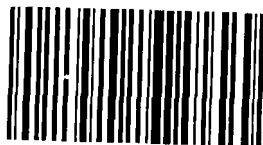


На правах рукописи



005014005

СЛАЩИНИН ДМИТРИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ПЕРЗАМЕЩЕННЫХ
para-НИТРОЗОФЕНОЛОВ

02.00.03 – органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

15 МАР 2012

Красноярск – 2012

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органических веществ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный технологический университет» (г. Красноярск).

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор

Товбис Михаил Семенович

Официальные оппоненты:

Василевский Сергей Францевич, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории спин-меченых ацетиленовых соединений Института химической кинетики и горения (г. Новосибирск).

Астахов Александр Михайлович, кандидат химических наук, доцент кафедры химической технологии органических соединений азота и экологической безопасности производства Сибирского государственного технологического университета (г. Красноярск).

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химии и химической технологии» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Красноярск)

Защита состоится 3 апреля 2012 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.253.02 при Сибирском государственном технологическом университете по адресу: 660049, г. Красноярск, пр. Мира, 82.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке СибГТУ.

Автореферат разослан «28» февраля 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Фабинский Павел Викторович

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Нитрозофенолы – это соединения, нашедшие широкое применение в различных отраслях производства, при получении красителей для цветной фотографии и жидких лазерных систем, современных лекарственных препаратов, в резиновой промышленности как ускорители вулканизации ряда каучуков. Важное значение нитрозофенолы имеют для органического синтеза, так как используются в качестве полупродуктов при переходе к соединениям других классов: к бензохинонам, хинондиоксима, гидрохинонам, аминифенолам, нитрофенолам и другим органическим соединениям.

Относительно недавно разработан метод циклизации изонитрозо- β -дикетон с кетонами, который позволяет получать нитрозофенолы с самыми различными заместителями в кольце и имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами синтеза нитрозофенолов. Пользуясь этим методом, удастся получать ранее недоступные полностью замещенные *n*-нитрозофенолы с двумя алкоксикарбонильными заместителями в ядре. Однако далеко не все препаративные возможности этой реакции к настоящему времени изучены; кроме того, почти не исследованы химические и физико-химические свойства уникальных перзамещенных нитрозофенолов. Поэтому продолжение исследований в данной области представляется актуальным.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с госбюджетным планом научно-исследовательских работ Сибирского государственного технологического университета по теме: «Синтез и свойства функционально замещенных карбоциклических, гетероциклических и металлокомплексных соединений ароматического ряда», регистрационный номер № 01201058969.

Цель работы. Исследование препаративных возможностей реакции циклоароматизации изонитрозо- β -дикетона с эфирами ацетондикарбоновой кислоты, изучение строения и некоторых свойств новых перзамещенных нитрозофенолов и их производных.

Задачи исследования:

- Получение новых перзамещенных нитрозофенолов по реакции циклоароматизации на основе диалкиловых эфиров ацетондикарбоновой кислоты, установление границ протекания реакции циклизации.
- Поиск дополнительных доказательств существования перзамещенных нитрозофенолов в виде димеров в твердом состоянии методом РСА в порошке.
- Определение констант кислотности перзамещенных нитрозофенолов.
- Изучение реакции алкилирования и ацилирования гексазамещенных нитрозофенолов, установление строения образующихся продуктов.
- Исследование каталитического гидрирования перзамещенных нитрозофенолов, изучение зависимости скорости реакции от строения сложноэфирных групп, установление строения получаемых аминифенолов.

- Тестирование новых гексазамещенных *l*-аминофенолов на биологическую активность.

Научная новизна. Получен ряд новых полностью замещенных нитрозофенолов с различными алкоксикарбонильными заместителями в кольце. Установлено, что в циклизацию вступают эфиры ацетондикарбоновой кислоты, содержащие только первичные алкилы нормального либо изо-строения в сложноэфирной группе. Рентгеноструктурные исследования в порошке подтвердили димеризацию перзамещенных нитрозофенолов. Для них определены константы кислотности и показано, что реакции алкилирования и ацилирования протекают не по гидроксильной группе, а по атому кислорода нитрозогруппы; в результате синтезированы ранее недоступные простые и сложные эфиры соответствующих оксимов. Синтезированы новые перзамещенные *para*-аминофенолы.

Практическая значимость полученных результатов. Синтезированы новые перзамещенные *para*-нитрозофенолы – ценные полупродукты в органическом синтезе. Из них получены и запатентованы 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3,5-диметил-4-аминофенолы, для которых выявлена бактерицидная активность *in vitro* и анальгетическая активность для 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола *in vivo*. Разработана новая высокотехнологичная схема синтеза диэтилового эфира 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталевой кислоты.

Личный вклад автора заключался в планировании и проведении экспериментов по синтезу новых веществ, в обработке полученных экспериментальных данных, в интерпретации данных ЯМР ¹H, УФ, ИК, масс- и хромато-масс спектров.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены на следующих конференциях: Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». (Новосибирск, 2007, 2010, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». (Красноярск, 2008, 2009, 2010, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Красноярск, 2009, 2010, 2011), Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки». (Самара, 2009, 2010), IV региональной научно-практической конференции «Химическая наука и образование Красноярья» (Красноярск, 2010), VII Международная научно-практическая конференция «Перспективные разработки науки и техники» (Przemysl, Polska, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликованы: 5 статей в журналах перечня ВАК РФ (в том числе 1 статья в зарубежном журнале) и 14 статей в сборниках конференций различного уровня, получен 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора по теме исследования, трех глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы.

Диссертация изложена на 172 страницах, содержит 22 схемы, 96 рисунков, 15 таблиц. Библиография насчитывает 175 наименований.

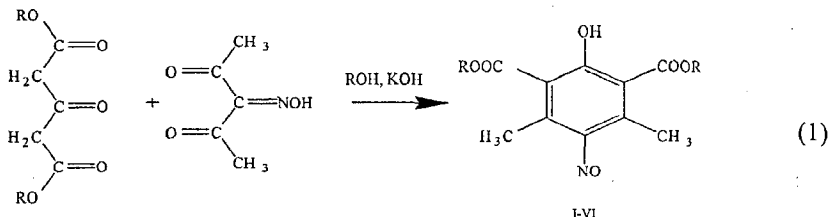
Автор выражает искреннюю благодарность за проведение рентгеноструктурных исследований в порошке д.х.н., профессору Кирику С.Д., (ИХХТ СО РАН), за помощь в исследованиях методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии в.н.с., к.х.н. Соколенко В.А. (ИХХТ СО РАН), за изучение биологической активности к.б.н., доценту Перьяновой О.В. (КГМУ им. Войно-Ясенецкого) и д.б.н., профессору Толстиковой Т.Г. (НИОХ им. Ворожцова СО РАН).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре рассмотрены методы синтеза нитрозофенолов, в том числе по реакциям циклоароматизации а также известные на сегодняшний день химические свойства перзамещенных нитрозофенолов.

