

УДК 547.822<sup>1</sup>/362+615.2  
DOI: 10.17223/24135542/16/1

**К.Б. Бажыкова**

*Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Казахстан, Алматы*

## **Синтез 1-(2-этоксиэтил)-4-(2-(2,2-диметил-4-гидрокситетрагидропиранил)этинил)-4-гидроксиперидина и его диацетата**

*Целью настоящей работы является разработка простых и доступных методов синтеза новых биологически активных соединений на основе исходного кетона 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-она отечественного анальгетика просидола. В связи с этим в качестве объекта исследования выбран 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-он и осуществлен новый синтез с реакцией 2,2-диметилтетрагидропиран-4-олом и получен гликоль 1-(2-этоксиэтил)-4-(2-(2,2-диметил-4-гидрокситетрагидропиранил)этинил)-4-гидроксиперидин. Также для синтеза фармакологически активных соединений этерификацией гликоля с хлористым ацетилом получен его диацетат. С помощью методов элементного анализа, ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C установлена структура синтезированных соединений. При изучении фармакологической активности синтезированного гликоля 1-(2-этоксиэтил)-4-(2-(2,2-диметил-4-гидрокситетрагидро-пиранил)-этинил)-4-гидроксиперидина, не содержащего в положении 4 пиперидинового кольца традиционных фармакофорных групп (сложноэфирной или ароматического заместителя), выявлена высокая анальгетическая активность.*

**Ключевые слова:** *пиперидин, просидол, тетрагидропиранол, гликоль, диацетат, анальгетическая активность.*

### **Введение**

Для современной медицины одной из актуальных проблем остается борьба с болью. Основными направлениями в решении проблемы купирования болевого синдрома являются понимание механизмов патологической боли и поиск новых высокоэффективных фармакологических средств с наименьшим побочным действием.

Значительный вклад в развитие контроля над болью принадлежит анальгетическим и противовоспалительным средствам, однако они не всегда являются достаточно эффективными, а многие из них и вовсе обладают неблагоприятным профилем безопасности. Поэтому перспективным направлением в области создания новых препаратов является поиск биологически активных веществ с противовоспалительной и анальгетической активностью.

В настоящее время применяемые в медицинской практике сильнодействующие анальгетики (морфин, промедол, фентанил, бупренорфин, морадол, трамал и др.) обладают выраженным наркотическим потенциалом и

многократное назначение их может привести к развитию наркомании. Это в свою очередь способствует росту незаконного потребления и оборота наркотиков. Серьезными побочными эффектами, характерными для практически всех наркотических анальгетиков, являются угнетение дыхания и другие нарушения жизненно важных функций организма. Среди разрабатываемых во всем мире средств производным азотистых гетероциклов, и прежде всего пиперидина, уделяется наибольшее внимание.

Среди синтезированных веществ найдены препараты с высокой анальгетической активностью, превышающей морфин и промедол в 3–30 раз, а по широте фармакологического действия – в 2–100 раз, и в дозах, вызывающих обезболивание, не проявляющих наркотического эффекта [1].

Одним из эффективных и технологичных оказался препарат под названием просидол – гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-фенилпропионилокси-пиперидина. Просидол включен в список жизненноважных лекарственных препаратов Республики Казахстан и Российской Федерации [2, 3].

По своему обезболивающему действию просидол не уступает такому популярному за рубежом анальгетику, как норфин. Наличие минимальных нежелательных побочных эффектов у этого препарата связано, по-видимому, с присутствием в его молекуле этоксиэтильного заместителя у атома азота пиперидинового цикла.

В продолжение этих исследований осуществлен синтез ряда новых соединений на основе 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-она, среди которых выявлены препараты с высокой местноанестезирующей и антиаритмической активностью [4–6].

Цель исследования – разработка простых и доступных методов синтеза и поиск новых эффективных анальгетиков с наименьшим побочным действием среди соединений, содержащих в своей структуре пиперидиновый цикл.

Ранее И.Н. Назаровым и Л.А. Ивановой было исследовано взаимодействие 1,2,5-триметил-4-пиперидона с рядом третичных карбинолов, в том числе 2,2-диметилтетрагидропиран-4-олом.

