

ПЕРСУЛЬФАТНОЕ ОКИСЛЕНИЕ 2-АМИНОПИРИДИНА

А.А. Гилимханова, Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин

Айгиза Айдаровна Гилимханова (ORCID 0000-0003-0699-7131)*, Юлия Зулькифовна Хазимуллина (ORCID 0000-0001-7441-5872), Альфия Раисовна Гимадиева (ORCID 0000-0002-2995-310X)

Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра РАН, просп. Октября, 69, Уфа, Российская Федерация, 450054

E-mail: aigiza-gilimkhanova@yandex.ru*, yulialion91@mail.ru, chemhet@anrb.ru

Ахат Газизьянович Мустафин (ORCID 0000-0002-8342-8787)

Кафедра физической химии и химической экологии, Институт химии и защиты в чрезвычайных ситуациях, Уфимский университет Науки и Технологий, ул. Заки Валиди, 32, Уфа, Российская Федерация, 450076

E-mail: chemhet@anrb.ru

Реакции персульфатного окисления (Эльбса и Бойленда-Симса), довольно широко используемые для получения гидроксипроизводных фенолов и ароматических аминов, отличаются мягкими условиями проведения реакции, селективностью и не требуют защиты лабильных функциональных групп. Разработанный модифицированный персульфатный метод окисления привел к получению широкого круга биологически активных соединений, в частности, производных пиридина и анилина. В данной работе разработан эффективный способ получения 2-амино-3-гидроксипиридина и 2-амино-5-гидроксипиридина окислением 2-аминопиридина персульфатом аммония в щелочной среде с получением промежуточных соединений, кислотный гидролиз которых приводит к целевым продуктам. Оптимальные условия – температуру, мольное соотношение реагентов, продолжительность, подбор и количество катализатора – установлены в предварительных лабораторных экспериментах. В качестве катализатора использовались фталоцианины различных переходных металлов, при внесении которых выход целевых продуктов существенно возрастает. Суммарный выход смеси соединений, взятый по исходному соединению 2-аминопиридина, в присутствии установленного экспериментальным путем количества фталоцианина кобальта достигает 83%. Также высокую каталитическую активность показали фталоцианины железа (II) и железа (III). Конверсия исходного соединения 2-аминопиридина составляет 100% при продолжительности реакции окисления 15 ч. Индивидуальность полученных целевых продуктов контролировали с помощью тонкослойной хроматографии, в качестве элюента использовали систему EtOH:NH₄OH = 4:1, проявители – йодная камера, раствор нингидрина. Выделение продуктов проводилось методами осаждения, с последующей фильтрацией и перекристаллизацией из горячего этанола. Для установления структур и характеристики полученных соединений использовались физико-химические методы анализа – спектроскопия ядерно-магнитного резонанса ¹H и ¹³C, масс-спектрометрия, чистота продукта установлена с помощью метода газожидкостной хроматографии.

Ключевые слова: производные пиридина, 2-аминопиридин, 2-амино-3-гидроксипиридин, 2-амино-5-гидроксипиридин, окисление, пероксидисульфат, фталоцианиновые катализаторы, пероксид водорода

Для цитирования:

Гилимханова А.А., Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г. Персульфатное окисление 2-аминопиридина. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2026. Т. 69. Вып. 2. С. 104–110. DOI: 10.6060/ivkkt.20266902.7284.

For citation:

Gilimkhanova A.A., Khazimullina Y.Z., Gimadieva A.R., Mustafin A.G. Persulfate oxidation of 2-aminopyridine. *Chem-ChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2026. V. 69. N 2. P. 104–110. DOI: 10.6060/ivkkt.20266902.7284.

PERSULFATE OXIDATION OF 2-AMINOPYRIDINE

A.A. Gilimkhanova, Y.Z. Khazimullina, A.R. Gimadieva, A.G. Mustafin

Aigiza A. Gilimkhanova (ORCID 0000-0003-0699-7131)*, Yulia Z. Khazimullina (ORCID 0000-0001-7441-5872), Alfiya R. Gimadieva (ORCID 0000-0002-2995-310X)

Ufa Institute of Chemistry is a separate structural unit of Ufa Federal Research Center of the RAS, Oktyabrya ave., 69, Ufa, 450054, Russia

E-mail: aigiza-gilimkhanova@yandex.ru*, yulialion91@mail.ru, chemhet@anrb.ru

Akhat G. Mustafin (ORCID 0000-0002-8342-8787)