Синтез и установление строения нитрозофенолов со сложнэфирными заместителями в кольце

Реакцию циклоконденсации диалкиловых эфиров ацетондикарбоновой кислоты (АДК) с изонитрозо- β -дикетоном осуществляли по ранее разработанной схеме при комнатной температуре в спиртовом растворе КОН (Схема 1):



R = Me, Et, Pr, Bu, iso-Bu, iso-Am

- I*, R=CH₃, выход 45%, T_{пл}=120°C, ν_{C=O}, 1737 см⁻¹, ν_{C-O...H}, 1669 см⁻¹, λ (0,1н NaOH) 630 нм, ε, 68
 II*, R=C₂H₅, выход 51%, T_{пл}=106°C, ν_{C=O}, 1728 см⁻¹, ν_{C-O...H}, 1673 см⁻¹, λ (0,1н NaOH) 630 нм, ε, 56
 III, R=C₃H₇, выход 89%, T_{пл}=81°C, ν_{C=O}, 1737 см⁻¹, ν_{C-O...H}, 1666 см⁻¹, λ (0,1н NaOH) 620 нм, ε, 68
 IV, R=C₄H₉, выход 88%, T_{пл}=66°C, ν_{C=O}, 1736 см⁻¹, ν_{C-O...H}, 1662 см⁻¹, λ (0,1н NaOH) 620 нм, ε, 75
 V, R=i-C₄H₉, выход 55%, T_{пл}=69°C, ν_{C=O}, 1737 см⁻¹, ν_{C-O...H}, 1660 см⁻¹, λ (0,1н NaOH) 620 нм, ε, 52
 VI, R=i-C₃H₇, выход 60%, T_{пл}=46°C, ν_{C=O}, 1736 см⁻¹, ν_{C-O...H}, 1661 см⁻¹, λ (0,1н NaOH) 630 нм, ε, 117

* - Отмечены известные соединения, остальные получены впервые.

Оказалось, что в реакцию циклоконденсации вступают все эфиры АДК с первичными алкильными группами нормального и изо-строения. Эфиры АДК с вторичными и третичными алкильными группами, начиная с изопропильной группы, в реакцию не вступали из-за стерических препятствий, к которым чувствительны подобные реакции.

Для установления строения полученных нитрозофенолов были записаны ЯМР ^1H спектры. Типичный ЯМР ^1H спектр для калиевой соли 2,6-ди(пропоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола в D_2O приведен на рис 1.

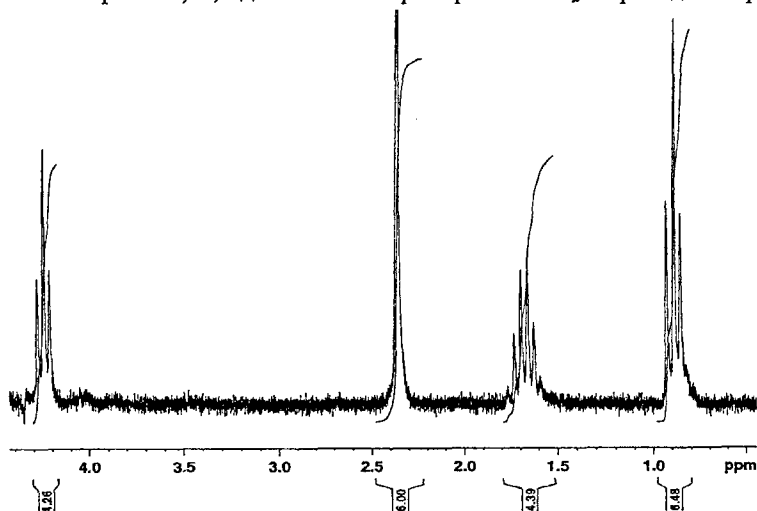


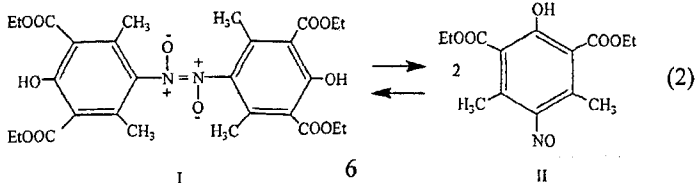
Рисунок 1 – ЯМР ^1H спектр калиевой соли 2,6-ди(пропоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола в D_2O

В спектре присутствуют сигналы шести протонов метильных групп пропоксикарбонильного заместителя в виде триплета с химсдвигом δ 0.89 м.д., четырех протонов метиленовых групп в виде мультиплета с химсдвигом δ 1.66 м.д.; шести протонов двух метильных групп кольца в виде синглета с химсдвигом δ 2.36 м.д.; и четырех протонов метиленовых групп, которые находятся у атома кислорода и дают сигналы в виде триплета, но в более слабом поле, с химсдвигом δ 4.25 м.д. В ЯМР ^1H спектрах всех остальных перзамещенных *p*-нитрозофенолов присутствуют сигналы, которые полностью подтверждают их строение.

В ИК спектрах всех полученных нитрозофенолов присутствовали 2 характерные полосы валентных колебаний карбонильных сложноэфирных групп, одна в области 1670 см^{-1} – свободная, другая в области 1740 см^{-1} – связанная прочной внутримолекулярной водородной связью с гидроксилом.

Существование всех синтезированных нитрозофенолов в растворах в нитрозоформе подтверждается и с помощью электронных спектров в видимой области, в которых присутствует полоса $n - \pi^*$ перехода нитрозогруппы.

Ранее было показано, что в органическом растворителе между димерной I



II

и мономерной II формами устанавливается равновесие, которое наблюдалось с помощью метода ЯМР ^1H спектроскопии при рабочей частоте 200 МГц.

В настоящее время используемый прибор с рабочей частотой 600 МГц позволил нам изучить равновесие более детально. Для наблюдения равновесия димер – мономер мы записали ЯМР ^1H спектр в CDCl_3 с максимально возможной низкой концентрацией, где нитрозофенол был почти исключительно в виде мономера (рис. 2).

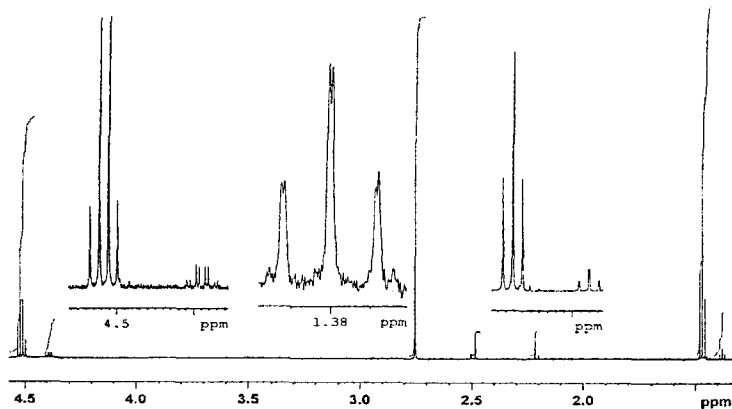
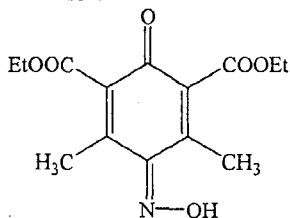


Рисунок 2 – ЯМР ^1H спектр разбавленного раствора 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола в CDCl_3 (преобладает мономерная форма)

В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы шести протонов двух метильных групп кольца в виде синглета с химсдвигом в области 2,5-3 м.д. Этоксикарбонильная группа дает квартет четырех протонов двух метильных групп в области 4-4,5 м.д. и триплет шести протонов двух метиленовых групп в области 0,9-1,5 м.д.

