СОДЕРЖАНИЕ

Том 91, номер 6, 2021

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ	
Влияние состава и строения элементоксидных наноструктур, привитых к поверхности пленки полиэтилена, на электретные характеристики композиции А. С. Ципанова, Е. А. Соснов, А. Е. Кузнецов, А. А. Рычков, А. А. Малыгин	966
Особенности образования комплексов включения монозамещенных производных β-циклодекстрина <i>Н. В. Кутяшева, Г. И. Курочкина, В. В. Глушко, М. К. Грачёв</i>	959
Синтез и люминесцентные свойства комплексных соединений Eu ³⁺ , Gd ³⁺ и Tb ³⁺ с некоторыми N-замещенными фталамовыми кислотами <i>А. В. Чернышова, А. А. Николаев, Ф. А. Колоколов, В. В. Доценко, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова</i>	950
Координационные соединения 2-нафталинсульфонатов и 1,5-нафталиндисульфонатов 3 <i>d</i> -металлов с тиосемикарбазидом <i>Т. В. Кокшарова, Т. С. Скакун, И. В. Стоянова</i>	943
Синтез, спектральные, кислотно-основные и координационные свойства бром- и метоксизамещенных тетрафенилпорфиринов С. Г. Пуховская, Ю. Б. Иванова, Н. В. Чижова, С. А. Сырбу	935
Синтез и аффинность несимметричных гетарилзамещенных порфиринов к геликазе SARS-CoV-2 С. А. Сырбу, А. Н. Киселев, М. А. Лебедев, Ю. А. Губарев, Е. С. Юрина, Н. Ш. Лебедева	922
Синтез и противогрибковая активность N-бензилпроизводных тетрамицина В В. В. Белахов, Т. Б. Чистякова, Э. Э. Мусаев, И. А. Смирнов, В. А. Колодязная	909
Некоторые особенности бромирования 3-(метилфурил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилатов N-бромсукцинимидом в условиях радикального инициирования Л. М. Певзнер	896
N,N-(2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил)дибензолсульфонамид и N,N'-[(2 <i>E</i>)-2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил]- бис(трифторацетамид): особенности водородного связывания в кристалле и растворах <i>И. В. Стерхова, В. В. Астахова, И. М. Лазарев</i>	888
Электронодонорные и протонодонорные свойства пирролил- и диазолилзамещенных циклоалканонов Н. Н. Чипанина, Л. П. Ознобихина, М. В. Сигалов, В. Ю. Серых, Б. А. Шаинян	869
Синтез и исследование фотолюминесцентных свойств 2-(3-карбоксиметилиндазол-1-ил)-анилинов А. А. Шетнев, В. А. Панова, П. М. Кутузова, М. В. Тарасенко, М. В. Жмыхова, С. В. Байков, С. И. Филимонов	862
Новые методы синтеза, строение и аминометилирование 4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила А. О. Курскова, В. В. Доценко, К. А. Фролов, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, С. В. Щербаков, С. Н. Овчаров, Д. С. Кривоколыско, С. Г. Кривоколыско	847
Новые гетероциклизации N'-замещенных N-(2,2-Дихлор-1-цианоэтенил)мочевин с алифатическими аминами Ю. Е. Корний, С. А. Чумаченко, О. В. Шаблыкин, Э. Б. Русанов, В. С. Броварец	841
О взаимодействии димера малононитрила с изотиоцианатами В. В. Доценко, А. В. Беспалов, А. А. Русских, В. К. Киндоп, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, С. В. Щербаков, С. Н. Овчаров	823

Квантово-химическое исследование строения и энергетических характеристик спиропиранов, содержащих катионный 3 <i>H</i> -индолиевый заместитель <i>В. В. Коваль, А. С. Козленко, В. И. Минкин, Б. С. Лукьянов</i>	977
Изомеризация пропаргиловых эфиров 2-гидроксиоксиранов в производные фурана	
на серебряных катализаторах	
Г. М. Талыбов	981

УДК 547.461.3:547.491.4:547.825:547.818.1

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ДИМЕРА МАЛОНОНИТРИЛА С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ

© 2021 г. В. В. Доценко^{*a,b,**}, А. В. Беспалов^{*a*}, А. А. Русских^{*a*}, В. К. Киндоп^{*a*}, Н. А. Аксенов^{*b*}, И. В. Аксенова^{*b*}, С. В. Щербаков^{*b*}, С. Н. Овчаров^{*b*}

^а Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия ^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия *e-mail: victor dotsenko @mail.ru

> Поступило в Редакцию 19 апреля 2021 г. После доработки 19 апреля 2021 г. Принято к печати 6 мая 2021 г.

В зависимости от условий реакция 2-амино-1,1,3-трицианопропена (димера малононитрила) с изотиоцианатами приводит к 1-замещенным 4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилам либо к 4,6-диамино-2-(фенилимино)-2*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилу. Проведено квантово-химическое моделирование ИК спектров и реакционных маршрутов для полученных соединений. Проведен предикторный анализ *in silico* потенциальных протеиновых мишеней, соответствия критериям биодоступности и параметров ADMET.

Ключевые слова: 2-амино-1,1,3-трицианопропен, изотиоцианаты, гетероциклизация, 2*H*-тиопираны, 2-тиоксопиридины, квантово-химические расчеты

DOI: 10.31857/S0044460X21060019

2-Амино-1,1,3-трицианопропен 1, легко получаемый димеризацией малононитрила [1], является полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии. Реакции гетероциклизации с использованием димера малононитрила 1 известны с середины ХХ века и достаточно хорошо изучены (обзорные работы см. [2–4]). Тем не менее, в литературе встречаются противоречивые сведения о регионаправленности реакций димера малононитрила 1 с изотиоцианатами. Так, в работе [5] описано взаимодействие димера 1 с фенилизотиоцианатом в присутствии основания в ДМФА, приводящее к замещенному пиридину 2. Строение последнего подтверждается также результатами превращений в условиях S-алкилирования, например, в тиенопиридины 3 [6-8] (схема 1). В то же время, аналогичная реакция 1 с PhNCS в кипящем пиридине приводит, согласно данным работы [9], к замещенному пиримидину 4. Вместе с тем следует указать, что спектральные данные, приведенные в работах [5, 9], не позволяют однозначно приписать продуктам этих реакций строение соединений **2** либо **4**.

Продолжая исследования в области химии димера малононитрила [10–12], мы решили детально изучить регионаправленность гетероциклизации 2-амино-1,1,3-трицианопропена 1 с изотиоцианатами и установить реальное строение образующихся соединений. Возможные продукты 2 перспективны как исходные реагенты для получения производных тиено[2,3-*b*]пиридина, многие из которых обладают фармакологическим действием [13–16]. С другой стороны, соединения 2–4 являются удобными и доступными субстратами для получения S,N-полигетероциклических ансамблей в условиях реакции Манниха (см., например, [17–21]).

При воспроизведении методики из работы [5] с выходом 74% был получен продукт, действительно имеющий (по данным ИК и ЯМР спектроскопии) строение 4,6-диамино-2-тиоксо-1-фенил-1,2-диги-



дропиридин-3,5-дикарбонитрила 2 (табл. 1, оп. № 1; схема 2). Дальнейшими исследованиями было установлено, что реакция PhNCS с димером 1, в принципе, не требует жестких условий, подобных тем, что приведены в работе [5]. Так, пиридин 2 был получен с выходами 84-92% при взаимодействии 1 с фенилизотиоцианатом при комнатной температуре в EtOH в присутствии Et₃N (табл. 1, оп. № 2). Аналогичное превращение с участием аллилизотиоцианата дает 1-аллил-4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил 5 с выходами 58–73% (табл. 1, оп. № 6; схема 2). Использование более сильных оснований не показало явных преимуществ: так, реакция димера 1 с аллилизотиоцианатом в сверхосновной среде (КОН в ДМСО) также приводит к выделению соединения 5 с выходом 71% (табл. 1, оп. № 7), однако образующийся продукт требует дополнительной очистки. Соединение 2 представляет собой желтый порошок, не растворимый в воде и ЕtOH, умеренно растворимый в ацетоне или смеси AcOH–ДМФА при нагревании. Соединение 5 представляет собой бесцветные кристаллы, растворимые в ацетоне и горячем EtOH. Результаты всех экспериментов суммированы в табл. 1.

Воспроизведение описанного в работе [9] способа получения пиримидина 4 дало неоднозначные результаты. Так или иначе, нам не удалось получить ни соединение 4, ни вообще продукт с заявленными в работе [9] физико-химическими или спектральными характеристиками. Было установлено, что направление реакции существенно зависит от условий синтеза. Так, при выдерживании смеси реагентов в пиридине при комнат-

№ опыта	Реагенты	VCTORM	Продукт реакции
Ji Onbria	i curentibi	ЭСЛОВИЯ	(выход, %)
1	1, PhNCS	ДМФА, Et ₃ N (кат.), кипячение 2 ч [5]	2 (74%)
2	1, PhNCS	ЕtOH, Еt₃N (1–1.5 экв.), 25°С	2 (84–92%)
3	1, PhNCS	Пиридин, 24 ч $25^{\circ}C \rightarrow$ кипячение 2 ч	6 (8%)
4	1, PhNCS	Пиридин, кипячение 2 ч [9]	2 (48%)
5	1, H_2C =CHCH ₂ NCS	ЕtOH, Et ₃ N (кат.), 25°С	Реакция не идет
6	1, $H_2C=CHCH_2NCS$	ЕtOH, Еt ₃ N (1–1.5 экв.), 25°С	5 (58–73%)
7	1, $H_2C=CHCH_2NCS$	ДМСО, КОН (1 экв.), 25°С	5 (71%)
8	8, $H_2C=CHCH_2NCS$	EtOH, 25 °C	5 (27%)
9	8, PhNCS	EtOH, 25 °C	6 (82%)

Таблица 1. Условия, выходы и строение продуктов реакции димера малононитрила 1 с изотиоцианатами





R = Ph (2, 6), аллил (5).

ной температуре с последующим кипячением с низким выходом (8%) было выделено вещество бежевого цвета с т. пл. > 300°С, не растворимое в кипящем EtOH. Детальный анализ спектральных данных показал, что продукт не является пиримидином 4 – ему соответствует строение 4,6-диамино-2-(фенилимино)-2Н-тиопиран-3,5-дикарбонитрила 6 (схема 2, табл. 1, оп. № 3). В то же время, реакция димера малононитрила 1 с PhNCS, проводимая изначально в кипящем пиридине, дает желто-оранжевый продукт (т. разл. > 300°С после очистки, вместо заявленных зеленых кристаллов с т. пл. 225°С [9]), который, по данным ИК и ЯМР спектроскопии, представляет собой загрязненный 4,6-диамино-2-тиоксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил 2 (табл. 1, оп. № 4).

Реакция димера 1 с аллилизотиоцианатом в кипящем пиридине привела к образованию продукта оранжевого цвета (выход 37–47% в расчете на предполагаемый аддукт состава 1:1). В ИК спектрах полученного соединения имеются по-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

лосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям N–H (3323, 3207 см⁻¹), сопряженной цианогруппы (2197 см⁻¹). Однако полученное соединение не удалось охарактеризовать методами ЯМР ¹H и ¹³С ввиду низкой растворимости в органических растворителях, включая ДМСО.

Калиевая соль димера малононитрила 8 в реакциях с изотиоцианатами дает иные результаты, нежели димер малононитрила 1. Так, с аллилизотиоцианатом соль 8 дает тот же 1-аллил-4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил 5, но с заметно более низким выходом (27%) (схема 2, табл. 1, оп. № 8). В то же время, при взаимодействии соли 8 с PhN=C=S в аналогичных условиях с выходом 82% был получен тиопиран 6 (табл. 1, оп. № 9). Следует отметить, что тиопиран 6 не удалось рециклизовать в 2-тиоксопиридин 2 даже при длительном кипячении в спиртовом растворе KOH.