Department of Physical Chemistry and Chemical Ecology, Institute of Chemistry and Protection in Emergency Situations, Ufa University of Science and Technology, Zaki Validi st., 32, Ufa, 450076, Russia

E-mail: chemhet@anrb.ru

The reactions of persulfate oxidation (Elbs and Boyland-Sims), which are widely used to produce hydroxy derivatives of phenols and aromatic amines, are characterized by mild reaction conditions, selectivity, and do not require the protection of labile functional groups. The developed modified persulfate oxidation method led to the production of a wide range of biologically active compounds, in particular, pyridine and aniline derivatives. In this work, an effective method has been developed for the production of 2-amino-3-hydroxypyridine and 2-amino-5-hydroxypyridine by oxidation of 2-aminopyridine with ammonium persulfate in an alkaline medium to produce intermediates, the acid hydrolysis of which leads to the target products. The optimal conditions – temperature, molar ratio of reagents, duration, selection, and amount of catalyst – were established in preliminary laboratory experiments. Phthalocyanines of various transition metals were used as a catalyst, with the addition of which the yield of the target products increases significantly, the total yield of the mixture of compounds reaches 83%, taken from the initial compound 2-aminopyridine, in the presence of experimentally determined amounts of cobalt phthalocyanine. Iron (II) and iron (III) phthalocyanines also showed high catalytic activity. The conversion of the initial 2-aminopyridine compound is 100% with an oxidation reaction duration of 15 h. The individuality of the obtained target products was controlled using thin-layer chromatography, the EtOH system was used as an eluent: $\text{NH}_4\text{OH} = 4:1$, developers were an iodine chamber, a ninhydrin solution. The products were isolated by precipitation methods, followed by filtration and recrystallization from hot ethanol. To establish the structures and characteristics of the obtained compounds, physico-chemical analysis methods were used – ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry. The purity of the product was determined using the gas-liquid chromatography method.

Keywords: pyridine derivatives, 2-aminopyridine, 2-amino-3-hydroxypyridine, 2-amino-5-hydroxypyridine, oxidation, peroxydisulfate, phthalocyanine catalysts, hydrogen peroxide

ВВЕДЕНИЕ

Производные пиридина широко применяются в фармацевтической химии, агрохимии, а также в производстве новых материалов [1-3]. Пиридиновое кольцо является основным структурным фрагментом многочисленных природных алкалоидов, обладающих широким спектром биологической активности. Многие из этих алкалоидов проявляют противораковую активность, а также действие, направленное на лечение неврологических расстройств и других заболеваний, они являются ценными объектами исследований, стимули-

рующими открытие новых лекарств [4-5]. Высокоэффективные методы синтеза различных производных пиридинов продолжают пользоваться высоким спросом [6]. В связи с этим, синтез и изучение свойств производных пиридина является актуальной задачей.

2-Амино-3-гидроксипиридин (23-AP) и 2-амино-5-гидроксипиридин (25-AP) являются производными пиридина, нерастворимы в воде, но имеют хорошую растворимость в органических растворителях. Благодаря своей структуре с активными амино- и гидроксильными группами, данные соединения являются важными фармацевтическими

промежуточными продуктами, так 25-АР широко используется в препаратах для лечения почечной гипертензии, соединение 23-АР может быть использовано для синтеза лекарств против СПИДа, а также для получения препаратов с антибактериальной активностью. 23-АР используется в качестве красителя окислительного действия.

Предлагаемые в литературе способы получения 2-амино-5-гидроксипиридина обычно многостадийные и отличаются невысокими выходами целевых продуктов. Так, 2-амино-5-гидроксипиридин можно получить замещением галогена в 2-амино-5-бром(иод)пиридине действием метоксидом натрия под высоким давлением с образованием промежуточного 2-амино-5-метоксипиридина и деметилированием последнего трибромидом бора. Данный способ предполагает также предварительную защиту аминогруппы с последующим деблокированием ее на последней стадии [7]. Мы предлагаем для синтеза 2-амино-5-гидроксипиридина персульфатное окисление по Бойланду-Симсу. Реакции Эльбса и Бойланда-Симса отличаются мягкими условиями проведения реакции, селективностью и не требуют защиты лабильных функциональных групп [8-9]. Окисление фенола с использованием пероксидисульфата было впервые продемонстрировано К. Эльбсом в 1893 г. [10], а Э. Бойланд позднее расширил эту реакцию, включив в нее ароматические амины [11]. С тех пор реакция была широко исследована на различных классах соединений, таких как фенолы, кумарины, пиридины, пиримидины, хинолины и другие. Это привело к получению многочисленных ценных продуктов [12]. Эффективность реакции заключается в ее простоте, а также нет необходимости защищать чувствительные функциональные группы. Однако существенным недостатком данного способа окисления является низкий выход целевых продуктов, что делает эту реакцию непригодной для промышленного применения.