Мы также использовали в конденсации с пиперидоном 2,2-диметил-4-этинилтетрагидропиран-4-он с целью получения несимметричных ацетиленовых гликолей. Пирановый цикл входит в структуру целого ряда природных соединений, обладающих биологической активностью.

### **Экспериментальная часть**

В качестве реагента применены 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-он, 2,2-диметил-4-этинилтетрагидропиранол, хлористый ацетил, безводный сульфат натрия, активированный уголь, КОН. В качестве растворителя применены очищенный бензол, хлороформ, эфир, изопропанол и ацетон. Ход реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol (элюентом являлся изопропанол, соотношение изопропанола и 20%-го водного раствора аммиака составляло 9,3:0,7). ИК-

спектры соединений записаны на спектрометре Specord M-80 (Carl Zeiss, Германия) в растворе  $\text{CCl}_4$  и таблетках КВг. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Mercury-300 (Varian Inc, США) при рабочей частоте 300 МГц, в растворах дейтерированного хлороформа при комнатной температуре. Относительное содержание протонов различных структурных групп определяли интегрированием соответствующих полос резонансного поглощения.

В колбу, снабженную механической мешалкой, помещали 16,8 г КОН и 50 мл безводного эфира. При охлаждении до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  и интенсивном перешивании прибавляли по каплям смесь 17,1 г (0,1 моль) пиперидона (I) и 16,9 г (0,11 моль) 2,2-диметил-4-этинилтетрагидропиранола (II) в 50 мл эфира. Реакционную смесь перемешивали при температуре  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Затем перемешивание продолжали при комнатной температуре (28 ч). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции смесь разлагали водой при охлаждении. Перемешивали 30 мин, затем эфирный слой отделяли, водный слой экстрагировали бензолом и хлороформом. Экстракт сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителей и избытка (II), остаток переводили в гидрохлорид (ГХ). Выпавшее масло промывали эфиром, растворяли в воде и обрабатывали активированным углем. Водный раствор подщелачивали и экстрагировали хлороформом. После отгонки хлороформа из остатка получили 13,85 г (41,5%) ГХ (III) с температурой плавления  $115\text{--}117\text{ }^\circ\text{C}$  (из ацетона).

1,0 г (III) растворяли в 10 мл абсолютного хлороформа. При перемешивании прибавляли по каплям 9 мл (0,14 моль) хлористого ацетила. Реакционную смесь перемешивали при  $55\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 10 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. Затем реакционную смесь охлаждали, избыток реагентов отгоняли, к остатку добавляли воду и обрабатывали активированным углем, уголь отфильтровывали, раствор нейтрализовывали и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия. После отгонки хлороформа получили 1,1 г (55,3%) основания (IV) в виде масла. Кристаллической соли получить не удалось.

### Результаты и их обсуждение

Взаимодействие кетона (I) с этинилкарбинолом (II) проводилось в эфирной среде. При этом брался избыток карбинола, так как часть его подвергалась обратной реакции Фаворского с образованием 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (III). Реакция протекала медленно, получилась смесь продуктов. После исчезновения из реакционной среды кетона и обработки реакционной смеси (с удалением под вакуумом избытка карбинола и других легколетучих продуктов) выделялось масло гликоля, для которого получен кристаллический гидрохлорид.

При нагревании в хлороформе с избытком хлористого ацетила получен ди-ацетат гликоля (III) в виде масла, из которого кристаллическую соль получить не удалось. Ацетилирование гликоля хлористым ацетилем в уксусном ангидриде при комнатной температуре привело к моноацилпроизводному (IV) (рис. 1).

**Синтез 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(2,2-диметил-4-гидрокси-тетрагидропиранил)этинил]-4-гидроксиперидин**

