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space.

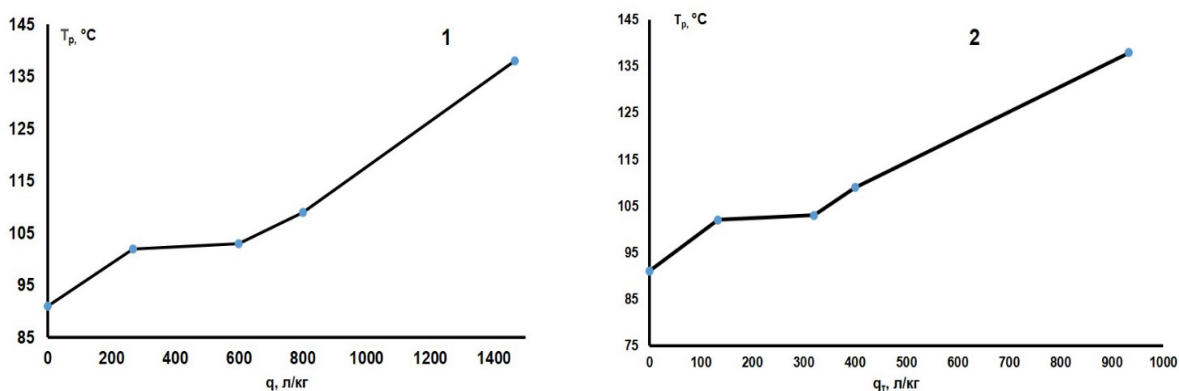


Fig. 7. Dependence of the softening temperature  $T_p$  of thermal oxidation pitch products of grade B electrode pitch on air consumption, where 1 is the dependence of  $T_p$  on  $q$ ; 2 is the dependence of  $T_p$  on  $q_\tau$ .

According to Fig. 7, there is a sharp increase in  $T_p$  from 91 to 102 °C for curve 1 as  $q$  increases to 300 L/kg due to the increase in duration  $t$  from 0 to 20 minutes. Subsequently,





the value of  $T_p$  remained almost unchanged as  $q$  increased from 300 to 600 L/kg. Then, the values of  $T_p$  monotonically increased from 103 to 138 °C as  $q$  increased from 600 to 1500 L/kg due to the increase in duration  $t$  from 40 to 110 minutes (Fig. 2). For curve 2 (Fig. 7), a sharp increase in  $T_p$  from 91 to 102 °C was also observed as  $q_\tau$  increased from 0 to 133 L/kg due to the increase in duration  $\tau$  from 0 to 10 minutes. The rate of increase in  $T_p$  also slowed as  $q_\tau$  increased from 133 to 333 L/kg with the increase in duration  $\tau$  from 10 to 25 minutes. The values of  $T_p$  monotonically increased from 103 to 138 °C as  $q_\tau$  increased from 133 to 933 L/kg due to the increase in duration  $\tau$  from 25 to 78 minutes (Fig. 3).

Fig. 8 presents the dependences of the volatile matter yield  $X$  of thermal oxidation products of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space on air consumption.

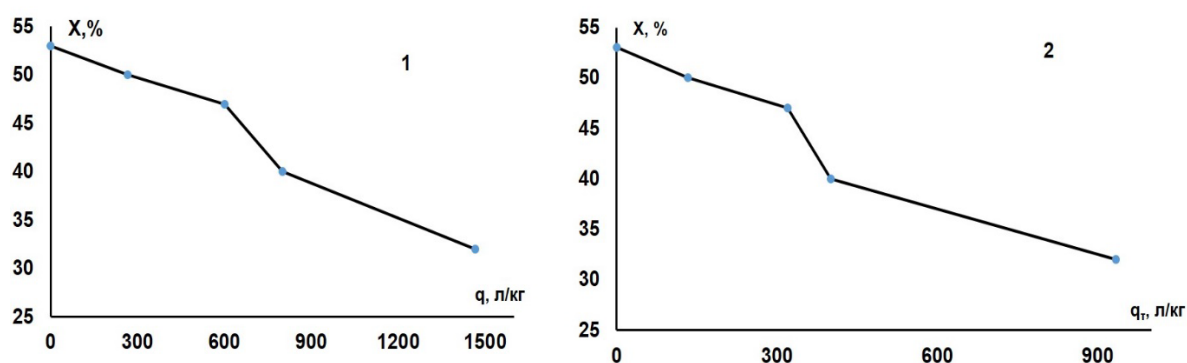


Fig. 8. Dependence of the yield of volatile substances  $X$  for pyrolysis products of electrode pitch grade B on air flow rate, where 1 is the dependence of  $T_p$  on  $q$ ; 2 is the dependence of  $T_p$  on  $q_\tau$ .

According to Fig. 8, the decrease in  $X$  from  $q$  and  $q_\tau$  is associated with a decrease in the yield of volatile substances from  $t$  and  $\tau$  (Fig. 9).

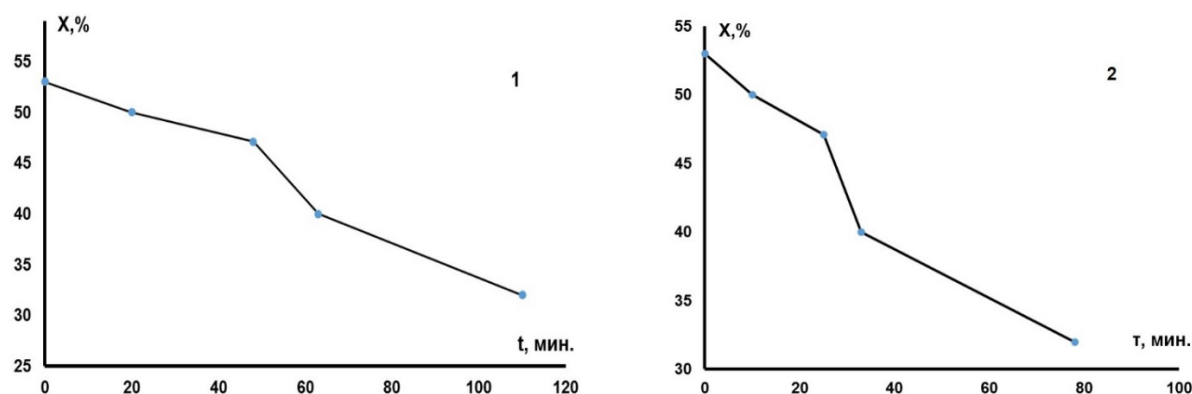


Fig. 9. Dependence of the yield of volatile substances of thermo-oxidation products of electrode pitch grade B in a reactor with a large gas space on duration: 1 – dependence of  $X$  on  $t$  [20]; 2 – dependence of  $X$  on  $\tau$ .

According to Fig. 9,  $X$  decreases due to an increase in  $t$  and  $\tau$  during the thermal oxidation of grade B electrode pitch. It determines the decrease in  $X$  due to an increase in  $q$  and  $q_\tau$ .

## 2. The effect of thermal oxidation on improving the category of electrode pitch.

In [18], low-temperature thermal oxidation was used to increase the grade of pitch from grade B to grade B1. This paper considers the use of low-temperature thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space to increase the grade.

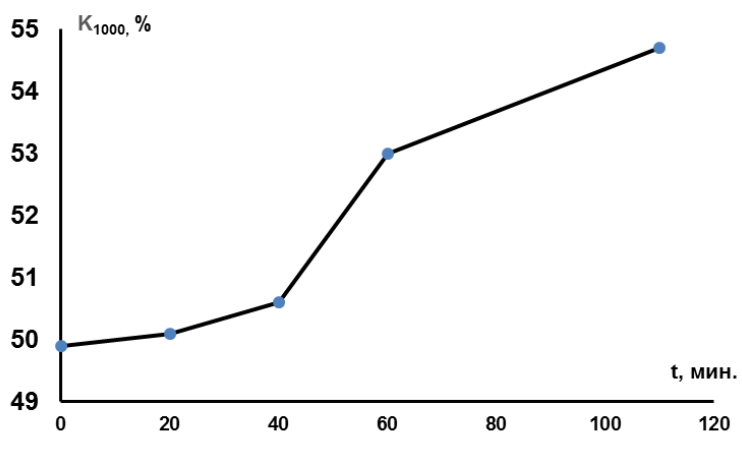
**Table 3.** Characteristics of B-grade electrode pitch and pitch obtained from it

№	Name	Obtaining mode	$T_p$ , °C	X, %
1		Electrode pitch B	91	53.1
2	P-1	$T = 260-300$ °C, $t = t_n = 12$ min, $Q = 80$ l/h	92	52.9
3	P-2	$T = 260-300$ °C, $t = t_n = 25$ min, $Q = 80$ l/h	95	52.6

According to Table 3, P-1 and P-2 pitches obtained by low-temperature thermal oxidation of B-grade electrode pitch in a reactor with a large gas space correspond to B1-grade pitches and GOST 10200-2017 in terms of their  $T_p$  and volatile matter yield X. The ash content for these pitch grades was  $\sim 0.15\%$ . According to studies conducted in [17-18], during low-temperature thermal oxidation, the  $\alpha_1$  fraction content remains identical to the initial pitch  $\alpha_1 = 7.5\%$ . We evaluate the  $\alpha$  fraction content according to the results of [20] (presented in Table 2): the  $\alpha$ -fraction content in P-1 and P-2 pitches is in the range  $34.3\% \leq \alpha < 45.4\%$ . Therefore, P-1 and P-2 pitches correspond to B1 pitches according to  $T_p$ , technical analysis and fractional composition.

### 3. Carbonisation of pitch and pitch-coke mixture.

Pitch carbonates were obtained by heating pitch at a rate of  $6.8$  °C/min to  $1000$  °C with a holding time of 1 hour. Fig. 10 shows the dependence of K on the duration of thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space.

**Fig. 10.** Dependence of  $K_{1000}$  on the duration of the thermal oxidation process of electrode pitch grade B

According to Fig. 10, the duration of thermal oxidation of electrode pitch grade B increases; the carbonised product yield increases from 50 to 55%. A sharp increase in  $K_{1000}$  was observed at a thermal oxidation duration of  $t \geq 40$  min. A similar increase in  $K_{850}$  was observed at  $t > 20$  min in [20]. In [20], the increase in  $K_{850}$  was from 48 to 59%. The differences in the values of  $K_{850}$  and  $K_{1000}$  and their increase depending on  $t$  may be associated with the difference in the heating rate. In work [20], the pitches were heated at a rate of  $9-10$  °C/min. There also was the difference in the final carbonisation temperature. Indeed, during the thermo-oxidation process, reactions of atmospheric oxygen with the molecular structure of the pitch occurred lead to the enlargement of molecules [25], thereby increasing the carbonisation yield. This result correlates with the data from [12, 21]. In [12, 21], the increase in carbonisation yield is associated with an increase in the  $\alpha$ -fraction in the pitch.



We will consider the impact of various pitches on the yield of carbonised pitch-coke mixture. The following pitch samples were used: a pitch sample with  $T_p = 138$  °C (HTP-1). It was obtained in [20] by thermal oxidation in a reactor with a large gas space; high-temperature pitch with  $T_p = 150$  °C (HTP-2). It was obtained by thermo-oxidation of electrode pitch in [26]; high-melting pitch (HMP) with  $T_p = 202$  °C. It was obtained by alternating thermal oxidation and heat treatment in a reducing environment at  $T \geq 400$  °C in [27]. All of the above-listed pitch types were obtained by thermo-oxidative treatment of electrode pitch grade B. The crushed HTP-1, HTP-2, HMP, and B pitch types were mixed with pitch coke and carbonised in a muffle furnace. The drop index was determined as the percentage ratio of the cumulative mass, i.e. the mass of the carbonised pitch-coke mixture remaining after discharge on sieves with a nominal hole size of 10 mm to the total mass of the test sample. The drop test was conducted by dropping samples of carbonates from a metal box onto a steel frame fixed to a concrete base. The drop test was conducted from a height of 1.8 m. The drop index characterises the strength characteristics of the carbon material obtained.