Учитывая практическую ценность продуктов, нашей целью является получение столь важных соединений как 23-АР и 25-АР путем окисления 2-АР персульфатом аммония в щелочной среде с высокими выходами целевых продуктов.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

^1H и ^{13}C ЯМР спектры регистрировали на спектрометре «Bruker Avance III 500 MHz» с рабочей частотой 500,13 МГц (^1H) и 125,73 МГц (^{13}C) с 5 мм QNP-датчиками при постоянной температуре образца 298 К. Растворитель – DMSO- d_6 , CDCl_3 , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Химические сдвиги в спектрах ^{13}C и ^1H ЯМР приведены в

миллионных долях (м.д.). Температуры плавления определены на комбинированных столиках Boetius. Масс-спектры химической ионизации электрораспылением (ИЭР) образцов получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (шприцевой ввод раствора образца, элюент – метанол, скорость потока 0,1 мл/мин) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4,5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250 °С, температура нагревателя 200 °С, температура испарителя 230 °С. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1,5 л/мин. Индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью тонкослойной хроматографии, выполненной на пластинах Sorbfil ПТСХ – АФ-В (ЗАО «Сорбполимер», Краснодар) с обнаружением веществ парами йода, раствором нингидрина. В качестве элюента использовали EtOH:NH₄OH = 4:1. ГЖХ анализ проводили на газовом хроматографе «Хроматэк-Кристалл 5000» («Хроматэк», Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Использовали капиллярную колонку Agilent DB-5MS длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной 0,50 мкм. Скорость газа-носителя, гелия, составляла $15 \pm 0,1$ мл/мин, водорода – $60 \pm 0,1$ мл/мин, воздуха – $600 \pm 0,1$ мл/мин. Пробу анализируемого образца в количестве $1,0 \pm 0,02$ мкл вводили в испаритель хроматографа микрошприцем (Hamilton США). Хроматографированию подвергали 10%-ные растворы объектов исследований в этаноле.

Используемые в синтезах реагенты и растворители подготовлены по стандартным методикам [13].

В работе использовали дистиллированную воду [14], 2-аминопиридин («х.ч.», ООО «Химмед»), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ («ч.д.а.», «Panreac»), NaOH («ч.д.а.», ООО «Реахим»), H_2SO_4 («х.ч.», ООО «Сигма Тек»), этиловый спирт («х.ч.», ООО ТД «Химмед»), фталоцианиновые катализаторы – фталоцианины Co, Fe (II), Fe (III), Mn, Ni, Zn, синтезированные по методике [15] из фталонитрила («ч.», «Merck») и кристаллогидратов солей металлов: $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ («ч.», ООО «Реахим»), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ («ч.д.а.», ООО «Реахим»), $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ («ч.», ООО «Реахим»), $\text{FeCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ («ч.д.а.», «Panreac»), $\text{MnSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ («ч.», ООО «Реахим»), $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ («ч.», ООО «Реахим»).

Окисление 2-аминопиридина

Способ 1.

В трехгорлой колбе, снабженной капельной воронкой, обратным холодильником и механической мешалкой, перемешивали 5,64 г (0,06 моль) 2-аминопиридина в 20 мл воды при 30 °С, затем в реакционную смесь приливали заранее охлажденный

раствор 12 г NaOH (0,3 моль) в 30 мл воды и добавляли по каплям раствор 27,36 г (0,12 моль) персульфата аммония в 30 мл воды. После полного прибавления окислителя добавляли рассчитанное количество соответствующего катализатора - металлофталоцианина (PcM). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при температуре 50 °С в течение 9-15 ч. Затем в реакционную смесь прикапывали 5,88 г (0,06 моль) серной кислоты, перемешивали при 90 °С в течение 4 ч, контролируя по ТСХ (элюент этанол:аммиак 4:1), охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали раствором NaHCO₃ до pH 6-7, водный слой упаривали досуха, обрабатывали горячим этанолом, фильтрат упаривали. При окислении в течение 9-10 ч получали смесь 23-АР и 25-АР, в течение 15 ч – единственный продукт 25-АР. Выходы продуктов реакции приведены в табл. 1, 2.

Способ 2.