В спектре присутствуют дополнительные сигналы небольшой интенсивности протонов метильных групп кольца, метильных и метиленовых групп сложнэфирного заместителя, причем они оказались неэквивалентными (рис. 2). Очевидно, неэквивалентность заместителей в кольце связана с син- либо анти- расположением заместителей относительно оксимной группы.

Следовательно, в равновесии кроме димерного и мономерного *para*-нитрозофенола участвует и хиноноксимный таутомер, хотя его количество невелико, и составляет не более 13 %:



Ранее считалось, что нитрозофенольная форма для перзамещенных нитрозофенолов является единственной из-за стабилизации прочной внутримолекулярной водородной связью.

В лаборатории структурных и спектроскопических исследований неорганических веществ и материалов ИХХТ СО РАН проведены рентгеноструктурные исследования в порошке для 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола. Выявлено, что сочленение мономеров происходит по типу транс-азодиоксидов, с образованием соединительного блока $(NO)_2$. Найденное расстояние между атомами азота составляет $1,29 \pm 0,02 \text{ \AA}$, что согласуется с литературными данными для $N=N$ связи. Это позволяет уверенно утверждать о сближении мономерных молекул с образованием димеров, как и предполагалось в предыдущих работах кафедры ОХ и ТОВ СибГТУ. Таким образом, впервые получено прямое экспериментальное подтверждение димеризации нитрозофенолов.

Представляло интерес изучить кислотность ряда нитрозофенолов и установить, зависит ли она от строения сложноэфирного остатка. Спектрофотометрическим методом, в цитратных буферных растворах при температуре $25,0 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ определены константы кислотности гексазамещенных *пара*-нитрозофенолов. Процесс кислотной диссоциации хорошо описывался в шкале рН. Значение $pK_a = 5,35 \pm 0,04$ было ранее получено для 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола. Приведены алкильные группы сложноэфирных заместителей гексазамещенных *пара*-нитрозофенолов и полученные нами значения pK_a : Me – $5,33 \pm 0,01$; Pr – $5,35 \pm 0,03$; Bu – $5,38 \pm 0,04$; *i*-Bu – $5,58 \pm 0,03$; Amyl – $5,42 \pm 0,03$; *i*-Amyl – $5,64 \pm 0,06$.

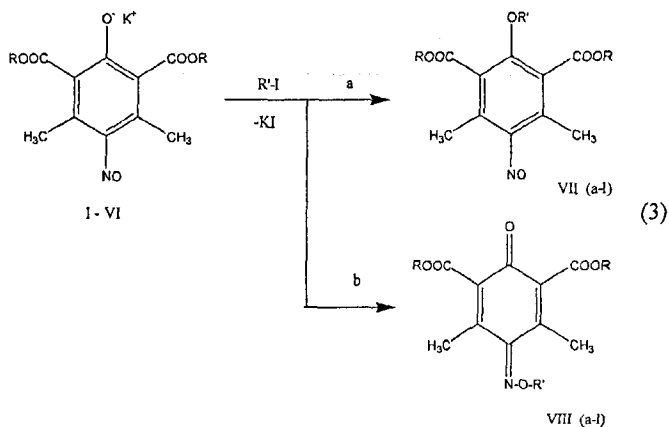
Величины констант кислотности перзамещенных *пара*-нитрозофенолов немного уменьшаются с увеличением объема алкильного заместителя сложноэфирных групп.

Алкилирование калиевых солей перзамещенных *пара*-нитрозофенолов

Учитывая особенности строения перзамещенных нитрозофенолов, представляло интерес исследование их реакционной способности. Поэтому мы изучили реакцию алкилирования этих соединений галоидными алкилами.

Принципиально возможно протекание алкилирования по двум путям (схема 3). С целью определения наиболее вероятного пути реакции, была произведена оптимизация строения нитрозофенолят-иона, представляющего собой амбидентный нуклеофил, имеющий два реакционных центра: атомы кислорода гидроксигруппы и нитрозогруппы.

Оптимизация проводилась с использованием программного комплекса FireFly неэмпирическим методом Хартри-Фока в базисе 6-31G с поправками Мёллера-Плессе второго порядка. При этом было установлено, что с точки зрения величин зарядов на нуклеофильных центрах, предпочтительнее атака по кислороду фенольной группы (таблица 1).



VIII a: R=R'=Me; b: R=Me, R'=Et; c: R=Et, R'=Me; d: R=R'=Et; e: R=Pr, R'=Me;
 f: R=Pr, R'=Et; g: R=Bu, R'=Me; h: R=Bu, R'=Et; i: R=i-Bu, R'=Me;
 j: R=i-Bu, R'=Et; k: R=i-Amyl, R'=Me; l: R=i-Amyl, R'=Et.

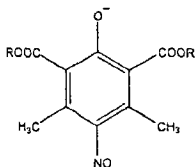


Таблица 1 – Эффективные заряды нуклеофильных центров

Анион	Кислород гидроксигруппы	Кислород нитрозогруппы
R = CH ₃	-0.545	-0.373
R = C ₂ H ₅	-0.539	-0.374
R = C ₃ H ₇	-0.539	-0.376
R = C ₄ H ₉	-0.523	-0.389
R=i-C ₄ H ₉	-0.536	-0.372

С другой стороны, произведённая нами оптимизация строения возможных продуктов алкилирования нитрозофенолов и сравнение полных энергий молекул (таблица 2) говорит о большей энергетической выгоды продуктов алкилирования по оксимной группе.

Таблица 2 – Разность полных энергий молекул

Молекулы	Разность энергий, Хартри (E _{VII} -E _{VIII})
VIIa - VIIIa	0,0135 (35,4 кДж/моль)
VIIb - VIIIb	0,0040 (10,5 кДж/моль)
VIIc - VIIIc	0,0049 (12,9 кДж/моль)

Продолжение таблицы 2

VII d – VIII d	0,0062 (16,3 кДж/моль)
VII e – VIII e	0,0047 (12,3 кДж/моль)
VII f – VIII f	0,0061 (16,0 кДж/моль)
VII g – VIII g	0,0010 (2,62 кДж/моль)
VII h – VIII h	0,0063 (16,5 кДж/моль)

Судя по ЯМР ^1H спектрам полученных продуктов, оказалось, что во всех случаях образовались алкиловые эфиры гексазамещенных хиноноксимов (схема 3, путь б).