**Table 4.** Characteristics of pitch-coke mixture outputs after carbonisation

Nº	Name (coke/pitch ratio, %)	CP, %	Carbonisation mode	Drop index, %
1	C/HTP-1 (60/40)	76.4	T = 1000 °C, 2 h	98.6
2	C/HTP-1 (66/34)	82.6	T = 1000 °C, 1 h	97.3
3	C/HMP (40/60)	80.1	T = 450 °C, T = 1120 °C, 1 h	99.4
4	C/HTP-2 (62/38)	80.1	T = 1000 °C, 1 h	98.5
5	C/B (60/40)	76.01	T = 1000 °C, 1 h	96.6

According to Table 4, the maximum CP value was observed for sample No. 2. The coke-pitch ratio was 66/34. However, this pitch had a minimum drop index of 97.3%. Based on the data in Table 4, HTP-1 pitch is a product of the thermal oxidation of HTP-1 pitch in a reactor with a large gas space. It could be used as a binder in the production of carbon structural materials. For sample No. 1, increasing the proportion of HTP-1 pitch from 34 to 40% and carbonisation time from 1 to 2 hours reduced the CP from 82.6% to 76%. However, it increased the drop index from 97.3% to 98.6%. When using HMP pitch and preparing a pitch-coke mixture in a 40/60 ratio, followed by carbonisation, a heterogeneous product consisting of powder and a solid mass was obtained. Therefore, to obtain a high-strength and homogeneous material, the HMP content and carbonisation temperature were increased, additional aging at 450 °C was introduced. The resulting product (sample No. 3) using HMP had a high CP value and drop index. According to Table 4, B-grade electrode pitch-coke mixture, the CP value, and drop index are lower than for its thermally oxidised products. For HTP-1 pitch, this is associated with an increase in  $K_{1000}$  after the thermal oxidation of B-grade electrode pitch (Fig. 10). It is also associated with an increase in the carbonisation yield for HTP-2 pitch according to the results of [25].

Thermal oxidation of electrode pitch in a reactor with a large gas space leads to an increase in the  $\alpha$  fraction from 34.3% to 45.4% (Table 2) with a minimal increase in the  $\alpha_1$  fraction.



In [28], an experiment was conducted on thermal oxidation in a reactor with a large gas space at 350 °C with an air flow rate of 1200 l/kg\*h. The increase in the  $\alpha$  fraction was accompanied by an increase in the  $\alpha_1$  fraction. Moreover, in [28], air was supplied closer to the molten pitch than in our study.

The dependencies for  $W$  (Fig. 6),  $T_p$  (Fig. 7) and  $X$  (Fig. 8) on the air flow rate  $q$  show these values changing with an increase in  $q$  due to an increase in  $t$ . Thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space significantly reduces  $W$ . The increase in  $T_p$  occurs mainly due to an increase in the duration  $\tau$ . With this type of thermal oxidation, gas-phase ( $\gamma \rightarrow \alpha_2$ ) and liquid-phase ( $\beta \rightarrow \alpha_2$ ) reactions mainly occur at  $T > 300$  °C. It leads to an increase in the  $\alpha_2$  fraction, based on [29, 30]. Also, with this type of thermal oxidation, volatile substances are presumably blown off, as evidenced by the dependencies (Fig. 5 and Fig. 9).

The increase in the  $K_{1000}$  value is due to the accumulation of the  $\alpha$ -fraction as a result of thermal oxidation. It quantitatively increases the carbonisation yield. During carbonisation at temperatures above 300 °C, the  $\alpha_1$  fraction in the pitch increases according to studies [31, 32]. Indeed, at temperatures of 400-500 °C mesophase transformations occur. The enhanced increase in the  $\alpha_1$  fraction can be observed in this temperature range [33]. Thus, the  $\alpha$  fraction participates in the carbonisation process of pitch.

Thermal oxidation increased the CP and strength characteristics of the resulting carbon material. Increasing the carbonisation time reduced the CP value and increased the strength characteristics of the carbon material. The possibility of using high-melting pitch as a binder for obtaining carbon material has been experimentally demonstrated. To increase CP, it was necessary to increase the content of HMP pitch and double the exposure time. HMP pitch carbonate has a high yield of  $K = 80.2\%$  (carbonisation mode, Table 4) and a discharge index of 96.1%.

## Conclusions

1. The softening temperature  $T_p$  increased from 91 to 136 °C when the air flow rate was increased to 1400 l/kg. It is due to the increase in the duration of thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space.
2. The yield of volatile substances  $X$  decreased from 53 to 32% when the air flow rate was increased to 1400 l/kg. It is due to an increase in the duration of thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space.
3. The conditions for low-temperature thermal oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space, under which grade B1 electrode pitch was obtained, were determined.
4. Thermo-oxidation of grade B electrode pitch in a reactor with a large gas space increases the yield of pitch carbonatite and carbonatite of the pitch-coke mixture.

*The work was performed within the framework of the state assignment of 'Federal Research Centre of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences' project No. 124041100047-4.*



## References

1. **Utkin Y.A., Yanko E.A., Soloveichik E.Y., Strakhov V.M.** Assessing coal pitch as a binder in anode production. *Coke Chem.*, 2012, 55(9), 342-346. DOI: 10.3103/S1068364X12090098.
2. **Sherryuble V.G., Seleznev A.N., Apalkova G.D.** Viscoplastic properties of masses based on pitches with different softening point. *Chemistry of Solid Fuel*, 2003, 5, 17-21 (in Russian).
3. **Yanko E.Ya.** Investigation of quality of anode mass prepared on high-temperature pitches. *Tsvetmet*, 1981, 12, 73-76 (in Russian).
4. **Itskov M.L., Svoboda R.V., Frolov V.I.** Impact of softening temperature of binding materials on operational characteristics of anode mass. *Tsvetmet*, 1983, 12, 33-35 (in Russian).
5. **Itskov M.L., Dyblina N.P., Denisenko V.I., Wegner A.A., Sergin E.I.** About the impact of alpha-fraction of coal pitch on operational characteristics of anode mass. *Tsvetmet*, 1986, 8, 51-54 (in Russian).
6. **Nazarenko N.A.** Research of the quality of anodic mass prepared on high-temperature furnaces. *Vestnik har'kovskogo nacional'nogo tekhnicheskogo universiteta HPI*, 2011, 43, pp. 25-31 (in Russian).
7. **Nevedrov A.V., Papin A.V., Bobrova I.V., Makarevich I.A.** Research of the characteristics of samples used as a binder for the electrode industry. *Vestnik Kuzbasskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*, 2025, 1, 94-101. (in Russian). DOI: 10.26730/1999-4125-2025-1-94-101.
8. **Bazegsky A. E., Shkoller M. B.** Research of the process of thermal dissolution of coal in order to obtain a binder for refractory masses. Message 1. Obtaining a binder. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Chernaya metallurgiya*, 2016, 59(8), 517-522 (in Russian). DOI: 10.17073/0368-0797-2016-8-517-522.
9. **Mukhamedzyanova A.A., Khaybullin A.A., Panov I.I., Iskhanov I.A.** Patent Ru. No. 2647735. Publ. 3/19/2018. (in Russian).
10. **Frizorger V.K., Mann V.Kh., Anushenkov A.N., Khramenko N.A.** Patent Ru. No. 2288938. Publ. 10/12/2006. (in Russian).
11. **Lapina N.A., Starichenko N.S., Lane E.S., Ostrovsky V.S., Averina M.V., Lipkina N.V.** AC. USSR. No 1772130. Publ. 30/10/1992. (In Russian).
12. **Kovalev R.Yu.** Comparative analysis of fractional composition of pitches obtained from coal tar depending on production technology. *Bulletin of TvSU. Series: Chemistry*, 2024, 4(58), 147-158. DOI: 10.26456/vtchem2024.4.15 (in Russian).
13. **Barnakov C.N., Vershinin S.N., Khokhlova G.P., Usov O.M., Samarov A.P., Kozlov A.P.** Benefits of ultrasound in pitch production from coal tar and its mixtures with styrene distillation residue. *Coke Chem.*, 2016, 59(5), 192-195. DOI: 10.3103/S1068364X16050021.
14. **Barnakov C.N., Vershinin S.N., Khokhlova G.P., Samarov A.P., Kozlov A.P.** Production of coal pitch by the oxidation of coal extracts in anthracene. *Coke Chem.*, 2016, 59(8), 313-315. DOI: 10.3103/S1068364X16080020.
15. **Barnakov C.N., Khokhlova G.P., Usov O.M., Naymushina T.M.** Pitch Production from Mixtures of Coal Tar and Rubber Crumbs. *Coke Chem.*, 2018, 61(8), 305-307. DOI: 10.3103/S1068364X18080033.
16. **Barnakov C.N., Khokhlova G.P., Usov O.M.** New Materials for Binder-Pitch Production. *Coke Chem.*, 2019, 62(10), 464-467. DOI: 10.3103/S1068364X1910003X.
17. **Kovalev R.Yu., Nikitin A.P.** Study of the Properties of Products of Low-Temperature Thermal Oxidation of Carbon Black Electrode Pitch. *Trudy Kol'skogo nauchnogo centra RAN. Seriya: Tekhnicheskie nauki*, 2025, 15 (1), pp. 221-227. DOI: 10.37614/2949-1215.2024.15.1.035. (in Russian).
18. **Kovalev R. Yu.** Impact of thermo-oxidation of electrode furnace on changes in its composition and properties. *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 2025, 6(1), 55-64 (in Russian). DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-1-55-64.
19. **Petrovykh A.P., Moskalev I.V., Kisel'kov D.M., Valcifer V.A., Strelnikov V.N.** Analysis and comparison of properties of air-blown and of thermally treated pitches. *Coke Chem.*, 2015, 58(1), 23-31. DOI: 10.3103/S1068364X1501007X.
20. **Kovalev R. Yu., Nikitin A. P.** Study of the Products of Thermoxidative Treatment of Coal-Based Electrode Tar in a Reactor with a Large Gas Space. *Koks i khimiya*, 2025, 1, 19-24 (in Russian). DOI: 10.52351/00232815\_2025\_1\_19.



21. **Kovalev R.Yu., Nikitin A.P.** Investigation of the influence of thermal treatment of electrode pitches on carbonization product yields. *Chemistry for Sustainable Development*, 2024, 32, 839-844. DOI: 10.15372/KhUR2024 (in Russian).
22. **Kovalev R. Yu.** Carbonization of high-temperature pitches. *Khimiya i himicheskaya tekhnologiya: dostizheniya i perspektivy: materialy I mezhdunarodnoj VII Vserossijskoj konferencii*. Kemerovo: Kuzbass State Technical University named after T.F. Gorbachev, 2025, pp. 221.1-221.3. (in Russian).
23. **Kovalev R. Yu., Nikitin A.P.** Thermal Treatment of Carbon Black Electrode Tapes and Mixtures Based on Them. *Vestnik Sibirskogo gosudarstvennogo industrial'nogo universiteta*, 2025, 1(51), pp. 63-71. DOI: 10.57070/2304-4497-2025-1(51)-63-71 (in Russian).
24. **Kovalev R. Yu.** Study of the heat treatment effect of medium-temperature electrode pitch on carbonisate yield. *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 2024, 5(4), 35-42. DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-4-35-42 (in Russian).
25. **Choi K.H., Lee S.Y., Hong I., Son S., An J.C., Kim S.** Molecular-level investigation of coal-tar pitch treated by air blowing: Revealing the restructure of aromatic compounds via radical reactions. *Carbon*, 2023, 203, 377-385. DOI: 10.1016/j.carbon.2022.11.022.
26. **Kovalev R.Yu., Gavriljuk O.M.** Optimization of technology for obtaining high-temperature pitch, Innovacionny'j konvent "Kuzbass: obrazovanie, nauka, innovacii": Materialy` XII Innovacionnogo konventa. Kemerovo, Kemerovo State University, 2024. pp. 356-357.(in Russian).
27. **Kovalev R. Yu., Naimushina T. M.** Thermal Treatment of Electrode Tar. Materialy vo vneshnih polyah: trudy XIII Mezhdunarodnogo onlajn-simpoziuma, Novokuznetsk: Siberian State Industrial University, 2024, pp. 93-94 (in Russian).
28. **Martin Y., Garcia R., Keating P., Snape C.E., Moineiro S.R.** A Study of the Polymerization and Condensation Reactions during the Heat Treatment of Pitches under Gas-Blowing Conditions, *Energy Fuels*, 2000, 14, 380-392. DOI:10.1021/ef9901443.
29. **Sidorov O.F.** Modern ideas about the process of thermal oxidation of coal pitch. 1. Mechanism of interaction of oxygen with hydrocarbons of pitch. *Koks i Khimiya [Coke and Chemistry]*, 2002, 9, 35-43 (in Russian).
30. **Sidorov O.F.** Modern ideas about the process of thermal oxidation of coal pitch. Part 3. Impact of oxidation conditions on the character of thermochemical transformations and structure of pitch. *Koks i Khimiya [Coke and Chemistry]*, 2004, 6, 24-30 (in Russian).
31. **Gaisarov M.G., Maltsev L.D., Mochalov V.V.** On the nature of the  $\alpha_1$ -fraction of pitch and its effect on the quality of carbonaceous products. *Koks i himiya [Coke and chemistry]*. 1981. Vol. 10, pp. 37-39 (in Russian).
32. **Twigg A.N.** Relationship between chemical structure and secondary quinoline insoluble formation in electrode binder pitches. *Fuel*, 1987, 66(11), 1540-1543.
33. **Cao Y., Zang C., Zhang J., Gao F., Liu Y.** High thermal-conductivity mesophase pitch-based graphite fiber with circular cross-section through a spinneret with a Y-shaped spinning hole. *Carbon Trends*, 2023, 10, 100244. DOI: 10.1016/j.cartre.2022.100244.