Тиопиран 6 до настоящего времени не был описан в литературе, однако образование 2*H*-тиопи-



ранов близкого строения ранее наблюдалось в реакциях циклогексилиденмалононитрила с PhNCS [22], при аммонолизе солей тиопирилия [23], в условиях конденсации малононитрила с енаминами β-кетотиоанилидов [24], при взаимодействии малононитрила или его димера с сероуглеродом в присутствии щелочи [25] (схема 3).

Строение 2-тиоксопиридинов 2, 5 и 2-иминотиопирана 6 детально изучено методами ИК, ЯМР спектроскопии (¹H, ¹³C DEPTQ, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC). Спектры соединений представлены в Дополнительных материалах.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **2**, **5**, **6** присутствуют сигналы заместителя R и уширенные пики двух аминогрупп. В спектрах ЯМР ¹³С DEPTQ всех соединений обнаруживаются сигналы углеродов двух С \equiv N и 5 характерных сигналов гетерокольца. Строение также подтверждаются результатами экспериментов по гетероядерной корреляции. Так, в спектрах ¹H–¹³С HMBC всех трех соединений наблюдаются кросс-пики между протонами одной из аминогрупп и двумя сигналами углеродов гетерокольца в области сильных полей (C³ и C⁵), что однозначно подтверждает наличие фрагмента N \equiv C–C³=C⁴(NH₂)–C⁵–C \equiv N (см. Дополнительные материалы). В то же время, спектры изомерных соединений **2** и **6** демонстрируют различия в области слабых полей: в первом случае наблюдаются сигналы пиридинового цикла при 155.6 и 155.9 м. д. (C^4 , C^6) и сигнал при 181.0 м. д., указывающий на наличие фрагмента тиокарбонильной функции C^2 =S, в случае тиопирана **6** наблюдаются сигналы при 156.7 (C^6), 159.3 (C^4) и 160.4 (C^2) м. д.

ИК спектры соединений **2**, **5**, **6** содержат полосы валентных колебаний связей N–H и сопряженных C \equiv N групп (2204–2212 см⁻¹). В то же время, в спектрах тионов **2**, **5** обнаруживаются полосы, соответствующие колебаниям связи C=S (интенсивные полосы поглощений при 1344–1348 см⁻¹ и полосы средней интенсивности в области 1180– 1190 см⁻¹).

Квантово-химические исследования. Дополнительное подтверждение строения соединений 2, 5, 6 было получено с привлечением квантово-химических расчетов спектральных частот. Так, расчеты молекулярной геометрии (рис. 1) и ИК спектров в программном пакете ORCA 4.2 [26, 27] с использованием гибридного функционала B3LYP [28, 29] с дисперсионной поправкой D3BJ [30, 31] в валентно-расщепленном базисном наборе 6-311+G(2d,p) показали хорошую сходимость с экспериментальными спектрами (табл. 2, 3). Срав-



Рис. 1. Оптимизированные структуры продуктов циклизации [расчет на уровне B3LYP-D3BJ/6-311+G(2d,p)].

нение рассчитанных частот с экспериментальными осуществляли с учетом поправочных коэффициентов [0.9679 для высокочастотных (>1000 см⁻¹) и 1.0100 для низкочастотных колебаний (<1000 см⁻¹)] [32]. Для генерации Input-файлов применяли программу Gabedit 2.5 [33]. Для визуализации молекулярной геометрии и рассчитанных ИК спектров использовали программу ChemCraft 1.8.

Таблица	2. Сравнение	основных полос	поглощения в	в экспериментальных	и расчетных	ИК спектрах	4,6-диами-
но-2-тиок	со-1-фенил-1,2	2-дигидропириди	н-3,5-дикарбон	итрила 2			

	Полосы поглошения в	Расчетные полосы поглощения, см ⁻¹				
Отнесение	экспериментальных спектрах, см ⁻¹	без поправочного коэффициента	с поправочным коэффициентом			
v _{as} (N–H)	3336.4, 3301.7	3705.4, 3693.3	3586.5, 3574.7			
v _s (N–H)	3211.1	3583.0, 3569.6	3468.0, 3455.0			
v(C≡N)	2206.3	2297.7, 2283.3	2223.9, 2210.0			
$\delta(NH_2)$	1635.4	1659.1, 1646.0	1605.9, 1593.2			
v(C=C) скелетные	1564.1, 1523.6, 1485.0	1585.1, 1532.5, 1527.1	1534.2, 1483.3, 1478.1			
v(C–N)	1454.1	1483.6	1436.0			
ν (C=S)	1348.1	1366.7	1322.8			
Скелетные	1222.7, 1180.3	1234.3, 1178.2	1194.7, 1140.4			
v(C=S)	1029.9	1052.2	1018.5			

ДОЦЕНКО и др.

0	Полосы поглощения в	Расчетные полосы поглощения, см ⁻¹				
Отнесение	экспериментальных спектрах, см ⁻¹	без поправочного коэффициента	с поправочным коэффициентом			
v _{as} (N–H)	3351.8, 3326.8	3700.4, 3694.6	3581.6, 3576.0			
$v_{s}(N-H)$	3234.2	3572.3, 3570.8	3457.7, 3456.1			
v(C≡N)	2212.1	2291.9 , 2281.6	2218.4, 2208.4			
v(C=N)	1643.1	1681.4	1627.4			
$\delta(NH_2)$	1604.6	1662.0, 1652.9	1608.6, 1599.9			
v(C=C)	1564.7,	1629.3,	1577.0,			
Скелетные	1521.6, 1488.9	1580.7, 1513.0	1529.9, 1464.5			
v(C–N)	1456.1	1448.4	1401.9			
Скелетные	1282.5, 1153.3	1327.1, 1234.4	1284.5, 1194.8			

Таблица 3	. Сравнение	основных	полос	поглощения	в экс	периментальных	к и	расчетных	ИК	спектрах	4,6-диамі	И-
но-2-(фени.	лимино)-2 <i>Н</i> -	тиопиран-3	3,5-дик	арбонитрила	6							

Полученные экспериментальные результаты, в частности, различную регионаправленность гетероциклизации фенилизотиоцианата с димером малононитрила, мы попытались интерпретировать с привлечением расчетных методов. Квантово-химическое исследование предполагаемых механизмов внутримолекулярной циклизации осуществляли в программном пакете ORCA 4.2 [26, 27]. Поиск переходного состояния, определение реакционных траекторий, расчет колебательных частот и свободной энергии Гиббса осуществляли в рамках теории DFT с помощью композитной расчетной схемы Гримме В97-3с [34, 35], основанной на комбинации GGA функционала В97 и базисного набора def2-mTZVP с дисперсионной поправкой D3BJ [36]. Найденная геометрия переходных состояний подтверждалась наличием мнимой колебательной частоты, соответствующей координате реакции. Все расчеты проводили с учетом неспецифической сольватации в рамках модели СРСМ [37].

Для сравнения предпочтительности протекания двух вариантов реакции циклизации (в 2-тиоксопиридин 2 или в 2-иминотиопиран 6) было осуществлено квантово-химическое моделирование реакционных траекторий. Очевидным интермедиатом как для пиридина 2, так и для тиопирана 6 является анион 9, образующийся при нуклеофильной атаке карбаниона димера малононитрила на центральный атом углерода изотиоцианата (схема 4).

Поскольку реакцию осуществляли в условиях избытка основания – триэтиламина (в этаноле)





ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021



Рис. 2. Молекулярные структуры исходного аниона 9 с двумя молекулами пиридина (а), переходных состояний реакций циклизации (б, в), а также продуктов циклизации по атому азота N^{13} (г) и по атому серы S^{12} (д) (оптимизация геометрии на уровне B97-3c).

либо пиридина, служащего растворителем, – в качестве исходной структуры рассматривался анион 9 с двумя молекулами основания, одна из которых была протонирована и, таким образом, образовывала ионную пару с анионом 9, а вторая была связана водородной связью с протоном H²² (рис. 2а). Для определения оптимальной геометрии исходного состояния предварительно был осуществлен поиск наиболее устойчивой конформации аниона 9.

Циклизация, приводящая к образованию 2-тиоксопиридина 2, протекает в результате нуклеофильной атаки атома азота N¹³ на атом углерода C^{6} , сопровождающейся переносом протона H^{45} от молекулы основания к атому азота N⁸ и депротонированием атома азота N¹³ второй молекулой основания (триэтиламина или пиридина) (рис. 26, г). Реакция, приводящая к образованию тиопирана 6. протекает в результате нуклеофильной атаки атома серы S^{12} на атом углерода C^6 , сопровождающейся переносом протона от молекулы основания к атому азота N⁸ (рис. 2в, д). Последующая стадия депротонирования атома азота N¹³ второй молекулой основания по расчетным данным имеет весьма низкую энергию активации и, следовательно, не является скоростьлимитирующей.

Молекулярные структуры исходного аниона 9, переходных состояний и конечных продуктов циклизации представлены на рис. 2 (реакция в пиридине). В результате проведенных расчетов было установлено, что циклизация с образованием тиопирана 6 является кинетически контролируемой реакцией. Энергия активации составляет 70.2 кДж/моль, в то время как тепловой эффект данного процесса невелик и составляет -9.1 кДж/моль. Энергия активации циклизации, приводящей к образованию 2-тиоксопиридина 2, составляет 91.5 кДж/моль, а тепловой эффект существенно выше, чем в предыдущем случае (-36.6 кДж/моль). Таким образом, в условиях термодинамического контроля основным продуктом реакции должен быть 2-тиоксопиридин 2.

Моделирование аналогичных процессов в среде этанола (молекулярные структуры представлены на рис. 3) с триэтиламином в качестве основания показало, что энергия активации циклизации по атому азота повышается до 138.2 кДж/моль, вместе с этим тепловой эффект реакции так же увеличивается (-48.2 кДж/моль). Причиной повышения расчетного значения энергии активации этого процесса по сравнению с аналогичным процессом в пиридине, по всей видимости, является как взаимное отталкивание двух объемных молекул триэтиламина, сближающихся в ходе реакции, так и связанное с этим искажение молекулярной структуры реагирующего субстрата. Так, бензольное кольцо у атома азота N¹³ в переходном состоянии располагается практически под прямым углом к образующемуся пирилиновому шиклу. Шиклизация по атому серы, несмотря на некоторое снижение активационного барьера до 65.2 кДж/моль, обладает отрицательным тепловым эффектом (+4.5 кДж/моль) и, таким образом, ее протекание в данных условиях маловероятно. Энергетические профили исследуемых циклизаций представлены на рис. 4.

Таким образом, моделирование механизмов циклизации позволяет сделать заключение, что образование 2-иминотиопиранов протекает в условиях кинетического контроля, тогда как 2-тиоксопиридинов - в условиях термодинамического контроля. Наблюдаемое образование 2-иминотиопирана в среде пиридина (25°С → кипячение) можно объяснить протеканием первоначальным (до нагревания, при 25°С) реакции в условиях кинетического контроля и подтвержденной экспериментально сложностью рециклизации уже образовавшегося 2-иминотиопирана 6 в 2-тиоксопиридин 2. Различная регионаправленность реакции PhNCS с димером малононитрила (Et_3N , EtOH, 25°С) и с калиевой солью димера (EtOH, 25°С) может быть объяснена специфической ролью основания-катализатора. Для успешного образования 2-тиоксопиридина 2 необходимо участие двух молекул основания - при образовании малоустойчивого многозарядного переходного состояния 10 (схема 5) требуется одновременное депротонирование эндоциклического атома азота свободным основанием, и протонирование экзоциклического отрицательно заряженного атома азота катионом пиридиния (триэтиламмония).

