На правах рукописи

Паньшина Светлана Юрьевна

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И МОДИФИКАЦИИ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ В УСЛОВИЯХ «ЗЕЛЕНОЙ ХИМИИ» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 1–ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Томск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» и в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Научный руководитель: **Абдигали Абдиманапович Бакибаев** - д. х. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский Государственный университет»

Официальные оппоненты: **Ильясов Сергей Гаврилович** - д. х. н., заведующий лабораторией синтеза высокоэнергетических соединений ФГБУН «Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук» (ИПХЭТ СО РАН)

Потапов Андрей Сергеевич - д. х. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории металл-органических координационных полимеров**,** ФГБУН «Институт неорганической химии им. А.В. Николаева» Сибирского отделения Российской академии наук

Защита диссертации состоится «14» января 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-ой корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С текстом диссертации можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634034, г. Томск, ул. Белинского, 53а и на сайте: dis.tpu.ru

Автореферат разослан «8» ноября 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета ДС.ТПУ.09 — Белянин Максим Львович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

На основе гликольурилов в промышленных масштабах выпускают вещества, которые нашли применение в качестве дезинфицирующих компонентов, лекарственных препаратов, стабилизаторов в синтезе полимеров, взрывчатых веществ и их компонентов, и т. д. В последние десятилетия развивается новое направление в химии гликольурилов – создание макроциклических соединений с уникальными контролируемыми свойствами на основе гликольурила и его производных (кукурбит[n]урилы, бамбус[n]урилы, тиара[n]урилы, «молекулярные зажимы») и формирование супрамолекулярных систем с их участием. Супрамолекулярные соединения, полученные на основе гликольурилов, предложены в качестве материалов со свойствами «молекулярного узнавания», вспомогательных веществ – пролонгаторов для лекарственных препаратов, компонентов полупроводниковых композиций и молекулярных сенсоров для анализа амфифильных соединений.

Анализ литературных данных по химии гликольурилов и супрамолекулярных систем на их основе показал, что большинству известных методов их синтеза присущи недостатки: высокая продолжительность реакции, необходимость использования сильных минеральных и органических кислот или применение сложных каталитических систем в органических растворителях.

Сравнительно недавно в ряде работ установлено, что 1-оксиэтилидендифосфоновая кислота (ОЭДФ) является удобным «зеленым» катализатором в трехкомпонентных реакциях гетероциклизации с использованием карбонильных соединений с активной метиленовой группой, мочевины и альдегидов. Однако на данный момент неизвестны примеры использования ОЭДФ в качестве катализатора в реакциях 1,2-дикарбонильных соединений с мочевинами, что обусловливает **актуальность темы** данной работы.

Целью работы является разработка новых эффективных методов получения гликольурилов и изучение их превращений без использования органических растворителей с применением ОЭДФ в качестве катализатора.

Для достижения поставленной цели были определены следующие ***задачи:***

1. Разработать метод получения гликольурилов по реакции 1,2-дикарбонильных соединений с мочевинами с использованием катализатора ОЭДФ в воде.
2. Изучить вероятные пути образования гликольурилов в присутствии ОЭДФ в воде, в том числе путем идентификации побочных и промежуточных продуктов реакций.
3. Исследовать вероятные пути синтеза и превращения бициклических бисмочевин на примере, тетраацетилгликольурила, нитрозогликольурила и тетрагидроксиметилгликольурила под действием ОЭДФ в воде.
4. Определить возможность применения ОЭДФ в синтезе кукурбит[n]урилов.

Научная новизна:

Впервые разработан высокоэффективный и экологичный метод синтеза гликольурилов в воде с применением ОЭДФ в качестве «зеленого» катализатора. В ходе изучения процесса образования гликольурилов идентифицированы промежуточные и побочные продукты, на основании чего предложены вероятные маршруты реакций образования гликольурилов.

Впервые изучено влияние фосфорсодержащих катализаторов на ход процесса N-ацетилирования гликольурила уксусным ангидридом. В результате анализа продуктов данной реакции высказано предположение о том, что, с одной стороны, ОЭДФ выступает как катализатор, а с другой стороны – ведет себя как гидролизующий агент. Предложена последовательность химических превращений протекания этих реакций, объясняющая двоякую роль ОЭДФ.

Впервые показано, что использование ОЭДФ в реакциях N-нитрозирования некоторых гликольурилов обеспечивает существенно лучшие результаты, чем N-нитрозирование в присутствии минеральных кислот.

Установлено, что тетрагидроксиметилгликольурил подвергается дегидроксиметилированию, что позволило впервые использовать его в качестве мягкого и селективного метиленирующего реагента для синтеза ряда ароматических аминалей.

Найдено, что реакция тетрагидроксиметилгликольурила со спиртами под действием ОЭДФ приводит к образованию алкоксилированных димерных и тримерных продуктов – синтетических предшественников макромолекулярных и супрамолекулярных систем.

Обнаружено, что реакция гликольурила с параформальдегидом в присутствии ОЭДФ может выступать в качестве конкурентноспособного метода синтеза кукурбит[6]урила.

Практическая значимость.

Разработан общий метод синтеза гликольурилов взаимодействием 1,2-дикарбонильных соединений с мочевинами в присутствии ОЭДФ.

Разработан способ получения психотропного препарата «Мебикар» (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона) взаимодействием 1,3-диметилмочевины с глиоксалем в присутствии ОЭДФ.

Разработан способ получения тетраацетилгликольурила взаимодействием гликольурила с уксусным ангидридом в присутствии фосфорсодержащих катализаторов.

Разработан метод синтеза ряда некоторых N-нитрозопроизводных гликольурилов с использованием ОЭДФ в мягких условиях.

Разработан способ получения кукурбит[6]урила взаимодействием гликольурила с параформальдегидом с использованием ОЭДФ в мягких условиях.

Значительная часть результатов диссертационной работы использована при издании учебных пособий «Синтез биологически активных веществ и лекарственных соединений и «Задачник по ИК- и ЯМР-спектроскопии лекарственных препаратов и биологически активных соединений» для специальных курсов подготовки магистров «Автономной магистерской программы Трансляционные хи-

мические и биомедицинские технологии» в Томском государственном университете.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод получения гликольурилов и гидантоинов реакцией мочевин и 1,2-дикарбонильных соединений в присутствии ОЭДФ в воде.

2. Новый метод синтеза «Мебикара» (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона) с использованием ОЭДФ в качестве «зеленого» катализатора.

3. Метод синтеза тетраацетилгликольурила и N-нитрозопроизводных гликольурилов с использованием ОЭДФ в мягких условиях.

4. Результаты дегидроксиметиленирования тетрагидроксиметилгликольурила и его использование в реакции метиленирования ариламинов.

5. Метод синтеза кукурбит[6]урила в присутствии ОЭДФ.

Достоверность результатов работы обеспечена тщательным анализом литературных сведений по теме исследования и в смежных областях знания, также использованы современные базы данных в области органической химии – SciFinder и Reaxys. Для экспериментальных работ использованы современные физико-химические методы анализа: ИК спектроскопия, ЯМР спектрометрия с применением методов COZY, HSQC, HMBC; ВЭЖХ и масс-спектрометрия. Для интенсификации препаративных методов исследования реакций применялся реактор параллельного синтеза Atlas Orbit.

Личный вклад автора заключался в поиске литературы, анализе ранее опубликованных сведений, а также в организации работ, разработке плана экспериментов. Автором осуществлялось проведение органического синтеза, оптимизация условий проводимых процессов, анализ и обработка полученных результатов. Каждый раздел исследовательской работы выполнен автором самостоятельно, равно как анализ литературы, обработка результатов и оформление их в виде научных публикаций. Часть экспериментов в рамках исследовательской работы выполнены и опубликованы в виде совместных статей.

Апробация работы. По итогам выполненной работы были представлены доклады на Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017); на XIX (Томск, 2018), XX (Томск, 2019) и XXI (Томск, 2020) Международных научно-практических конференциях имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке»; на XVI (Томск, 2019) и XVII (Томск, 2020) Международных конференциях студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук»; на VII Международной научно-практической конференции «Global science and innovations 2019: Central Asia» Серия «Химические науки» (Нур-Султан, 2019) и на Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ–2020».

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 24 работы: 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 7 статей в иностранных периодических изданиях, 12 из которых входят в базы цитирования Web of Science и Scopus, 1 статья в журнале, входящем в список РИНЦ, 8 статей опубликованы в

сборниках трудов конференций различного уровня, 1 монография и 2 учебных пособия.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 117 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению химических свойств гликольурилов. Результаты собственных исследований представлены и обсуждены во второй главе. Также работа содержит экспериментальную часть, выводы и библиографический список; в ней содержатся 58 схем, 15 рисунков, 16 таблиц. Список литературы содержит 157 наименований.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении кратко обозначены: актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе описаны основные физико-химические и спектральные характеристики гликольурила как родоначальника бициклических бисмочевин. Приводятся общие методы синтеза и химические свойства гликольурилов, где подробно рассмотрены способы их модификации путем N-галогенирования, N-ацилирования, получения фосфор-, нитро- и нитрозопроизводных, N-алкилирования, реакции Манниха, тионизации, гидролиза, восстановления карбонильной группы и О-алкилирования. Отдельно приведены методы получения макроциклических соединений на основе гликольурила.