Received 11.08.2025

Approved after reviewing 07.11.2025

Accepted 20.11.2025





Scientific article

UDC 547-327

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-117-125

## ALTERNATIVE METHOD FOR SYNTHESIS OF TETRACARBOXYLIC ACIDS WITH CYCLOALIPHATIC FRAGMENTS

A.A. Firstova<sup>1</sup>, D.A. Ogorodnikov<sup>1</sup>, Yu.R. Yusifova<sup>1</sup>, E.R. Kofanov<sup>1</sup>, A.S. Lebedev<sup>2</sup>

Anastasia Andreevna Firstova, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Dmitry Alekseevich Ogorodnikov, Student; Yulia Ruslanovna Yusifova, Student; Evgeny Romanovich Kofanov, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Anton Sergeevich Lebedev, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

<sup>1</sup>Yaroslavl State Technical University, 150023, Russia, Yaroslavl, 88 Moskovsky pr.; [firstovaaa@ystu.ru](mailto:firstovaaa@ystu.ru)

<sup>2</sup>P.G. Demidov Yaroslavl State University, Sovetskaya St., 14, Yaroslavl, Russia, 150003;

**Keywords:**  
Friedel-Crafts  
alkylation,  
tetracarboxylic acids,  
cycloaliphatic fragment

**Abstract.** The tetracarboxylic acids containing a cycloaliphatic fragment are promising monomers for semi-aromatic polymers of a series of polyimides, polyesters, and polyetherimides. An alternative method has been developed for their synthesis. The method demonstrates the possibility of performing alkylation and acylation reactions in sequence. The choice of the combination of methods for the oxidation of the acyl and methyl groups has been confirmed by quantum chemical calculations.

### For citation:

Firstova A.A., Ogorodnikov D.A., Yusifova Yu.R., Kofanov E.R., Lebedev A.S. Alternative method for synthesis of tetracarboxylic acids with cycloaliphatic fragments // From Chemistry Towards Technology Step-by-Step. 2025. Vol. 6, Iss. 4. P. 117-125. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Introduction

Highly effective polymers based on semi-aromatic monomers with rigid alicyclic fragments (derivatives of 4-aryl-1,2-norbornane dicarboxylic acid and 4-aryl-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid) are of considerable interest for obtaining of new-generation materials. The combination of cycloaliphatic elements in the monomer structure with aromatic substituents and functional groups (carboxyl and carbonyl groups, imide cycle) is used for design of polyesters, polyimideketones and polyetherimideketones, polyimides with a wide range of required properties [1-4]. For example, 4-phenylhexahydro-2-benzofuran-1,3-dione enables obtaining the thermosetting composites for use in displays [5, 6]. Patent [7] describes the use of cycloaliphatic epoxy resins to improve the characteristics of materials used in electronic devices: increasing the glass transition temperature and ensuring a good flat surface. In [4], a composite based on 5-norbornene-2,3-dicarboxylic acid anhydride demonstrated a significant improvement in mechanical properties.

The paper [8] describes the synthesis of a new siloxane-norbornane dianhydride by hydrosilylation of endic acid anhydride with tetramethyldisiloxane. Based on this compound, an epoxy precursor has been developed. The authors claim that the developed material





combines improved chemical stability, thermal stability and mechanical behaviour, eliminating the problem of phase separation of classical analogues.

The introduction of cyclohexane fragments improves the thermal and mechanical properties of polymers. In addition, polymers with cyclohexane fragments are biodegradable. These results convincingly demonstrate that a simple cyclohexane ring can be used as a biodegradable building block. Those is rigid and exhibits improved thermal and physical properties [9].

The synthesis of arylcycloaliphatic fragments can be performed using alkylation reactions as a method for forming C-C bonds. The paper [10] describes a highly efficient palladium-based catalyst used for the alkylation reaction of phenyl iodide with a wide range of bicyclic alkenes, in particular alkenes with norbornene, norbornadiene, oxa-, and azabicyclic fragments. Such palladium-based catalysts show enormous superiority in many respects due to their stability to air and moisture, the use of catalytic amounts, and high efficiency. In 2015, Miuras et al. [11] reported on a rhodium-catalysed electrophilic substitution reaction with the formation of di-, tri-, and tetra-substituted arenes.

In 2006, the scientists tested the activity of various Lewis and Brønsted acids in the Friedel-Crafts alkylation reaction [12]. According to the studies, transition metal salts, such as  $\text{HAuCl}_4$ ,  $\text{IrCl}_3$ ,  $[\text{MesW}(\text{CO})_3]$ ,  $\text{RhCl}_3$ ,  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$  and  $\text{FeCl}_3$ , are the most effective ones. Iron chloride is an alternative to rare earth triflates because it is non-toxic, inexpensive, and available [13]. Another example of the use of transition metal salts is the cobalt diphosphine catalyst. It promotes the addition of arylzinc reagent to norbornene derivatives [14].

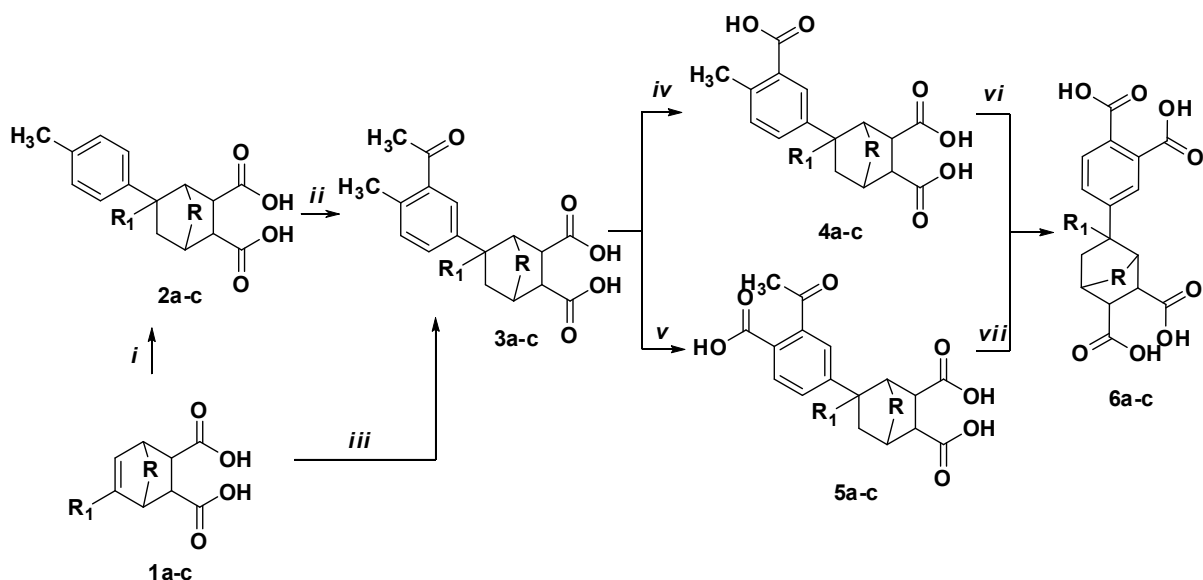
The catalysis of cycloalkenes with aromatic compounds is described using copper salts and can be successfully replaced in the case of expensive palladium-based catalysts [15]. New catalytic approaches, namely alkylation of arenes and heteroarenes according to Friedel-Crafts using only catalytic amounts of Lewis acid, have advantages over the classical Friedel-Crafts reaction conditions, since benzyl, propargyl and allyl alcohols or styrenes can be used instead of toxic benzyl halides [16].

Thus, the development of methods for synthesising new cyclohexane-containing monomers and establishing their basic physicochemical parameters for subsequent use in polycondensation reactions is a relevant issue.

### Main body

Previously, articles [17, 18] described a method for obtaining structures with cycloalkane fragments. We propose an alternative method for synthesising compounds based on a combination of alkylation-acylation reactions and subsequent oxidation (Scheme 1).

4-(3-Acetyl-4-methylphenyl)cycloalkyl dicarboxylic acids **3a-c** were obtained by two methods. The first one includes the sequential interaction of toluene with cycloalkene-1,2-dicarboxylic acids **1a-c** in the presence of a catalyst with the isolation of the resulting 4-methylphenylcycloalkyl dicarboxylic acids **2a-c** and their subsequent reaction with acetyl chloride in the presence of an aluminium chloride catalyst –  $\text{AlCl}_3$ . The yield was 64% in two stages.



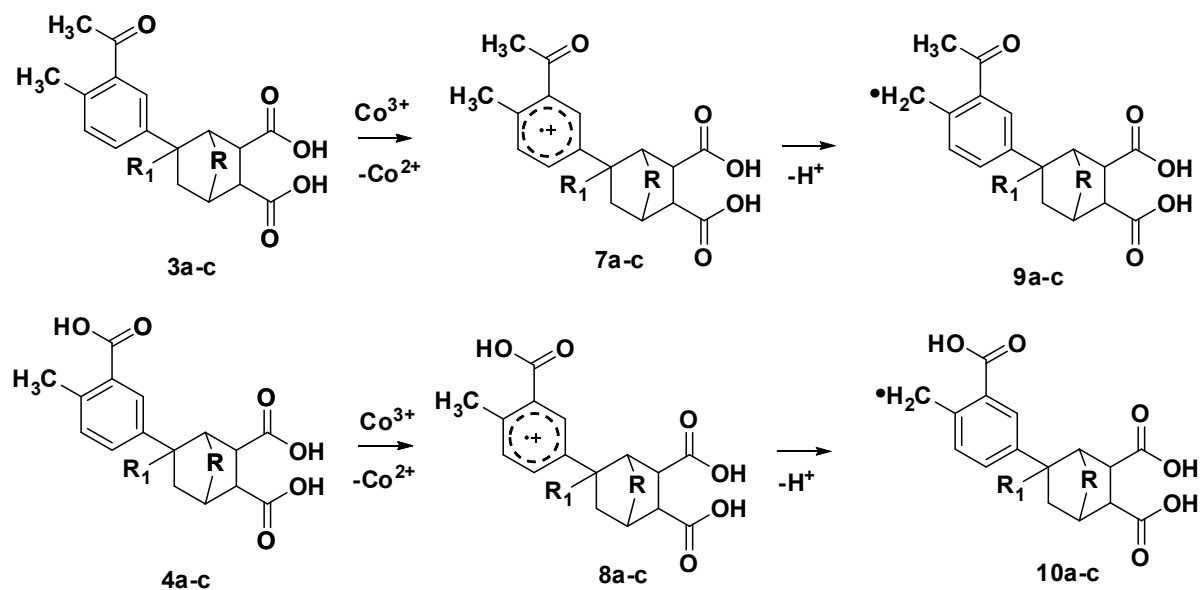
(a): R = none, R<sub>1</sub> = H; (b): R = CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = H, (c): R = none, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

*i*: PhMe, AlCl<sub>3</sub>, 40 °C, 4 h; *ii*: AcCl, CHCl<sub>3</sub>; *iii*: PhMe, AlCl<sub>3</sub>, AcCl; *v*, *vi*: O<sub>2</sub>, Co(AcO)<sub>2</sub>, Mn(AcO)<sub>2</sub>, NaBr; *iv*, *vii*: NaOH, Br<sub>2</sub>

**Scheme 1**

The second one was a single-reactor method of alkylation of toluene with cycloalken-1,2-dicarboxylic acids **1a-c** followed by acylation. In this case, an inert solvent, tetrachloroethane, was used. Yield is 60%. The products obtained were purified by recrystallisation from 60% acetic acid.

Then compounds **3a-c** were oxidised: the acetyl fragment was oxidised using the haloform reaction method [17]; and the methyl fragment was oxidised using the liquid-phase oxygen oxidation method in the presence of cobalt and manganese acetate catalysts [18]. The oxidation of 4-(3-acetyl-4-methylphenyl)cycloalkyl dicarboxylic acids **3a-c** with oxygen has a low product yield. Apparently, this is due to the influence of the acetyl group on the formation of ion radicals **7**, **8** (Scheme 2) in the liquid-phase oxidation reaction. In general terms, the Co<sup>3+</sup> oxidation reaction can be represented as follows [19]:



(a): R = none, R<sub>1</sub> = H; (b): R = CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = H, (c): R = none, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

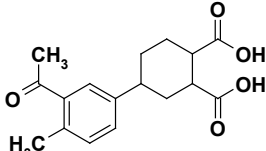
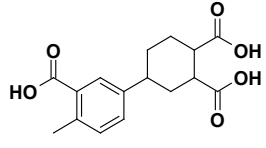
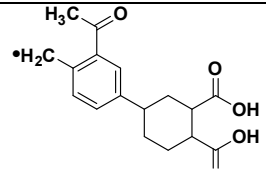
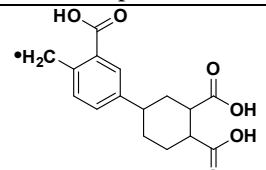
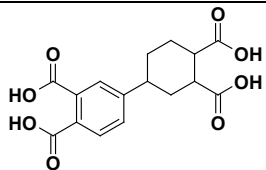
**Scheme 2**



To confirm this hypothesis, quantum chemical calculations of the energies of the initial, intermediate compounds, and products were performed. The B3LYP electron density functional method [20] was used to calculate the structures, applying the 6-311G(d,p) triple basis set. The molecular structures were optimised; after the thermodynamic parameters for all optimised geometries were sequentially evaluated.