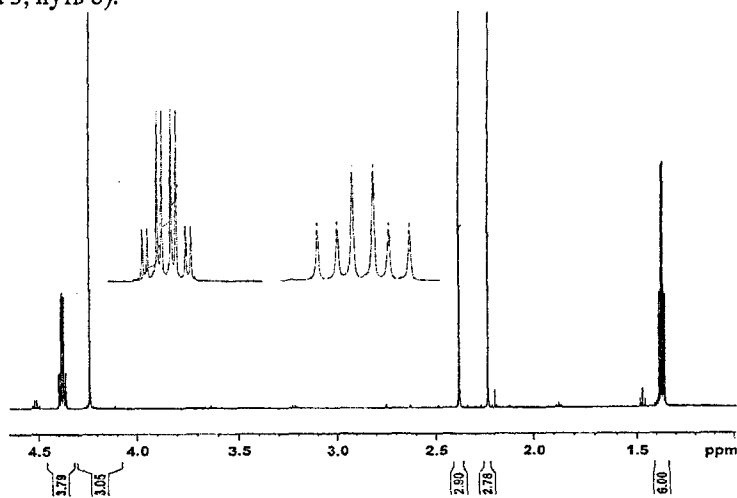


Рисунок 3 – ЯМР ^1H спектр метилового эфира 3,5-ди(этоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-бензохинон-1-оксима в CDCl_3

На рисунке 3 представлен ЯМР ^1H спектр одного из продуктов алкилирования – метилового эфира 3,5-ди(этоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-бензохинон-1-оксима.

Из спектра видно, что метильные группы кольца неэквивалентны из-за син- либо анти-расположения по отношению к метилоксимной группе и дают сигналы в виде синглетов с одинаковой интенсивностью с химсдвигами 2,24 м.д. и 2,38 м.д. Аналогично сигналы этильных сложноэфирных групп по той же причине дают «двойные» сигналы: триплеты с химсдвигами 1,371 м.д. и 1,378 м.д., а также квартеты 4,379 м.д. и 4,383 м.д. Сигнал метильной группы оксима – синглет с химсдвигом 4,24 м.д.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что, несмотря на большую локализацию заряда на атоме кислорода гидроксигруппы, реакция алкилирования перзамещенных нитрозофенолов протекает по атому кислорода нитрозогруппы с образованием энергетически более выгодных алкиловых эфиров гексазамещенных хиноноксимов. Иными словами, реакция подчиняется не зарядовому, а орбитальному контролю.

Дополнительно продукты идентифицировали методом масс-спектрометрии; во всех без исключения масс-спектрах полученных впервые новых хиноноксимов, присутствовали пики молекулярных ионов и других фрагментов, соответствующие расчетам (таблица 3).

Таблица 3 – Свойства алкиловых эфиров гексазамещенных хиноноксимов

Вещество	Сигналы спектров ЯМР ^1H (CDCl ₃), δ , м.д.	Данные масс-спектров, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)	$T_{\text{ам}}$, °C	Выход, %
VIII a	2.24 c (3H, PhCH ₃); 2.38 c (3H, PhCH ₃); 3.902 c (3H, COOCH ₃); 3.907 c (3H, COOCH ₃); 4.25 c (3H, NOCH ₃)	281 (17) [M] ⁺ , 250 (41), 234 (32), 218 (29), 190 (16), 120(21), 97(25), 67 (100), 59 (37), 57(56), 55(46), 43 (68), 41 (36), 39 (48).	117-118	52
VIII b	1.43 т (3H, NOC ₂ H ₅); 2.25 c (3H, PhCH ₃); 2.40 c (3H, PhCH ₃); 3.902 c (3H, COOCH ₃); 3.907 c (3H, COOCH ₃); 4.50 к (2H, NOC ₂ H ₅)	295 (35) [M] ⁺ , 264 (55), 250 (63), 234 (49), 218 (55), 190 (38), 67 (100), 59 (33), 43 (40)	86-87	17
VIII c	1.371 т (3H, COOC ₂ H ₅); 1.378 т (3H, COOC ₂ H ₅); 2.24 c (3H, PhCH ₃); 2.38 c (3H, PhCH ₃); 4.24 c (3H, NOCH ₃); 4.379 к (2H, COOC ₂ H ₅); 4.383 к (2H, COOC ₂ H ₅)	309 (25) [M] ⁺ , 264 (71), 219 (68), 204 (85), 188 (41), 67 (100), 66 (34), 57 (22), 55 (23), 43 (61), 39 (69)	115-116	55
VIII d	1.367 т (3H, COOC ₂ H ₅); 1.373 т (3H, COOC ₂ H ₅); 1.42 т (3H, NOC ₂ H ₅); 2.24 c (3H, PhCH ₃); 2.40 c (3H, PhCH ₃); 4.375 к (2H, COOC ₂ H ₅); 4.378 к (2H, COOC ₂ H ₅); 4.48 т (3H, NOC ₂ H ₅)	323 (17) [M] ⁺ , 279 (28), 278 (60), 233 (56), 220 (47), 205 (48), 204 (100), 188 (28), 177 (21), 120 (17), 67 (73), 43 (22)	95-96	80
VIII e	1.01 т (6H, 2 COOC ₂ H ₅); 1.75-1.77 уш. м (4H, 2 COOC ₂ H ₅); 2.24 c (3H, PhCH ₃); 2.38 c (3H, PhCH ₃); 4.24 c (3H, NOCH ₃); 4.28 т (4H, 2 COOC ₂ H ₅)	337 [M] ⁺	55-56	60
VIII f	0.99 т (6H, 2 COOC ₂ H ₅); 1.43 т (3H, NOC ₂ H ₅); 1.75-1.77 уш. м (4H, 2 COOC ₂ H ₅); 2.24 c (3H, PhCH ₃); 2.40 c (3H, PhCH ₃); 4.29 т (4H, 2 COOC ₂ H ₅); 4.49 к (2H, NOC ₂ H ₅)	351 [M] ⁺	92-93	72
VIII g	0.960 т (3H, COO-C ₄ H ₉); 0.964 т (3H, COO-C ₄ H ₉); 1.40-1.44 м (4H, 2 COO-C ₄ H ₉); 1.65-1.71 м (4H, 2 COO-C ₄ H ₉); 2.23 c (3H, PhCH ₃); 2.38 c (3H, PhCH ₃); 4.23 c (3H, NOCH ₃); 4.317 т (2H, COO-C ₄ H ₉); 4.320 т (2H, COO-C ₄ H ₉)	365 (30) [M] ⁺ , 310 (35), 292 (97), 236 (77), 219 (83), 205 (20), 188 (31), 120 (20), 67 (66), 57 (100), 43 (56), 41 (90).	53-55	46
VIII h	0.960 т (3H, COO-C ₄ H ₉); 0.965 т (3H, COO-C ₄ H ₉); 1.41-1.42 м (4H, 2 COO-C ₄ H ₉); 1.43 т (3H, NOC ₂ H ₅); 1.71-1.76 м (4H, 2 COO-C ₄ H ₉); 2.23 c (3H, PhCH ₃); 2.39 c (3H, PhCH ₃); 4.310 т (2H, COO-C ₄ H ₉); 4.317 т (2H, COO-C ₄ H ₉); 4.48 к (2H, NOC ₂ H ₅)	379 (26) [M] ⁺ , 324 (33), 306 (100), 250 (75), 233 (90), 205 (57), 188 (39), 120 (21), 67 (74), 57 (94), 43 (48), 41 (95).	68-70	47
VIII i	0.988 д (6H, COO-i-C ₄ H ₉); 0.995 д (6H, COO-i-C ₄ H ₉); 2.043 м (2H, 2 COO-i-C ₄ H ₉);	365 (10) [M] ⁺ , 101 (21), 74 (23), 57 (100), 56 (45), 44 (21), 43 (44), 41 (45)	86-87	49