Однако такое основание и его протонированная форма отсутствуют в реакционной среде при использовании соли димера малононитрила 8. Присутствующие в реакционной массе вода или этанол не являются столь же эффективными до-



Рис. 3. Молекулярные структуры исходного аниона 9 с двумя молекулами триэтиламина (а), переходных состояний реакций циклизации (б, в), а также продуктов циклизации по атому азота N^{13} (г) и по атому серы S^{12} (д) (оптимизация геометрии на уровне B97-3с).

ДОЦЕНКО и др.

Coommonwo	Риск токсичности ^а			Физико-химические параметры						
Соединение	A	В	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug score
2	-	-	-	-	-0.13	-5.14	267	134.9	-2.83	0.37
5	-	-	-	-	-0.95	-3.81	231	134.9	-4.92	0.44
6	_	_	_	_	-0.23	-2.79	267	137.2	-3.35	0.48

Таблица 4. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений 2, 5, 6, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer

^а Знаком «–» обозначено прогнозируемое отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.



норами/акцепторами протонов, как используемые основания и сопряженные им кислоты, поэтому в данном случае реакция протекает исключительно по пути образования кинетического продукта **6**.

По нашему мнению, отличающиеся результаты в случае аллилизотиоцианата могут быть связаны с более легко протекающей рециклизацией 2-иминотиопиранового продукта. Однако этот вопрос



Рис. 4. Энергетические профили реакций циклизации по атому азота $N^{13}(I)$ и атому серы $S^{12}(2)$ в среде этанола с триэтиламином (а) и в пиридине (б).

требует более тщательного дальнейшего изучения, что составит предмет дальнейших исследований.

Исследования биологической активности in silico. 6-Амино-2-тиоксопиридин-3,5-дикарбонитрилы и их производные обладают широкой гаммой биологической активности (см. обзоры [38-42], а также недавние работы [43-48]), что делает эти соединения перспективными объектами для исследований. В литературе также имеются данные о биологическом действии 2-аминотиопиран-3,5-дикарбонитрилов [49-51]. Нами был проведен предикторный анализ и расчет in silico возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для соединений 2, 5 и 6. Анализ структур соединения 2, 5 и 6 на соответствие правилу пяти Липински [молекулярная масса (MW) \leq 500, $cLogP \leq$ 5.0, TPSA ≤ 140 Å², число H-акцепторов ≤ 10 , H-доноров ≤ 5] [52–54] произведен с использованием программного пакета OSIRIS Property Explorer [55]. Были рассчитаны следующие параметры: cLogP [логарифм коэффициента распределения между *н*-октанолом и водой $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})]$, растворимость (logS), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные,

						џитохр	ОМОВ	Острая токсичность (крысы), LD50, log ₁₀ (ммоль/кг) <u>мг/кг</u>				
№	Проникновение через ГЭБ ^а	Гастроинтестинальная абсорбция ^а	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	IP ⁶	IV ⁶	Oral ⁶	SC^6	
2	_	+	+	_	+	_	+	-0.054	-0.403	0.316	0.006	
								235.4	105.4	551.9	270.0	
5	-	+	+	_	-	-	-	0.208	-0.178	0.601	0.083	
								373.0	153.4	922.5	279.7	
5	_	+	+	-	-	-	-	0.170	-0.250	0.375	0.413	
								395.5	150.2	634.5	691.7	

Таблица 5. Расчетные параметры ADMET для соединений 2, 5, 6

^а Знаком «+» или «-» показано наличие или отсутствие эффекта.

⁶ IP – внутрибрюшинный способ введения, IV – внутривенный путь введения, Oral – пероральный путь введения, SC – подкожный путь введения.

онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 4.

Как следует из приведенных в табл. 4 данных, значение cLogP для всех структур находится в диапазоне -0.95÷-0.13, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [52-54]. В то же время, значение logS < -4.0 для соединения 2 указывает на невысокую растворимость (менее 1×10⁻⁴ моль/л). Для всех соединений параметр TPSA имеет пограничные значения, хотя формально во всех случаях соответствует критериям пероральной биодоступности. Все соединения демонстрируют полное отсутствие прогнозируемых рисков токсичности. Показатели сходства с лекарством (drug-likeness) невысоки, однако суммарная оценка фармакологического потенциала соединения (drug score) за счет формального критериям биодоступности соответствия И прогнозируемой низкой токсичности достаточна высока, и находится в пределах 0.37-0.48.

Для прогнозирования биологической активности также использовали открытые программные продукты PASS Online [56, 57] и AntiBac-Pred [58]. По полученным данным, для соединения 2 с вероятностью 0.765 прогнозируется

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

ингибирующее действие в отношении киназ, для соединения 5 с вероятностью 0.800 – антиишемическое действие, для тиопирана 6 с вероятностью 0.800 – антагонизм в отношении предшественника бета-амилоида. Лучшее антибактериальное действие прогнозируется для соединения 6 в отношении патогенных бактерий *Campylobacter jejuni* (достоверность 0.3158; достоверность > 0, если вероятность активности больше вероятности неактивности $P_a > P_i$).

Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) использовали программные пакеты SwissADME [59, 60] и GUSAR [61, 62]. Согласно критериям US EPA, по острой пероральной токсичности все соединения можно отнести к III классу (малотоксичные соединения, 500 мг/кг < LD_{50} < 5000 мг/кг). Для всех соединений прогнозируется гастроэнтеральная абсорбция и отсутствие возможности проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также преимущественное отсутствие ингибирующего действия в отношении цитохромов P450 (табл. 5).

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [63] на базе веб-сервера GalaxyWeb [64, 65]. Оптимизированные по геометрии и минимуму энергии 3D-структуры соедине-

Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докинговая оценка проте- ин-лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/ моль (Docking score)	Общая оценка протеин- лигандного взаимодействия
	1c5z	P00749	0.151	_13 995	0.256
	Seww	P55201	0.131	-15.877	0.230
H ₂ N NH ₂	5118	O9H8M2	0.113	-15.074	0.237
	6aai	060674	0.108	-15 379	0.220
NC YY	5un3	099683	0.100	-16 102	0.223
ŝ 🧹	Jawo	P07900 P07900	0.093	-17 078	0.221
2	6n0n	P15056 P15056	0.093	-16 679	0.218
	6i8 7	005397	0.093	-17.038	0.210
	2hz0	P00519	0.090	-16 485	0.213
	4xs2	O9NWZ3	0.093	-15 803	0.213
S	1c5z	P00749	0.225	-12.952	0.322
	5118	09H8M2	0.143	-13 354	0.244
NC	5eww	P55201	0.129	-13 502	0.230
	4urv	P01112 007889	0 114	-14 520	0.223
H_2N M_2	3tiv	P24941	0.116	-13.489	0.217
CN	5v19	099683	0.107	-13.663	0.210
5	513a	060674	0.113	-12.772	0.209
	3ii5	P15056.P15056	0.108	-13.024	0.206
	4xs2	O9NWZ3	0.110	-12.609	0.205
	2hz0	P00519	0.104	-13.084	0.202
CN	1c5z	P00749	0.152	-14.802	0.263
N. NH2	5ji8	Q9H8M2	0.117	-15.045	0.230
	5eww	P55201	0.120	-14.435	0.228
Ś CN	5up3	Q99683	0.105	-15.935	0.224
NH.	4hge	O60674	0.107	-14.178	0.214
6	5hid	P15056,P15056	0.091	-16.337	0.213
U	6i8z	Q05397	0.087	-16.488	0.210
	4xs2	Q9NWZ3	0.095	-15.140	0.208
	5ax9	Q9UKE5	0.074	-17.164	0.203
	4idv	O99558	0.087	-15.332	0.202

Таблица 6. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений 2, 5, 6

ний 2, 5 и 6 были генерированы с использованием программного пакета ORCA 4.2 [26, 27]. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. 6 представлены результаты докинга по каждому из соединений 2, 5 и 6 для 10 комплексов мишень-лиганд с минимальной свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. 6, полученные соединения обнаруживают сродство к широкой группе протеинов. В частности, наиболее выражено сродство к урокиназному активатору плазминогена (uPA, PDB ID 1c5z, UniProt ID P00749) (рис. 5), белку BRPF1 (PDB ID 5eww, UniProt ID P55201), бромдомен-содержащему протеину 9 BRD9 (PDB ID 5ji8, UniProt ID Q9H8M2), регулирующей сигнал к апоптозу киназе-1 ASK1/MAP3K (PDB ID 5up3, UniProt ID Q99683) и ряду других мишеней. Учитывая важную роль uPA [66] и BRD9 [67] в онкогенных процессах, а протеинкиназы ASK1/ MAP3K – в иммунном отклике [68], полученные соединения возможно рассматривать как ингибиторы, потенциально пригодные для лечения различных форм онкозаболеваний, нейродегенеративных процессов, ревматоидного артрита и др.

В целом, по результатам исследования мож-



Рис. 5. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **2** и урокиназного активатора плазминогена (uPA, PDB ID 1c5z) (получено с использованием протокола GalaxySagittarius).

но заключить следующее. Взаимодействие димера малононитрила с изотиоцианатами может протекать по двум различным направлениям: с образованием 4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов или 4,6-диамино-2-(фенилимино)-2*Н*-тиопиран-3,5-дикарбонитрила. При этом нужно отметить, что описанное в работе [9] образование производных пиримидина не находит подтверждения. С использованием квантово-химических расчетов установлено, что образование 2-иминотиопиранов и 2-тиоксопиридинов протекает в условиях кинетического и термодинамического контроля соответственно. В случае фенилизотиоцианата взаимодействие является региоуправляемым, и позволяет, при изменении условий, получать исключительно производное 2-(фенилимино)тиопирана или 2-тиоксо-1-фенилпиридина. Предикторный анализ биологической активности указывает на пригодность и перспективность полученных соединений как потенциальных фармпрепаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021 Вгикег Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ¹H, 100.63 МГц – ¹³С) в растворе ДМСО- d_6 , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А («ООО Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Димер малононитрила 1 получали по методу Миттельбаха [1]. Калиевую соль димера малононитрила 8 получали по той же методике (выход 75–90%), но без финального подкисления, и вводили в реакцию без дополнительной очистки. Пиридин сушили над КОН.

4,6-Диамино-2-тиоксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (2). а. Получение из димера малононитрила 1 в присутствии Et_2N . К суспензии димера малононитрила 1 (1.0 г. 7.57 ммоль) в 15 мл 96%-ного этанола при перемешивании добавляли 1.05–1.6 мл (7.57–11.35 ммоль) Et₂N. Смесь перемешивали 3–5 мин до полной или частичной гомогенизации, и добавляли PhNCS (0.91 мл, 7.57 ммоль). Примерно через 5-10 мин наблюдалось начало образования желтого осадка, и в течение 3-4 ч смесь полностью загустевала. Реакционную массу оставляли на 24 ч, затем осадок отфильтровывали. Для очистки продукт кипятили 2 мин в EtOH, отфильтровывали и промывали теплым EtOH. Выход 1.70-1.86 г (84-92%), желтый порошок, т. пл. > 300°С {т. пл. 250-252°С (AcOH) [5]}. ИК спектр, v, см⁻¹: 3456 сл, 3414 сл, 3367 ср. 3336 ср. 3302 с. 3211 с. ш (N-H), 2206 с (C≡N), 1348 с, 1180 ср (C=S). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 7.19–7.21 м (2H, H², H⁶, Ph), 7.31 уш. с (4H, NH₂), 7.43–7.53 м (3H, H³–H⁵, Ph). Спектр ЯМР ¹³С DEPTQ, δ_C, м. д.: 67.3 (С⁵), 88.1 (С³), 114.5 (С≡N), 116.9 (C=N), 129.1* (C²H C⁶H Ph), 129.5* (C⁴H Ph), 130.1* (С³Н С⁵Н Рh), 137.7 (С¹ Рh), 155.6 (С⁴ или C⁶), 155.9 (C⁶ или C⁴), 181.0 (C=S). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Найдено, %: С 58.44; Н 3.46; N 26.13. С₁₃Н₉N₅S. Вычислено, %: 58.41; Н 3.39; N 26.20. M 267.31.