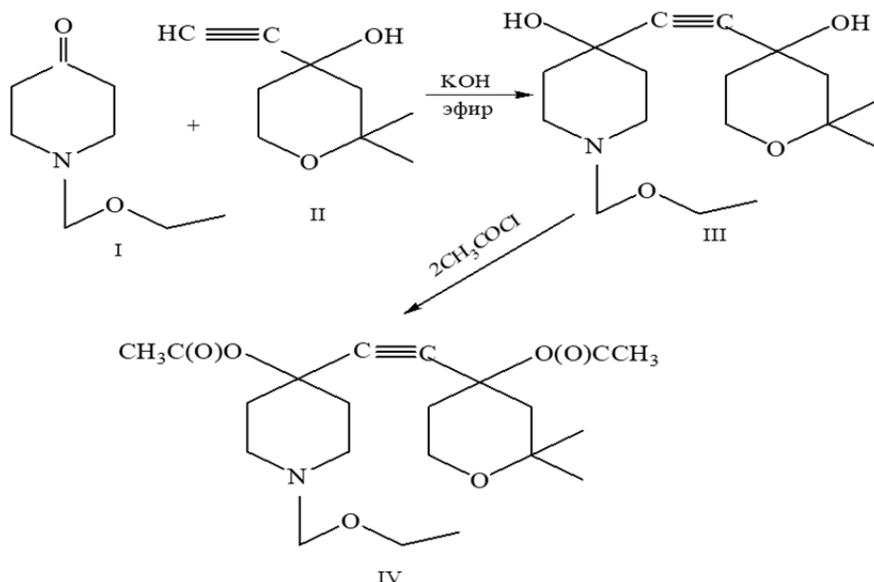


Рис. 1. 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(2,2-диметил-4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)этинил]-4-гидроксиперидин (III) и диацетат 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(2,2-диметил-4-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)эти-нил]-4-гидроксиперидина (IV)

Физико-химические характеристики и данные элементного анализа гидрохлорида гликоля (III) и его диацетата (IV) приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Выходы и физико-химические характеристики соединений III–IV**

Соединение	Выход, %	Т пл., °С	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
			С	Н	Cl	N		С	Н	Cl	N
III	41,5	115–117	59,65	8,94	9,72	3,89	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>4</sub>	59,74	8,91	9,79	3,86
IV	55,3	–	64,68	8,55	–	3,93	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>6</sub>	64,52	8,61	–	3,72

Структура синтезированных соединений подтверждалась с помощью ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров [7, 8] (табл. 2–4).

В ИК-спектре гидрохлорида гликоля (III) наблюдаются полосы поглощения OH (3 336 см<sup>-1</sup>), C≡C (2 250 см<sup>-1</sup>), C-O-C связей этоксильного заместителя (1 260 см<sup>-1</sup>).

Таблица 2

**Данные ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H спектров соединений III–IV**

Соединение	Полосы поглощения в ИК-спектре, см <sup>-1</sup>						
	OH	CH <sub>алиф.</sub>	NH <sup>+</sup>	C≡C	C-O-C	C=O	C-O
III	3 336	2 870–2 976	2 580–2 750	2 250	1 120	–	1 064
IV	–	2 820–2 976	–	2 250	1 216	1 736	1 048

Таблица 3

Значения химических сдвигов атомов водорода в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений III–IV (м.д.)

Соединение	Химический сдвиг протонов ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ м.д. (J, Гц))						
	3H(CH <sub>3</sub> )	3H(CH <sub>3</sub> )	3H(CH <sub>3</sub> )	2H(C <sup>3</sup> -H <sub>a</sub> ) и (C <sup>3</sup> -H <sub>b</sub> )	1H(C <sup>5</sup> -H <sub>a</sub> ) и (C <sup>5</sup> -H <sub>b</sub> )	4H(C <sup>3,5</sup> -H <sub>a</sub> ) и (C <sup>3,5</sup> -H <sub>b</sub> )	
III	1,18т(6,9)	1,29с	1,30с	1,69д(13,8), 1,84д(13,8)	1,75м	1,92н/р	2,58т(6)
IV	1,18т(7)	1,22с	1,32с	1,94д(14), 2,18д(14)		1,9–2,3м	2,60т(6)
Соединение	2H(C <sup>2,6</sup> -H <sub>a</sub> )	2H(CH <sub>2</sub> O)	2H(CH <sub>2</sub> O)	1H(C <sup>2</sup> -H <sub>a</sub> )	1H(C <sup>6</sup> -H <sub>a</sub> )	2H(2OH)	
III	2,76м	3,47кв(6,9)	3,56т(6)	3,72м	3,84м	4,35ш	
IV	2,49м	3,48кв(7)	3,54т(6)	3,78м	2,01с 3H(CH <sub>3</sub> CO) 2,02с 3H(CH <sub>3</sub> CO)		

Примечание. Обозначения данных ЯМР: с – синглет; т – триплет; кв – квартет; н/р – пик неразрешенный.