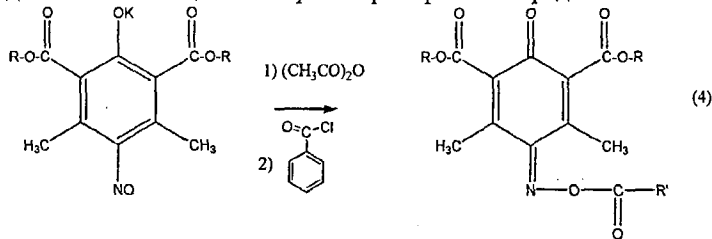
Продолжение таблицы 3

	2.24 с (3H, PhCH ₃); 2.39 с (3H, PhCH ₃); 4.106 д (2H, COO-i-C ₄ H ₉); 4.110 д (2H, COO-i-C ₄ H ₉); 4.24 с (3H, NOCH ₃)			
VIII j	0.986 д (6H, COO-i-C ₄ H ₉); 0.992 д (6H, COO-i-C ₄ H ₉); 1.43 т (3H, NOC ₂ H ₅); 2.04 м (2H, 2 COO-i-C ₄ H ₉); 2.24 с (3H, PhCH ₃); 2.40 с (3H, PhCH ₃); 4.12 д (4H, 2 COO-i-C ₄ H ₉); 4.48 к (2H, NOC ₂ H ₅)	379 (17) [M] ⁺ , 306 (64), 250 (53), 233 (66), 232 (40), 205 (45), 204 (38), 188 (31), 67 (66), 57 (100), 43 (47), 41 (91)	55-56	52
VIII k	0.953 д (6H, COO-i-C ₃ H ₇); 0.958 д (6H, COO-i-C ₃ H ₇); 1.63 м (4H, 2 COO-i-C ₃ H ₇); 1.74 м (2H, 2 COO-i-C ₃ H ₇); 2.23 с (3H, PhCH ₃); 2.37 с (3H, PhCH ₃); 4.346 т (2H, COO-i-C ₃ H ₇); 4.349 т (2H, COO-i-C ₃ H ₇); 4.23 с (3H, NOCH ₃)	393 (5) [M] ⁺ , 307 (65), 306 (43), 305 (35), 237 (27), 236 (45), 219 (100), 218 (33), 188 (22), 120 (11), 71 (31), 67 (26), 43 (89), 41 (32), 39 (12)	74-75	86
VIII l	0.956 д (6H, COO-i-C ₃ H ₇); 0.959 д (6H, COO-i-C ₃ H ₇); 1.43 т (3H, NOC ₂ H ₅); 1.63 м (4H, 2COO-i-C ₃ H ₇); 1.75 м (2H, 2COO-i-C ₃ H ₇); 2.23 с (3H, PhCH ₃); 2.39 с (3H, PhCH ₃); 4.35 т (4H, 2 COO-i-C ₃ H ₇); 4.48 к (2H, NOC ₂ H ₅)	407 (6) [M] ⁺ , 321 (65), 320 (44), 319 (36), 251 (24), 250 (42), 233 (100), 232 (27), 188 (23), 67 (25), 43 (89), 41 (26), 39 (8)	60-61	83

Ацилирование калиевых солей перзамещенных *para*-нитрозофенолов

Исследуя реакционную способность и изучая свойства полностью замещенных *para*-нитрозофенолов, нам удалось проацилировать калиевые соли 2,6-диалкоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола уксусным ангидридом и хлористым бензоилом; в результате впервые выделили 10 новых 1-ацетоксимино- и 1-бензоилоксимино-3,5-ди(алкоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-бензохинонов, их строение подтверждено методами ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

В результате во всех случаях были получены кристаллические продукты ацилирования желтого цвета. Схема реакции образования ацильных производных гексазамещенных *para*-нитрозофенолов представлена ниже:



IX (a-j)

где 1) R = Me (a), Et (b), Pr (c), Bu (d), Amyl (e); R' = CH₃,
2) R = Me (f), Et (g), Pr (h), Bu (i), Amyl (j); R' = C₆H₅

Важная информация о строении продуктов ацилирования была получена при анализе ЯМР ^1H спектров.

На рисунке 4 представлен ЯМР ^1H спектр одного из продуктов бензоилирования: 1-бензоилоксимино-3,5-ди(амилоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-бензохинона.

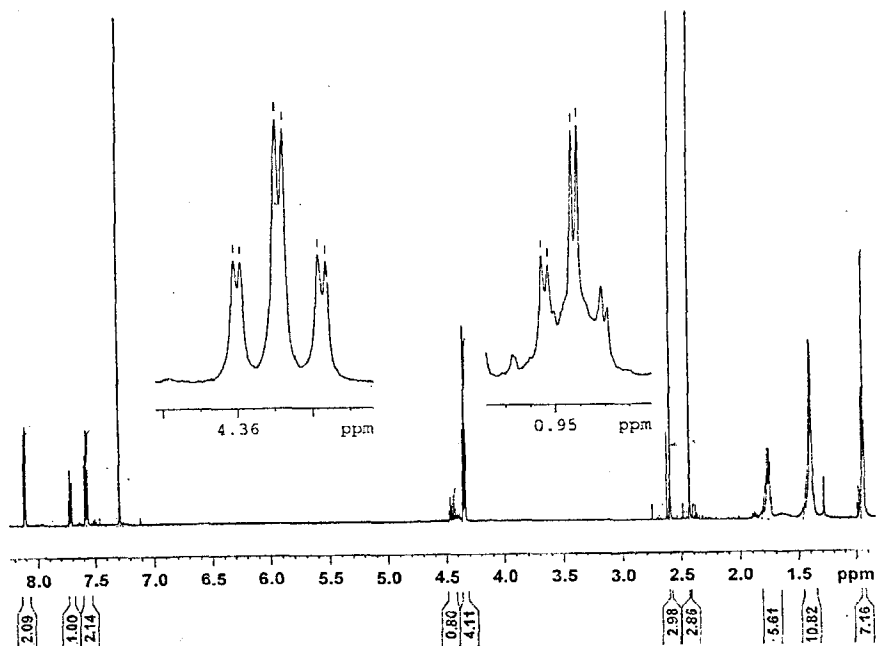


Рисунок 4 – ЯМР ^1H спектр 1-бензоилоксимино-3,5-ди(амилоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-бензохинона в CDCl_3

В спектре присутствуют сигналы протонов ароматического кольца бензоильного заместителя в слабом поле, с химсдвигом $\delta=8.1$ м.д. для двух протонов в *орто*-положении, одного протона в *пара*-положении с химсдвигом $\delta=7.72$ м.д. и двух протонов в *мета*-положении с химсдвигом $\delta=7.58$ м.д. В спектре также присутствуют сигналы всех протонов пентильных заместителей сложноэфирных групп. Сигналы шести протонов метильных групп кольца наблюдаются в области $\delta=2.43$ м.д. и $\delta=2.60$ м.д. в виде синглетов из-за *син*-либо *анти*-расположения по отношению к ацилоксимной группе. По этой же причине «двоились» все сигналы сложноэфирных заместителей.