б. Получение из димера малононитрила в кипящем пиридине. Соединение 2 получали по методике, описанной в работе [9] как способ синтеза

6-амино-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидрописледующим римидин-4-илиден)малононитрила образом. Смесь PhNCS (1.2 мл, 0.01 моль) и димера малононитрила 1 (1.32 г, 0.01 моль) в 30 мл безводного пиридина кипятили 2 ч, затем охлаждали. Полученный темный раствор выливали на лед и подкисляли HCl до pH 2. Смесь выдерживали 24 ч в холодильнике при 4°С, осадок желтого цвета отфильтровали, промывали водой и ЕtOH. Для очистки полученный продукт кипятили 3-5 мин в EtOH, нерастворимый порошок желто-оранжевого цвета отфильтровывали, получали 2-тиоксопиридин 2. Выход 48%, т. пл. > 300°С. Спектральные характеристики продукта идентичны представленным выше.

1-Аллил-4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (5). а. Получение из димера малононитрила 1. К суспензии димера малононитрила 1 (1.0 г, 7.57 ммоль) в 15 мл 96%ного этанола при перемешивании добавляли 1.05-1.6 мл (7.57-11.35 ммоль) Еt₃N. Смесь перемешивали до гомогенизации и добавляли аллилизотиоцианат (0.75 мл, 7.66 ммоль). Полученную смесь перемешивали 2 ч, затем оставляли на 24 ч, при этом реакционная масса полностью закристаллизовывалась. Осадок отфильтровывали и промывали EtOH. Выход 1.00-1.10 г (58-73%), бесцветные игольчатые кристаллы, т. разл. 240°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3454 сл, 3365 сл, 3306 с, 3213 с, уш (N–H), 2204 с (C≡N), 1344 с, 1190 ср (C=S). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 4.95 д. д (1Н, *транс* =СН₂, ³*J* 17.4, ²*J* 1.2 Гц), 5.09 д. д (1Н, *цис* =СН₂, ³*J* 10.5, ²*J* 1.2 Гц), 5.28 уш. с (2H, NCH₂), 5.71–5.81 м (CH₂CH=CH₂), 7.20 уш. с (2H, C⁴NH₂), 7.97 уш. с (2H, C⁶NH₂). Спектр ЯМР ¹³С DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 48.7 (NCH₂), 67.4 (C⁵), 87.7 (C³), 114.5 (C=N), 115.7 (=CH₂), 117.1 (C≡N), 130.6* (CH₂CH=CH₂), 154.9 (С⁴ или С⁶), 155.2 (С⁶ или С⁴), 180.0 (С=S). Найдено, %: С 51.94; Н 3.97; N 30.23. С₁₀Н₉N₅S. Вычислено, %: 51.93; H 3.92; N 30.28. M 231.28.

б. Получение из калиевой соли димера малононитрила 8. Калиевую соль димера малононитрила 8 (0.87 г, 5.09 ммоль) суспендировали в 10 мл EtOH, при перемешивании добавляли 0.5 мл (5.09 ммоль) аллилизотиоцианата и затем 2 мл воды. Наблюдается легкий экзотермический эффект, смесь гомогенизируется с образованием раствора чайного цвета. На следующий день начиналось медленное отделение кристаллического осадка. Через 3 сут бледно-розовые кристаллы отфильтровывали, промывали EtOH и петролейным эфиром. Продукт спектрально идентичен соединению 5, полученному по описанной выше методике. Выход составил 329 мг (28%). Из маточного раствора не удалось осаждением водой или подкислением получить дополнительные количества продукта.

4,6-Диамино-2-(фенилимино)-2Н-тиопиран-3,5-дикарбонитрил (6). а. Получение из димера малононитрила в пиридине. Смесь PhNCS (1.2 мл, 0.01 моль) и димера малононитрила 1 (1.32 г, 0.01 моль) в 30 мл безводного пиридина выдерживали 24 ч при 25°С, затем кипятили 2 ч и охлаждали. Полученный темный раствор выливали на лед и подкисляли HCl до pH 2. Смесь выдерживали 24 ч в холодильнике при 4°С, отфильтровывали и промывали EtOH. Для очистки полученный продукт кипятили 3-5 мин в EtOH, нерастворимый порошок бежевого цвета отфильтровывали, получали 0.20 г (8%) соединения 6, т. пл. > 300°С {т. пл. 225°С (ЕtOH) [9]}. ИК спектр, v, см⁻¹: 3427 сл, 3410 сл, 3371 ср, 3352 ср, 3329 ср, 3234 с, ш (N-H), 2212 с (C≡N), 1643 ср (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 7.11 уш. с (2Н, С⁴NH₂), 7.18 уш. с (2Н, С6NH2), 7.24-7.27 м (2Н, Н2, Н6, Рh), 7.48-7.54 м (3H, H³H⁵, Ph). Спектр ЯМР ¹³С DEPTO, δ_{C} , м. д.: 62.4 (С⁵), 69.4 (С³), 115.2 (С≡N), 116.6 (С≡N), 129.3* (C²H, C⁶H, Ph), 129.5* (C⁴H, Ph), 130.0* (C³H, C⁵H, Ph), 134.1 (C¹, Ph), 156.7 (C⁶), 159.3 (C⁴), 160.4 (C²). Найдено, %: С 58.40; Н 3.50; N 26.15. С13H9N5S. Вычислено, %: 58.41; Н 3.39; N 26.20. M 267.31.

б. Получение из калиевой соли димера малононитрила 8. К суспензии калиевой соли димера малононитрила 8 (9.0 г, 0.0526 моль) в 135 мл 96%-ного этанола при перемешивании добавляли 6.3 мл (0.0526 моль) PhNCS. При этом калиевая соль 8 быстро растворялась, и образовывался раствор желтого цвета. Через ~ 2 ч наблюдалось начало образования осадка. Смесь перемешивали без нагревания еще 24 ч. Белый порошок 2-иминотиопирана 6 отфильтровывали, промывали ЕtOH. Выход 11.57 г (82%). Продукт спектрально идентичен соединению 6, полученному по описанной выше методике.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-7163-0497

Беспалов Александр Валерьевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-9829-9674

Русских Алена Андреевна, ORCID: https://orcid. org/0000-0001-9354-9470

Киндоп Вячеслав Константинович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9005-9668

Аксенов Николай Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7125-9066

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8083-1407

Щербаков Станислав Владимирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3828-6641

Овчаров Сергей Николаевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4638-6098

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45), а также при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031) с использованием приборного парка Научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Кубанского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21060019 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mittelbach M. // Monatsh. Chem. 1985. Vol. 116. N 5. P. 689. doi 10.1007/BF00798796
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova А.М. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 11. P. 989. doi 10.1007/ s10593-018-2383-y
- Shaabani A., Hooshmand S.E. // Mol. Divers. 2018. Vol. 22. N 1. P. 207. doi 10.1007/s11030-017-9807-y

- Алексеева А.Ю., Бардасов И.Н. // ХГС. 2018. Т. 54. № 7. С. 689; Alekseeva A.Yu., Bardasov I.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 7. P. 689. doi 10.1007/s10593-018-2332-9
- Eldin A.M.S. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2003. Vol. 178. N 10. P. 2215. doi 10.1080/713744561
- El-Taweel F.M., Elagamey A.A., El-Kenawy A.A., Waly M.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2001. Vol. 176. N 1. P. 215. doi 10.1080/10426500108055120
- Mohareb R.M., Sherif S.M., Samy A.M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1995. Vol. 101. N 1–4. P. 57. doi 10.1080/10426509508042499
- Mohareb R.M. // Monatsh. Chem. 1992. Vol. 123. N 4. P. 341. doi 10.1007/BF00810946
- Abdel-Latif E., Mustafa H.M., Etman H.A., Fadda A.A. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 3. P. 443. doi 10.1134/S1070428007030219
- Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Снижко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Мазепа А.В., Магеррамов А.М. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 473; Dotsenko V.V., Ismiev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Mazepa A.V., Magerramov A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 7. P. 473. doi 10.1007/s10593-016-1918-3
- Семенова А.М., Оганесян Р.В., Доценко В.В., Чигорина Е.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 1. С. 23; Semenova A.M., Oganesyan R.V., Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 1. P. 19. doi 10.1134/S1070363219010043.
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova А.М. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N. 11. Р. 989. doi 10.1007/ s10593-018-2383-y
- Bakhite E.A.-G. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2003. Vol. 178. P. 929. doi 10.1080/10426500390208820
- 14. Пароникян Е. Г., Арутюнян А. С., Дашян Ш. Ш. // Хим. ж. Арм. 2017. Т. 70. № 1–2. С. 179.
- Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2

- Sajadikhah S. S., Marandi G. // XFC. 2019. T. 55. № 12. C. 1171; Sajadikhah S. S., Marandi G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. N 12. P. 1171. doi 10.1007/s10593-019-02596-1
- Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Ниатиина З.Т., Джемилев У.М. // ХГС. 2009. № 10. С. 1443; Akhmetova V.R., Nadyrgulova G.R., Niatshina Z.T., Dzhemilev U.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 10. P. 1155. doi 10.1007/s10593-010-0403-7
- Ахметова В.Р., Рахимова Е.Б. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 12. С. 1727; Akhmetova V.R., Rakhimova E.B. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1711. doi 10.1134/S107042801412001X
- Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2015. Т. 51. № 2. С. 109; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 2. P. 109. doi 10.1007/s10593-015-1668-7
- Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov К.А., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 522; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. P. 590. doi 10.1134/ S1070363220040052
- 22. El Sayed A.M., Abdel Ghany H. // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. N 5. P. 1233. doi 10.1002/ jhet.5570370534
- Gewald K., Buchwalder M., Peukert M. // J. Prakt. Chem. 1973. Bd 315. N 4. S. 679. doi 10.1002/ prac.19733150413
- 24. *Bogdanowicz-Szwed K.* // Monatsh. Chem. 1982. Vol. 113. N 5. P. 583. doi 10.1007/BF00800265
- Takeshima T., Yokoyama M., Fukada N., Akano M. // J. Org. Chem. 1970. Vol. 35. N 7. P. 2438. doi 10.1021/ jo00832a085
- Neese F. // WIREs Comput. Mol. Sci. 2011. Vol. 2. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
- Neese F. // WIREs Comput. Mol. Sci. 2017. Vol. 8. e1327. P. 1. doi 10.1002/wcms.1327
- Becke A.D. // Phys. Rev. (A). 1988. Vol. 38. P. 3098. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
- Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. (B). 1988.
 Vol. 37. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
- Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. // J. Chem. Phys. 2010. Vol. 132. P. 154104. doi 10.1063/1.3382344
- Goerigk L., Grimme S. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2011. Vol. 13. P. 6670. doi 10.1039/C0CP02984J