Таблица 4

Значения химических сдвигов атомов углерода в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений III–IV (м.д.)

Соединение	Химический сдвиг протонов ЯМР $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ м.д.)						
	C <sup>2,6</sup>	C <sup>3,5</sup>	C <sup>4</sup>	C <sup>7</sup>	C <sup>8</sup>	C <sup>9</sup>	C <sup>10</sup>
III	50,51	38,46	66,10	57,08	67,65	66,11	14,82
IV	49,80	35,71 35,95	72,89	57,18	67,74	66,11	14,80
Соединение	C <sup>11</sup>	C <sup>12</sup>	C <sup>13</sup>	C <sup>14</sup>	C <sup>2(1)</sup>	C <sup>3(1)</sup>	C <sup>4(1)</sup>
III	89,36	86,02	–	–	71,49	48,23	64,17
IV	86,92	84,85	168,7	21,48	71,37	45,01	71,67
Соединение	C <sup>5(1)</sup>	C <sup>6(1)</sup>	C <sup>7(1)</sup>	C <sup>8(1)</sup>	C <sup>9(1)</sup>	C <sup>10(1)</sup>	
III	39,40	58,08	26,94	28,57	–	–	
IV	36,98	57,74	26,26	28,52	168	21,65	

В спектре диацетата (IV) имеются интенсивная полоса поглощения карбонильных групп (1 736 см<sup>-1</sup>) и еще более интенсивная полоса асимметрических колебаний сложноэфирных C-O-C связей (1 260 см<sup>-1</sup>).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  основания гликоля (III) имеется триплет CH<sub>3</sub> этоксиэтильного заместителя (1,18 м.д.), два синглетных сигнала метильных групп при C<sup>2(1)</sup> тетрагидропиранового цикла (1,29 и 1,30 м.д.). Протоны пиперидинового цикла при C<sup>3</sup> и C<sup>5</sup> дают неразрешенный сигнал с центром 1,92 м.д.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  диацетата (IV) в отличие гликоля имеется значительная разница в сдвигах сигналов аксиальной (1,22 м.д.) и экваториальной (1,32 м.д.) метильных групп тетрагидропиранового цикла, в то время как аксиальные и экваториальные протоны при C<sup>6</sup> дают довольно узкий мультиплетный сигнал в области 3,78 м.д.

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  также подтверждает структуру гликоля (III) и его диацетата (IV). Отнесение сигналов С атомов приведено в табл. 3.

При ацетилировании гидроксила гликоля (III) наблюдается сдвиг сигналов  $\text{C}^{2,6}$  и  $\text{C}^{3,5}$  – атомов кольца в сильное поле, а сигнал атома  $\text{C}^4$  смещается в слабое поле. То же самое происходит и с сигналами С-атомов тетрагидропиранового цикла. Метильные группы при  $\text{C}^2$  тетрагидропиранового цикла дают по два сигнала (как и в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ ), из которых более слабopольный мы относим к экваториальной метильной группе (рис. 2).

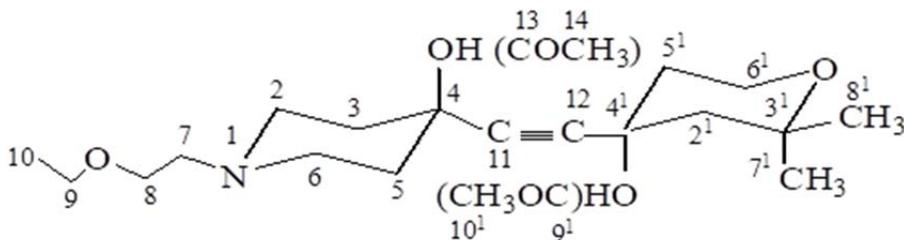


Рис. 2. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  1-(2-этоксипиперидин-4-ил)-4-(2-(2,2-диметил-4-гидрокси-тетрагидропиранил)этинил)-4-гидроксипиперидина (III) и его диацетата 1-(2-этоксипиперидин-4-ил)-4-[2-(2,2-диметил-4-гидрокси-тетрагидропиранил)этинил]-4-гидроксипиперидина (IV)

В спектре диацетата (IV) появляются сигналы еще двух метильных групп (21,48 и 21,65 м.д.), а также сигналы двух карбонильных С-атомов (168,77 и 168,53 м.д.). Углеродные атомы  $\text{C}^3, \text{C}^5$  пиперидинового кольца в спектре диацетата дают два сигнала общей интенсивностью 2С, а сигнал атома  $\text{C}^4$  очень уширен, что, по-видимому, связано с медленной инверсией цикла.