Для всех остальных ацильных производных наблюдалась аналогичная картина, то есть ацилирование протекает по атому кислорода нитрозогруппы. Физико-химические характеристики новых ацетокси- и 1-бензоилоксимино-3,5-ди(алкоксикарбонил)-2,6-ди-метил-1,4-бензохинонов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Свойства новых ацетокси- и 1-бензоилоксимино-3,5-ди(алкоксикарбонил)-2,6-диметил-1,4-бензохинонов

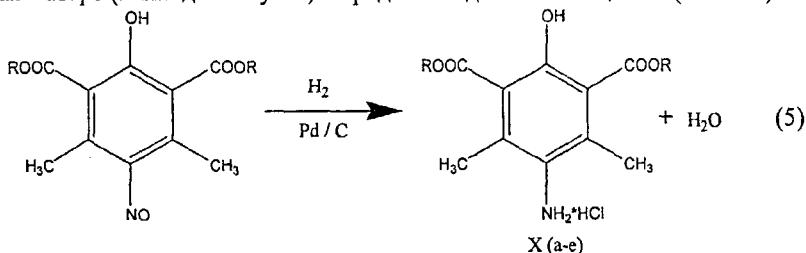
Вещество	Сигналы спектров ЯМР ^1H (CDCl ₃), δ , м.д.	Данные масс-спектров. m/z (I _{отн.} , %)	T _{пл.} , °C	Выход, %
IX а	2.34 с (3H, PhCH ₃), 2.37 с (3H, PhCH ₃), 2.47 с (3H, NO-COCH ₃), 3.93 с (6H, COO-CH ₃).	309 (7) [M] ⁺ , 267 (8), 147 (5), 121 (7), 67 (16), 43 (100), 39 (9).	185 – 187	60
IX б	1.371 т (3H, COOC ₂ H ₅), 1.378 т (3H, COOC ₂ H ₅), 2.34 с (3H, PhCH ₃), 2.37 с (3H, PhCH ₃), 2.47 с (3H, NOCOCH ₃), 4.397 к (2H, COOC ₂ H ₅), 4.401 к (2H, COOC ₂ H ₅).	337 (6) [M] ⁺ , 295 (20), 249 (6), 204 (5), 67 (13), 43 (100), 39 (5).	123 – 125	50
IX в	1.01 т (3H, COOC ₃ H ₇), 1.02 т (3H, COOC ₃ H ₇), 1.75-1.79 м (4H, 2 COOC ₃ H ₇), 2.34 с (3H, PhCH ₃), 2.37 с (3H, PhCH ₃), 2.47 с (3H, NOCOCH ₃), 4.30 т (2H, COOC ₃ H ₇), 4.32 т (2H, COOC ₃ H ₇).	365 (9) [M] ⁺ , 323 (10), 203 (5), 121 (5), 67 (18), 43 (100), 41 (33), 39 (14).	63 – 65	53
IX д	0.974 т (3H, COOC ₄ H ₉), 0.975 т (3H, COOC ₄ H ₉), 1.417-1.480 м (4H, 2 COOC ₄ H ₉), 1.702-1.750 м (4H, 2 COOC ₄ H ₉), 2.33 с (3H, PhCH ₃), 2.37 с (3H, PhCH ₃), 2.47 с (3H, NOCOCH ₃), 4.34 т (2H, COOC ₄ H ₉), 4.35 т (2H, COOC ₄ H ₉).	393 (2) [M] ⁺ , 351 (7), 277 (23), 263 (11), 221 (20), 204 (11), 175 (7), 147 (13), 67 (21), 57 (59), 43 (83), 41 (100), 39 (22).	0 – 5	40
IX е	0.92 т (6H, 2 COOC ₅ H ₁₁), 1.36-1.38 м (8H, 2 COOC ₅ H ₁₁), 1.72-1.74 м (4H, 2 COOC ₅ H ₁₁), 2.32 с (3H, PhCH ₃), 2.36 с (3H, PhCH ₃), 2.46 с (3H, NOCOCH ₃), 4.32 т (4H, 2 COOC ₅ H ₁₁).	421 (3) [M] ⁺ , 379 (10), 291 (27), 277 (6), 221 (26), 205 (13), 202 (23), 189 (11), 175 (8), 147 (23), 67 (34), 55 (40), 43 (100), 41 (85), 39 (27).	масло	70
IX ф	2.44 с (3H, PhCH ₃), 2.60 с (3H, PhCH ₃), 3.95 с (3H, COOCH ₃), 4.04 с (3H, COOCH ₃), 7.57 м (2H, NOCOPh), 7.72 м (1H, NOCOPh), 8.11 м (2H, NOCOPh).	371 (15) [M] ⁺ .	масло	55
IX г	1.38 т (3H, COOC ₂ H ₅), 1.39 т (3H, COOC ₂ H ₅), 2.42 с (3H, PhCH ₃), 2.59 с (3H, PhCH ₃), 4.40 к (4H, 2 COOC ₂ H ₅), 7.56 м (2H, NOCOPh), 7.71 м (1H, NOCOPh), 8.10 м (2H, NOCOPh).	399 (3) [M] ⁺ , 354 (6), 295 (7), 249 (6), 234 (6), 219 (22), 205 (18), 202 (12), 175 (8), 147 (22), 122 (30), 105 (65), 67 (66), 51 (60), 43 (22), 39 (32).	масло	50
IX х	1.01 т (3H, COOC ₃ H ₇), 1.02 т (3H, COOC ₃ H ₇), 1.79 м (4H, 2 COOC ₃ H ₇), 2.43 с (3H, PhCH ₃), 2.60 с (3H, PhCH ₃), 4.32 т (4H, 2 COOC ₃ H ₇), 7.57 м (2H, NOCOPh), 7.70 м (1H, NOCOPh), 8.10 м (2H, NOCOPh).	427 (3) [M] ⁺ , 205 (23), 147 (6), 122 (25), 105 (100), 67(32), 51 (47), 43 (96), 41 (70), 39 (32).	75 – 76	86
IX и	0.98 т (3H, COOC ₄ H ₉), 0.99 т (3H, COOC ₄ H ₉), 1.45 м (4H, 2 COOC ₄ H ₉), 1.74 м (4H, 2 COOC ₄ H ₉), 2.43 с (3H, PhCH ₃).	455 (10) [M] ⁺ .	масло	55