- Andersson M.P., Uvdal P. // J. Phys. Chem. (A). 2005. Vol. 109. P. 2937. doi 10.1021/jp045733a
- Allouche A.-R. // J. Comput. Chem. 2011. Vol. 32. P. 174. doi 10.1002/jcc.21600.
- 34. Brandenburg J.G., Bannwarth C., Hansen A., Grimme S. // J. Chem. Phys. 2018. Vol. 148. P. 064104. doi 10.1063/1.5012601
- Caldeweyher E., Brandenburg J.G. // J. Phys. Condens. Matter. 2018. Vol. 30. P. 213001. doi 10.1088/1361-648X/aabcfb
- Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. // J. Comput. Chem. 2011. Vol. 32. P. 1456. doi 10.1002/jcc.21759
- Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
- Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. // J. Sulfur Chem. 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
- Litvinov V.P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
- 40. Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. C. 2123; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
- Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // XГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
- Литвинов В.П. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
- Attia A.M., Khodair A.I., Gendy E.A., El-Magd M.A., Elshaier Y.A.M.M. // Lett. Drug Design Discov. 2020. Vol. 17. N 2. P. 124. doi 10.2174/15701808166661902 20123547
- Catarzi D., Varano F., Varani K., Vincenzi F., Pasquini S., Dal Ben D., Volpini R., Colotta V. // Pharmaceuticals. 2019. Vol. 12. N 4. P. 159. doi 10.3390/ph12040159
- Schweda S.I., Alder A., Gilberger T., Kunick C. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 14. P. 3187. doi 10.3390/ molecules25143187
- 46. Grigor'ev A.A., Shtyrlin N.V., Gabbasova R.R., Zeldi M.I., Grishaev D. Yu., Gnezdilov O.I., Balakin K.V., Nasakin O.E., Shtyrlin Y.G. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 17. P. 2288. doi 10.1080/00397911.2018.1501487
- Betti M., Catarzi D., Varano F., Falsini M., Varani K., Vincenzi F., Dal Ben D., Lambertucci C., Colotta V. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 150. P. 127. doi 10.1016/j.ejmech.2018.02.081
- Fugel W., Oberholzer A.E., Gschloessl B., Dzikowski R., Pressburger N., Preu L., Pearl L.H., Baratte B., Ratin M., Okun I., Doerig C., Kruggel S., Lemcke T., Meijer L.,

Kunick C. // J. Med. Chem. 2013. Vol. 56. N 1. P. 264. doi 10.1021/jm301575n

- Sanchez M.I., de Vries L.E., Lehmann C., Lee J.T., Ang K.K., Wilson C., Chen S., Arkin M.R., Bogyo M., Deu E. // PloS one. 2019. Vol. 14. N 12. Paper N e0226270. doi 10.1371/journal.pone.0226270
- 50. Zhou P., Warren J.D. Pat. WO2014031759 (2014).
- 51. Whitten J.P., Pei Y., Stauderman K.A., Roos J. Pat. US2010087415 (2010).
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
- Lipinski C.A. // Drug Discov. Today: Technologies. 2004.
 Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019.
- 55. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. http://www.organicchemistry.org/prog/peo/
- 56. PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. http://www.pharmaexpert. ru/passonline/predict.php
- Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Поройков В.В. // ХГС. 2014. № 3. С. 483; Filimonov D.A., Lagunin А.А., Gloriozova Т.А., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
- Way2Drug. antiBac-Pred. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. http://way2drug. com/antibac/
- Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717

- Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. // Nucl. Acids Res. 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
- Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // Mol. Informatics. 2011. Vol. 30. N 2–3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
- 62. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. http://www.way2drug.com/ gusar/references.html
- Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
- 64. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S.Korea. http://galaxy. seoklab.org/index.html
- Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nat/gks493
- Katz B.A., Mackman R., Luong C., Radika K., Martelli A., Sprengeler P.A., Wang J., Chan H., Wong L. // Chem. Biol. 2000. Vol. 7. N 4. P. 299. doi 10.1016/s1074-5521(00)00104-6
- Clark P.G., Vieira L.C., Tallant C., Fedorov O., Singleton D.C., Rogers C.M., Monteiro O.P., Bennett J.M., Baronio R., Müller S., Daniels D.L., Méndez J., Knapp S., Brennan P.E., Dixon D.J. // Angew. Chem. Int. Ed. 2015. Vol. 54. N 21. P. 6217. doi 10.1002/anie.201501394
- Hayakawa T., Matsuzawa A., Noguchi T., Takeda K., Ichijo H. // Microbes and Infection. 2006. Vol. 8. N 4. P. 1098. doi 10.1016/j.micinf.2005.12.001

Reactions of Malononitrile Dimer with Isothiocyanates

V. V. Dotsenko^{*a,b,**}, A. V. Bespalov^{*a*}, A. A. Russkikh^{*a*}, V. K. Kindop^{*a*}, N. A. Aksenov^{*b*}, I. V. Aksenova^{*b*}, S. V. Shcherbakov^{*b*}, and S. N. Ovcharov^{*b*}

^a Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia ^b North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia *e-mail: victor dotsenko @mail.ru

Received April 19, 2021; revised April 19, 2021; accepted May 6, 2021

Depending on the conditions, the reaction of 2-amino-1,1,3-tricyanopropene (malononitrile dimer) with isothiocyanates leads to 1-substituted 4,6-diamino-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles either 4,6-diamino-2-(phenylimino)-2*H*-thiopyran-3,5-dicarbonitrile. Quantum-chemical modeling of IR spectra and reaction routes for the obtained compounds was carried out. *In silico* predictive analysis of potential protein targets, compliance with bioavailability criteria and ADMET parameters was carried out.

Keywords: 2-amino-1,1,3-tricyanopropene, isothiocyanates, heterocyclization, 2*H*-thiopyrans, 2-thioxopyridines, quantum chemical calculations

УДК 547.495.2;547.495.3;547.787.1;547.783

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ N'-ЗАМЕЩЕННЫХ N-(2,2-ДИХЛОР-1-ЦИАНОЭТЕНИЛ)МОЧЕВИН С АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

© 2021 г. Ю. Е. Корний^{*a*}, С. А. Чумаченко^{*a*}, О. В. Шаблыкин^{*a*}, Э. Б. Русанов^{*b*}, В. С. Броварец^{*a*,*}

^а Институт биоорганической химии и нефтехимии имени В. П. Кухаря Национальной академии наук Украины, ул. Мурманская 1, Киев, 02094 Украина ^b Институт органической химии Национальной академии наук Украины, Киев, 02660 Украина

тнститут органической химий пациональной академий наук украины, Киев, 02000 украи *e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

> Поступило в Редакцию 20 апреля 2021 г. После доработки 20 апреля 2021 г. Принято к печати 6 мая 2021 г.

При взаимодействии замещенных 3,3-дихлорпроп-2-еннитрилов, содержащих во втором положении остаток N-метилмочевины или N,N-диметилмочевины, со вторичными алифатическими аминами образуются неизвестные ранее 2,5-ди(алкиламино)-1,3-оксазол-4-карбонитрилы. В случае взаимодействия N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)-N'-метилмочевины с бензиламинами получены 4,5-ди(алкиламино)-1-метил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-оны.

Ключевые слова: циклизация, N-(2,2-дихлор-1-цианоэтэнил)-N'-метилмочевина, 2,5-ди(алкиламино)-1,3-оксазол-4-карбонитрил, 4,5-ди(алкиламино)-1-метил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он

DOI: 10.31857/S0044460X21060020

Ранее сообщалось 0 синтезе новых N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)-N'-метил(фенил)мочевин и их циклизациях под действием триэтиламина и алифатических аминов [1]. Как было показано, продуктами такого взаимодействия являются 4-(дихлорметилиден)-5-имино-1-метил(фенил)имидазолидин-2-оны – продукты внутримолекулярной циклизации мочевинного фрагмента на нитрильную группу, и аддукты с аминами – 4-(алкиламино)-4-(дихлорметил)-5-имино-1-метилимидазолидин-2-оны. Такое неожиданное протекание реакции и отсутствие целевых замещенных 2,5-диаминооксазолов заставило нас искать новые пути их синтеза. Так, анализируя состав реакционной смеси алифатических аминов и N-(2,2-дихлор-1-цианоэтения)-N'-метилмочевины было замечено наличие небольших количеств желаемых оксазолов 2а-д. По-видимому, реакция соединения 1 с аминами может протекать под термодинамическим и кинетическим контролем. Так, оказалось, что в классических условиях [2] при взаимодействии амина с 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилами при комнатной температуре образуется сложная смесь, из которой не удалось выделить соединения в индивидуальном состоянии. Однако прибавлением соединений 1 к кипящему раствору амина получены некоторые представители 2,5-диамино-1,3-оксазолов с удовлетворительными выходами (схема 1). Реакция N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)-N'-метилмочевины 1а с бензиламинами при таком обратном порядке прибавления в 2-пропаноле приводила к образованию многокомпонентной смеси. Однако, если повысить температуру реакционной среды (кипячение в диоксане), доминирующим является продукт конденсации с 2 экв. бензиламина. Для доказательства неожиданного образования 4,5-ди(алкиламино)-1-метил-1*Н*-имидазол-2(5*H*)-онов 3 нами были получены кристаллы и проведено рентгеноструктурное исследование на примере соединения За.





 $R^1 = H$ (1a, 2a, 6), Me (16, 2B-μ); $R^2R^3NH = 4$ -MeN(CH₂)₄NH (2B), O(CH₂)₄NH (2a, Γ), 4-Boc-N(CH₂)₄NH (26, μ); $R^4NH_2 = PhCH_2NH_2$ (3a), 4-MeOC₆H₄CH₂NH₂ (36), 4-ClC₆H₄CH₂NH₂ (3B).



Механизм образования соединений **За–в** включает стадии присоединения остатка бензиламина с образованием промежуточных соединений **Б**, замещения нитрильной группы и двух атомов хлороводорода (**B**) с последующей циклизацией (схема 1).

Взаимодействие мочевин **1a**, **б** с алифатическими аминами, по нашему мнению, не ограничивается только полученными результатами и является перспективным для дальнейших исследований.

Строение всех полученных соединений доказано спектральными методами. В спектрах ЯМР ¹³С исходного акрилонитрила **16** найдены сигнал карбонильной группы (153.1 м. д.) и сигналы в области, характерной для нитрильной группы. В спектрах ЯМР ¹³С соединений **2а**–д также присутствуют сигналы нитрильной группы в области 116.0–117.1 м. д. Для исследования строения соединений **2а**, д был использован комплексный ЯМР анализ (HSQC, HMBC). Основные корреляции сигналов ¹Н и ¹³С представлены на схеме 2. На образование 2,5-диаминооксазольного фрагмента в соединениях **2а**, д указывают корреляции в спектрах HMBC между атомами NCH₂ [3.15 (**a**), 3.32 (д) м. д.] и C⁵ [156.7 (**a**), 157.0 (д) м. д.], а также СH₃N [2.63 (**a**), 2.94 (д) м. д.] и C² [153.7 (**a**), 154.2 (д) м. д.].

Для подтверждения пространственного строения 4,5-ди(алкиламино)-1-метил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов **За**–в нами был проведен рентгеноструктурный анализ одного из его представителей – соединения **За**, общий вид молекулы которого и основные геометрические параметры показаны на рисунке.

В структуре соединения За центральный цикл плоский, выход атомов из среднеквадратичной плоскости составляет 0.0270 Å, а фенильные кольца С⁶-С¹¹ и С¹³-С¹⁸ развернуты и образуют с ним двугранные углы 72.0(1) и 45.3(1)° соответственно. Распределение длин связей в гетероцикле свидетельствует о сопряжении в системе атомов N¹-N²-C¹-C², так как связи имеют промежуточное значение между одинарными и двойными (см. рисунок). Интересно отметить, что связи N¹-C² 1.348(3) и N³-C² 1.324(4) Å сильно сокращены по сравнению с значениями характерными для одинарной С–N связи (1.45 Å), а атомы азота N^1 и N^3 в кристалле образуют между собой сокращенный межмолекулярный контакт 2.999(3) Å вследствие N³-H³ⁿ...N¹ водородной связи с параметрами: N³-H³ⁿ 0.96(2) Å, N³H³ⁿN¹ 175(2)°. Атом N³ имеет плоскотриагональную, а атом N⁴ – пирамидальную конфигурацию связей. Соответствующие суммы валентных углов при этих атомах составляют 359.3(2) и 348(3)°.