В трехгорлой колбе, снабженной капельной воронкой, обратным холодильником и механической мешалкой, перемешивали 2,82 г (0,03 моль) 2-аминопиридина в 15 мл воды при 30 °С, затем в реакционную смесь приливали заранее охлажденный раствор 6 г NaOH (0,15 моль) в 25 мл воды и добавляли по каплям раствор 13,68 г (0,06 моль) персульфата аммония в 25 мл воды. После полного прибавления окислителя добавляли рассчитанное количество соокислителя – 30% H₂O₂. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при температуре 50 °С в течение 9-15 ч. Затем в реакционную смесь прикапывали 2,94 г (0,03 моль) серной кислоты, перемешивали при 90 °С в течение 4 ч, контролируя по ТСХ (элюент этанол:аммиак 4:1), охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали раствором NaHCO₃ до pH 6-7, водный слой упаривали досуха, обрабатывали горячим этанолом, фильтрат упаривали. При окислении в течение 9-10 ч получали смесь 23-АР и 25-АР, в течение 15 ч – единственный продукт 25-АР. Выходы продуктов реакции приведены в табл. 3, 4.

2-Амино-3-гидроксипиридин (**2**). T_{пл} 168-172 °С. R_f 0,71. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 6,58 (1H, с, C³-ОН), 6,58 (2H, с, C²-NH), 6,85 (1H, d, C⁵H), 7,05 (1H, d, C⁶H), 7,28 (1H, d, C⁴H). Спектр ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 116,51 (C⁵), 123,25 (C⁴), 138,80 (C⁶), 141,29 (C³), 149,35 (C²). Масс-спектр, ИЭР (m/z): 110 (M)⁺.

2-Амино-5-гидроксипиридин (**3**). T_{пл} 116-117 °С. R_f 0,79. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 6,58 (2H, с, C²-NH), 6,85 (1H, с, C⁵-ОН), 7,07 (1H, d, C⁴H), 7,07 (1H, d, C³H), 7,96 (1H, d, C⁶H). Спектр ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 106,58 (C³), 123,25 (C⁴), 139,14 (C⁶), 148,39 (C⁵), 157,49 (C²). Масс-спектр, ИЭР (m/z): 110 (M)⁺.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально окисление 2-аминопиридина (**1**) осуществляли персульфатом аммония в щелочной среде без катализа PcM или добавления пероксида водорода. 2-Аминопиридин (**1**) легко окислился персульфатом аммония уже при комнатной температуре, однако выход продуктов реакции не превышал 34%. При окислении в течение 10 ч с последующим гидролизом в сильноокислой среде из реакционной массы выделена смесь соединений **2** и **3**, разделить которые не удалось. При увеличении продолжительности окисления до 15 ч выделен единственный продукт – 2-амино-5-гидроксипиридин (**3**) с выходом 17%.

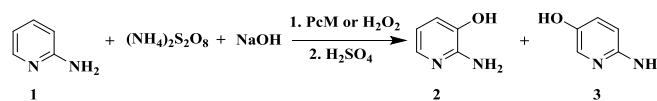


Схема. Персульфатное окисление 2-аминопиридина
Scheme. Persulfate oxidation of 2-aminopyridine

Для изучения возможности повышения выхода 2-аминопиридин далее окисляли в модифицированных нами условиях реакции Бойланда-Симса – при катализе фталоцианинами металлов и бинарной смесью окислителей персульфат аммония – пероксид водорода [16] (Схема).

Фталоцианиновые комплексы металлов (PcM) признаны как активные катализаторы мягкого и селективного окисления. Каталитическая активность металлофталоцианинов обусловлена их плоской циклической структурой с развитой системой π-сопряжения. Это делает пятый и шестой координационные центры центрального иона металла доступными для координации с молекулами реагентов каталитической реакции. Кроме того, система π-сопряжения способствует перераспределению электронной плотности внутри реакционного комплекса, тем самым снижая активационный барьер реакции [17]. В исследовании использовались следующие катализаторы – PcCo, PcFe(II), PcFe(III), PcMn, PcNi и PcZn (рисунк).

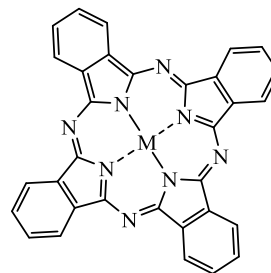


Рис. Структура металлических комплексов фталоцианинов
(M = Co, Fe (II), Fe (III), Mn, Ni, Zn.)
Fig. Structure of metal complexes of phthalocyanines (M = Co, Fe (II), Fe (III), Mn, Ni, Zn.)