Продолжение таблицы 4

	2.60 с (3H, PhCH ₃), 4.36 т (4H, 2 COOC ₂ H ₅), 7.55 м (2H, NOCOPh), 7.71 м (1H, NOCOPh), 8.11 м (2H, NOCOPh).			
IX j	0.943 т (3H, 2 COO-C ₃ H ₇), 0.953 т (3H, 2 COO-C ₃ H ₇), 1.39 м (8H, 2 COO-C ₃ H ₇), 1.76 м (4H, 2 COO-C ₃ H ₇), 2.43 с (3H, PhCH ₃), 2.60 с (3H, PhCH ₃), 4.348 т (2H, 2 COO-C ₃ H ₇), 4.359 т (2H, 2 COO-C ₃ H ₇), 7.58 м (2H, NOCOPh), 7.72 м (1H, NOCOPh), 8.10 м (2H, NOCOPh).	483 (3) [M] ⁺ , 105 (100), 77 (24), 51 (9), 43 (13).	45-47	50

Каталитическое гидрирование перзамещенных *п*-нитрозофенолов

Для впервые полученных гексазамещенных нитрозофенолов мы осуществили реакцию каталитического гидрирования водородом на катализаторе (палладий на угле) в среде безводного этилацетата (схема 5):



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

(выход в %, Т пл °C): X a, 74 %, 178–180; X b, 68%, 168–170; X c, 60%, 135–137; X d, 45%, 110–112; X e, 30%, 105–108.

В ходе реакции гидрирования провели кинетические измерения и построили зависимости $\ln(V_0 - V_x)$ от времени, которые представляют собой прямые с высокими коэффициентами линейной корреляции, показывающие, что реакции каталитического гидрирования протекают по первому порядку (по субстрату). $(V_0 - V_x)$ - изменение объема поглощенного водорода. Из этих данных вычислены константы скорости гидрирования для 2,6-диалкоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенолов, как тангенсы угла наклона линейных зависимостей. Приведены соединения и величины констант скоростей гидрирования первого порядка ($k \cdot 10^2, c^{-1}$): X a, 5.01; X b, 3.03; X c, 0.92; X d, 0.83; X e, 1.35.

Оказалось, что зависимость логарифмов констант скорости гидрирования от стерических констант заместителей E_s является линейной с высоким коэффициентом корреляции (рис. 5).

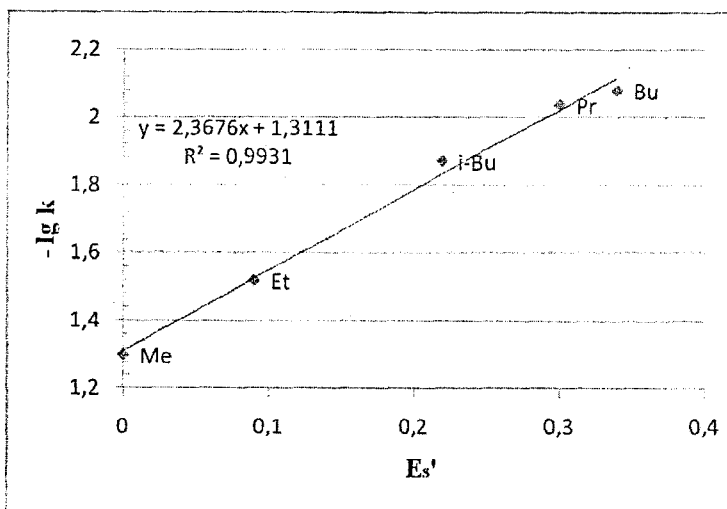


Рисунок 5 - Зависимость логарифмов констант скорости гидрирования от стерических констант заместителей E_s

Это подтверждает, что скорость реакции определяется не электронными факторами, а исключительно объемом алкильных групп в сложнэфирном заместителе.

В результате гидрирования получены и выделены новые 3,5-диметил-2,6-ди(алкоксикарбонил)-4-аминофенолы (патент РФ № 2410371), ЯМР ^1H и масс-спектры полностью подтвердили их строение. В ИК спектрах всех гексазамещенных *para*-аминофенолов присутствуют характерные для аминогруппы полосы поглощения в области 3300 - 3500 cm^{-1} . Появление двух полос поглощения карбонильной группы в области 1650-1675 cm^{-1} и 1725-1740 cm^{-1} объясняется тем, что, как и для соответствующих нитрозофенолов, одна из карбонильных групп связана прочной внутримолекулярной водородной связью с гидроксильной группой, а другая – свободна.

Изучение биологической активности перзамещенных *n*-аминофенолов

Гексазамещенные *para*-аминофенолы интересны тем, что такие соединения могут стать основой в синтезе лекарственных препаратов, выступать в качестве биоактивных средств. Представляло интерес протестировать новые гексазамещенные *para*-аминофенолы на биологическую активность. Бактерицидную активность определяли на кафедре микробиологии КГМУ им. Воиной-Ясенецкого на двух объектах: *E. coli* (*Escherichia coli*, штамм ATCC 25822, грамотрицательные палочки) и *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*, штамм 209 P, грамположительная бактерия). Исследования проводили в дистиллированной воде. Данные полученные при определении активности *in vitro* представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Бактериостатическая активность новых *para*-аминофенолов

Вещество	Концентрация, мг/мл	Рост бактерий (+); отсутствие роста (-)	
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
X a	0,072	(-)	(-)
	0,036	(-)	(-)
	0,018	(+)	(+)
X c	0,086	(-)	(-)
	0,043	(-)	(-)
	0,022	(+)	(+)
X d	0,093	(-)	(-)
	0,042	(-)	(-)
	0,021	(+)	(+)

Таким образом, было установлено, что синтезированные впервые перзамещенные *para*-аминофенолы обладают бактериостатическим действием при концентрациях от $1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/л до $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Интерес представляло и изучение новых *para*-аминофенолов *in vivo*. Для этого в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН было проведено тестирование аналгетической активности перзамещенных аминофенолов, описанных выше, на белых беспородных мышах весом 20 - 25 г, полученных из вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и стандартному гранулированному корму.

Выявлено, что аналгетическим действием обладает 2,6-диметоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенол.

С помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая прогнозирует вероятные виды биологической активности вещества на основе его структурной формулы, выполнен предварительный прогноз вероятности биоактивности. По виртуальному прогнозированию, перзамещенные *para*-аминофенолы имеют высокий индекс вероятности drug-likeness, поэтому могут быть интересными для продолжения тестирования по другим видам активности.

ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированы перзамещенные *para*-нитрозофенолы, содержащие пропокси-, бутокси-, изобутокси-, изопентоксикарбонильные группы в 2,6-положениях по отношению к гидроксильной группе. Показано, что реакция циклоконденсации изонитрозо- β -дикетона с диалкиловыми эфирами ацетондикарбоновой кислоты возможна только для первичных алкильных заместителей нормального либо изо-строения в сложнэфирных группах.

2. С помощью поликристалльного рентгеноструктурного анализа установлено пространственное строение 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола и показано, что длина N=N связи димера нитрозофенола составляет в кристалле 1,29 Å. Обнаружено, что в среде органического растворителя при установлении равновесия между димерной и мономерной формами перзамещенных нитрозофенолов присутствует и хиноноксимный таутомер.