Таким образом, на основе N'-замещенных N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)мочевин нами получены новые 2,5-ди(алкиламино)-1,3-оксазол-4-карбонитрилы, а также 4,5-ди(алкиламино)-1-метил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-оны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex-70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С получены на приборе Bruker AVANCE DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 или CDCl₃. Хромато-масс-спектры записаны при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащенном диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC\MSD SL. Параметры хромато-масс- анализа: колонка Zorbax SB-C18 1.8 мкм 4.6×15 мм (PN 821975-932); растворители: A – MeCN–H₂O, 95:5, 0.1%-ная CF₃COOH;

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021



Общий вид молекулы соединения **За** в кристалле. Основные длины связей и валентные углы: O^1 – C^1 1.252(3), N^1 – C^2 1.348(3), N^1 – C^1 1.430(3), N^2 – C^1 1.393(3), N^2 – C^3 1.467(3), C^2 – C^3 1.553(3), N^3 – C^2 1.324(3), N^3 – C^5 1.476(3), N^4 – C^3 1.465(3), N^4 – C^{12} 1.473(3)Å; $C^2N^1C^1$ 106.0(2), $N^2C^1N^1$ 110.3(2), $C^1N^2C^3$ 111.3(2), $N^2C^3C^2$ 98.5(2), $N^1C^2C^3$ 113.5(2), $C^2N^3C^5$ 124.0(2), $C^3N^4C^{12}$ 115.9(2)°.

Б – 0.1%-ная водная CF₃COOH; поток элюента 3 мл/мин, объем впрыскивания – 1 мкл, УФ детекторы – 215, 254, 285 нм, метод ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI), диапазон сканирования – *m/z* 80–1000. Элементный анализ проведен в Лаборатории аналитической химии Института биоорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря Национальной академии наук Украины. Содержание углерода и водорода определенно весовым методом Прегля, азота – газометрическим микрометодом Дюма, хлора – титриметрическим методом Шёнигера [3]. Температуры плавления измеряли на приборе Fisher-Johns. Контроль за протеканием реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол (10:0.2).

N-(2,2-Дихлор-1-цианоэтэнил)-N'-метилмочевина **1а** получена по описаной ранее методике [1].

N,N-Диметил-N'-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)мочевина (16) получена из N,N-диметил-N'-(2,2,2-трихлор-1-гидроксиэтил)мочевины по методике [1]. Выход 85%, т. пл. 164–166°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1501, 1520, 1595, 1658, 2229 (СN), 3057–3378 (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.87 с (6H, CH₃), 8.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_С, м. д.: 34.4 (2CH₃), 111.5, 112.4, 130.6, 153.1 (С=О). Масс-спектр, *m/z*: 208 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 34.50; Н 3.47; СІ 33.96; N 20.02. С₆H₇Cl₂N₃O. Вычислено, %: С 34.64; Н 3.39; Cl 34.08; N 20.20.

N,N-Диметил-N'-(2,2,2-трихлор-1-гидроксиэтил)мочевина получена по описаной ранее методике [4]. Выход 82%, т. пл. 156–158°С (т. пл. 157°С [4]). ИК спектр, v, см⁻¹: 1518, 1625 (С=О), 3035–3316 (NH + OH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ, м. д.: 2.83 с (6H, CH₃), 5.70 д (1H, CH, ³ J_{HH} 11.0 Гц), 6.60 д (1H, OH, ³ J_{HH} 11.0 Гц), 7.44 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 34.5 (2CH₃), 82.3 (CH), 102.9 (CCl₃), 156.3 (С=О). Масс-спектр, *m/z*: 235 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 25.71; Н 3.87; Cl 45.09; N 11.98. С₅H₉Cl₃N₂O₂. Вычислено, %: С 25.50; Н 3.85; Cl 45.16; N 11.90.

2,5-Ди(алкиламино)-1,3-оксазол-4-карбонитрилы (2а–д). К раствору 100 ммоль соответствующего амина в 40 мл пропан-2-ола при кипячении порциями при интенсивном перемеши прибавляли 20 ммоль соединения **1а**, **б**. Смесь кипятили в течение 1 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали большим количеством воды и соединения **2а–д** очищали кристаллизацией из пропан-2-ола.

2-(Метиламино)-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрил (2а). Выход 37%, т. пл. 168°С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 1519, 1604, 1681, 2210 (CN), 3005–3325 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.63 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 5.0 Гц), 3.10–3.20 м (4H, CH₂), 3.53–3.62 м (4H, CH₂), 5.71 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_С, м. д.: 29.0 (CH₃), 47.0 (CH₂, морфолин), 65.5 (CH₂, морфолин), 86.6 (C⁴, оксазол), 116.3 (CN), 153.7 (C², оксазол), 156.7 (C⁵, оксазол). Масс-спектр, *m/z*: 209 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 51.74; H 5.87; N 27.05. С₉H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 51.92; H 5.81; N 26.91.

трет-Бутил-4-[4-циано-2-(метиламино)-1,3оксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (26). Выход 61%, т. пл. 140°С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 1534, 1600, 1696 (плечо), 2207 (СN), 3095–3385 (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.39 с (9H, CH₃), 2.66 д (3H, CH₃, ³ $J_{\rm HH}$ 4.5 Гц), 3.19–3.32 м (4H, CH₂), 3.40–3.52 м (4H, CH₂), 7.11 д (1H, NH, ³ $J_{\rm HH}$ 4.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 28.4 (3CH₃), 29.1 (CH₃), 42.3 (CH₂, пиперазин), 47.0 (CH₂, пиперазин), 79.8 [<u>С</u>(CH₃)₃], 86.1 (C⁴, оксазол), 117.0 (CN), 154.1, 154.2, 157.0 (C⁵, оксазол). Масс-спектр, *m/z*: 308 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 54.74; Н 6.70; N 22.96. С₁₄Н₂₁N₅O₃. Вычислено, %: С 54.71; Н 6.89; N 22.79.

2-(Диметиламино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрил (2в). Выход 37%, масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 1450, 1589, 1672, 2206 (СN). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.19 с (3H, CH₃), 2.35–2.44 м (4H, CH₂), 2.86 с (6H, CH₃), 3.30–3.45 м (4H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_С, м. д.: 37.8 (2CH₃), 46.1 (CH₃), 46.9 (CH₂, пиперазин), 53.7 (CH₂, пиперазин), 85.8 (С⁴, оксазол), 117.1 (CN), 154.0 (С², оксазол), 157.6 (С⁵, оксазол). Масс-спектр, *m/z*: 236 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 56.28; Н 7.20; N 29.63. С₁₁Н₁₇N₅O. Вычислено, %: С 56.15; Н 7.28; N 29.76.

2-(Диметиламино)-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрил (2г). Выход 46%, т. пл. 93–95°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1462, 1597, 1681, 2199 (СN). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.86 с (6H, CH₃), 3.18–3.34 м (4H, CH₂), 3.60–3.75 м (4H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_С, м. д.: 37.7 (2CH₃), 47.1 (CH₂, морфолин), 65.5 (CH₂, морфолин), 86.1 (С⁴, оксазол), 116.9 (СN), 154.1 (С², оксазол), 157.6 (С⁵, оксазол). Масс-спектр, *m/z*: 223 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 54.17; Н 6.44; N 25.10. С₁₀Н₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 54.04; Н 6.35; N 25.21.

трет-Бутил-4-[4-циано-2-(диметиламино)-1,3-оксазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (2д). Выход 51%, т. пл. 97–99°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1478, 1598, 1680, 1698, 2208 (CN). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.45 с (9H, CH₃), 2.94 с (6H, CH₃), 3.28–3.36 м (4H, CH₂), 3.34–3.42 м (4H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 28.3 (3CH₃), 37.7 (2CH₃), 42.6 (CH₂, пиперазин), 47.2 (CH₂, пиперазин), 80.4 [<u>С</u>(CH₃)₃], 88.3 (C⁴, оксазол), 116.0 (CN), 154.2 (C², оксазол), 154.4 (C=O), 157.0 (C⁵, оксазол). Масс-спектр, *m/z*: 322 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 55.89; H 7.09; N 21.91. C₁₅H₂₃N₅O₃. Вычислено, %: С 56.06; H 7.21; N 21.79.

4,5-Ди(алкиламино)-1-метил-1*H***-имидазол-2(5***H***)-оны (3а–в). К суспензии 20 ммоль соединения 1а в 40 мл диоксана при интенсивном перемешивании прибавляли 100 ммоль соответствующего амина. Смесь кипятили в течение 1 ч, затем охлаждали. Растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 30 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Экстракт промы-** вали водой (4×5 мл) и сушили Na₂SO₄, растворитель удаляли в вакууме. Полученные соединения **За-в** очищали кристаллизацией из диоксана.

4,5-Ди(бензиламино)-1-метил-1*Н***-имидазол-2(5***H***)-он (3а). Выход 41%, т. пл. 151–153°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1497, 1597, 1624, 1703 (С=О), 3029– 3345 (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d_6), \delta, м. д.: 2.70 с (3H, CH₃), 3.17–3.21 м (1H, CH₂), 3.35–3.40 м (1H, CH₂), 3.53–3.58 м (1H, NH), 4.37–4.54 м (2H, CH₂), 4.91 д (1H, CH, ³***J***_{HH} 5.0 Гц), 7.20–7.37 м (10H, H_{Ar}), 8.57 т (1H, NH, ³***J***_{HH} 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d_6), \delta_C, м. д.: 26.9 (CH₃), 45.3 (CH₂), 45.5 (CH₂), 74.3 (CH), 127.1, 127.5, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7, 139.0, 140.4, 167.5, 176.4. Массспектр,** *m/z***: 309 [***M* **+ H]⁺. Найдено, %: С 70.28; H 6.61; N 18.02. С₁₈H₂₀N₄O. Вычислено, %: С 70.11; H 6.54; N 18.17.**

4,5-Ди(4-метоксибензиламино)-1-метил-1Нимидазол-2(5H)-он (36). Выход 63%, т. пл. 155-157°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1462, 1513, 1584, 1612, 1633, 1710 (С=О), 3060-3375 (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: 2.70 с (3H, CH₃), 3.05–3.11 м (1H, CH₂), 3.26–3.32 м (1H, CH₂), 3.39–3.43 м (1H, NH), 3.70 с (6H, CH₂), 4.30–4.47 м (2H, CH₂), 4.91 д (1H, CH, ³*J*_{HH} 4.5 Гц), 6.80–6.92 м (4H, H_{Ar}), 7.16 д (2H, H_{Ar}, ${}^{3}J_{\rm HH}$ 8.0 Гц), 7.24 д (2H, H_{Ar}, ${}^{3}J_{\rm HH}$ 8.5 Гц), 8.49 т (1Н, NH, ³*J*_{HH} 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_с, м. д.: 26.9 (СН₃), 44.6 (СН₂), 45.0 (CH₂), 55.4 (<u>C</u>H₃O), 55.5 (<u>C</u>H₃O), 74.2 (CH), 113.8, 114.2, 129.4, 129.7, 130.9, 132.3, 158.5, 158.8, 167.5, 176.2. Масс-спектр, *m/z*: 369 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 65.15; Н 6.70; N 15.35. С₂₀Н₂₄N₄O₃. Вычислено, %: С 65.20; Н 6.57; N 15.21.