Катализаторы добавляли в количестве от 0,1 до 0,3 мас. % при температуре 50 °С.

Наибольшую активность в реакциях окисления 2-АР (1) проявили PcCo , PcFe(II) и PcFe(III) (табл. 1). Введение данных катализаторов в количестве 0,1-0,3 мас. % увеличило выход смеси соединений 23-АР и 25-АР до 79-83%. Максимальный выход смеси продуктов 2 и 3 равный 83%, был получен при введении в реакцию 0,2 мас. % PcCo . Однако при увеличении количества катализатора до 0,3 мас. % выход продукта резко снижается до 61-75%, вероятно, из-за более глубокого окисления с разрушением пиридинового остова. Наименее активным катализатором оказался PcZn , где максимальный выход смеси достиг 46% (0,2 мас. %). Активность катализаторов уменьшалась в ряду $\text{PcCo} > \text{PcFe(II)} > \text{PcFe(III)} > \text{PcMn} > \text{PcNi} > \text{PcZn}$.

Таблица 1

Зависимость выхода смеси соединений 2 и 3 от количества и типа катализатора*

Table 1. Dependence of the yield of a mixture of compounds 2 and 3 on the amount and type of catalyst*

№ п/п	Количество катализатора, мас. %	Выход смеси 2 и 3, %					
		PcCo	PcFe(II)	PcFe(III)	PcMn	PcNi	PcZn
1	0,1	42	44	39	33	30	25
2	0,05	54	53	46	39	33	28
3	0,1	68	65	61	48	41	37
4	0,15	76	72	67	57	49	43
5	0,2	83	80	79	65	54	46
6	0,25	83	79	77	60	51	42
7	0,3	75	73	61	54	43	33

Примечание: * - Мольное соотношение 2-АР:NaOH:ПСА 1:5:2; температура 50 °С; 10 ч

Note: * - Molar ratio 2-AP:NaOH:PSA 1:5:2; temperature 50 °C; 10 h

Проведение реакции окисления в течение 15 ч с добавлением фталоцианиновых катализаторов увеличивает выход продукта 3, максимально до 75% при введении в реакцию 0,2 мас. % PcCo (табл. 2).

Реакции Эльбса и Бойланда-Симса также были эффективно модифицированы путем использования бинарной окислительной смеси – персульфат аммония - пероксид водорода [18]. При окислении в течение 10 ч с введением в реакционную смесь 2 экв. H_2O_2 (табл. 3) привело к самому высокому выходу смеси 23-АР и 25-АР 89%. При окис-

лении 15 ч максимальный выход 2-амино-5-гидроксипиридина достигает 77% (табл. 4).

Таблица 2

Зависимость выхода 2-амино-5-гидроксипиридина от количества и типа катализатора*

Table 2. Dependence of the yield of 2-amino-5-hydroxypyridine on the amount and type of catalyst*

№ п/п	Катализатор	Количество катализатора, мас. %	Выход 2-амино-5-гидроксипиридина, %
1	PcCo	0,1	70
2	PcCo	0,2	75
3	PcCo	0,25	74
4	PcCo	0,3	72
5	PcFe(III)	0,1	51
6	PcFe(III)	0,2	54
7	PcFe(III)	0,3	52
8	PcZn	0,1	42
9	PcZn	0,2	47
10	PcZn	0,3	46
11	PcMn	0,1	40
12	PcMn	0,2	45
13	PcMn	0,3	43
14	PcNi	0,1	44
15	PcNi	0,2	45
16	PcNi	0,3	45
17	PcFe(II)	0,1	50
18	PcFe(II)	0,2	51
19	PcFe(II)	0,3	49

Примечание: * - Мольное соотношение 2-АР:NaOH:ПСА 1:5:2; температура 50 °С; 15 ч

Note: * - Molar ratio 2-AP:NaOH:PSA 1:5:2; temperature 50 °C; 15 h

Таблица 3

Зависимость выхода смеси 23-АР (2) и 25-АР (3) от количества H_2O_2 *

Table 3. Dependence of the yield of 23-AR (2) and 25-AR (3) mixture on the amount of H_2O_2 *

№ п/п	Соотношение 2-АР: H_2O_2 , моль	Выход смеси 2 и 3, %
1	1:0,5	49
2	1:1	68
3	1:2	89
4	1:2,5	81
5	1:3	77

Примечание: * - Мольное соотношение 2-АР:NaOH:ПСА 1:5:2; 50 °С; 10 ч

Note: * - Molar ratio 2-AP:NaOH:PSA 1:5:2; temperature 50 °C; 10 h

Роль фталоцианиновых катализаторов и пероксида водорода в повышении выхода продуктов реакции предложена нами ранее [19, 20], мы предположили, что пероксид водорода способствует созданию аэробных условий, необходимых для сни-

жения расходования персульфата аммония в побочных реакциях, а также рекомбинации сульфатных анион-радикалов в пероксидисульфат [21].