The thermodynamic probability of the oxidation reaction of compounds **3a** and **4a** to compound **6a** was evaluated using quantum chemical methods: calculations of the electronic structures of molecules, energy, molecular structure, thermochemical properties, and energy characteristics of reactions in the ground and excited states [21]. For analysis, we selected heat of formation ( $\Delta H_f$ , kcal/mol), total energy ( $E_{tot}$ , kcal/mol), Gibbs energy ( $\Delta G$ , kcal/mol), entropy ( $\Delta S$ , J/(mol·K)). These main characteristics allow us to assess the stability of the compounds formed (Table 1).

**Table 1.** Thermodynamic characteristics of structures **3-4a, 6a, 7-10** (temperature 298.15 K and pressure 101.325 kPa)

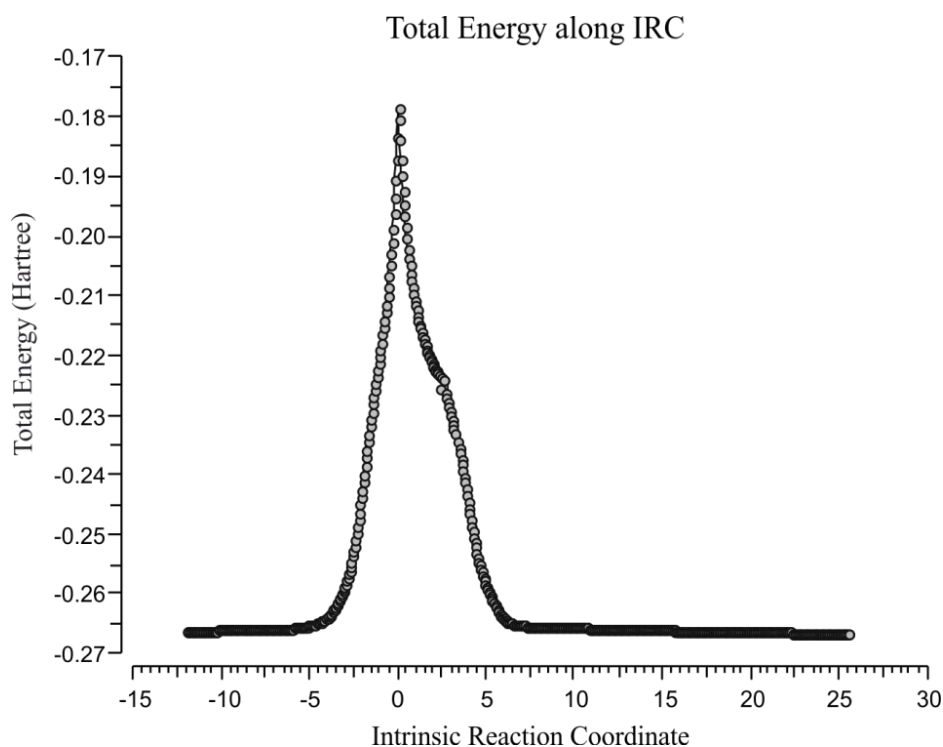
Structure	Total energy $E_{tot}$ , kcal/mol · 10 <sup>3</sup>	Enthalpy of formation $\Delta H_f$ , kcal/mol · 10 <sup>3</sup>	Gibbs energy $\Delta G$ , kcal/mol · 10 <sup>3</sup>	Entropy $\Delta S$ , J/(mol·K)
 Compound <b>3a</b>	-650.099	-649.867	-649.913	152.219
 Compound <b>4a</b>	-672.639	-672.421	-672.466	148.614
 Compound <b>9</b>	-671.629	-671.428	-671.474	154.670
 Compound <b>10</b>	-649.1	-648.884	-648.93	153.721
 Compound <b>6a</b>	-766.287	-766.077	-766.125	159.612

When comparing the enthalpies of formation of the starting materials, intermediate compounds, and products, the formation of radical **10** is more favourable. The lower enthalpy



for compound **3a** can be interpreted as the possibility of faster product formation and, as a result, higher product yield. These agree with the experimental data.

To confirm the existence of the transition state, internal coordinate reaction (IRC) calculations were performed. It allows us to investigate the configuration of the energy landscape around the transition point [22, 23]. The transition state was characterised by the presence of a single negative eigenvalue of the Hessian matrix only for compound **4a**. However, the corresponding eigenvector clearly reflects the displacement along the reaction coordinate. The transition state was localised using the TS (Transition State) method algorithm [24].



**Fig. 1.** Procedure for restoring the reaction coordinate using the IRC method of connection **4a**

According to reaction pathways analysis and final structures of the IRC procedure, the reaction is single-stage one and does not involve any intermediates other than weakly bound pre-reaction and post-reaction complexes.

We conducted a study on the effect of reaction time on the yield of oxidation product **6a**. The reaction was conducted at a temperature of 90 °C; a reaction time is 3 hours. Samples were taken every half hour and analysed by HPLC (Table 2).

**Table 2.** Effect of oxidation reaction time on product **6a** content, %

Reaction time, h	Composition of reaction mixture, %	
	Starting material <b>3a</b> , %	Reaction product <b>6a</b> , %
0.5	55	45
1	46	64
2	<b>0.05</b>	<b>99.95</b>
3	0.05	99.95

According to the Table 2, product formation is observed within 30 minutes; the highest yield is achieved within 2 hours.



## Conclusions

The method for the synthesis of tetracarboxylic acids containing a cycloaliphatic fragment has been developed. It allows products to be obtained with a high yield of 60%. The probability of obtaining tetracarboxylic acids using a single-reactor method has been demonstrated. Based on quantum chemical methods, calculations were performed and the path and sequence of oxidation reactions of methyl and acyl groups were determined. As a result of studying the oxidation reaction, the highest product yield is observed in 2 hours.

### *Experimental part*

Reaction monitoring and identification of synthesised compounds were performed using thin-layer chromatography (TLC) on Kieselgel-G plates (MerckSi 254F). A mixture of petroleum ether, toluene, acetone, and acetic acid in a ratio of 50:30:50:1 (by volume) was used as the eluent.

Infrared (IR) spectra were recorded on a PerkinElmer SpectrumTwo Fourier transform spectrometer using a near-infrared (NIR) probe. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a Varian UNITY plus 400 MHz instrument at 303 K. All compounds were analysed as 5% solutions in  $\text{DMSO-d}_6$  with tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. The chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR are given relative to the residual signal ( $\delta\text{H}$  2.5 ppm). The chemical shifts of  $^{13}\text{C}$  NMR are given relative to the central signal of the solvent ( $\delta\text{C}$  39.5 ppm). The melting temperatures of the compounds were determined using an Electrothermal IA 9300 Series instrument. High-resolution mass spectra were recorded on a Bruker micrOTOF II device with electrospray ionisation (ESI). Reagents and solvents (Aldrich, Acros) are commercially available and were used without prior purification.

The synthesis methods and physicochemical characteristics of compounds **2a-c** and **6a-c** are described in [17,18].

### **Synthesis of 4-(3-acetyl-4-methylphenyl)cycloalkyl dicarboxylic acids. General methodology**

10 ml of chloroform and 0.5 g (1.81 mmol) of compound **4-6** are loaded into a flask equipped with a refrigerator and a stirrer. Then we add 1 g (7.24 mmol) of aluminium chloride in portions at a temperature of 50 °C, followed by 0.2 ml (2.17 mmol) of acetyl chloride. We stir it for 4 hours at a temperature of 50 °C. The reaction mixture is precipitated in ice water and 5 ml of 36% hydrochloric acid. The precipitate is filtered and dried. The resulting product is purified by crystallisation from an aqueous solution of acetic acid.

### **Synthesis of 4-(3-acetyl-4-methylphenyl)cycloalkyl dicarboxylic acids. Single-reactor method**

10 ml of tetrachloroethane and 0.5 g (2.74 mmol) of compound **1-3** are loaded into a flask equipped with a refrigerator and a stirrer. At a temperature of 50 °C, 1.1 g (8.24 mmol) of aluminium chloride is added in portions and stirred for 2 hours; then 0.36 g (2.74 mmol) of aluminium chloride and 0.2 ml (2.17 mmol) of acetyl chloride are added. We stir it for 2 hours at a temperature of 50 °C. The reaction mixture is precipitated in ice water and 5 ml of 36% hydrochloric acid. The precipitate is filtered and dried. The resulting product is purified by crystallisation from an aqueous solution of acetic acid.



**4-(3-Acetyl-4-methylphenyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid (3a).** Yield is 80%.  $T_{\text{melt}}$  is 180-182 °C. IR-spectrum,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2950, 2856( $\nu\text{CH}_2$ ,  $\nu\text{CH}_3$ ), 2730, 2678, 2542(OH), 1720 (C=O, ketone), 1698 (C=O, acid), 1603 (Ar), 1223, 1209 (C-O), 925 (OH), 880, 816 (1,2,4-substitution). NMR-spectrum  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/\text{Hz}$ ): 12.13 (br.s, 2H, COOH), 7.71 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.72-2.64 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 1H, CH), 2.12-2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93-1.89 (m, 1H, CH), 1.64-1.51 (m, 1H, CH), 1.49-1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35-1.27 (m, 1H, CH), 1.07-1.05 (m, 3H, CH<sub>3</sub>). NMR-spectrum  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\delta$ , ppm): 175.23, 174.95, 146.82, 138.83, 129.77, 127.81, 127.48, 126.55, 126.45, 124.75, 37.87, 36.55, 36.03, 32.43, 31.59, 23.69, 21.82. Mass-spectrum (EI, 70 eV),  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 332 (28), 229 (59), 257 (32), 212 (100), 197 (25), 169 (35), 145 (30), 43 (30). Mass-spectrum (ESI),  $m/z$ : found for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ : 304.1311, calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ : 304.1335.

**5-(3-Acetyl-4-methylphenyl)bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid (3b)** Yield is 81%.  $T_{\text{melt}}$  is 101-103 °C. IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2964, 2921, 2882 ( $\nu\text{CH}_2$ ,  $\nu\text{CH}_3$ ), 2741, 2688, 2552 (OH), 1717 (C=O, ketone), 1709 (C=O, acid), 1605 (Ar), 1228, 1199 (C-O), 928 (OH), 864, 811 (1,2,4-substitution). NMR-spectrum  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/\text{Hz}$ ): 12.03 (br.s, 2H, COOH), 7.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar), 7.06-6.99 (m, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 6.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar), 3.03-2.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.42-2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.06-2.01 (m, 1H, CH), 1.55 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38-1.35 (m, 1H, CH), 1.19-1.15 (m, 1H, CH). NMR-spectrum  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\delta$ , ppm): 174.23, 173.93, 147.02, 137.83, 129.47, 128.81, 128.38, 127.53, 126.75, 124.69, 47.87, 46.55, 46.03, 42.43, 41.59, 37.34, 33.69, 21.82. Mass-spectrum (EI, 70 eV),  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 344 (5), 271 (10), 256 (32), 242 (25), 183 (13), 156 (100), 141 (13), 128 (17), 113 (23), 91 (16). Mass-spectrum (ESI),  $m/z$ : found for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ : 316.1311, calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ : 316.1345.

**4-(3-Acetyl-4-methylphenyl)-4-methylcyclohexane-1,2-dicarboxylic acid (3c).** Yield is 86%.  $T_{\text{melt}}$  is 125-127°C. IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2918, 2988 ( $\nu\text{CH}_2$ ,  $\nu\text{CH}_3$ ), 2745, 2679, 2547 (OH), 1718 (C=O, ketone), 1705 (C=O, acid), 1605 (Ar), 1223, 1210 (C-O), 945 (OH), 882, 816 (1,2,4-substitution). NMR-spectrum  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/\text{Hz}$ ): 12.13 (br.s, 2H, COOH), 7.24-7.20 (m, 2H, Ar), 7.14 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 6.98 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.86 (s, 1H, CH), 2.31-2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26-2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93-1.91 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21-1.18 (m, 1H, CH), 1.09-1.05 (m, 3H, CH<sub>3</sub>). NMR-spectrum  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\delta$ , ppm): 175.61, 175.46, 146.97, 138.17, 135.08, 129.87, 129.15, 126.89, 126.32, 125.43, 123.47, 38.63, 33.85, 31.33, 30.82, 24.82, 22.03, 21.09. Mass-spectrum (EI, 70eV),  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 342 (5), 271 (10), 242 (48), 183 (17), 156 (100), 145 (13), 113 (22), 91 (12). Mass-spectrum (ESI),  $m/z$ : found for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ : 306.1461, calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ : 306.1467.