4,5-Ди(4-хлорбензиламино)-1-метил-1*H*имидазол-2(5*H*)-он (3в). Выход 53%, т. пл. 147– 149°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1490, 1623, 1704 (С=О), 3027–3319 (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.69 с (3H, CH₃), 3.12–3.18 м (1H, CH₂), 3.36–3.43 м (1H, CH₂), 3.66–3.69 м (1H, NH), 4.37– 4.45 м (2H, CH₂), 4.92 уш. с (1H, CH), 7.26–7.40 м (8H, H_{Ar}), 8.61 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_С, м. д.: 27.0 (CH₃), 44.6 (CH₂), 44.8 (CH₂), 74.2 (CH), 128.3, 128.6, 129.8, 130.3, 131.6, 132.0, 138.0, 139.5, 167.3, 176.3. Масс-спектр, *m/z*: 377 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 57.48; H 4.77; Cl 18.82; N 14.97. C₁₈H₁₈Cl₂N₄O. Вычислено, %: С 57.31; H 4.81; Cl 18.79; N 14.85.

Рентгеноструктурное исследование моно**кристалла** соединения **За** (0.07 × 0.20 × 0.43 мм) проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (Мо K_{α} -излучение, графитовый монохроматор, θ_{max} 25°, сегмент сферы $-16 \le h \le 17, -15 \le k \le 15, -11 \le l \le 11$). Всего было собрано 13097 отражений, из которых 2856 являются независимыми (*R*-фактор усреднения 0.1172). Была введена коррекция поглощения по программе SADABS методом мультисканирования (отношение $T_{\min}/T_{\max} = 0.6356/0.9940$). Кристаллы соединения За моноклинные, пространственная группа P2₁/c, а 14.468(10), b 12.971(11), c 9.326(7) Å, β 90.12(4)°, V 1750(2) Å³, Z 4, d_{выч} 1.166, µ 0.075 мм⁻¹, *F*(000) 652. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL [5]. Все СН-атомы водорода посажены геометрически и уточнены по модели наездника. Окончательные значения факторов расходимости: R₁(F) 0.0485, wR₂(F²) 0.0739 по 1064 отражений с $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F)$ 0.1628, $wR_2(F^2)$ 0.0885, GOF 0.814 по всем независимым отражениям, 218 уточняемых параметров. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.12 и -0.13 е/Å³. Данные РСА депонированы в Кембриджскую базу кристаллоструктурных данных (ССDC 2076261).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Корний Юрий Евгеньевич, ORCID: https://orcid. org/0000-0003-4266-8773

Чумаченко Светлана Анатольевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7020-8622

Шаблыкин Олег Валентинович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-6810-9860

Русанов Эдуард Борисович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7678-0985

Броварец Владимир Сергеевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-6668-3412

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда исследований Украины (проект № 2020.01/0075).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

 Чумаченко С.А., Качаева М.В., Шаблыкин О.В., Русанов Э.Б., Броварец В.С. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 5. С. 795; Chumachenko S.A., Kachaeva M.V., Shablykin O.V., Rusanov E.B., Brovarets V.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 5. P. 985. doi 10.1134/ S1070363217050164

- 2. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кисиленко А.А., Кирсанов А.В. // ЖОрХ. 1973. Т. 9. Вып. 9. С. 1818.
- 3. *Климова В.А.* Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1975.
- Chattaway F.D., James E.J.F. // J. Chem. Soc. 1934. P. 109. doi 10.1039/JR9340000109
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930

New Heterocyclization Reactions of N'-Substituted N-(2,2-Dichloro-1-cyanoethenyl)ureas with Aliphatic Amines

Yu. E. Kornii^a, S. A. Chumachenko^a, O. V. Shablykin^a, E. B. Rusanov^b, and V. S. Brovarets^{a,*}

 ^a V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv, 02094 Ukraine
 ^b Institute of Organic Chemistry, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv, 02660 Ukraine *e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Received April 20, 2021; revised April 20, 2021; accepted May 6, 2021

The reaction of substituted 3,3-dichloroprop-2-enenitriles containing an *N*-methylurea or *N*,*N*-dimethylurea residue in the second position with secondary aliphatic amines gives rise to previously unknown 2,5-bis(alkylamino)-1,3-oxazole-4-carbonitriles. In the case of the reaction of N-(2,2-dichloro-1-cyanoethenyl)-N'-methylureas with benzylamines, 4,5-bis(alkylamino)-1-methyl-1H-imidazol-2(5H)-ones were obtained.

Keywords: cyclization, *N*-(2,2-dichloro-1-cyanoethenyl)-*N*'-methylurea, 2,5-bis(alkylamino)-1,3-oxazole-4-carbonitrile, 4,5-bis(alkylamino)-1-methyl-1*H*-imidazol-2(5*H*)-one

УДК 547.822.7;547.461.3;547.594.3;547.659.1

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА, СТРОЕНИЕ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ 4-ИМИНО-2-(ДИЦИАНОМЕТИЛЕН)-3-АЗАСПИРО[5.5]-УНДЕКАН-1,5-ДИКАРБОНИТРИЛА

© 2021 г. А. О. Курскова^{*a*}, В. В. Доценко^{*b,c*}, К. А. Фролов^{*a*}, Н. А. Аксенов^{*c*}, И. В. Аксенова^{*c*}, С. В. Щербаков^{*c*}, С. Н. Овчаров^{*c*}, Д. С. Кривоколыско^{*d*}, С. Г. Кривоколыско^{*a,d,**}

^а Лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени В. Даля, кв. Молодёжный 20-А/7, Луганск, 91034 Украина

^b Кубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия ^c Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия ^d Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, 91045 Украина *e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

> Поступило в Редакцию 5 апреля 2021 г. После доработки 5 апреля 2021 г. Принято к печати 22 апреля 2021 г.

При последовательном взаимодействии циклогексанона с малононитрилом и 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрилом в присутствии гидроксида калия или этилата натрия в этаноле получен 4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрил. Последний вступает в реакцию аминометилирования с первичными аминами и избытком формальдегида с образованием новых производных 2-(дицианометилен)-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрила. Вопреки литературным данным, взаимодействие циклогексанона и 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила в бензоле в присутствии пиперидина и ледяной уксусной кислоты приводит к образованию 2,4-диамино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1,3-дикарбонитрила.

Ключевые слова: циклогексанон, малононитрил, 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил, 2,4-диамино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1,3-дикарбонитрил, 4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрил, аминометилирование

DOI: 10.31857/S0044460X21060032

Димер малононитрила (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил) **1** зарекомендовал себя в качестве многофункционального реагента в синтезе карбо- и гетероциклических соединений [1, 2]. Ранее в работе [3] было показано, что производные циклогексанона – непредельные нитрилы **2** и **3** – легко вступают в реакцию с димером малононитрила **1** в этаноле в присутствии N-метилморфолина (NMM) с образованием соли **4** с выходами 84 и 70% соответственно (схема 1). При подкислении соли **4** соляной кислотой был выделен 4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрил **5** с выходом 80%, существующий в растворе ДМСО в виде смеси иминного и аминного таутомеров **5A** и **5Б** в соотношении $\sim 1:1$ [3] (схема 1).

Продолжая наши исследования в области химии димера малононитрила [4–7], мы решили разработать новые удобные подходы к синтезу соединения **5** и изучить возможность получения новых полинитрильных соединений на его основе. Нами было установлено, что при последовательном взаимодействии циклогексанона и малононитрила с димером малононитрила **1** в этаноле в присутствии сильных оснований – КОН (способ *a*) либо EtONa (способ δ) – и дальнейшем подкислении ре-





NMM = N-метилморфолин.





акционной массы HCl соединение **5** образуется с выходами 66 и 74% соответственно (схема 2). Данный подход, несомненно, имеет ряд преимуществ над известными [3] способами получения соединения **5**, поскольку здесь исключены достаточно трудоемкие предшествующие стадии синтеза, выделения и очистки циклогексилиденмалононитрила **2** [8–16] и циклогексилиденцианотиоацетамида **3** [17, 18], а также потери, связанные с этими процессами.

Строение соединения 5 детально изучено с привлечением методов спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C (DEPTQ, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹⁵N HSQC) (табл. 1), а также ИК спектроскопии. Наблюдаемая в спектре ¹H ЯМР (ДМСО- d_6) картина весьма сложна. Установлено, что соединение 5 существует в виде смеси двух таутомеров: 4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила 5А и 2-амино-4-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундец-2-ен-1,5-дикарбонитрила 5В (а не 5А и 5Б, как было указано в работе [3]), при этом каждый из таутомеров 5А и 5В представлен парой диастереомеров в соотношении ~3:1 (схема 3).

В спектре ¹Н ЯМР наблюдаются парные сигналы водородов С⁵Н и С¹Н основных диастереомеров в виде синглетов при 4.25, 4.35 и 4.38 м. д. Сигналы пары минорных диастереомеров проявляются в виде синглетов при 4.10 и 4.25, 4.49 и 4.77 м. д. Сигналы водородов NH₂-группы диастереомеров таутомерной формы **5В** представлены в виде пар синглетов при 9.52 и 10.08 м. д., 9.49 и

Таблица 1. Основные корреляции в спектрах ЯМР ¹Н-¹³С и ¹Н-¹⁵N HSQC и HMBC соединения 5^а



	δ _C ,	, М. Д.	
δ _Н , м. д.	¹ H– ¹³ C HSQC	¹ H– ¹³ C HMBC	δ _N , м. д. ¹ H– ¹⁵ N HSQC
1.17–2.01 м (10Н, CH ₂ ,	20.1 и 20.6, 20.8 и 21.6, 24.2 и	21.6, 24.2, 33.3 (3СН ₂ , цикло-	_
циклогексан)	24.5, 31.7 и 32.2, 32.8 и 33.3	гексан), 35.3 и 35.5 (С, цикло-	
	(5CH ₂ , циклогексан)	гексан), 36.7*** (2C ⁵)	
4.25 уш. с (2H, C ⁵ H)	$36.7^{***}(2C^5)$	63.0 ($\underline{C}(C\equiv N)_2$), 114.3 ($C^5\underline{C}\equiv N$),	_
		157.7 (C ⁴)	
4.35 c (1H, C ¹ H)	32.0*** (C ¹)	35.3 (С циклогексан), 113.8	_
		$(C^1\underline{C} \equiv N), 168.2 (C^2)$	
4.38 (1H, C ¹ H)	32.0*** (C ¹)	35.5 (С циклогексан), 113.8	_
		$(C^1\underline{C} \equiv N), 161.5 (C^2)$	
9.49 с и 10.02 с (2Н,	_	_	132.6 (NH ₂ * и NH ₂ **)
NH ₂ *), 9.52 с и 10.08 с			
$(2H, NH_2^{**})$			

^а В спектрах ЯМР ¹H–¹³C HSQC и HMBC обнаруживаются корреляции только основных диастереомеров таутомерных форм **5**A и **5**B. Здесь и далее: одной *звездочкой* обозначены сигналы минорных диастереомеров, двумя – основных диастереомеров таутомерных форм **5**A и **5**B, тремя *звездочками* обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в спектре ЯМР ¹³C DEPTQ.





Таблица 2. Основные корреляции в спектрах ЯМР ¹Н-¹³С HSQC и HMBC соединения 7

10.02 м. д., на что указывают четыре кросс-пика в спектре 2D ЯМР ¹H-¹⁵N HSQC при единственном сигнале азота в области 132.6 м. д. Сигналы водорода иминогруппы таутомера 5А не проявляются, вероятно, вследствие дейтерообмена. В спектрах ¹³С ЯМР DEPTQ сигналы основных диастереомерных форм таутомеров 5А и 5В регистрируются удвоенным набором сигналов углеродов циклогексанового фрагмента: 20.1 и 20.6, 20.8 и 21.6, 24.2 и 24.5. 31.7 и 32.2. 32.8 и 33.3. 35.3 и 35.5 м. д. а также атома С² при 161.5 и 168.2 м. д. Вследствие отсутствия корреляций протонов групп NH₂, HN= и N³H в спектрах 2D ЯМР ¹H-¹³C и ¹H-¹⁵N HMBC сделать однозначное отнесение сигналов Н и С к конкретному таутомеру не представляется возможным.