Необходимо отметить, что окисление 2-аминопиридина схоже с окислением анилина, при изучении которого нами было обнаружено смещение соотношения *орто*- и *пара*-изомеров во времени в сторону преимущественного накопления *пара*-продукта. Так же, как и в случае анилина, при окислении 2-аминопиридина наблюдается образование некоторого количества олигомерных продуктов [22, 23], снижающих выход продуктов реакции и затрудняющих обработку реакционной массы.

Таблица 4
Зависимость выхода 25-АП (3) от количества H₂O₂*
Table 4. Dependence of the yield of 25-AP (3) on the amount of H₂O₂*

№ п/п	Соотношение 2-АП:H ₂ O ₂ , моль	Выход 2-амино-5-гидроксипиридина, %
2	1:0,5	45
3	1:1	61
4	1:2	77
5	1:3	65

Примечание: * - Мольное соотношение 2-АП:NaOH:ПСА 1:5:2; 50 °C; 15 ч

Note: * - Molar ratio 2-AP:NaOH:PSA 1:5:2; temperature 50 °C; 15 h

ЛИТЕРАТУРА

- Ling Y., Hao Z.Y., Liang D., Zhang C.L., Liu Y.F., Wang Y. The expanding role of pyridine and dihydropyridine scaffolds in drug design. *Drug Des. Develop. Therapy*. 2021. V. 15. P. 4289–4338. DOI: 10.2147/DDDT.S329547.
- Pennington L.D., Moustakas D.T. The necessary nitrogen atom: A versatile high-impact design element for multiparameter optimization. *J. Med. Chem.* 2017. V. 60. N 9. P. 3552–3579. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01807.
- Prudel C., Huwig K., Kazmaier U. Stereoselective Allylic Alkylations of Amino Ketones and Their Application in the Synthesis of Highly Functionalized Piperidines. *Chem. Eur. J.* 2020. V. 26. P. 3181–3188. DOI: 10.1002/chem.202000051.
- O'Hagan D. Pyrrole, pyrrolidine pyridine, piperidine, azepine and tropane alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2000. V. 17. N 5. P. 435–46. DOI: 10.1039/a707613d.
- Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р. Синтез и антирадикальная активность конъюгатов производных урацила с аминокислотами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 2. С. 36–44. DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6652.
- Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* 2014. V. 57. N 24. P. 10257–10274. DOI: 10.1021/jm501100b.
- Berman, E. J. The Elbs & Boyland-Sims Oxidations: Reactions of Peroxydisulfate-An Updated Literature Survey. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2021. V. 18. P. 621–625. DOI: 10.2174/1570193x17999200813153655.
- Elbs K.J. Ueber Nitrohydrochinon. *Prakt. Chem.* 1893. V. 48. P. 179–185. DOI: 10.1002/prac.18930480123.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что нами разработаны эффективные модификации реакций персульфатного окисления с участием фталоцианиновых катализаторов, а также в присутствии бинарной смеси окислителей персульфат аммония-пероксид водорода, позволяющие получать гидроксильированные производные 2-аминопиридина с высокими выходами. В настоящее время продолжаются работы по окислению соединений различных классов в модифицированных нами условиях реакции.

БЛАГОДАРНОСТЬ И ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-73-20073, <https://rscf.ru/project/19-73-20073/>.

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

The research was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-73-20073, <https://rscf.ru/project/19-73-20073/>.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