Во второй главе показаны результаты исследований по разработке методов получения гликольурилов и гидантоинов реакцией мочевин и 1,2-дикарбонильных соединений в присутствии ОЭДФ в воде. В ходе изучения процесса образования гликольурилов с использованием катализатора ОЭДФ идентифицированы промежуточные и побочные продукты, на основании чего предложены вероятные маршруты реакций образования гликольурилов. Приводятся данные по исследованию путей синтеза и превращения тетраацетилгликольурила, нитрозогликольурилов, тетрагидроксиметилгликольурила и кукурбит[6]урила под действием ОЭДФ в воде.

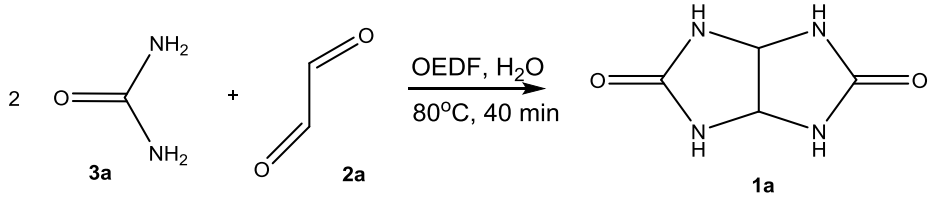
В третьей главе приводятся методики синтеза полученных соединений, подробно описаны спектральные характеристики исследуемых веществ, и приводятся методы и характеристики оборудования, использованные для синтеза и идентификации полученных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез гликольурила и его производных с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты в условиях «зеленой химии»

В данной работе впервые осуществлена реакция конденсации мочевины **3a** с глиоксалем **2a** в воде для получения гликольурила **1a** как родоначальника бициклических бисмочевин в присутствии 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты **(**ОЭДФ) в качестве «зеленого» катализатора (Схема 1).

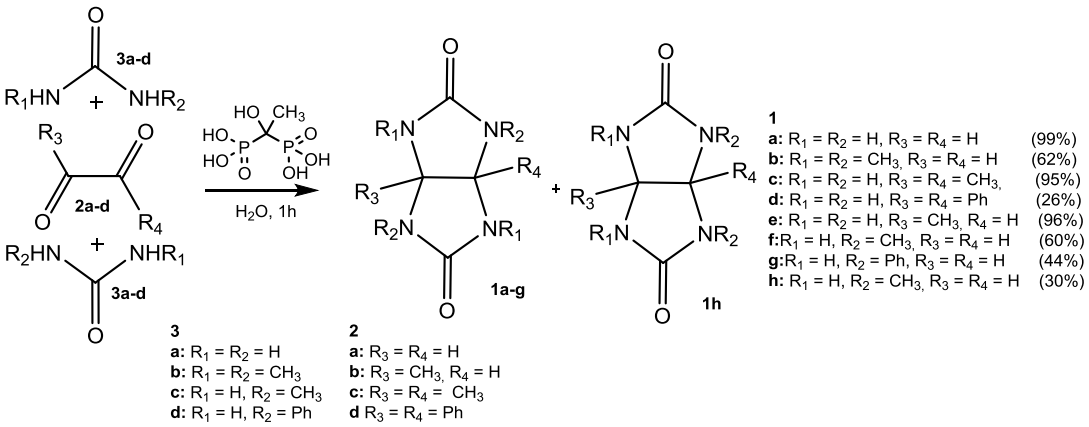
Схема 1



В ходе проведенных исследований установлено, что синтез гликольурила **1a** с использованием ОЭДФ в качестве катализатора (Схема 1) протекает в течение 40 минут при соотношении мочевина **3a** : ОЭДФ – 1 : 1 с практически количественным выходом целевого продукта **1a**.

С целью выяснения препаративных возможностей найденной реакции бициклизации глиоксаля **2a** с мочевиной **3a** (Схема 1) мы распространили изученные условия в синтезе ряда производных гликольурилов **1b-h** с использованием различных мочевин **3a-d** и дикарбонильных соединений **2a-d** (Схема 2) в присутствии ОЭДФ.

Схема 2

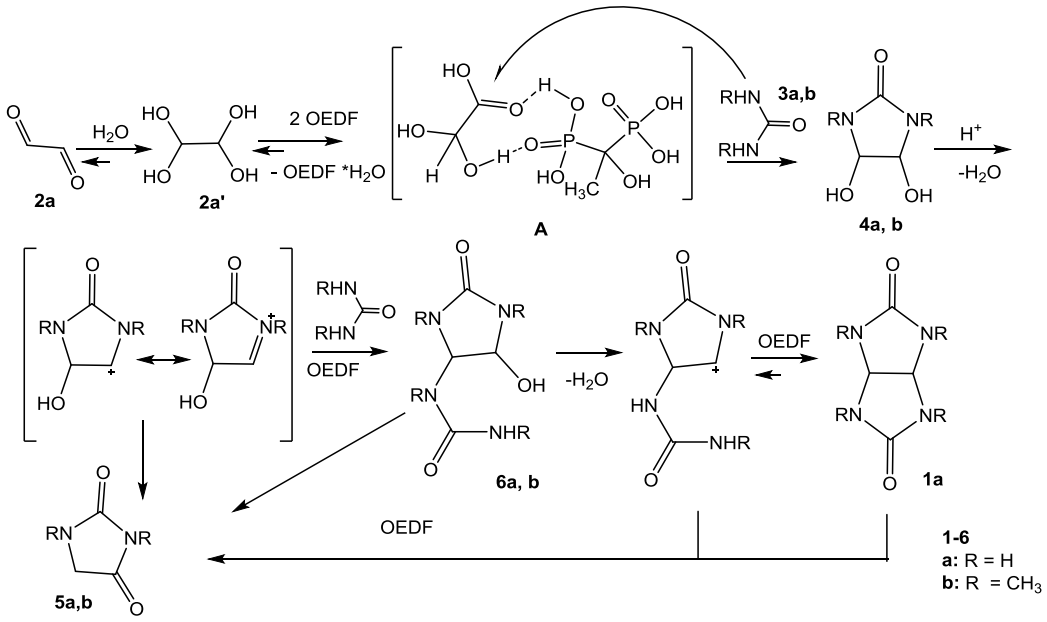


Установлено, что в реакции 1-метилмочевины **3c** с глиоксалем **2a** образуются *анти*- и *син*-изомеры – диметилгликольурилы **1f, 1h** в соотношении 2 : 1 соответственно, тогда как реакция 1,3-диметилмочевины **3b** с глиоксалем **2a** завершается образованием тетраметилгликольурила (ТМГУ) с выходом 62%.

Относительно низкие выходы гликольурилов **1d, 1g** (Схема 2) могут объясняться стерическим влиянием объемных заместителей исходных субстратов **3d, 2d** на ход реакций циклизации. Дополнительным ограничивающим фактором для эффективного осуществления синтеза целевых продуктов **1d, 1g** является низкая растворимость исходных реагентов **3d, 2d** в воде, но при увеличении продолжительности реакции выходы **1d, 1g** возрастают до 50%.

Для изучения особенностей каталитического действия ОЭДФ в синтезе гликольурила **1a** и ТМГУ **1b** мы провели реакции с поэтапным добавлением реагентов, а ход процесса контролировали методами ЯМР (Схема 3).

Схема 3



Установлено, что при добавлении ОЭДФ к глиоксалю **2a** в спектрах ^{1}H и ^{13}C ЯМР анализируемого раствора моментально появляются не характерные исходным веществам пики: химический сдвиг δ 4.48 м.д. в спектре ^{1}H и δ 176.6 и δ 165.6 м.д. в спектре ^{13}C, которые затем исчезают в ходе реакции. Для объяснения наблюдаемых изменений предполагается, что начальная стадия включает процесс исчерпывающей гидратации глиоксаля **2a** в воде с образованием бисгемдиольной структуры **2a'**. Затем, ОЭДФ из-за склонности последней к образованию гидратов, связывает одну молекулу воды с формированием предполагаемого комплекса **A** (Схема 3). Мы полагаем, что химический сдвиг при δ 4.48 м.д. в спектре ЯМР ^{1}H может соответствовать протону C<u>H</u>$(OH)_2$ бисгемдиольного фрагмента комплекса **A**, а два сигнала δ 176.6 м.д. и δ 165.6 в спектре ^{13}C соответствуют карбонильной C=O группе комплекса **A**. Парность химических сдвигов в спектре ^{13}C ЯМР может объясняться таутомерными равновесиями в комплексе **A,** либо двойным комплексообразованием с ОЭДФ.