#### Synthesis of 4-(3-carboxylic-4-methylphenyl)cycloalkyl dicarboxylic acids. General methodology

At the intensive stirring and cooling to 10 °C. 0.2 g (0.6289 mmol) of compound 7-9 is added to a solution of 4 g of caustic soda in 50 ml of water in a three-necked flask equipped with a stirrer, a dropping funnel and a thermometer. Next, we add 0.15 ml (1.887 mmol) of bromine dropwise and stir for 15 minutes at a temperature of 0-5 °C. Then we leave it at room temperature and stir for 1 hour. Next, we heat it to 50-60 °C for 5 hours. Then we separate the resulting bromoform. We add a 5% aqueous solution of sodium thiosulphate to the alkaline





solution and acidify with concentrated hydrochloric acid to a pH of 2-3. The precipitate is filtered and dried.

**4-(3-Carboxy-4-methylphenyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid (4a).** Yield is 81%.  $T_{\text{melt.}}$  is 183-185°C. IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2950, 2925, 2865 ( $\nu\text{CH}_2$ ,  $\nu\text{CH}_3$ ), 2655, 2575(OH), 1728 (C=O, ketone), 1697, (C=O, acid), 1606 (Ar), 1250 (C-OH), 931 (OH), 880, 826 (1,2,4-substitution). NMR-spectrum  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/\text{Hz}$ ): 12.07 (br.s, 3H, COOH), 7.11 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ar), 7.07 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, Ar), 6.98 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar), 2.73-2.69 (m, 1H, CH), 2.49-2.47 (m, 1H, CH), 2.48-2.40 (m, 1H, CH), 2.16-2.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.94-1.88 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63-1.58 (m, 1H, CH), 1.53-1.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37-1.34 (m, 1H, CH), 1.20 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ). NMR-spectrum  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\delta$ , ppm): 175.23, 174.95, 174.85, 130.78, 129.81, 127.83, 126.45, 125.45, 124.83, 37.87, 36.55, 36.03, 32.43, 31.59, 23.69, 21.82. Mass-spectrum (EI, 70 eV),  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 348 (8), 304 (17), 272 (41), 244 (48), 229 (43), 212 (21), 185 (61), 169 (90), 132 (100), 105 (40), 91 (38), 59 (12), 41 (7). Mass-spectrum (ESI),  $m/z$ : found for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$ : 306.1103, calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$ : 306.1145.

**5-(3-carboxy-4-methylphenyl)bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid (4b).** Yield is 83%.  $T_{\text{melt.}}$  is 141-143°C. IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2965, 2935, 2885 ( $\nu\text{CH}_2$ ,  $\nu\text{CH}_3$ ), 2675, 2585, (OH), 1701, 1684 (C=O, acid), 1605 (Ar), 1250 (C-OH), 935(OH), 886, 816 (1,2,4-substitution). NMR-spectrum  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/\text{Hz}$ ): 12.01 (br.s., 3H, COOH), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar), 7.09 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, Ar), 6.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar), 3.06-2.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.91-2.87 (m, 1H, CH), 2.44-2.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (s, 1H, CH), 2.67-2.07 (m, 1H, CH), 1.37-1.33 (m, 1H, CH), 1.21-1.15 (m, 1H, CH, CH). NMR-spectrum  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\delta$ , ppm): 174.23, 173.93, 173.55, 132.38, 130.47, 129.82, 128.42, 127.33, 126.65, 47.74, 46.75, 46.13, 42.33, 41.69, 37.44, 33.71, 22.82. Mass-spectrum (ESI),  $m/z$ : found for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ : 318.1110, calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ : 318.1103.

**4-(3-carboxy-4-methylphenyl)-4-methylcyclohexane-1,2-dicarboxylic acid (4c).** Yield is 75%.  $T_{\text{melt.}}$  147-149°C. IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2950, 2932, 2886 ( $\nu\text{CH}_2$ ,  $\nu\text{CH}_3$ ), 2665, 2577 (OH), 1707 (C=O, acid), 1601 (Ar), 1250 (C-OH), 932 (OH), 880, 832 (1,2,4-substitution). NMR-spectrum  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J/\text{Hz}$ ): 12.09 (br.s., 3H, COOH), 7.21 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, Ar), 7.16-7.05 (m, 2H, Ar), 2.84 (s, 1H, CH), 2.26-2.20 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16-2.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.04-1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54-1.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.33-1.27 (m, 1H, CH), 1.25-1.21 (m, 1H, CH), 1.07-1.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ). NMR-spectrum  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\delta$ , ppm): 175.61, 175.46, 174.76, 138.15, 136.18, 135.87, 129.25, 127.19, 126.34, 124.46, 38.73, 34.95, 31.23, 30.85, 24.85, 22.15, 21.29. Mass-spectrum (ESI),  $m/z$ : found for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : 320.1268, calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : 320.1260.

## References

1. Mi M.-C., Szu F.-E., Cheng Y.-C., Tsai C.-H., Chen J.-H., Huang, J.-H. Kuo, C.-C., Lin Y.-C., Leung M.-K., Chen W.-C. Semi-aromatic copolymers of poly (ether imide) with alicyclic diamines for obtaining low-oxidation properties at a high frequency of 10-40 GHz. *Appl. Polym. Mater.*, 2024, 6(18), 11137–11148. DOI: 10.1021/acsapm.4c01405
2. Sachs J.D., Tonks I.A. Synthesis of poly(ether-ether) polymers by hydroesterification polymerization of  $\alpha,\omega$ -enol esters. *Macromolecules*, 2022, 55(21), 9520–9526. DOI: 10.1021/acs.macromol.2c01935
3. Wang D.H., Lee K.M., Lee D.H., Bachkowski M., Park H., McConnie M.E., Tan L.-S. The role of alicyclic conformational isomerization in the photomechanical characteristics of crosslinked polyimides with



- azobenzene functional groups containing tetrasubstituted cyclohexane fragments. *ACS Macro Letters*, 2021, 10(2), 278–283. DOI: 10.1021/acsmacrolett.0c00903
4. **Hosseini N.E., van Melis K.G.V., Vermeer T.J., Koning K.E., Duchateau R.** Polymerization of cyclohexenoxide and anhydrides with alternating cycle opening: the effect of the catalyst, co-catalyst, and anhydride structure. *Macromolecules*, 2012, 45(4), 1770–1776. DOI: 10.1021/ma2025804
  5. **Nagura M., Sakurazawa M., Suzuki R.** Pat. US № 2015346390, 2015.
  6. **Hatanaka T., Adachi I.** Pat. KR № 20120000104, 2012.
  7. **Nakahata M.** Pat. JP № 2011142393, 2011
  8. **Yang A., Xu C.** Synthesis and Characterization of a Polyimide-Epoxy Composite for Dental Applications. *Mech. Compos. Mater.*, 2018, 54(1), 71–78. DOI:10.1007/s11029-018-9719-7.
  9. **Li H.T., Lin M.S., Chuang H.R. Wang, M.-W.** Siloxane- and Imide-modified Epoxy Resin Cured with Siloxane-containing Dianhydride. *J. Polym. Res.*, 2005, 12(5), 385–391. DOI: 10.1007/s10965-005-1766-9
  10. **Tachibana Y., Tsutsuba T., Sakata Ms., Kasuya K.-I.** Disubstituted cyclohexane monomers as biodegradable building block: Evaluation of biodegradability of polyesters containing cyclohexane ring. *Polym. Degrad. Stab.*, 2023, 217, 110516. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2023.110516.
  11. **Unoh Y., Satoh T., Hirano K., Miura M.** Rhodium(III)-Catalyzed Direct Coupling of Arylphosphine Derivatives with Heterobicyclic Alkenes: A Concise Route to Biarylphosphines and Dibenzophosphole Derivatives. *ACS Catalysis*, 2015, 5, 6634–6639. DOI:10.1021/acscatal.5b01896
  12. **Madan S., Cheng C.H.** Nickel-catalyzed synthesis of benzocoumarins: application to the total synthesis of arnottin I. *J. Org. Chem.*, 2006, 71(21), 8312–5. DOI: 10.1021/jo061477h.
  13. **Adak L., Jin M., Saito S., Kawabata T., Itoh T., Ito S., Sharma A.K., Gower N.J., Cogswell P., Geldsetzer J., Takaya H., Isozaki K., Nakamura M.** Iron-catalysed enantioselective carbometalation of azabicycloalkenes. *ChemCommun (Camb)*, 2021, 57(57), 6975–6978. DOI: 10.1039/d1cc02387j
  14. **Boon-Hong T.** Cobalt-Catalyzed Addition of Arylzinc Reagents to Norbornene Derivatives through 1,4-Cobalt Migration. *Org.Lett.*, 2014, 16(12), 3392–3393. DOI: 10.1021/ol501449j
  15. **Lin Q., Yang W., Yao Y., Chen S., Tan Y., Chen D., Yang D.** Copper-Catalyzed Diastereoselective 1,2-Difunctionalization of Oxabenzonorbornadienes Leading to  $\beta$ -Thiocyanato Thioethers. *Org Lett.*, 2019, 21(18), 7244–7247. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02452.
  16. **Magnus R.A.** Review of new developments in the Friedel–Crafts alkylation – From green chemistry to asymmetric catalysis. *BeilsteinJ.Org. Chem.*, 2010, 6(6), 6–11. DOI: 10.3762/bjoc.6.6
  17. **Firstova A.A., Kofanov E.R., Krasovskaya G.G., Danilova A.S.** Simple and efficient synthesis of new tricarboxylic acids bearing cyclohexane and norbornane fragments. *Russ. Chem. Bull.*, 2017, 66, 867–869. DOI: 10.1007/s11172-017-1820-x
  18. **Firstova A.A., Kofanov E.R.** Synthesis of Phenylcycloalkanepolycarboxylic Acids. *Russ. J. Org. Chem.*, 2023, 59, 820–825 DOI: 10.31857/S0514749223050129
  19. **Kamiya Y., Kashima M.** The autoxidation of aromatic hydrocarbons catalyzed with cobaltic acetate in acetic acid solution: I. The oxidation of toluene. *J. Catal.*, 1972, 25(3), 326–333. DOI:10.1016/0021-9517(72)90234-5
  20. **Becke A.D.** A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, 1372–1377. DOI:10.1063/1.464304
  21. **Flurry R.L.** Quantum chemistry: An introduction. NJ: Prentice-Hall, Inc., 1983. 399pp.
  22. **Parr R.G., Szentpalyand L.V., Liu S.** Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 1922. DOI: 10.1021/ja983494x
  23. **Ignatov S.K.** Kvantovo-khimicheskoye modelirovaniye atomno-molekulyarnykh protsessov. Nizhniy Novgorod: NGU im. N. I. Lobachevskogo, 2019, 93 s. (in Russian).
  24. **Plekhovich S.D., Zelentsov S.V.** Raschet perekhodnykh sostoyaniy metodami kvantovoy khimii. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Nizhniy Novgorod: Nizhegorodskiy gosuniversitet, 2015, 21 s. (in Russian).

Received 20.11.2025

Approved after reviewing 09.12.2025

Accepted 20.12.2025



Scientific article

UDC 547.78

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-126-136

## REGIOSELECTIVITY OF THE S<sub>E</sub>AR REACTION OF 8-CHLORO-3,4-DIHYDRO-1H-[1,4]OXAZINO[4,3-A]BENZIMIDAZOLE

M.V. Kucherenko<sup>1,2</sup>, L.I. Savina<sup>1</sup>, R.S. Begunov<sup>1,2</sup>, A.A. Zubishina<sup>1,2</sup>,  
E.L. Gracheva<sup>1</sup>

Maria Viktorovna Kucherenko, Research Laboratory Assistant; Luiza Ilinichna Savina, Research Laboratory Assistant; Roman Sergeevich Begunov, Candidate of Chemical Sciences, Leading Research Scientist; Alla Alexandrovna Zubishina, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor; Ekaterina Leonidovna Gracheva, Senior Lecturer.

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Revolyutsionnaya Street, 5, Yaroslavl, Russia, 150000, mariiaku1505@gmail.com, luizasavina2000@mail.ru, 6652553@mail.ru

<sup>2</sup>P.G. Demidov Yaroslavl State University, Sovetskaya St., 14, Yaroslavl, Russia, 150003; begunov@bio.uniyar.ac.ru

**Keywords:**  
bifarmacophore  
molecules, condensed  
benzimidazole  
derivatives, morpholine  
ring, regioselectivity,  
nitration, halogenation

**Abstract.** The article investigates the impact of process temperature and electrophilic agent addition time on the regioselectivity of the S<sub>E</sub>Ar reaction. The purpose is an efficient functionalisation of the bifarmacophore molecule 8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole in electrophilic nitration and halogenation reactions. Two isomeric 7- and 9-substituted products were formed during these reactions. A larger amount of 7-R-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole was formed. Reducing the reaction temperature and the concentration of the electrophilic agent in the reaction mixture increased the selectivity of the process for forming the isomer.