3. Изучена кислотность впервые синтезированных перзамещенных *пара*-нитрозофенолов, найдены константы кислотности, величина которых уменьшается с увеличением длины алкильных заместителей сложноэфирных групп.

4. Проведены квантово-химические расчеты для анионов перзамещенных *пара*-нитрозофенолов, которые показали большую локализацию отрицательного заряда на атоме кислорода гидроксигруппы. В то же время экспериментально установлено, что реакции алкилирования и ацилирования нитрозофенолят-иона протекают по атому кислорода нитрозогруппы, а не гидроксигруппы, то есть реакция подчиняется не зарядовому, а орбитальному контролю. Впервые синтезированы 15 простых и 10 сложных эфиров перзамещенных *пара*-бензохинонмонооксидов.

5. Для 2,6-диалкоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенолов впервые проведена реакция каталитического гидрирования и получены константы скорости первого порядка. Показано, что скорость гидрирования уменьшается с увеличением объема алкильных радикалов сложноэфирных заместителей.

6. Впервые синтезированы и запатентованы 4 новых 2,6-диалкоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола, которые проявили бактериостатическую и анальгетическую активность. Разработана новая, высокотехнологичная схема синтеза 2,6-диэтоксикарбонил-3,5-диметил-4-аминофенола.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Alemasov Yu.A., Slaschinin D.G., Tovbis M.S., Kirik S.D. X-Ray diffraction and spectroscopic verification of dimerization in hexasubstituted par-nitrosophenols // Journal of Molecular Structure. 2011. V.985. P. 184-190.
2. Слащинин Д.Г., Товбис М.С., Роот Е.В., Задов В.Е., Соколенко В.А. Каталитическое гидрирование перзамещенных *пара*-нитрозофенолов // Журнал органической химии 2010. Т. 46. Вып. 4. С. 527-529.
3. Алемасов Ю.А., Слащинин Д.Г., Товбис М.С., Кирик С.Д. Димеризация в гексазамещенных *пара*-нитрозофенолах по данным рентгеноструктурного анализа // Журнал Сибирского федерального университета. Химия. 2010. Т.3. №1. С. 45-57.
4. Слащинин Д.Г., Алемасов Ю.А., Илюшкин Д.И., Соколенко В.А., Товбис М.С., Кирик С.Д. Реакция алкилирования перзамещенных *пара*-нитрозофенолов // Журнал Сибирского федерального университета.

- Химия. 2011. Т.4. №3. С. 233-247.
5. Слащинин Д.Г., Кукушкин А.А., Товбис М.С. Кислотность новых гексазамещенных *n*-нитрозофенолов // Журнал органической химии 2011. Т. 47. Вып. 9. С. 1406.
 6. Пат. 2410371 Российская Федерация, МПК С 07С 229/64. Гексазамещенные *para*-аминофенолы со сложноэфирными группами в 2,6 положениях по отношению к гидроксилу / Товбис М.С., Слащинин Д.Г., Роот Е.В., Соколенко В.А., Задов В.Е.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Сибирский государственный технологический университет. №2009118074/04; заявл. 12.05.2009; опубл. 27.01.2011, Бюл. №3. 6с.
 7. Слащинин Д.Г., Роот Е.В., Соколенко В.А., Товбис М.С. Реакция перэтерификации в пространственно-затрудненных *para*-нитрозофенолах // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химической комплексы – проблемы и решения». Красноярск. 2008. Т. 2. С. 264-267.
 8. Слащинин Д.Г., Роот Е.В., Задов В.Е., Товбис М.С. Кинетика гидрирования гексазамещенных *para*-нитрозофенолов // Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. 2009. Т. 4. С. 416–421.
 9. Слащинин Д.Г., Дёмин М.А., Роот Е.В., Задов В.Е., Товбис М.С. Получение и каталитическое гидрирование 2,6-дизобутилоксикарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола // Труды 10-й Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки». Естественные науки. Часть 8. Органическая химия. Самара. 2009. С. 37-39.
 10. Слащинин Д.Г., Дёмин М.А., Товбис М.С. Исследование реакции образования нового гексазамещенного *para*-нитрозофенола // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химической комплексы – проблемы и решения». Красноярск. 2009. Т. 1. С. 322-326.
 11. Слащинин Д.Г., Дёмин М.А., Соколенко В.А., Товбис М.С. Реакции алкилирования *n*-нитрозофенолов // Материалы XLVIII Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». Химия. Новосибирск. 2010. С. 65.
 12. Слащинин Д.Г., Дёмин М.А., Антишин Д.В., Соколенко В.А., Товбис М.С. Синтез новых алкиловых эфиров перзамещенных *para*-бензохиноноксимумов // Материалы IV научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и учителей «Химическая наука и образование Красноярья». Красноярск. 2010. С. 108-111.
 13. Слащинин Д.Г., Антишин Д.В., Дёмин М.А., Товбис М.С. Син- и анти-изомерия на примере перзамещенного *para*-нитрозофенола // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. 2010. Т. 2. С. 157-159.
 14. Слащинин Д.Г., Коростелева Н.С., Перьянова О.В., Котловский Ю.В., Товбис М.С. Изучение биологической активности гексазамещенных *para*-

- аминофенолов // Труды 11-й Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки». Естественные науки. Часть 8. Органическая химия. Самара. 2010. С. 9-11.
15. Слащинин Д.Г., Илюшкин Д.И., Товбис М.С. Установление строения продуктов алкилирования перзамещенных *para*-нитрозофенолов на основе квантово-химических расчетов // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. 2010. Т. 2. С. 188-189.
 16. Слащинин Д.Г., Коростелева Н.С., Перьянова О.В., Котловский Ю.В., Товбис М.С. Бактериостатическая активность перзамещенных *para*-аминофенолов // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. 2010. Т. 2. С. 190-192.
 17. Слащинин Д.Г., Кукушкин А.А., Товбис М.С. Определение кислотности гексазамещенных *para*-нитрозофенолов // Материалы XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». Химия. Новосибирск. 2011. С. 68.
 18. Слащинин Д.Г., Леонтиева М.В., Товбис М.С. Синтез нового перзамещенного *para*-нитрозофенола и продукта его бензоилирования // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. 2011. Т. 2. С. 154-156.
 19. Слащинин Д.Г., Фёдорова Н.А., Товбис М.С. Получение новых эфиров бензохиноноксимов // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. 2011. Т. 2. С. 7-8.
 20. Слащинин Д.Г., Товбис М.С. Изучение реакции ацилирования новых перзамещенных *para*-нитрозофенолов // Materiały VII międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Perspektywiczne opracowania są nauką i technikami – 2011». Chemia i chemiczne technologie. Przemysł, Polska 2011. Vol. 49. P. 27-29.

*Подписано в печать 27.02.2012.
Формат 60x84 1/16. Усл. печ. 1,0.
Изд. №6/1. Заказ № 1392. Тираж 100 экз.*

*Редакционно-издательский центр СибГТУ
660049, г. Красноярск, пр. Мира, 82
факс (391) 211-97-25,
тел. (391) 227-69-91*