Далее мы установили, что в спектрах ЯМР ^{1}H при добавлении эквимолярного количества мочевин **3a, b** в полученную смесь, пик при δ 4.48 м.д. уменьшается, а химические сдвиги, относящиеся к 4,5-дигидроксимидазолидин-2-онам **4a** (δ 4.71 м.д.) и **4b** (δ 4.86 м.д. и δ 2.65 м.д.), – увеличиваются (Схема 3).

Когда химические сдвиги 4,5-дигидроксимидазолидин-2-онов **4a, b** достигают наибольшей интенсивности, в реакционную ампулу вносили второй эквивалент соответствующей мочевины **3a,b** (Схема 3). Было установлено, что образование гликольурила **1a** и ТМГУ **1b** при комнатной температуре не происходит, но при нагревании реакционной ампулы до 60–80^{o}C химические сдвиги веществ **1a, b** регистрируются в спектрах ЯМР. Об окончании реакций свидетельствует исчезновение пиков, соответствующих протонам 4,5-дигидроксимидазолидин-2-онов **4a, b.**

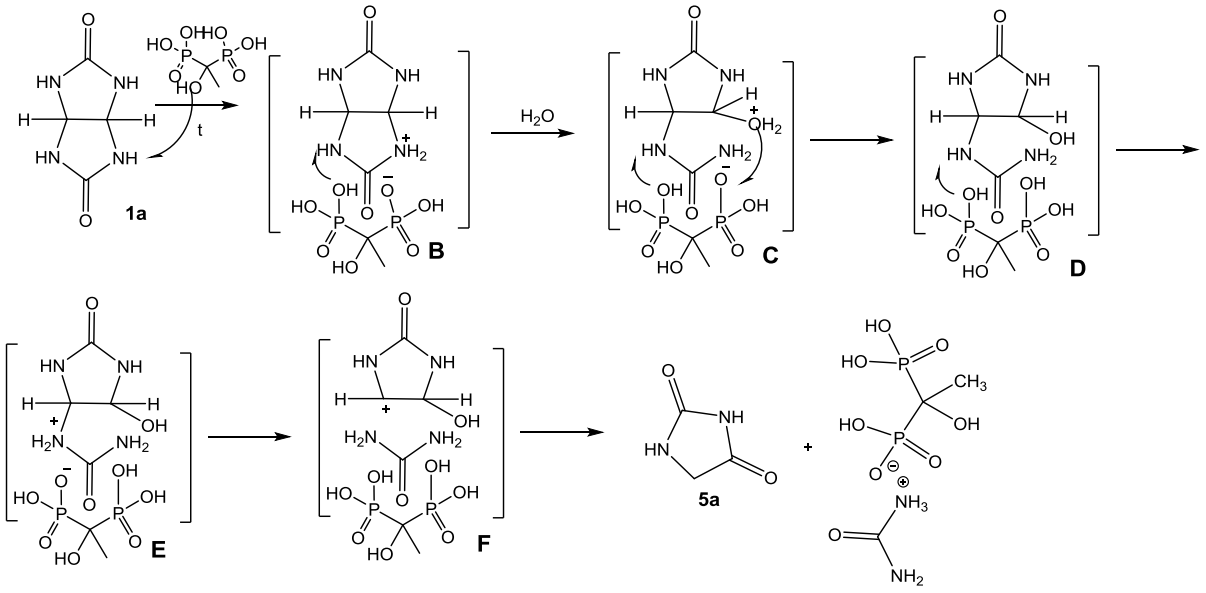
Полученные экспериментальные данные говорят в пользу того, что реакция получения гликольурилов **1a, b** носит ступенчатый характер.

Отдельно был проведен модельный эксперимент методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР, который позволил сравнить влияние органической кислоты (AcOH-d_4) и фосфорорганической кислоты (ОЭДФ) на химические сдвиги компонентов реакции **3b**, **4b**, **1b** в синтезе ТМГУ **1b** в D_2O. В данном эксперименте установлено, что ОЭДФ, в первую очередь, стремится к комплексообразованию с компонентами смеси, а органическая кислота AcOH-d_4 – к протонированию реакционных центров.

При продолжительном нагревании реакционной массы синтеза гликольурила **1a** в присутствии ОЭДФ (более 2 часов) выход продукта **1a** снижается. В данном случае, при анализе маточного раствора методами ЯМР ^{13}C и ^{1}H установлено, что вместе с ОЭДФ в фильтрате присутствует гидантоин **5a.** Образование гидантоина **5a**, вероятно, связано с протеканием конкурентной реакции или перегруппировкой гликольурила **1a**.

Для выяснения путей образования гидантоина **5a** в реакционной смеси (Схема 3) кипятили хроматографическичистый гликольурил **1a** с ОЭДФ в течение 1 часа при различных соотношениях. Так, согласно интегральной интенсивности в спектрах ЯМР ^{1}H определено, что гликольурил **1a** претерпевает частичную перегруппировку в гидантоин **5a** с элиминированием мочевины **3a**. Данное обстоятельство вероятно связано с более термодинамически выгодным солеобразованием мочевины **3a** и ОЭДФ, возможные пути которого показаны на Схеме 4.

Схема 4

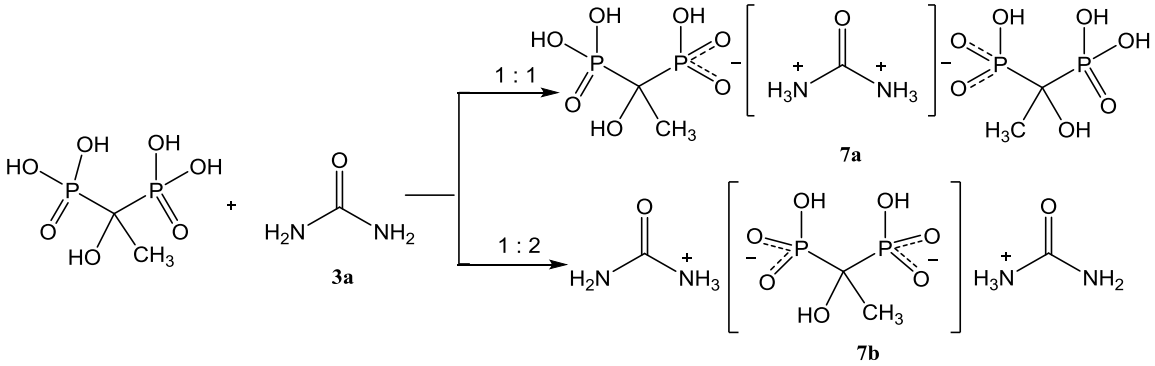


Так, вероятно, ОЭДФ в первую очередь вступает во взаимодействие с аминогруппами гликольурила **1a**, образуя промежуточный аддукт типа **B**, тем самым вызывая разрыв связи N-C с раскрытием бициклического фрагмента и формированием промежуточного комплекса **C**. В реакциях ОЭДФ с d-элементами в формировании комплексного соединения участвуют две фосфорильные ОН-группы. Вторая ОН-группа, вероятно, действует на соседнюю NH-группу неустойчивого комплекса **D** и элиминирует мочевинный фрагмент, который участвует в непосредственном солеобразовании с молекулой ОЭДФ. На заключительной стадии

имидазолидиноновый аддукт **F** претерпевает перегруппировку в гидантоин **5a** (Схема 4).

Для доказательства подобного солеобразования (Схема 4) мы отдельно провели изучение взаимодействия мочевины **3a** с ОЭДФ в различных соотношениях (1:1, 1:2) в воде, в ходе чего показали, что продуктами реакций являются соли **7a, b** (Схема 5). Полученные соединения охарактеризованы методами ИК-, ЯМР- и атомно-эмиссионной спектроскопии. В ИК спектрах полученных соединений **7a, b** имеются характеристические полосы поглощения в областях: 2020–3030 $см^{-1}$ (NH_3^+), 1695 (C=O) и 3345, 3420 (NH_2), что в первую очередь свидетельствует, о солеобразном характере полученных соединений.