### For citation:

Kucherenko M.V., Savina L.I., Begunov R.S., Zubishina A.A., Gracheva E.L. Regioselectivity of the S<sub>E</sub>Ar reaction of 8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole // From Chemistry Towards Technology Step-by-Step. 2025. Vol. 6, Iss. 4. P. 126-136. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

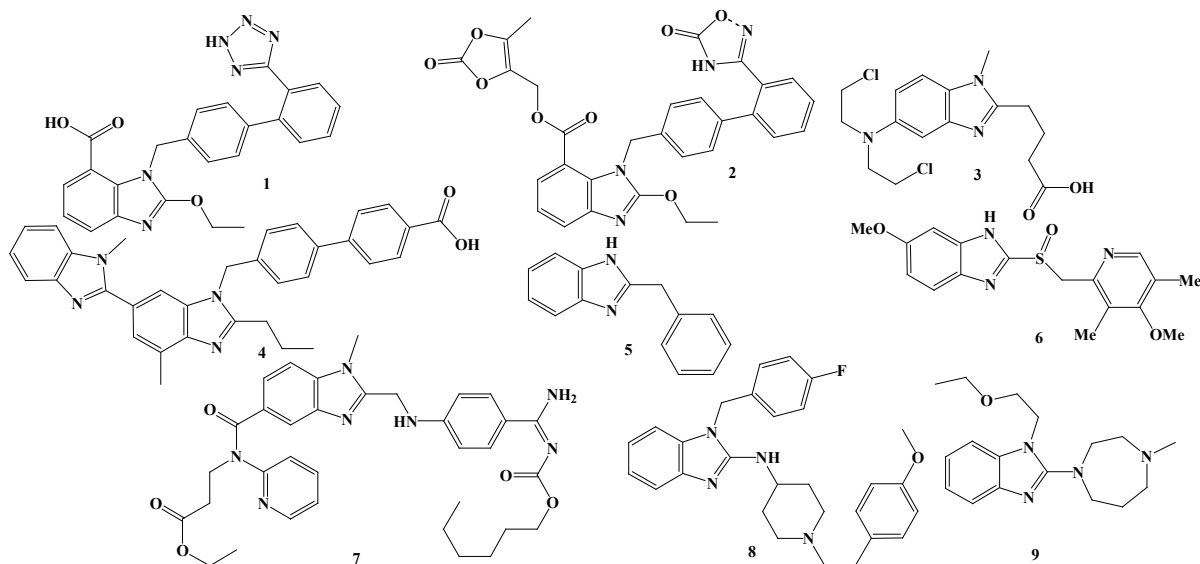
### Introduction

Inclusion of several pharmacophore fragments into the molecular structure is one of the promising directions in the design of substances with high biological activity [1-7]. As a result, the synergistic action of the pharmacophore groups is observed. It leads to the enhancement of the therapeutic effect of the drug under development.

For example, this approach is used to synthesise dual-action antibiotics [1]. These drugs are essential for overcoming the issue associated with the development of antibiotic resistance in microorganisms. The two pharmacophores of such a drug can be connected via a spacer directly or with a slight overlap. It is suggested that covalent bonding, unlike non-covalent bonding, makes the pharmacokinetic characteristics of the resulting molecule more predictable.

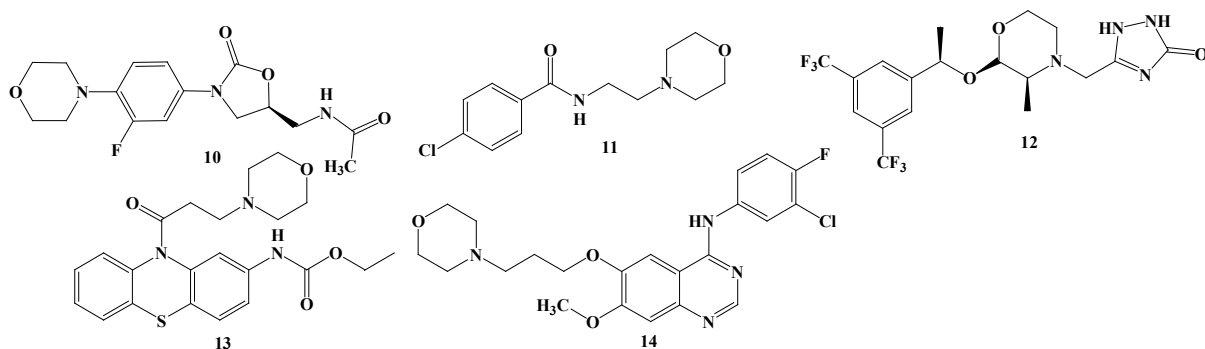


The most common pharmacophores in medicinal substances are benzimidazole [8-10] and morpholine [11-16] cycles. There are a lot of benzimidazole derivatives. For example, omeprazole is used as an antiulcer agent; candesartan, telmisartan, and azilsartan medoxomil are used as antihypertensive drugs; dibazol shows the antispasmodic properties effect, etc. (Fig. 1). Moreover, the most of these compounds contain substituents in the 1st and 2nd positions of the heterocycle.



**Fig. 1.** Medicinal products containing a benzimidazole ring: 1 – candesartan, 2 – azilsartan medoxomil, 3 – bendamustine, 4 – telmisartan, 5 – dibazol, 6 – omeprazole, 7 – dabigatran etexilate mesylate, 8 – astemizole, 9 – emedastine

The morpholine cycle includes the following drugs: new-generation antibiotic linezolid, the antidepressant moclobemide, the antiemetic aprepitant, and the antiarrhythmic agent etmozin (Fig. 2). The drug gefitinib is used to treat cancer.



**Fig. 2.** Structural formulas of morpholine-containing drugs: 10 – linezolid, 11 – aprepitant, 12 – moclobemide, 13 – etmozin, 14 – gefitinib

We have previously developed an effective method for synthesising a new benzimidazole derivative. It contains a morpholine ring annulated at positions 1 and 2 - 8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (1) [17].

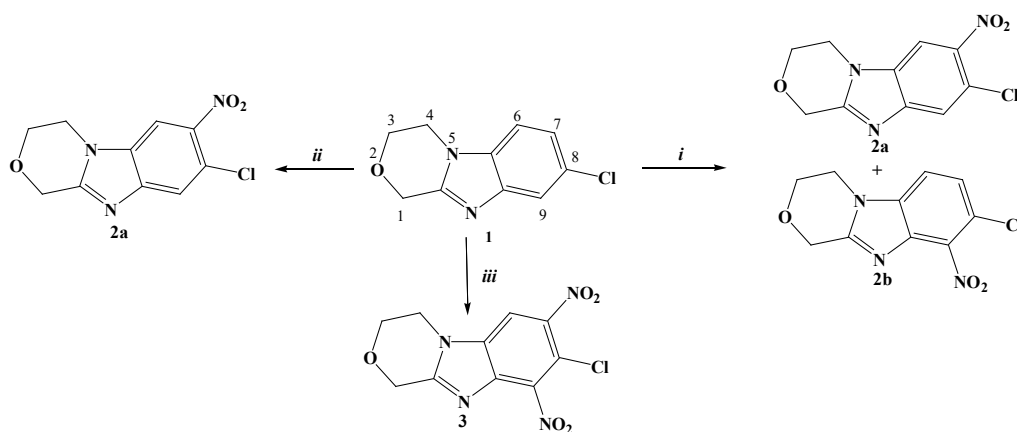
Compounds containing this condensed heterocycle are utilized in the development of potent pharmaceutical substances [18, 19], such as antiviral [20] and antitumor [21] agents.



Continuing the work on the synthesis of new bipharmacophore molecules, this study investigated one of the ways of functionalising condensed benzimidazole **1** during aromatic electrophilic substitution reactions: nitration and halogenation. They allow new highly reactive centres to be formed in the molecule.

### Main body

A nitrating mixture of potassium nitrate and sulphuric acid was used to introduce the nitro group. It was quickly added to the solution of heterocycle **1** in sulphuric acid. We conducted the reaction at 30 °C for 1 hour. We have used these conditions previously for the nitration of pyrid[1,2-*a*]benzimidazoles [22]. A mixture of two isomeric nitro compounds **2a** and **2b** in a ratio of 1 : 0.33 was isolated from the reaction mass (Scheme 1, *i*). The total yield of isomers **2a** and **2b** was 97%.



**Scheme 1.** Reagents and conditions: *i* KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 30 °C, rapid addition of nitrating agent, reaction time is 1 hour; *ii* KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 °C, gradual addition of nitrating agent is made during 2 hours; *iii* KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 90 °C, rapid addition of nitrating agent, reaction time is 4 hours.

Patent [18] reports the formation of two isomers upon nitration of condensed benzimidazole **1**. However, the isomer ratio was not specified in the patent, and their separation and identification were not performed. Only high-resolution mass spectrometry data (MS *m/z* (ESI): 254.2 [M<sup>+</sup>]) for the mixture of substances was provided.

These compounds **2a** and **2b** were isolated individually during the research. Their structure was proved by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry. Proton signals were assigned based on <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY spectroscopy data.

Fig. 3 shows the 2D NMR spectrum of one of the nitration reaction products, which was formed in larger quantities. Two proton signals in the form of singlets were present in the <sup>1</sup>H NMR spectrum (horizontal part of the spectrum) in the weak field region of 7.9-8.5 ppm. A cross peak of interaction between protons H<sup>4,4</sup> of the morpholino cycle and aromatic proton H<sup>6</sup> was recorded in the 2D NMR spectrum. This type of proton signal and the absence of a substituent in the 6th position indicated the introduction of a nitro group in the 7th position of the heterocycle. Thus, the substance obtained was identified as 7-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**2a**). Data from <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and mass spectrometry confirmed the structure of nitro compound **2a**.

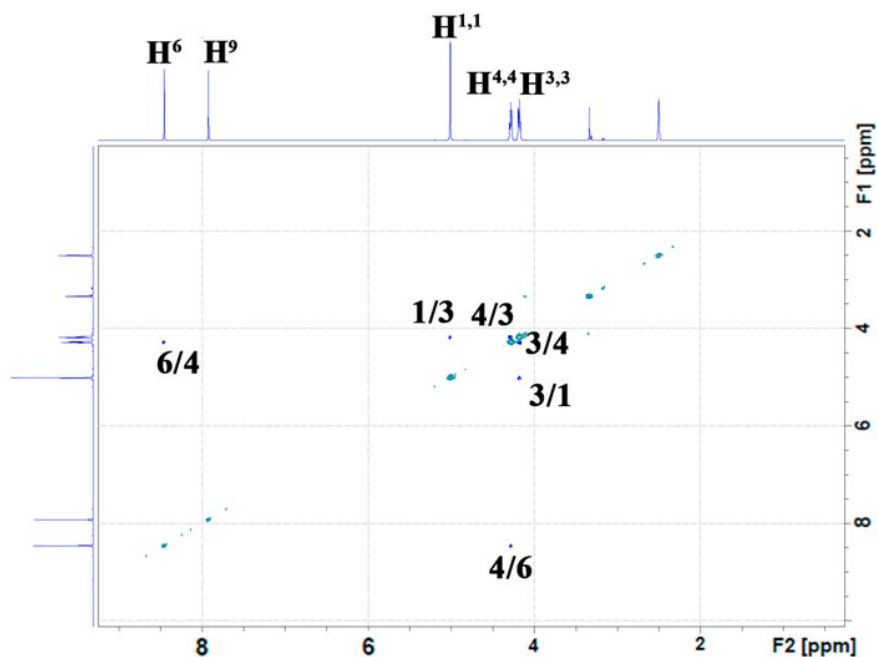


Fig. 3.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY NMR spectrum of 7-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**2a**) (DMSO- $d_6$ )

The formation of the 9-substituted product, 9-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**2b**), was evidenced by the presence in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum (Fig. 4, horizontal part of the spectrum) of two signals of aromatic protons  $\text{H}^6$  and  $\text{H}^7$ , which had the form of a doublet with  $J = 8.6 - 8.7$  Hz. The signal  $\text{H}^6$  appeared in a weaker field. It had a cross-peak with methylene protons  $\text{H}^{4,4}$ . Compared to compound **2a**, the proton signals of isomer **2b** were shifted to the more strongly polar region of the NMR spectrum at 7.5–7.9 m.d.