### Анальгетическая активность

Как уже отмечалось, главная цель настоящей работы заключалась в разработке методов синтеза новых соединений, потенциально обладающих фармакологической активностью.

Поэтому синтезированное нами соединение в виде фармакологически приемлемых солей гидрохлорида изучено на биологическую активность под шифром «НА» на модели tail-flick (табл. 5).

При этом учитывались следующие показатели: скорость наступления анальгезии, глубина и продолжительность полной анальгезии. Соединение вводилось внутривенно в виде 0,1%-го раствора в дозах 1 мг/кг. Данные анальгетической активности и токсичность сопоставлялись с данными эталонного препарата трамала-100. Гидрохлорид гликоля (III) под лабораторным шифром «НА-45» проявил высокую анальгетическую активность.

Высокая анальгетическая активность выявлена у гидрохлорида гликоля (III), не содержащего в положении 4 пиперидинового кольца традиционных фармакофорных групп (сложноэфирной или ароматического заместителя).

## Анальгетическая активность и острая токсичность соединения (III)

Шифр	Анальгетическая активность			Токсичность	
	Скорость наступления полной анальгезии	Глубина анальгезии	Продолжительность полной анальгезии	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	ЛД <sub>50</sub> соед. ЛД <sub>50</sub> трамал
НА-45	–	2,3	70	249 ± 16,85	1,42
Трамал-100	15	1,0	30	175 ± 30,15	1

Это соединение превосходит трамал по глубине анальгезии и по длительности полной анальгезии в 2,3 раза и в 1,4 раза менее токсичен. Препарат под шифром «НА-45» представляет интерес для углубленного фармакологического изучения в качестве нового анальгетического средства.

### Заключение

На основе 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-она для синтеза несимметричных ацетиленсодержащих  $\gamma$ -гликолей и эфиров исследовано взаимодействие с 2,2-диметил-4-этинилтетрагидропиран-4-олом и разработаны условия синтеза с удовлетворительным выходом.

Методами элементного анализа ИК- и ЯМР-спектроскопии установлено строение синтезированных соединений.

При изучении биологической активности гидрохлорид гликоля (III) проявил высокую анальгетическую активность.

Синтезированные соединения представляют интерес для практической медицины в качестве обезболивающих средств.

### Литература

1. Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина, обладающий анальгетической активностью // Патент 1262908. Российская Федерация. 1262908/94. 27.07.94. Бюл. 1, 4.
2. Бабаян Э.А. «Просидол» – оригинальный отечественный синтетический анальгетик центрального действия // Новые лекарственные препараты. 2006. № 7. С. 3–6.
3. Новиков Г.А., Вайсман М.А., Рудой С.В., Самойленко В.В. Перспективы применения «просидола» для лечения хронической боли у онкологических больных // Новые лекарственные препараты. 2006. № 7. С. 16–25.
4. Ахметова Г.С., Амантаева А.К., Пралиев К.Д., Моисеева В.К. Синтез и фармакологические свойства нового гомолога отечественного оригинального анальгезирующего лекарственного средства просидол // Известия Томского политехнического университета. 2010. № 317 (3). С. 140–143.
5. Бажыкова К.Б., Пралиев К.Д., Поплавская И.А. Гетероциклизация продуктов трансформации 1-(2-этоксиэтил)-4-кетопиперидина // Тезисы докладов Всероссийской конференции по химии гетероциклов. Суздаль, 2000. С. 23.
6. Бажыкова К.Б., Пралиев К.Д., Поплавская И.А. Синтез и гетероциклизация в условиях реакции гидратации 4-гидрокси-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)-этинил]-1-(2-этоксиэтил)-пиперидина // Химия гетероциклических соединений. 2005. № 11. С. 1649–1652.

7. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кётин Д., Моррилл Т. Идентификация органических соединений. М. : Мир, 1983. 704 с.
8. Анисимова Н.А. Идентификация органических соединений. Горно-Алтайск : Горно-Алтайский гос. ун-т, 2009. 118 с.