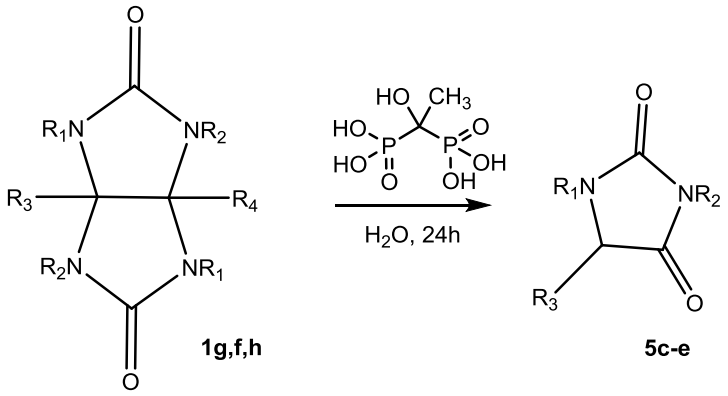
Схема 5



Так, при эквимолярных соотношениях реагентов образуются соединения типа **7a** (Схема 5), в которых на молекулу мочевины **3a** приходится 2 молекулы ОЭДФ. Увеличение количества мочевины **3a** до 2-х молей на 1 моль ОЭДФ дает соединение типа **7b** (Схема 5), а увеличение мочевины **3a** до 3-х молей не вызывает симбатного повышения содержания компонента **3a** в конечном продукте.

Для гликольурилов **1b-h** проводили эксперимент для определения вероятности перегруппировки веществ **1b-h** в соответствующие гидантоины при нагревании с ОЭДФ. Установлено, что при наличии заместителей в гликольурильном каркасе данная реакция затрудняется, и получить соответствующие гидантоины **5c-e** в следовых количествах удалось лишь в случае длительного нагревания гликольурилов **1g, f, h** с ОЭДФ (Схема 6).

Схема 6



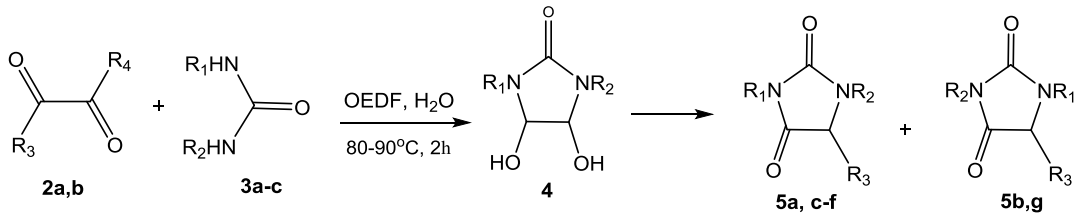
1
g: $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$
f: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = R_4 = H$
p: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = R_4 = H$

5
c: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = H$
d: $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = H$
e: $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$

Было определено, в соответствии с данными метода ЯМР, что при кипячении ТМГУ **1b** с ОЭДФ в соотношении 1:1 в течение недели никакого взаимодействия реагентов не происходит. Таким образом, подтверждается ранее установленный факт, что **1b** обладает высокой стабильностью и химической инертностью.

Поскольку в ходе вышеприведенных исследований в ряде случаев наблюдалось образование гидантоинов **5a, c-e**, мы предприняли попытку прямого синтеза веществ **5a-g** с использованием ОЭДФ в качестве катализатора (Схема 7).

Схема 7



2
a: $R_3 = R_4 = H$
b: $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$

3
a: $R_1 = R_2 = H$
b: $R_1 = R_2 = CH_3$
c: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$

5
a: $R_1 = R_2 = R_3 = H$ (50%)
b: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = H$ (25%)
c: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = H$ (55%)
d: $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$ (60%)
e: $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = H$ (40%)
f: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = CH_3$ (50%)
g: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = CH_3$ (20%)

Реакции (Схема 7) проводили при температуре 80–90°С в течение 2 часов. Синтезированные гидантоины **5a-g** выделены с выходами 20–60%. Из реакционной смеси частично удалялся растворитель путем лиофилизации «в вакууме» с последующим вымораживанием (**5a, d**) или экстракцией водного остатка раствором этилацетата (**5b, c, e-g**). При повторном экстрагировании выходы **5b, c, e-g** увеличивались на 10%. В случае использования 1-метилмочевины **3c** мы получили смесь двух изомеров **5b** и **5c** (или **5f** и **5g**) в мольном соотношении 2 : 1, согласно интегральным интенсивностям в спектрах ЯМР ^{1}H (Схема 7).

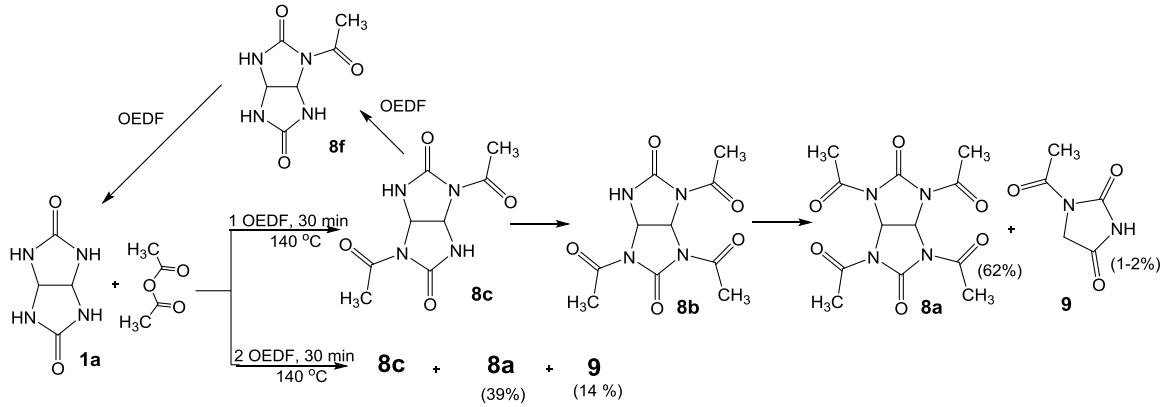
Отдельно следует отметить, что, по результатам анализа методом ЯМР ^{1}H, ^{31}P и ^{13}C, во всех проведенных экспериментах ОЭДФ в растворе остается неизменной и после регенерации может использоваться повторно. Это обстоятельство позволило нам использовать ОЭДФ в нескольких реакционных циклах.

2 Синтез тетраацетилгликольурила с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты в качестве катализатора

В химии азотсодержащих гетероциклических соединений особый интерес вызывает 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион (тетраацетилгликольурил (ТАГУ)) **8a**, благодаря его ацетилирующим свойствам и применению в промышленности в качестве активатора перекисных соединений для отбеливания.

Впервые было установлено, что использование эквимолярных количеств ОЭДФ по отношению к гликольурилу **1a** способствует образованию ТАГУ **8a** при кипячении вещества **1a** с уксусным ангидридом с выходом 62% (Схема 8).

Схема 8



Однако в этом случае ТАГУ **8a** не является единственным продуктом реакции, так как в реакционной смеси присутсвуют диацетилгликольурил **8c** и ацетилгидантоин **9** (Схема 8). Образование соединения **9**, очевидно, связано с протеканием конкурентной перегруппировки гликольурила **1a** в гидантоин **5a** с последующим ацетилированием.

Увеличение количества ОЭДФ до 2-х эквивалентов приводит к снижению выхода ТАГУ **8a** (39%) и повышению количества диацетилгликольурила **9c**, что может объясняться протеканием обратной реакции бисдезацетилирования целевого продукта **8a**. Уменьшение количества ОЭДФ до 0,5 эквивалентов привело лишь к 65% выходу диацетилгликольурила **8c**.

В сравнение с ОЭДФ, были изучены препаративные возможности фосфористой, фосфорной кислот и диэтилфосфита в качестве катализаторов ацетилирования в синтезе тетраацетилгликольурила **8a**. Установлено, что кипячение гликольурила **1a** с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот в соотношении 1 : 4 достаточно быстро (20–30 мин) завершается образованием ТАГУ **8a** с высокими выходами (95–98%). Использование фосфорной кислоты в 4-х эквивалентах относительно гликольурила **1a** приводит к синтезу целевого продукта **8a** с почти количественным выходом (98%). Кроме того, при использовании фосфористой и фосфорной кислот в качестве катализатора синтеза ТАГУ **8a** дезацетилирования продукта **8a** не происходит.

Попытка использования диэтилфосфита в реакции гликольурила **1a** с уксусным ангидридом не увенчалась успехом.

В ходе проведения отдельного эксперимента в присутствии ОЭДФ нами были выделены продукты **8b-f** ступенчатого дезацетилирования ТАГУ **8a**, идентифицированные методом ЯМР.

При кипячении ТАГУ **8a** в присутствии ОЭДФ исходный субстрат подвергался исчерпывающему бисдезацетилированию с выделением диацетилгликольурила **8c** (Схема 8). При кипячении последнего с ОЭДФ в соотношении 1 : 1 был выделен моноацетилгликольурил **8f** в виде основного продукта, и гидантоин **5a** в

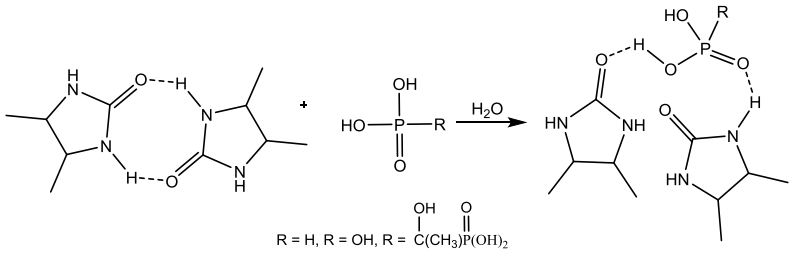
качестве минорной примеси, который вероятно образовался конверсией гликольурила **1a** – финишного продукта дезацетилирования.