REFERENCES

- Ling Y., Hao Z.Y., Liang D., Zhang C.L., Liu Y.F., Wang Y. The expanding role of pyridine and dihydropyridine scaffolds in drug design. *Drug Des. Develop. Therapy*. 2021. V. 15. P. 4289–4338. DOI: 10.2147/DDDT.S329547.
- Pennington L.D., Moustakas D.T. The necessary nitrogen atom: A versatile high-impact design element for multiparameter optimization. *J. Med. Chem.* 2017. V. 60. N 9. P. 3552–3579. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01807.
- Prudel C., Huwig K., Kazmaier U. Stereoselective Allylic Alkylations of Amino Ketones and Their Application in the Synthesis of Highly Functionalized Piperidines. *Chem. Eur. J.* 2020. V. 26. P. 3181–3188. DOI: 10.1002/chem.202000051.
- O'Hagan D. Pyrrole, pyrrolidine pyridine, piperidine, azepine and tropane alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2000. V. 17. N 5. P. 435–46. DOI: 10.1039/a707613d.
- Khazimullina Yu.Z., Gimadiev A.R. Synthesis and anti-radical activity of conjugates of uracil derivatives with amino acids. *ChemChemTech [Изв. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 2. P. 36–44 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6652.
- Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* 2014. V. 57. N 24. P. 10257–10274. DOI: 10.1021/jm501100b.
- Berman, E. J. The Elbs & Boyland-Sims Oxidations: Reactions of Peroxydisulfate-An Updated Literature Survey. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2021. V. 18. P. 621–625. DOI: 10.2174/1570193x17999200813153655.
- Elbs K.J. Ueber Nitrohydrochinon. *Prakt. Chem.* 1893. V. 48. P. 179–185. DOI: 10.1002/prac.18930480123.