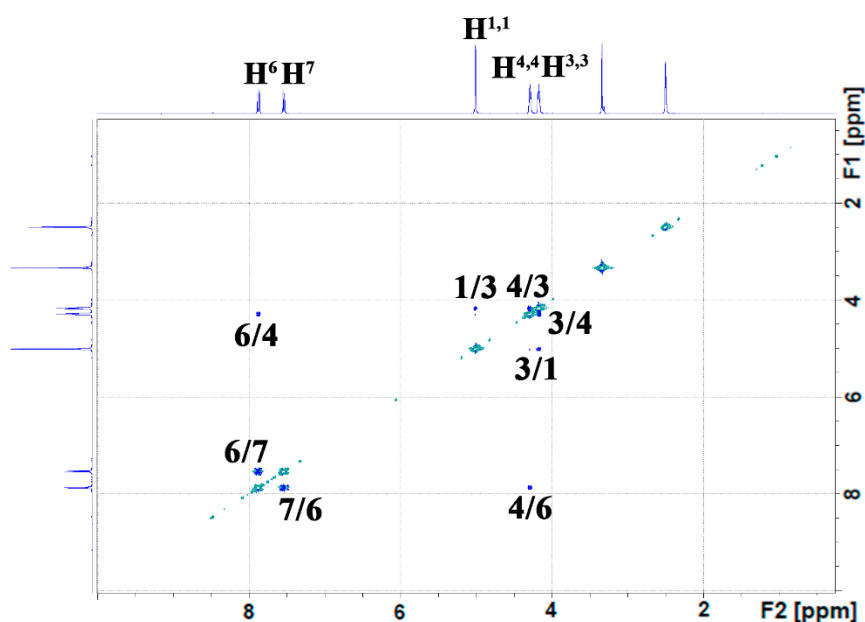


Fig. 4.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY NMR spectrum of 9-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**2b**) (DMSO- $d_6$ )

We studied the effect of temperature and timing of nitrating agent addition on the regioselectivity of aromatic electrophilic substitution reactions (Table 1).



**Table 1.** The impact of temperature and timing of nitrating agent addition on the ratio of nitroisomers **2a** and **2b** formed

No	T, °C	Time of reagent addition	Reaction time, h	Σ yield (%) <b>2a</b> and <b>2b</b>	Ratio <b>2a</b> and <b>2b</b> *
1	10	≈ 5 sec	3	89	1 : 0.19
2	20	≈ 5 sec	1.5	91	1 : 0.22
3	30	≈ 5 sec	1	94	1 : 0.33
4	40	≈ 5 sec	0.75	96	1 : 0.35
5	50	≈ 5 sec	0.75	93	1 : 0.39
6	30	2 h	2**	97	1 : 0.05
7	20	2 h	2**	96	1 : 0.03

\* according to <sup>1</sup>H NMR spectroscopy

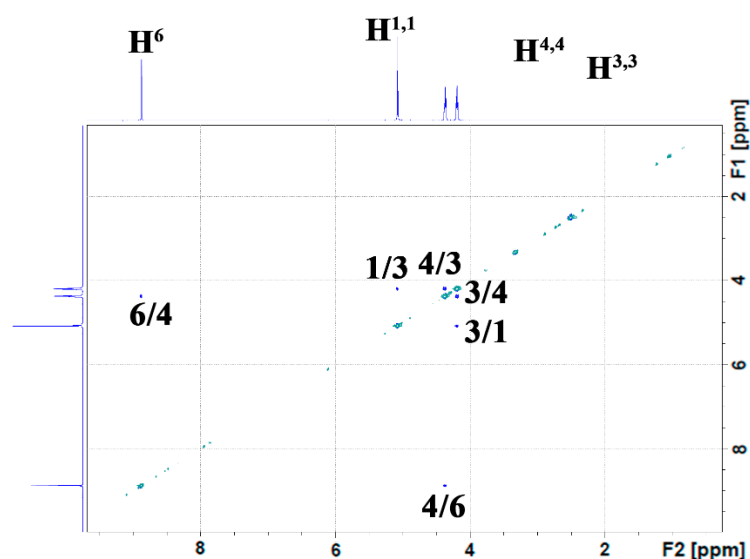
\*\* S<sub>E</sub>Ar reaction proceeded during the gradual introduction of the nitrating mixture over a period of 2 hours.

As can be seen from the data in the table, the amount of 9-nitro-substituted product **2b** in the reaction mass increased with rising reaction temperature (experiments 1-5). The highest selectivity of the reaction at substrate **1** position 7 was observed at temperatures of 10 and 20 °C (experiments 1 and 2). At the same time, the reaction time of S<sub>E</sub>Ar increased, and isomer **2b** was always present in the reaction mass.

Subsequently, in order to increase the selectivity of the nitration process, the reaction was conducted with a shortage of nitrating agent (experiments 6 and 7). A stepwise addition of the nitrating mixture over 2 hours led to the formation of mainly nitrocompound **2a**. Another isomer, **2b**, was present in trace amounts in the reaction mixture. After recrystallisation in methanol, benzimidazole **2a** was isolated with a yield of 89%. Thus, the conditions for the synthesis of 7-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**2a**) (Scheme 1, *ii*) via an individual nitration reaction were optimized.

The use of an excess of the nitrating agent afforded 7,9-dinitro-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**3**) (Scheme 1, *iii*) in 89% yield. The introduction of two nitro groups into substrate **1** proceeded only at temperatures above 80 °C. The reaction was conducted for 4 hours.

According to 2D NMR spectroscopy data (Fig. 5), the nitro groups were introduced in accordance with the directing effect of the substituent, specifically at the 7- and 9-positions of the condensed benzimidazole **1**.

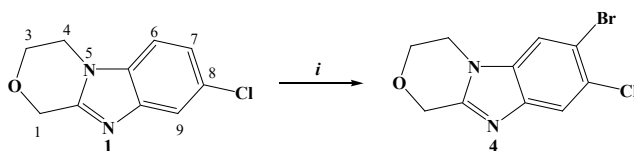
**Fig. 5.** <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY NMR spectrum of 9-dinitro-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**3**)



Halogenation of condensed benzimidazole **1** with N-bromosuccinimide in concentrated sulfuric acid followed patterns analogous to the mononitration reaction (Scheme 1, *i*). It should be noted that this reaction proceeded much more slowly than the nitration process. Therefore, bromination was performed at 40 °C for 9 hours. Complete consumption of substrate **1** in the reaction was observed when using 1.4 equivalents of NBS.

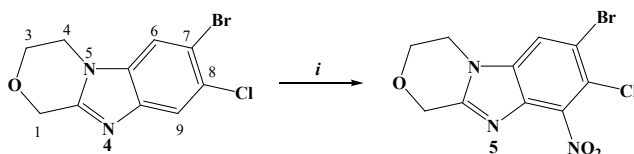
When the brominating agent was added rapidly, two isomers were formed. Two proton signals were present in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the mixture obtained, in the form of a singlet of the 7,8-dihalogen-substituted isomer, and two signals in the form of a doublet with a *J*-coupling of 8.6 Hz, of another isomer, which was formed in smaller quantities. As the reaction temperature increased, the amount of this compound in the reaction mass also increased.

Stepwise addition of N-bromosuccinimide solution over 9 hours at 40 °C to the reaction mixture yielded 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**4**) after recrystallisation in isopropanol with a yield of 91% (Scheme 2).



**Scheme 2.** Reagents and conditions *i* NBS, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 40 °C, stepwise addition of halogenating agent over 9 hours.

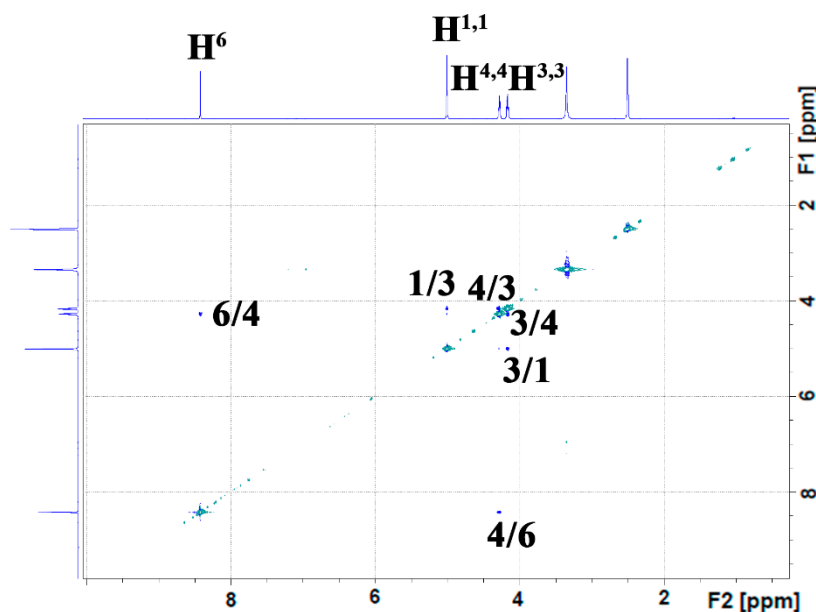
It was of interest to determine the regioselectivity of the S<sub>E</sub>Ar reaction during the nitration of dihalogenated derivative **4**. In this case, the halogen atoms direct the introduction of the nitro group to different positions in the molecule. Rapid addition of the nitrating agent at 40 °C yielded two nitration products at the 9- and 6-positions in a ratio of 1:0.21, respectively. The proportion of the 9-substituted product in the reaction mixture could be increased by the slow, dropwise addition of the nitrating mixture over a period of 3 hours. After recrystallization from isopropanol, the yield of 7-bromo-8-chloro-9-nitro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**5**) was 91%.



**Scheme 3.** Reagents and conditions: *i* KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 40 °C, stepwise addition of halogenating agent over 3 hours.

In 2D NMR spectrum (Fig. 6) of compound **5**, a cross-peak corresponding to the interaction between the H<sup>4,4</sup> protons of the morpholine ring and the aromatic proton H<sup>6</sup> was observed, confirming the introduction of the nitro group at the 9-position.

Thus, the formation of two isomers occurred during the nitration and halogenation of 8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**1**): 7,8- and 8,9-disubstituted products. The selectivity of aromatic electrophilic substitution was affected by the reaction temperature and, in particular, by the concentration of the electrophilic agent in the reaction mixture.



**Fig. 6.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY NMR spectrum of 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**5**) ( $\text{DMSO-}d_7$ )

When the process temperature and reagent concentration were reduced, the electrophilic particle was introduced predominantly into position 7 of the condensed heterocycle. Electrophilic attack predominantly occurred at the 9-position in 7-bromo-8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**4**), where the substituents exhibit mismatched directing effects. As a result, the conditions for the functionalisation of the bipharcophore molecule 8-chloro-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole in the  $S_E\text{Ar}$  reaction were developed. The resulting halonitro derivatives can be used for further functionalisation in aromatic nucleophilic substitution and reduction reactions. It will significantly expand the range of known 3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole derivatives.

### Experimental part

We determined the melting points on a PolyTherm A device at a heating rate of 3 °C/min and did not adjust. We recorded NMR spectra on a Bruker DRX-400 for  $\text{DMSO-}d_6$  solutions. We used the signals of residual solvent protons in  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$  2.5 ppm) or in  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$  = 39.5 ppm) as a reference for counting chemical shifts.

High-resolution mass spectra for substances **3** and **5** were recorded on a Bruker micrOTOF (time-of-flight mass analyser) (Germany) equipped with an electrospray ionisation (ESI) source. The scanning range was  $m/z$  50-2000. External calibration of the mass scale was performed using a low-concentration calibration solution ‘Tuning mix’ (Agilent Technologies). Samples were injected using a Hamilton RN 1750 syringe (Switzerland) with a capacity of 500  $\mu\text{l}$ . Measurements were performed in positive ion (+) mode (grounded spray needle, high-voltage capillary 4500 V; potential difference with spray shield -500 V). The flow rate during injection was controlled by a syringe pump (3  $\mu\text{l}/\text{min}$ ). Nitrogen was used as the nebuliser gas (1.0 bar) and desiccant gas (4.0 l/min, 200 °C). The data were processed using the BrukerData Analysis 4.0 software package.



High-resolution mass spectra (HRMS) for compounds **2a**, **2b**, and **4** were recorded on an Agilent 6546 time-of-flight (TOF) mass spectrometer (Agilent Technologies) equipped with an electrospray ionization (ESI) source in positive ion mode. Sample injection volume was 10  $\mu$ L. Source parameters: sheath gas temperature is 350  $^{\circ}$ C; sheath gas flow is 11 psi (0.758 bar); drying gas temperature is 320  $^{\circ}$ C; drying gas flow rate is 3 L/min; nebulizer gas is 35 psi (2.413 bar); capillary voltage is 3500 V. The calibration solution contained two internal reference masses (purine,  $C_5H_4N_4$ ,  $m/z$  121.050873; and HP-921 [hexakis(1H,1H,3H-tetrafluoropropoxy)phosphazene],  $C_{18}H_{18}O_6N_3P_3F_{24}$ ,  $m/z$  922.009798). Data acquisition and processing were performed using MassHunter Workstation 10.0 software (Agilent Technologies). All masses were obtained with an error of less than 5 ppm.