Для объяснения результатов реакции дезацетилирования под действием ОЭДФ предложены возможные пути данного процесса.

Судя по полученным результатам, нами установлено, что ОЭДФ проявляет свойства, как катализатора, так и гидролизующего реагента в условиях синтеза ТАГУ **8a**. Так, можно предположить, что на первой стадии молекула ОЭДФ диссоциирует как обычная кислота, и далее образующийся анион ОЭДФ способствует процессу дезацетилирования. Вместе с тем, нужно отметить, что ОЭДФ способствует селективной ступенчатой реакции дезацетилирования, так как известно, что моноацетилгликольурил **8f** достаточно трудно выделить в ощутимых количествах.

Резюмируя полученные результаты, можно прийти к заключению, что положительный эффект фосфорных кислот в синтезе ТАГУ **8a**, связан не только с их каталитическим действием на ход реакции. Вероятно, факт эффективности фосфорных кислот в синтезе тетраацетилгликольурила **8a** определяется более эффективной деструкцией кристаллической упаковки гликольурила **1a** (Схема 9) по сравнению с другими кислотами, обеспечивая тем самым лучшее растворение **1a** и заметное ускорение процесса синтеза целевого продукта **8a**.

Схема 9



Таким образом, нами разработан технологичный способ получения тетраацетилгликольурила **8a** с высокими выходами, основанный на взаимодействии гликольурила **1a** с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот. Показаны особенности влияния ОЭДФ на процессы N-ацетилирования – дезацетилирования N-ацетилгликольурилов.

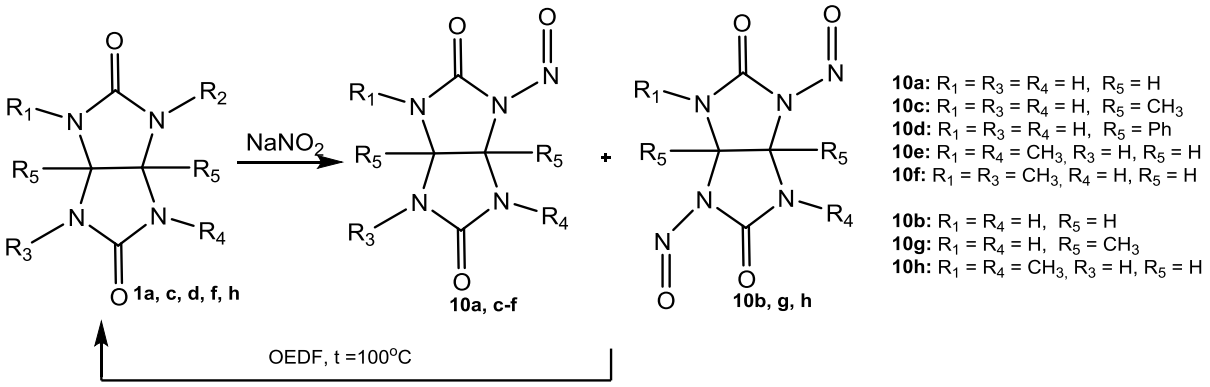
3 Нитрозирование гликольурилов с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты в качестве катализатора

Ряд известных N-нитрозированных гликольурилов ограничивается лишь моно- **10a** и ди- **10b** нитрозопроизводными (Схема 10), благодаря их вспенивающим свойствам в производстве термопластичных полимеров.

Основной способ получения N-нитрозопроизводных гликольурилов **10a, b** заключается во взаимодействии субстрата **1a** с нитритом натрия в водном растворе с концентрированной минеральной кислотой и при пониженной температуре. Перечисленные условия N-нитрозирования характеризуются высокой коррозионной активностью.

Кислота ОЭДФ известна своими антикоррозийными свойствами и использованием в качестве ингибитора солеотложений в водооборотных системах охлаждения промышленных предприятий и тепловых электростанций. В связи с вышесказанным, целью данной работы было изучение потенциала применения ОЭДФ в качестве катализатора в синтезе ряда N-нитрозопроизводных гликольурилов (Схема 10).

Схема 10



N-Нитрозирование гликольурила **1a** проводили с использованием ОЭДФ в двукратном избытке относительно субстрата **1a** вместо минеральной кислоты. По результатам данных ЯМР выделенных веществ обнаружено, что в этих условиях образуется смесь продуктов N-нитрозирования **10a, b**: N-динитрозогликольурил **10b** (50%) и N-мононитрозогликольурил **10a** (43%) в соотношении 1 : 1 в соответствии с интегральной интенсивностью в спектре ЯМР (Схема 10).

Для расширения круга N-нитрозированных производных гликольурила **1a** нами осуществлено N-нитрозирование ряда гликольурилов **1c, d, f, h** в присутствии ОЭДФ в качестве кислотного катализатора (Схема 10).

При N-нитрозировании 2,6-диметилгликольурила **1f** были выделены моно- **10e** (60%) и динитрозо- (31%) **10h** продукты светло-желтого цвета. При действии нитрита натрия в присутствии ОЭДФ на 2,8-диметилгликольурил **1h** динитрозопроизводный продукт не был получен, а выход мононитрозо-2,8-диметилгликольурила **10f** составил 69%.

1,5-Диметилгликольурил **1c** из-за развитой сети водородных связей плохо растворим в водной среде. В этом случае для перевода вещества **1c** в раствор необходимо его нагревать до температуры кипения вместе с ОЭДФ в течение получаса, и после растворения резко охлаждать до 0°C. Далее прибавляли нитрит натрия. В результате реакции образуются мононитрозированный **10c** (63%) и динитрозированный **10g** (36%) 1,5-диметилгликольурилы.

1,5-Дифенилгликольурил **1d** не вступает в реакцию N-нитрозирования в водной среде, что, прежде всего, обусловлено его низкой растворимостью в воде, так как вещество **1d** находится на поверхности жидкости из-за его повышенной

липофильности. Для увеличения смачиваемости соединения **1d** в реакционную смесь добавляли одну часть этанола, и этот прием позволил преодолеть данное препятствие и получить N-монозамещенный продукт **10d** с выходом 10%. Следует отметить, что при использовании минеральной кислоты (HCl) нитрозированный дифенилгликольурил **10d** не был получен.

Нами установлено, что при нагревании нитрозогликольурилов **10a-h** с одним эквивалентом ОЭДФ вещества гидролизуются до исходных гликольурилов **1a, b, d, f, h** с разрывом N-N связи (Схема 10).

Таким образом, впервые с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты был получен ряд N-нитрозопроизводных гликольурилов **10a-h** – монозамещенных **10a-f** и дизамещенных **10b, g, h** продуктов с использованием коммерчески легкодоступной кислоты (ОЭДФ) в качестве катализатора. Установлено, что при использовании соотношений субстрата к ОЭДФ 1 : 2 получаются преимущественно N-мононитрозозамещенные гликольурилы **10a-f**. Нитрозогликольурилы **10a**–**h** выделены с выходами 10–70%, а сравнительно низкий выход мононитрозодифенилгликольурила **10d** обусловлен низкой растворимостью исходного субстрата в воде. Процедура синтеза достаточно проста в исполнении, реакция протекает в водной гетерофазной среде без использования агрессивных кислот.

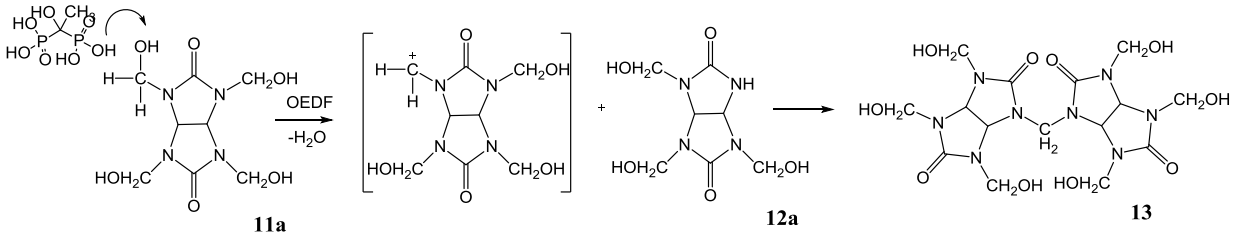
При N-нитрозировании соединений **1a, b, d, f, h** в присутствии кислоты HCl выходы продуктов **10c, e–h** были сравнительно такие же, что и в присутствии ОЭДФ, но N-мононитрозированный дифенилгликольурил **10d** не был получен.