9. Хазимуллина Ю.З., Загретдинова Г.В., Гилимханова А.А., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М. Персульфатное окисление фенола с образованием гидрохинона. Материальный баланс. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2025. Т. 68. Вып. 12. С. 113-118. DOI: 10.6060/ivkkt.20256812.7236.
10. Boyland E., Manson D., Sims P. The preparation of o-aminophenyl sulphates. *J. Chem. Soc.* 1953. V. 0. P. 3623. DOI: 10.1039/jr9530003623.
11. Zhao D., Liao X., Yan X., Huling S., Chai T., Tao X. Effect and mechanism of persulfate activated by different methods for PAHs removal in soil. *J. Hazard. Mater.* 2013. V. 15. P. 228-235. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2013.03.056.
12. Гордон А., Форд Р.А. Спутник химика. М.: Мир. 1976. 544 с.
13. Вейганд-Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия. 1968. 455 с.
14. Фрог Б.Н., Первов А.Г. Водоподготовка. М.: АСВ. 2015. 512 с.
15. Алексанян К. Г., Стоколос О. А., Зайцева Ю. Н., Солодова Е. В., Бельшева Д. А., Ботин А. А. Синтез фталоцианинов переходных металлов и их применение в качестве присадок к смазочным материалам. *НефтеГазХимия*. 2018. № 3. С. 44-48. DOI: 10.24411/2310-8266-2018-10304.
16. Kluson P., Drobek M., Zsigmond A., Baranyi J., Bata P., Zarubova S., Kalaji A. Environmentally friendly phthalocyanine catalysts for water decontamination—Non-photocatalytic systems. *Appl. Catal. B: Environ.* 2009. V. 91. P. 605-609. DOI: 10.1016/j.apcatb.2009.06.033.
17. Pereira Monteiro C.J., Ferreira Faustino M.A., Pinho Morgado Silva Neves M.d.G., Quialheiro Simoes M.M., Sanjust E. Metallophthalocyanines as Catalysts in Aerobic Oxidation. *Catalysts*. 2021. V. 11. P. 122-158. DOI: 10.3390/catal11010122.
18. Ениколопян Н.С., Богданова К.А., Аскаров К.А. Металлокомплексы соединений порфина и азапорфина как катализаторы реакций окисления молекулярным кислородом. *Русс. хим. Ред.* 1983. 52. P. 13-26. DOI: 10.1070/rc1983v052n01abeh002794.
19. Kruid J., Fogel R., Limson J. Unsubstituted metallophthalocyanine catalysts for the removal of endocrine disrupting compounds using H₂O₂ as oxidant. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018. V. 25. P. 32346-57. DOI: 10.1007/s11356-018-3215-4.
20. Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Способ получения 5-гидроксиг-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила – эффективных иммуномодуляторов и антиоксидантов. *Журн. прикл. химии*. 2022. Т. 95. № 3. С. 382-388. DOI: 10.31857/S0044461822030112.
21. Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Окисление фенола персульфатом аммония в присутствии фталоцианиновых катализаторов. *Изв. РАН. Сер. хим.* 2023. Т. 72. № 10. С. 2372-2376. DOI: 10.1007/s11172-023-4035-3.
22. Gimadieva A.R., Khazimullina Yu.Z., Gilimkhanova A.A., Mustafin A.G. Oxidation of Aniline Under Modified Boyland-Sims Conditions. *Current Org. Chem.* 2025. DOI: 10.2174/0113852728396301250709210814.
23. Гимадиева А.Р., Гордеев Д.Н., Салихов Ш.М., Абдуллин М.Ф., Мустафин А.Г. Синтез и спектральные характеристики продуктов олигомеризации 2-аминопиридина, образующихся под действием персульфата аммония. *Бутлеров. сообщ.* 2024. Т. 79. № 7. С. 31-42. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-7-31.
9. Khazimullina Yu.Z., Zagretdinova G.V., Gilimkhanova A.A., Gimadieva A.R., Mustafin A.G., Sharafutdinov V.M. Persulfate oxidation of phenol with formation of hydroquinone. Material balance. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 12. P. 113-118 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20256812.7236.
10. Boyland E., Manson D., Sims P. The preparation of o-aminophenyl sulphates. *J. Chem. Soc.* 1953. V. 0. P. 3623. DOI: 10.1039/jr9530003623.
11. Zhao D., Liao X., Yan X., Huling S., Chai T., Tao X. Effect and mechanism of persulfate activated by different methods for PAHs removal in soil. *J. Hazard. Mater.* 2013. V. 15. P. 228-235. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2013.03.056.
12. Gordon A.J., Ford R.A. The chemist's companion: a handbook of practical data, techniques, and references. John Wiley & Sons, Inc. 1976. 544 p.
13. Weygand-Hilgetag G. Methods of experiment in organic chemistry. M.: Khimiya. 1968. 455 p. (in Russian).
14. Frog B.N., Pervov A.G. Water treatment. M.: ASV. 2015. 512 p. (in Russian).
15. Aleksanyan K.G., Stokolos O.A., Zaitseva Y.N., Solodova E.V., Belysheva D.A., Botin A.A. Synthesis of transition metal phthalocyanines and their application as additives to lubricants. *NeftGasoKhimiya*. 2018. V. 3. P. 44-48 (in Russian).
16. Kluson P., Drobek M., Zsigmond A., Baranyi J., Bata P., Zarubova S., Kalaji A. Environmentally friendly phthalocyanine catalysts for water decontamination—Non-photocatalytic systems. *Appl. Catal. B: Environ.* 2009. V. 91. P. 605-609. DOI: 10.1016/j.apcatb.2009.06.033.
17. Pereira Monteiro C.J., Ferreira Faustino M.A., Pinho Morgado Silva Neves M.d.G., Quialheiro Simoes M.M., Sanjust E. Metallophthalocyanines as Catalysts in Aerobic Oxidation. *Catalysts*. 2021. V. 11. P. 122-158. DOI: 10.3390/catal11010122.
18. Enikolopyan N.S., Bogdanova K.A., Askarov K.A. Metal complexes of porphine and azaporphine compounds as catalysts for oxidation reactions with molecular oxygen. *Russ. Khim. Red.* 1983. 52. P. 13-26 (in Russian). DOI: 10.1070/rc1983v052n01abeh002794.
19. Kruid J., Fogel R., Limson J. Unsubstituted metallophthalocyanine catalysts for the removal of endocrine disrupting compounds using H₂O₂ as oxidant. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018. V. 25. P. 32346-32357. DOI: 10.1007/s11356-018-3215-4.
20. Gimadieva A.R., Khazimullina Yu.Z., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. A procedure for preparing effective immunomodulators and antioxidants: 5-hydroxy-6-methyluracil and 5-hydroxy-1,3,6-trimethyluracil. *Russ. J. Appl. Chem.* 2022. V. 95. N 3. P. 436-441. DOI: 10.1134/S1070427222030144.
21. Gimadieva A.R., Khazimullina Y.Z., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. Phthalocyanine-catalyzed oxidation of phenol with ammonium persulfate. *Izv. RAN. Ser. Khim.* 2023. N 72. V. 10. P. 2372-2376 (in Russian). DOI: 10.1007/s11172-023-4035-3.
22. Gimadieva A.R., Khazimullina Yu.Z., Gilimkhanova A.A., Mustafin A.G. Oxidation of Aniline Under Modified Boyland-Sims Conditions. *Current Org. Chem.* 2025. DOI: 10.2174/0113852728396301250709210814.
23. Gimadieva A.R., Gordeev D.N., Salikhov Sh.M., Abdullin M.F., Mukhafin A.G. Synthesis and spectral characteristics of 2-aminopyridine oligomerization products formed under the action of ammonium persulfate. *Butlerov. Soobshch.* 2024. V. 79. N 7. P. 31-42 (in Russian). DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-7-31.

Поступила в редакцию (Received) 20.06.2025

Принята к опубликованию (Accepted) 09.10.2025