**General method for the synthesis of 7-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (2a) and 9-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (2b)**

We added a solution of 0.51 g (0.005 mol) of  $KNO_3$  in 20 ml of  $H_2SO_4$  to a solution of 1 g (0.0048 mol) of benzimidazole **1** in 20 ml of  $H_2SO_4$  at 30  $^{\circ}$ C. The reaction mixture was then stirred for 1 h. Then we poured the reaction mixture into ice and treated it with  $NH_4OH$  to pH 8. We filtered out the precipitate, dried it, and recrystallised in methanol. Upon cooling, isomer **2a** precipitated. We evaporated the filtrate and recrystallised the dry residue obtained in isopropanol. Upon cooling, isomer **2b** precipitated from the isopropanol.

**7-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (2a)** Yield is 64%. T melt. 212-215  $^{\circ}$ C. Spectrum  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H,  $H^6$ ), 7.92 (s, 1H,  $H^9$ ), 5.01 (s, 2H,  $H^{1,1}$ ), 4.29-4.25 (m, 2H,  $H^{4,4}$ ), 4.19-4.16 (m, 2H,  $H^{3,3}$ ).  $^{13}C$  NMR spectrum (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  155.02, 145.63, 142.70, 132.84, 121.16, 119.33, 109.60, 64.93, 63.68, 43.17. ESI-HRMS:  $m/z$  calculated  $C_{10}H_9ClN_3O_3$ : 254.0327  $[M+H]^+$ , found 254.0331;  $\Delta$  = 1.60 ppm.

**9-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (2b)**. Yield is 17%. T melt. 156-160  $^{\circ}$ C. Spectrum  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H,  $H^6$ ), 7.54 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H,  $H^7$ ), 5.01 (s, 2H,  $H^{1,1}$ ), 4.31-4.27 (m, 2H,  $H^{4,4}$ ), 4.19-4.15 (m, 2H,  $H^{3,3}$ ).  $^{13}C$  NMR spectrum (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  153.35, 138.99, 135.97, 135.70, 123.30, 117.61, 114.96, 64.80, 63.63, 43.16. ESI-HRMS:  $m/z$  calculated  $C_{10}H_9ClN_3O_3$ : 254.0327  $[M+H]^+$ , found 254.0333;  $\Delta$  = 1.78 ppm.

**Synthesis methodology of 7-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (2a).**

We added a solution of 0.51 g (0.005 mol) of  $KNO_3$  in 20 ml of  $H_2SO_4$  to a solution of 1 g (0.0048 mol) of benzimidazole **1** in 20 ml of  $H_2SO_4$  at 20  $^{\circ}$ C for 2 hours. Then we poured the reaction mixture into ice and treated it with  $NH_4OH$  to pH 8. We filtered out the precipitate, dried it, and recrystallised in methanol. Yield is 1,08 g (89%).

**Synthesis methodology of 7,9-dinitro-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (3).**

We added a solution of 1.02 g (0.010 mol) of  $KNO_3$  in 20 ml of  $H_2SO_4$  to a solution of 1 g (0.0048 mol) of benzimidazole **1** in 20 ml of  $H_2SO_4$  at 60  $^{\circ}$ C. The reaction mixture was then stirred at 90  $^{\circ}$ C for 4 hours. Then we poured the reaction mixture into ice and treated it with



NH<sub>4</sub>OH to pH 8. We filtered out the precipitate, dried it, and recrystallised in isopropanol and DMF.

Yield is 1.28 g (89 %). T melt. 244-247 °C. Spectrum <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.87 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 5.08 (s, 2H, H<sup>1,1</sup>), 4.38-4.36 (m, 2H, H<sup>4,4</sup>), 4.21-4.18 (m, 2H, H<sup>3,3</sup>). Spectrum <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 217.93, 157.59, 142.05, 139.31, 137.70, 134.69, 112.44, 111.71, 64.81, 63.43, 43.80. ESI-HRMS: *m/z* calculated C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 299.0178 [M+H]<sup>+</sup>, found 299.0190; Δ = 4.01 ppm.

#### **Synthesis methodology of 7-nitro-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (4).**

We added a solution of 1.2 g (0.0067 mol) of NBS in 30 ml of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to a solution of 1.0 g (0.0048 mol) of benzimidazole **1** in 20 ml of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> at 40 °C for 9 hours. Then we poured the reaction mixture into ice and treated it with NH<sub>4</sub>OH to pH 8. We filtered out the precipitate, dried it, and recrystallised in isopropanol.

Yield 1.26 g (91 %). T melt. 192-199 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.02 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 7.84 (s, 1H, H<sup>9</sup>), 4.94 (s, 2H, H<sup>1,1</sup>), 4.09-4.23 (m, 4H, H<sup>3,3,4,4</sup>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 151.43, 143.09, 134.71, 126.78, 120.64, 115.57, 114.42, 65.01, 63.91, 43.12. ESI-HRMS: *m/z* calculated C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>2</sub>O: 288.9559[M+H]<sup>+</sup>, found 288.9562; Δ = 1.12 ppm.

#### **Synthesis methodology of 7-brom-8-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (5).**

We gradually added a solution of 0.37 g (0.0036 mol) of KNO<sub>3</sub> in 20 ml of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to a solution of 1 g (0.0035 mol) of benzimidazole **4** in 20 ml of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> at 40 °C for 3 hours. Then we poured the reaction mixture into ice and treated it with NH<sub>4</sub>OH to pH 8. We filtered out the precipitate, dried it, and recrystallised in isopropanol.

Yield is 1.06 g (91 %). T melt. 237-240 °C. Spectrum <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.42 (s, 1H), 5.01 (s, 2H, H<sup>1,1</sup>), 4.30-4.26 (m, 2H, H<sup>4,4</sup>), 4.18-4.14 (m, 2H, H<sup>3,3</sup>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 154.25, 139.60, 136.28, 135.13, 118.47, 117.85, 114.86, 64.77, 63.55, 43.45. ESI-HRMS: calculated C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 333.9411[M+H]<sup>+</sup>, found 333.9418; Δ = 2.10 ppm.

### **Acknowledgements**

The authors would like to acknowledge Valentina Viktorovna Ilyushenkova, junior research scientist at the Laboratory of Metal Complex and Nanoscale Catalysts (No. 30) of the N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, for registering and describing the mass spectra of substances and for her valuable discussions.

### **Conflict of interest**

The authors declare that there are no conflicts of interest to report in this paper.

### **Funding**

The research was performed by Yaroslavl State Medical University, a federal state budgetary educational institution of higher education under the Ministry of Health of the Russian Federation as part of a state assignment for scientific research and development for



2025. The topic of the research is: 'Development of new drugs for targeted chemotherapy of oncological diseases based on condensed benzimidazole derivatives with a nodal nitrogen atom.'

## References

1. **Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N.** Design of dual action antibiotics as an approach to search for new promising drugs. *Russ. Chem. Rev.*, 2015, 84(1), 61-97. DOI: doi.org/10.1070/RCR4448.
2. **Tangadanchu V.K.R., Sui Y.F., Zhou C.H.** Isatin-derived azoles as new potential antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2021, 41, 128030. DOI: doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128030.
3. **Malasala S., Ahmad M.N., Akunuri R., Shukla M., Kaul G., Dasgupta A., Madhavi Y.V., Chopra S., Nanduri S.** Synthesis and evaluation of new quinazoline-benzimidazole hybrids as potent anti-microbial agents against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 212, 112996. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112996>.
4. **Karaca Gençer H., Acar Çevik U., Levent S., Sağlık B., Korkut B.N., Özkay Y., Ilgın S., Öztürk Y.** New benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: synthesis, anticandidal activity and cytotoxicity evaluation. *Molecules*, 2017, 22(4), 507. doi: 10.3390/molecules22040507.
5. **Aitha S., Thumma V., Ambala S., Matta R., Panga S., Pochampally J.** Bis 1, 2, 3- triazoles linked deoxybenzoin hybrids as antimicrobial agents: synthesis, in vitro and in silico screening. *ChemistrySelect.*, 2023, 8(13), e202300405. doi: 10.1002/slct.202300405.
6. **Aleksandrova Y.R., Nikolaeva N.S., Shagina I.A., Smirnova K.D., Zubishina A.A., Khlopotinin A.I., Fakhruddinov A.N., Khokhlov A.L., Begunov R.S., Neganova M.E.** N-Aryl Benzimidazole and Benzotriazole Derivatives and Their Hybrids as Cytotoxic Agents: Design, Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies. *Molecules*, 2024, 29(22), 5360. <https://doi.org/10.3390/molecules29225360>
7. **Begunov R.S., Egorov D.O., Chetvertakova A.V., Savina L.I., Zubishina A.A.** Antibacterial Activity of the Halogen- and Nitro Derivatives of Benzimidazole Against *Bacillus Subtilis*. *Antibiot. Khimioter.*, 2023, 68(3-4), 19-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24>
8. **Sachs G., Shin J. M., Howden C.W.** Review Article: The Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 2–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>
9. **Gaba M., Singh S., Mohan C.** Benzimidazole: An Emerging Scaffold for Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 76, 494–505. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.030>
10. **Michel M.C., Foster C., Brunner H.R., Liu L.** A Systematic Comparison of the Properties of Clinically Used Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists. *Pharmacol. Rev.*, 2013, 65(2), 809–848. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007278>
11. **Khamitova A.E., Berillo D.A.** Overview of Piperidine and Morpholine Derivatives as Promising Sources of Biologically Active Compounds (Review). *Drug development & registration*, 2023, 12(2), 44-54. (In Russian) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-44-54>
12. **Kourounakis A.P., Xanthopoulos D., Tzara A.** Morpholine as a privileged structure: a review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Med. Res. Rev.*, 2020, 40(2), 709–752. DOI:10.1002/med.21634
13. **Arshad F., Khan M.F., Akhtar W., Alam M.M., Nainwal L.M., Kaushik S. K., Akhter M., Parvez S., Hasan S.M., Shaquiquzzaman M.** Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 167, 324–356. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.015
14. **Han C., Wirianto M., Kim E., Burish M.J., Yoo S. H., Chen Z.** Clock-modulating activities of the anti-arrhythmic drug moricizine. *Clocks & sleep*, 2021, 3(3), 351–365. <https://doi.org/10.3390/clocksleep3030022>
15. **Aziz M.N., Panda S.S., Shalaby E.M., Fawzy N.G., Girgis A.S.** Facile synthetic approach towards vasorelaxant active 4-hydroxyquinazoline-4-carboxamides. *RSC Advances*, 2019, 9(49), 28534–28540. DOI: 10.1039/C9RA04321G.



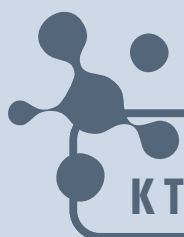


16. **Pourshojaei Y., Abiri A., Eskandari K., Haghhighijoo Z., Edraki N., Asadipour A.** Phenoxyethyl piperidine/morpholine Derivatives as pAS and cAS inhibitors of cholinesterases: insights for future Drug Design. *Scientific reports*, 2019, 9(1), 1–19. DOI:10.1038/s41598-019-56463-2.
17. **Begunov R.S., Savina L.I., Astafieva D.A.** Intramolecular amination of ortho-nitro-tert-anilines as a method for the synthesis of condensed benzimidazole derivatives with a nodal nitrogen atom. *From Chemistry Towards Technology Step-by-Step*, 2025, 6(1), 88-98. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5879/view> (accessed 16.10.2025).
18. **Li Xin, Zeng Changgen, Dong Huaide, He Feng.** Patent CN 116891484, 2023
19. **Dubois L., Evanno Y., Even L., Gille C., Malanda A., Machnik D., Rakotoarisoa N.** Patent US 8288376, 2012.
20. **Huo X., Hou D., Wang H., He B., Fang J., Meng Y., Liu L., Wei Z., Wang Z., Liu F.W.** Design, synthesis, *in vitro* and *in vivo* anti-respiratory syncytial virus (RSV) activity of novel oxizine fused benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 224, 113684. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113684.
21. **Romero F.A., Kirschberg T.A., Halcomb R., XU Yingzi** Patent US 10889571, 2021
22. **Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova V.O., Fakhruddinov A.N., Shashkov A.S., Fedyanin I.V.** Reaction of substituted pyrido[1,2-a]benzimidazoles with electrophilic agents. *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56(42), 5701-5704. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.014

Received 14.11.2025

Approved 15.12.2025

Accepted 21.12.2025



**ОТ ХИМИИ  
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ  
ЗА  
ШАГОМ**

**ТОМ 6, ВЫПУСК 4, 2025**