4 Превращения тетрагидроксиметилгликольурила в присутствии 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты

В настоящее время 2,4,6,8-тетрагидроксиметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандион-3,7 (тетрагидроксиметилгликольурил (ТГГУ) **11a**) в органическом синтезе показал себя в качестве незаменимого синтона для создания различных макро- и супрамолекулярных систем. ТГГУ **11a** синтезируют путем конденсации формальдегида с гликольурилом в щелочной среде.

При изучении свойств ТГГУ **11a** в присутствии ОЭДФ, показано, что соединение **11a** склонно к димеризации с образованием продукта **13** (Схема 11), и при увеличении продолжительности реакции дальнейшая олигомеризация не происходит. Данный экспериментальный факт необычен и связан прежде всего с высокой селективностью реакции.

Схема 11

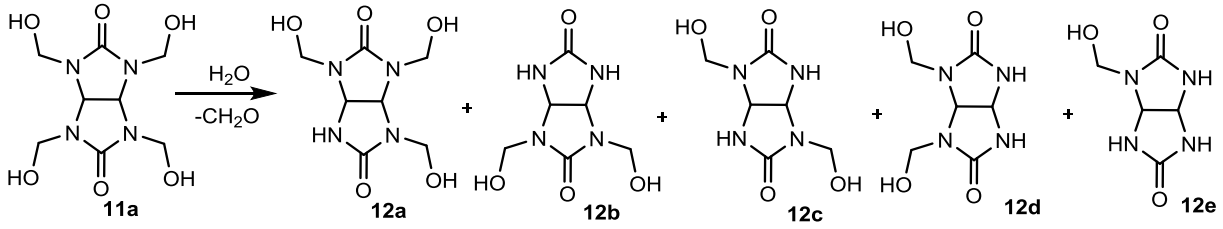


Аналогичный димер **13** был выделен в ходе отдельного эксперимента при нагревании до 60°С водного раствора гликольурила **1a** с избытком формальдегида (pH = 3, 4)**.**

Необходимо отметить, что образование димера **13** в процессе конденсации является свидетельством того, что формирование макромолекул в данном случае затруднено, так как гидроксиметильные концевые группы препятствуют дальнейшему процессу конденсации из-за отсутствия партнера реакции со свободными NH-группами.

Установлено, что ТГГУ **11a** неустойчив и склонен к процессам дегидроксиметилирования, которые ускоряются при нагревании **11a**. Основным продуктом гидролитической деструкции ТГГУ **11a** является тригидроксиметилгликольурил **12a**. Продукты ступенчатого дегидроксиметилирования **12a-e** (Схема 12) тетрагидроксиметилгликольурила **11a** отдельно идентифицированы методами ВЭЖХ и 1D, 2D ЯМР спектрометрии.

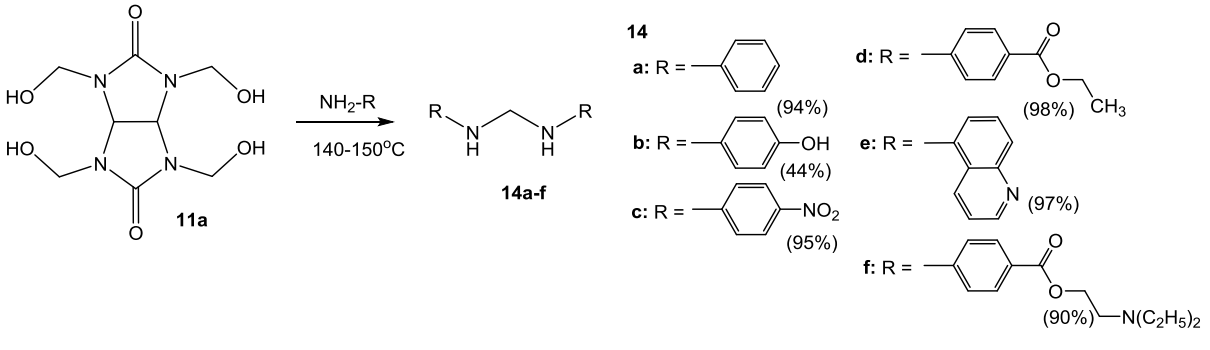
Схема 12



Вероятно, при нагревании в водной среде вещество **11a** трансформируется в тризамещенный гликольурил **12a**, который в условиях пониженных pH (1−2) димеризуется (Схема 11).

Склонность к элиминированию формальдегида тетрагидроксиметилгликольурила **11a** была использована в синтезе ароматических аминалей **14a-f** с выходами 44–98 % (Схема 13).

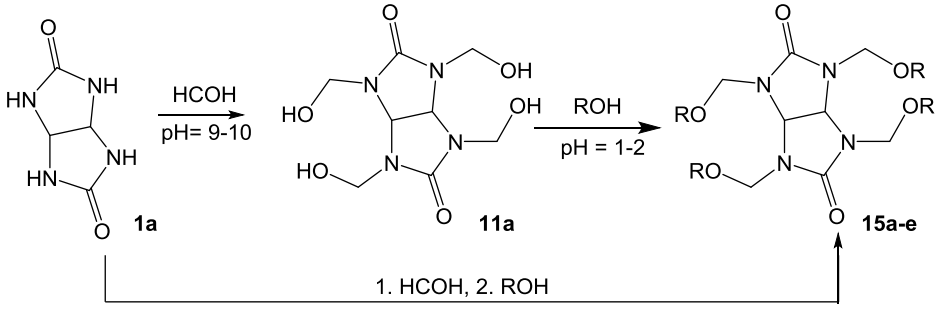
Схема 13



Так, ТГГУ **11a** при нагревании элиминирует формальдегид, который через предварительную стадию взаимодействия с ароматическими аминами и последующей конденсации со следующей молекулой амина, в конечном итоге приводит к образованию ароматических аминалей **14a-f** (Схема 13).

ТГГУ **11a** является полифункциональным спиртом, и на его основе в условиях кислотного катализа (HBr, HCl) получают ряд эфиров – тетраалкоксиметилгликольурилы **15a-e**, которые широко используются в качестве сшивающих агентов при получении полимеров (Схема 14).

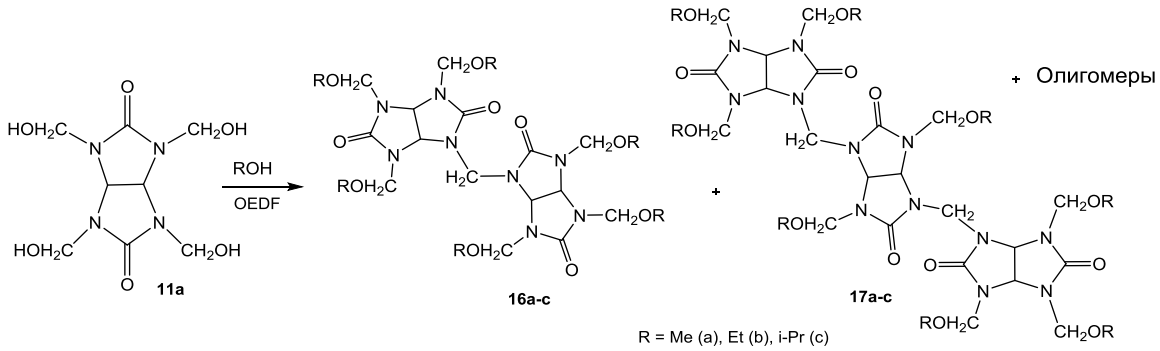
Схема 14



a) R = Me, b) R = Et, c) R = n-Bu, d) R = i-Pr, e) R = t-Bu

При замене минеральных кислот на ОЭДФ в реакциях с использованием гликольурила **1a** в качестве начального субстрата наблюдалась перегруппировка последнего в гидантоин **5a**. А на основе ТГГУ **11a** вместо ожидаемых эфирных продуктов **15a-e** были получены олигомерные соединения **16a-c, 17a-c** – производные метилового, этилового и изопропилового спиртов (Схема 15).

Схема 15



Тетраэтокси- **16b, 17b** и тетраизопропоксипроизводные **16c, 17c** олигомеры практически нерастворимы, и в спектрах ЯМР присутствуют лишь остаточные сигналы заместителей. В ИК спектрах эфирных олигомеров **16a-c**, **17a-c** присутствуют полосы поглощения, характерные эфирам, и отсутствуют полосы, соответствующие незамещенным NH- и OH-группам. Точные структуры веществ **16b, c, 17b, c** не установлены. В ходе реакции тетрагидроксиметилгликольурила **11a** с метиловым спиртом в присутствии ОЭДФ олигомеры выделялись дробным осаждением; более тяжелые компоненты выпадали сразу. Нерастворимые осадки были отброшены на фильтре, и их структура не установлена, а продукты **16a, 17a** были выделены при медленной лиофильзации растворителя, и далее были проанализированы методом ВЭЖХ на индивидуальность и чистоту совместно с эфиром **15a**. Структуры **15a, 16a, 17a** доказаны с привлечением ИК- и ЯМР-спектроскопии. ЯМР спектры олигомеров **16a, 17a** отличаются от ЯМР

спектров тетраметилового эфира **15a** наличием сигналов метиленовой группы, связывающей гликольурильные фагменты.