**Информация об авторе:**

**Бажыкова Кульзада Бегалиновна**, кандидат химических наук, доцент, кафедра химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров, факультет химии и химической технологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби (Алматы, Казахстан). E-mail: bzhikova@bk.ru

*Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2019, 16, 6–14. DOI: 10.17223/24135542/16/2

---

**Kulzada B. Bazhykova**

*Kazakh National University al-Farabi, Kazakhstan, Almaty*

**Synthesis of 1-(2-Ethoxyethyl)-4-(2-(2,2-dimethyl-4-hydroxy-tetrahydropyranyl)ethynyl)-4-hydroxypiperidine and his diacetate**

*The aim of the study was to develop simple and affordable methods of synthesis and to search for new effective analgesics with the least side effects among compounds containing piperidine ring in their structure. We used the reaction of condensation of 2,2-dimethyl-4-ethynyltetrahydropyran-4-one with piperidone in order to obtain asymmetric acetylene glycols. The pyran cycle is part of the structure of a number of natural compounds with biological activity. The interaction of ketone (I) with ethynylcarbinol (II) was carried out in an ether medium. In this case, an excess of carbinol was taken, since part of it underwent the Favorsky reverse reaction with the formation of 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-one (III). The reaction proceeded slowly, resulting in a mixture of products. After the ketone disappeared from the reaction medium and the reaction mixture was treated (removing excess carbinol and other volatile products under vacuum), glycol oil was released, from which crystalline hydrochloride was obtained. By heating in chloroform with an excess of acetyl chloride, glycol (III) diacetate was obtained as an oil, from which the crystalline salt could not be obtained. Acetylation of glycol with acetyl chloride in acetic anhydride at room temperature leads to the mono acyl derivative (IV). The structure of the synthesized compounds was confirmed using IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra. High analgesic activity of glycol (III), which does not contain in position 4 the piperidine ring of traditional pharmacophore groups (ester or aromatic substituent), was detected.*

**Keywords:** *piperidine, prosidol, tetrahydropyranol, glycol, diacetate, analgesic activity.*

**References**

1. Hydrochloride 1-(2-ethoxyethyl)-4-phenyl-4-propionyloxypiperidine, which has analgesic activity: Pat.1262908 Ros. Federation. 1262908/94; 07.27.94. Bull. 1, 4 (in Russian).
2. Babayan E.A. "Prosidol" – the original domestic synthetic analgesic of central action. New drugs. 2006, 7, 3–6 (in Russian).
3. Novikov G.A.; Vaysman M.A.; Rudoi S.V.; Samoilenko V.V. Prospects for the use of "prosidol" for the treatment of chronic pain in cancer patients. New drugs. 2006, 7, 16–25 (in Russian).

4. Akhmetova G.S.; Amantayeva A.K.; Yu V.K.; Praliev K.D.; Moiseeva L.M. Synthesis and pharmacological properties of the new homologue of the domestic original analgesic drug prosidol. Bulletin of the Tomsk Polytechnic University. 2010, 317, 3, 140–143 (in Russian).
5. Bazhykova K.B.; Praliev K.D.; Poplavskaya I.A. Heterocyclization of 1-(2-ethoxy-ethyl)-4-ketopiperidine transformation products. Abstracts of the All-Russian Conf. in chemistry of heterocycles. Suzdal, 2000, 23 (in Russian).
6. Bazhykova K.B.; Praliev K.D.; Poplavskaya I.A. Synthesis and heterocyclization under the conditions of the hydration reaction of 4-hydroxy-4-[2-(1-hydroxy-1-cyclohexyl) ethynyl]-1-(2-ethoxyethyl) piperidine. Journal of Chemistry of heterocyclic compounds. 2005, 11, 649–1652 (in Russian).
7. Schreiner R. [et al.] Identification of organic compounds. M.: Mir, 1983, 704 (in Russian).
8. Anisimova N.A. Identification of organic compounds. Gorno-Altaysk: Gorno-Altai state University, 2009, 118 (in Russian).

**Information about the author:**

**Bazhykova Kulzada Begalinovna**, PhD in Chemistry, Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Organic Substances, Natural Compounds and Polymers of the Department of Chemistry and Chemical Technology of Al-Farabi Kazakh National University. E-mail: bazhikova@bk.ru