Образование олигомеров **16a-c**, **17a-c** вероятно протекает через промежуточное дегидроксиметилирование в водной среде исходного субстрата ТГГУ **11a**. Вероятно, эфирные соединения могут выступать в качестве новых синтонов для супрамолекулярных соединений в синтезе кукурбит[n]урилов и бамбус[n]урилов, причем ОЭДФ в данном случае является мягким и селективным катализатором.

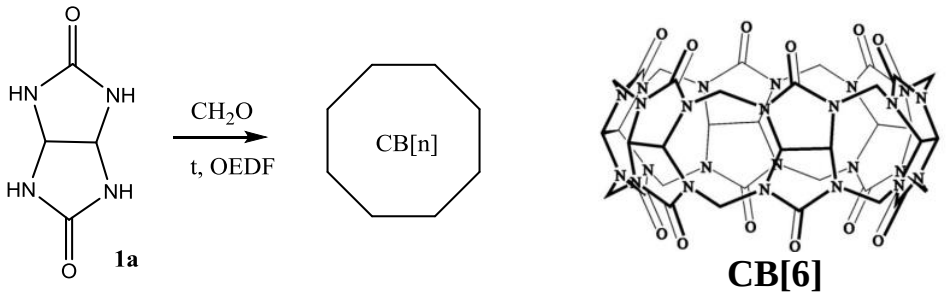
5 Синтез кукурбит[6]урила с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты

Геометрические особенности гликольурила **1a**, по существу, определили возможность синтеза и изучения на их основе макромолекулярных и супрамолекулярных соединений. Одними из главных представителей такого рода соединений являются кукурбит[n]урилы (**CB[n]**). Макроциклы **CB[n]** имеют суженную гидрофобную полость, очерченную двумя идентичными полярными порталами карбонильной каймы (Схема 16).

Известно, что кукурбит[n]урилы **CB[n]** обычно синтезируют реакцией поликонденсации гликолурила **1a** с формальдегидом или параформальдегидом в растворах сильных минеральных кислот при температуре не менее 50°C в течение суток и более, а использование органических кислот ограничивается применением метансульфоновой кислоты.

В данной части работы нами предпринята попытка синтеза кукурбит[n]урила **CB[n]** с использованием ОЭДФ вместо минеральных кислот (Схема 16). Реакцию проводили по традиционной методике с использованием гликольурила **1a** и параформальдегида 1 : 2 в воде, а в качестве катализатора применили ОЭДФ в количестве двух эквивалентов относительно субстрата **1a**.

Схема 16



CB[6]

В процессе проведения синтеза **CB[n]** реакционная масса уже через 5 минут при нагревании гомогенизировалась. Далее на 20 минуте реагирования начали выделяться осадки – вероятно промежуточные олигомеры синтеза кукурбит[n]урила **CB[n]**. Затем, реакционная масса нагревалась 20 часов, после чего была оставлена на сутки для кристаллизации осадка, который был выделен и промыт горячей водой. При охлаждении промывного раствора выпадали осадки про-

межуточных олигомеров, структурные фрагменты которых, охарактеризованы методами ИК и ЯМР.

Установление факта образования ациклических структур свидетельствует о том что, ОЭДФ служит триггером для формирования линейной площадки для термодинамически выгодной дальнейшей циклизации до кукурбит[n]урилов **CB[n]** в водной среде. Как правило, из-за благоприятной деформации и обилия водородной связи гексамер кукурбит[6]урила **CB[6]** (Схема 16) является наиболее частым продуктом реакции.

Выделение и очистку кукурбит[6]урила **CB[6]** проводили в соответствии с известной методикой. Выделенный осадок растворяли в кипящей 37% HCl и оставляли при охлаждении. По истечении недельного срока были получены бесцветные гексагональные кристаллы гидрата кукурбит[6]урила **CB[6]**. При дополнительной обработке вещества **CB[6]** горячим ацетоном получали клатрат кукурбит[6]урила с ацетоном **CB[6]A**. Вещество **CB[6]A** не растворяется при кипячении в концентрированных кислотах HCl, H_2SO_4 и слаборастворимо в F_3CSO_3H.

Структуры соединений **CB[6]**, **CB[6]A** доказывали методами ИК и ЯМР.

Таким образом, ОЭДФ впервые была использована в синтезе кукурбит[6]урила как катализатор «зеленой химии» в водной среде. Нами показано, что кислота способна не только формировать линейные структуры, но и циклизовать их в кукурбит[n]урилы, где наиболее вероятный и стабильный гексамер кукурбит[n]урила (n=6) был получен с выходом 20% и охарактеризован методами ИК и ЯМР.

Преимущества использования ОЭДФ заключаются в «мягкости» условий синтеза и в быстроте формирования кристаллической структуры гидрата кукурбит[6]урила **CB[6]**, однако на стадии очистки приходится прибегать к использованию минеральных кислот для отделения продуктов линейного строения со схожей растворимостью в воде.

Выводы

1. Впервые разработан высокоэффективный и экологичный метод синтеза гликольурилов и гидантоинов конденсацией 1,2-дикарбонильных соединений с мочевинами в присутствии ОЭДФ в качестве «зеленого» катализатора в воде. На основе этого метода разработан рациональный способ получения тетраметилгликольурила, позволяющий синтезировать продукт с удовлетворительным выходом в 62%.

2. В ходе изучения процесса образования гликольурилов с участием ОЭДФ в качестве катализатора идентифицированы промежуточные и побочные продукты методами ЯМР. На основании этого предложены вероятные маршруты реакций образования гликольурилов.

3. Впервые изучено влияние фосфорсодержащих катализаторов: фосфористой и фосфорной кислот, диэтилфосфита и оксиэтилендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) на ход процесса N-ацетилирования гликольурила уксусным ангидридом. В результате анализа продуктов реакции в присутствии ОЭДФ высказано предпо-

ложение о том, что с одной стороны ОЭДФ выступает как катализатор, а с другой стороны ведет себя как гидролизующий агент. Предложена последовательность химических превращений протекания этих реакций, объясняющая двоякую роль ОЭДФ.

4. Впервые показано, что использование ОЭДФ в реакциях N-нитрозирования некоторых гликольурилов обеспечивает существенно лучшие результаты, чем N-нитрозирование в присутствии минеральных кислот.

5. Установлено, что тетрагидроксиметилгликольурил подвергается дегидроксиметилированию, и это позволило впервые использовать его в качестве мягкого и селективного метиленирующего реагента для синтеза ряда ароматических аминалей.

5. Впервые установлено, что реакция тетрагидроксиметилгликольурила со спиртами под действием ОЭДФ приводит к образованию алкоксилированных димерных и тримерных продуктов – синтетических предшественников макромолекулярных и супрамолекулярных систем.

6. Впервые обнаружено, что реакция гликольурила с параформальдегидом в присутствии ОЭДФ может выступать в качестве конкурентоспособного метода синтеза кукурбит[6]урила.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

В монографии и обзорах:

1. Бакибаев А. А. Атлас спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C карбамидсодержащих биологически активных соединений и лекарственных препаратов: справочное издание / А. А. Бакибаев, **С. Ю. Паньшина**, О. В. Пономаренко, В. С. Мальков, А. А. Сорванов, О. А. Котельников, Р. Ш. Еркасов, М. Ж. Садвакасова. – Алматы: TechSmith, 2020. – 148 с. ISBN 987-601-240-477-10

2. Бакибаев А. А. Тетраацетилгликолурил и некоторые его производные: синтез, свойства и применение / А. А. Бакибаев, Н. Ф. Хоанг, В. С. Мальков, С. И. Горбин, **С. Ю. Паньшина** // Известия высших учебных заведений. Серия: химия и химическая технология. – 2019. – Т. 62, № 9. – С. 4–19. – DOI: 10.6060/ivkkt.20196209.5924.

3. Bakibaev A. A. NMR spectra of phosphorylated carbamide-containing heterocycles: peculiarities of chemical shifts from the valence state of the phosphorus and the size of the cycle / A. A. Bakibaev, K. B. Zhumanov, **S. Yu. Panshina**, S. I. Gorbin, V. S. Malkov, D. V. Khrebtova, O. V. Ponomarenko, I. G. Tsoy, G. K. Matniyazova, E. A. Baybazarova // News Of The National Academy Of Sciences Of The Republic Of Kazakhstan-Series Chemistry And Technology. – 2019. – Vol. 5, № 473. – P. 100–107. – DOI: 0.32014/2019.2518-1491.60.

4. Bakibayev A. A. Synthesis methods of phosphorylated carbamide containing acyclic and heterocyclic compounds / A. A. Bakibayev, K. B. Zhumanov, **S. Yu. Panshina**, S. I. Gorbin, V. S. Malkov, I. G. Tsoy, B. K. Massalimova, G. K. Matniyazova, E. A. Baybazarova // Bulletin of the university of Karaganda-Chemistry. – 2019. – Vol. 3, № 95. – P. 115–157. – DOI: 10.31489/2019Сн3/115-157.

5. **Паньшина С. Ю.** Анализ рентгеноструктурных характеристик гликолурила и его производных / С. Ю. Паньшина, О. В. Пономаренко, А. А. Бакибаев, В. С. Мальков // Журнал структурной химии. – 2020. – Т. 61, № 9. – С. 1389–1432. – DOI: 10.26902/JSC_id60644

6. **Panshina S. Y.** Study of glycoluril and its derivatives by ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy / S. Y. Panshina, O. V. Ponomarenko, A. A. Bakibaev, V. S. Malkov, O. A. Kotelnikov, A. K. Tashenov // Bulletin of the university of Karaganda-Chemistry. – 2020. – Vol. 99, № 3. – P. 21–37. – DOI: 10.31489/2020Ch3/21-37.

В статьях:

1. Паньшина, С. Ю. Выделение и идентификация олигомеров в синтезе кукурбитурилов // С. Ю. Паньшина, О.В. Пономаренко, А.А. Бакибаев, В.С. Мальков // Вестник Томского государственного университета. Химия. – 2019. − № 16. − С. 29–38 DOI: 10.17223/24135542/16/3

2. **Panshina S. Y.** Tetrakis(hydroxymethyl)glycoluril in N-methylenation reactions with arylamines // S. Y. Panshina, O. V. Ponomarenko, A. A. Bakibaev, V. S. Malkov // Chemistry Of Heterocyclic Compounds. – 2020. – Vol. 56, is. 1. – P. 112–115. – DOI: 10.1007/s10593-020-02633-4.

3. Bakibayev A. A. Synthesis of glycolurils and hydantoins by reaction of urea and 1,2-dicarbonyl compounds using etidronic acid as a «green catalyst» / A. A. Bakibaev, A. Uhov, V. S. Malkov, **S. Yu. Panshina** // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – Vol. 57. is. 12. – P. 4262–4270. – DOI: 10.1002/jhet.4132.

4. **Паньшина С. Ю.** Новый метод получения 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона с использованием оксиэтилендифосфоновой кислоты в качестве катализатора «зеленой химии» / С. Ю. Паньшина, О. В. Пономаренко, А. А. Бакибаев, В. С. Мальков // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56, № 12. – С. 1836–1844. – DOI: 10.31857/S0514749220120034.

5. **Panshina S. Y.** A study of products of tetrakis(hydroxymethyl)glycoluril dehydroxymethylation in aqueous solutions / S. Y. Panshina, O. V. Ponomarenko, A. A. Bakibaev, V. S. Sidelnikov, D. A. Kurgachev, V. S. Malkov, A. I. Khlebnikov, A. K. Tashenov // Russian Chemical Bulletin. – 2021. – Vol. 70, is. 1. – P. 140–147. – DOI: 10.1007/s11172-021-3068-8.

6. Бакибаев А. А. Эффективный синтез тетраацетилгликольурила в присутствии фосфорсодержащих катализаторов / А. А. Бакибаев, **С. Ю. Паньшина**, Н. Ф. Хоанг, Д. А. Кургачев, А. Э. Ухов, В. С. Мальков, К. Б. Жуманов // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57, №. 1. – С. 74–82. – DOI: 10.31857/S0514749221010080.

7. **Паньшина С. Ю.** Соли мочевины с 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислотой / С. Ю. Паньшина, А. А. Бакибаев, В. С. Мальков, С. И. Белых, К. Б. Жуманов, С. И. Горбин, Н. В. Понарин, О. А. Котельников // Журнал общей химии. – 2021. – Т. 91, № 3. – 412-416. – DOI: 10.31857/S0044460X21030069.

8. Bakibaev A. A. 1D and 2D NMR spectroscopy for identification of carbamide-containing biologically active compounds / A. A. Bakibaev, **S. Yu. Panshina**, O. V. Ponomarenko, V. S. Malkov, O. A. Kotelnikov, A. K. Tashenov // Bulletin of the university of Karaganda-Chemistry. – 2021. – Vol. 101, № 1. – P. 71–81.

На конференциях:

1. **Паньшина С. Ю.** Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликолурила / С. Ю. Паньшина, Е. К. Тайшибекова, Л. К. Салькеева, А. А. Бакибаев, Е. А. Мамаева // Современные проблемы органической химии : тезисы докладов всероссийской научной конференции с международным участием, посвященная 110-летию со дня рождения академика Николая Николаевича Ворожцова. Новосибирск, 05–09 июня 2017 г. – Новосибирск, 2017. − С. 106.
2. Абайдильдин Т. С. Синтез новых ацилированных производных гликолурила / Т. С. Абайдильдин, Б. М. Жаппасова, А. С. Олжабаева, **С. Ю. Паньшина** // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVIII Международной научно практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л. П. Кулёва. Томск, 29 мая – 01 июня 2017 г. – Томск, 2017. – С. 124–125.
3. **Паньшина С. Ю.** Исследование и идентификация метилпроизводных гликолурилов методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопией / С. Ю. Паньшина, В. Р. Кушербаева // Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XIX Международной научно-практическая конференции имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых. Томск, 21–24 мая 2018 г. – 2018. – С. 218–219.
4. **Паньшина С. Ю.** Идентификация N-ацетилпроизводных гликолурила методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии / С. Ю. Паньшина, О. В. Пономаренко, С. И. Горбин // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник научных трудов XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск, 23–26 апреля 2019 г. – Томск, 2019. – Т. 2 : Химия. – С. 180–182.
5. **Паньшина С. Ю.** Синтез 2-аминотиазола взаимодействием тетраацетилгликолурила с тиомочевиной в присутствии йода / С. Ю. Паньшина, С. И. Горбин // Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых. Томск, 20–23 мая 2019 г. – Томск, 2019. – С. 195–196.
6. Жуманов К. Б. Синтез и идентификация фософрилированного комплекса на основе тетраметилолгликолурила / К. Б. Жуманов, А. А. Бакибаев, **С. Ю. Паньшина**, И. Г. Цой, Г. К. Матниязова // глобальная наука и инновации 2019: Центральная Азия: материалы VII Международной научно-практической конференции. Нур-Султан, Республика Казахстан, 25–28 сентября 2019 г. – 2019. – № 2 (3). Серия «Химические науки». – С. 72–76.
7. **Паньшина С. Ю.** Новый синтез гидантоинов в условиях «зеленой химии» с применением оксиэтилидендифосфоновой кислоты [Электронный ресурс] / С. Ю. Паньшина // ЛОМОНОСОВ-2020 : материалы международного молодежного научного форума. Москва, 10–27 ноября 2020 г. – Москва, 2020. – Секция «Органическая химия». – 1 с. – URL: https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2020/data/section_39_19560.htm (дата обращения: 23.06.2021).
8. **Паньшина С. Ю.** Исследование ^{1}H и ^{13}C спектров ЯМР тетраацетилгликолурила в различных дейтерированных растворителях / С. Ю. Паньшина, О. В. Пономаренко // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник на-

учных трудов XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск, 21–24 апреля 2020 г. – Томск, 2020. – Т. 2 : Химия. – С. 140–142.

9. **Паньшина С. Ю.** Тетраметилолгликолурил в реакциях с ароматическими аминами / С. Ю. Паньшина, О. В. Пономаренко // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулева и Н. М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А. Г. Стромберга. Томск, 21–24 сентября 2020 г. – Томск, 2020. – С. 217–218.

В учебных пособиях:

1. Бакибаев А. А. Синтез биологически активных веществ и лекарственных соединений: учебное пособие / А. А. Бакибаев, М. В. Ляпунова, В. С. Мальков, **С. Ю. Паньшина**, В. Р. Кущербаева. – Томск: Издательский Дом ТГУ, 2019. – 49 с.

2. Бакибаев А. А. Задачник по ИК- и ЯМР-спектроскопии лекарственных препаратов и биологически активных соединений: учебное пособие / А. А. Бакибаев, **С. Ю. Паньшина**, О. В. Пономаренко, М. В. Ляпунова, О. А. Котельников, К. В. Рубцов, С. И. Горбин, В. С. Мальков. – Томск: Издательский дом ТГУ, 2019. – 124 с. ISBN 978-5-94621-810-8