Успешное получение соединения 5 по способам a и b (схема 2) во многом обусловлено строго определенной последовательностью введения реагентов в синтез, и предполагает образование циклогексилиденмалононитрила 2 *in situ*. Нами была предпринята попытка осуществить альтернативный синтез соединения 5 в иной последовательности, а именно через первоначальное взаимодействие димера малононитрила 1 с циклогексаноном по Кнёвенагелю, и дальнейшую реакцию продукта конденсации (2-амино-3-циклогексилиденпроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрила 6) с малононитрилом по Михаэлю с последующей внутримолекулярной циклизацией аддукта.

Из литературных данных известно, что продукты конденсации Кнёвенагеля димера малононитрила 1 с альдегидами легко доступны [19-24] и широко используются для получения разнообразных гетероциклических соединений: производных оксирана [25], фуро[3,2-*с*]изотиазола [26], фуро[3,2-с]изоселеназола [27], циклопропа[с]пиррола [28, 29], пиридина [30, 31], 1,8-нафтиридина [32] с широким спектром практически важных свойств. В то же время, имеются лишь единичные сведения о синтезе аналогичных продуктов конденсации Кнёвенагеля димера малононитрила 1 с кетонами [33-35]. Так, в работе [33] описано получение с выходом 42% продукта конденсации димера 1 с циклогексаноном – 2-амино-3-циклогексилиденпроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрила 6, который мог бы выступить в качестве перспективного исходного реагента для получения соединения 5.

Нами установлено, что при проведении реакции димера 1 с циклогексаноном в описанных условиях (кипячение в бензоле в присутствии пиперидина и АсОН в течение 6 ч с насадкой Дина–Старка [33]) образуется продукт внутримолекулярной циклизации соединения 6 по Торпу–Циглеру – 2,4-диамино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1,3-дикарбонитрила 7 с выходом 40% (схема 4). Строение соединения 7 однозначно доказано с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC) (табл. 2). Соединение 7 также было получено с вы-







ходом 54% реакцией малононитрила с циклогексилиденмалононитрилом [36]. Вследствие этого результаты работ [33–35], касающиеся строения и превращений соединения **6** и полинитрилов аналогичного строения, нуждаются в пересмотре.

Наличие в структуре азаспирана 5 нескольких активных электрофильных центров делает эту молекулу перспективным объектом для проведения реакций аминометилирования [37]. Ранее нами было показано [38–40], что из структурных аналогов соединения 5 – спиросочлененных 1,4-дигидропиридинов 8 и азаспирана 9 – в условиях реакции Манниха образуются трициклические соединения 10 с выходами 31–82% (схема 5).

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 №6 2021

При аминометилировании соединения **5** в аналогичных условиях (избыток HCHO, 2 экв. первичного амина, кипячение в спирте) с использованием различных спиртов (ЕtOH, *i*-PrOH или *n*-BuOH) в качестве растворителей нами были получены ранее не описанные производные 2-(дицианометилен)-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]-нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрила **11–13** с выходами 32–53% (при использовании алифатических аминов) и 74–82% (в случае реакции с ароматическими аминами) (схема 6). Интересно отметить, что вне зависимости от природы используемых аминов и растворителей ожидаемого замыкания 1,3,5-триазинового цикла не проис-



R = Pr (11a, 41%), *i*-Bu (116, 32%), Ph (11B, 82%), 4-MeC₆H₄ (11 Γ , 74%), Et (12a, 53%), *i*-Pr (126, 45%).

ходит. По нашему мнению, возможной причиной этого может служить сильное электроноакцепторное действие дицианометиленового фрагмента и, как следствие, пониженная нуклеофильность сопряженного эндоциклического атома азота. Строение полученных соединений доказано с привлечением методов спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C (DEPTQ, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹⁵N HSQC) (табл. 3–5), ИК спектроскопии. Помимо этого, строение соединений **11а**, г и

S	δ _C , м. д.						
о _Н , м. д.	¹ H– ¹³ C HSQC	¹ H– ¹³ C HMBC					
0.70 т (Ме, Рг)	10.9 (Me Pr)	19.0*** (Me <u>C</u> H ₂ , Pr), 55.9*** (NCH ₂ , Pr)					
1.10 т (<u>Me</u> CH ₂ O)	15.0 (<u>Me</u> CH ₂ O)	64.5*** (Me <u>C</u> H ₂ O)					
1.29 м (MeC <u>H</u> ₂ , Pr)	19.0*** (Me <u>C</u> H ₂ , Pr)	10.9 (Me, Pr), 55.9*** (NCH ₂ , Pr)					
1.37-1.96 м (циклогексан)	20.2***, 20.7***, 23.7***, 26.9***,	20.2***, 20.7***, 23.7***, 26.9***, 32.3*** (5CH ₂ ,					
	32.3*** (5СН ₂ , циклогексан)	циклогексан), 39.5*** (С, циклогексан)					
2.23 м (циклогексан)	26.9*** (CH ₂ , циклогексан)	39.5*** (C, циклогексан)					
2.40 м (NCH ₂ , Pr)	55.9*** (NCH ₂ , Pr)	10.9 (Me, Pr), 19.0^{***} (Me <u>C</u> H ₂ , Pr), 53.1^{***} (C ⁸ H ₂)					
2.89 д (С ⁶ Н)	52.5^{***} (C ⁶ H ₂)	39.5*** (С, циклогексан), 47.3*** (С ⁵), 53.1***					
		$(C^{8}H_{2}), 116.2^{***} (C^{5}\underline{C} \equiv N)$					
2.94 д (С ⁸ Н)	53.1^{***} (C ⁸ H ₂)	39.5*** (С, циклогексан), 46.5*** (С ¹), 52.5***					
		$(C^{6}H_{2}), 117.2^{***} (C^{1}\underline{C} \equiv N)$					
3.18 д (С ⁶ Н)	52.5^{***} (C ⁶ H ₂)	169.7^{***} (C ⁴)					
3.27 д (С ⁸ Н)	53.1^{***} (C ⁸ H ₂)	$161.5^{***}(C^2)$					
3.53 к (MeC <u>H</u> ₂ O)	64.5*** (Me <u>C</u> H ₂ O)	15.0 (<u>Me</u> CH ₂ O), 71.7*** (OCH ₂ N)					
4.94 уш. с (ОСН ₂ N)	71.7*** (OCH ₂ N)	64.5*** (Me <u>C</u> H ₂ O), 161.5*** (C ²)					

Таблица 3. Основные корреляции в HSQC и HMBC ¹H-¹³C 2D ЯМР спектрах соединения 11а

S	δ _C , м. д.		δ _N , м. д.
о _Н , м. д.	¹ H– ¹³ C HSQC	¹ H– ¹³ C HMBC	H- ¹⁵ N HSQC
0.70 т (Ме, <i>i</i> -Ви)	20.1***, 20.4*** (2Me, <i>i</i> -Bu)	20.1*** (Me, <i>i</i> -Bu), 25.8***	_
		(CH, <i>i</i> -Bu), 62.6 (CH ₂ , <i>i</i> -Bu)	
1.10 т (<u>Me</u> CH ₂ O)	15.5*** (<u>Me</u> CH ₂ O)	64.9 (Me <u>C</u> H ₂ O)	_
1.37-2.13 м (циклогексан)	20.7, 21.2, 24.2, 27.3, 32.8	20.7, 21.2, 24.2, 27.3, 32.8	_
	(5СН ₂ , циклогексан)	(5СН ₂ , циклогексан), 39.5 (С,	
		циклогексан)	
1.59 м (СН,	25.8*** (CH, <i>i</i> -Bu)	20.1*** (Me, <i>i</i> -Bu), 62.6 (CH ₂ ,	—
<i>i</i> -Bu)		<i>i</i> -Bu)	
2.20 м (CH ₂ , <i>i</i> -Bu)	62.6 (CH ₂ , <i>i</i> -Bu)	20.1*** (Me, <i>i</i> -Bu), 25.8***	_
		(CH, <i>i</i> -Bu), 53.4 (C ⁶ H ₂), 54.2	
		$(C^{8}H_{2})$	
2.25 м (циклогексан)	27.3 (CH ₂ , циклогексан)	20.7, 24.2 (2СН ₂ , циклогексан)	_
2.87 д (С ⁶ Н)	$53.4 (C^{6}H_{2})$	39.5 (С, циклогексан), 47.8 (С ⁵),	—
		54.2 ($C^{8}H_{2}$), 116.6 ($C^{5}\underline{C}\equiv N$),	
		170.3 (C ⁴)	
2.92 д (C ⁸ H)	$54.2 (C^8H_2)$	39.5 (С, циклогексан), 46.9 (С ¹),	—
		53.4 ($C^{6}H_{2}$), 117.6 ($C^{1}\underline{C}\equiv N$),	
		$161.9 (C^2)$	
3.21 д (С ⁶ Н)	$53.4 (C^{6}H_{2})$	170.3 (C ⁴)	—
3.30 д (С ⁸ Н)	$54.2 (C^8 H_2)$	$161.9 (C^2)$	—
3.54 к (MeC <u>H</u> ₂ O)	64.9 (Me <u>C</u> H ₂ O)	15.5*** (<u>Me</u> CH ₂ O), 72.1	—
		(OCH ₂ NH)	
4.94 уш. с (ОСН ₂ N)	72.1 (OCH ₂ NH)	64.9 (Me <u>C</u> H ₂ O), 161.9 (C ²)	_
9.99 уш. с (NH)	_	_	138.2 (NH)

Таблица 4. Основные корреляции в HSQC и HMBC ¹H-¹³C и ¹H-¹⁵N 2D ЯМР спектрах соединения 116

|--|

S	δ _C , м. д.		
о _Н , м. д.	¹ H– ¹³ C HSQC	¹ H– ¹³ C HMBC	
0.99 т (<u>Me</u> CH ₂ O)	14.9*** (<u>Me</u> CH ₂ O)	64.6 (Me <u>C</u> H ₂ O)	
1.22-2.07 м (циклогексан)	20.3, 20.7, 23.7, 26.7, 32.4 (5СH ₂ , циклогексан)	20.3, 20.7, 23.7, 26.7, 32.4 (5СН ₂ , циклогексан), 39.8 (С, циклогексан), 46.9 (С ⁵)	
2.19 c (Me, Ar)	20.1*** (Me, Ar)	129.7*** (C ³ H, C ⁵ H, Ar), 145.3 (C ⁴ , Ar)	
2.36 м (циклогексан)	26.7 (СН ₂ , циклогексан)	20.3 (СН ₂ , циклогексан), 39.8 (С, циклогексан), 46.4 (С ¹)	
3.43 м (MeC <u>H</u> ₂ O)	64.6 (Me <u>C</u> H ₂ O)	14.9*** (<u>Me</u> CH ₂ O), 71.8 (OCH ₂ N)	
3.66 д (С ⁶ Н)	50.7 (C ⁶ H ₂)	39.8 (С, циклогексан), 46.9 (С ⁵), 50.9 (С ⁸ Н ₂), 116.0 (С ⁵ <u>C</u> ≡N), 130.4 (С ¹ , Аг), 168.5 (С ⁴)	
3.80 д (С ⁸ Н)	50.9 (C ⁸ H ₂)	39.8 (С, циклогексан), 46.4 (С ¹), 50.7 (С ⁶ Н ₂), 116.8 (С ¹ <u>C</u> ≡N), 130.4 (С ¹ Ar), 161.1 (С ²)	
3.91 д (С ⁶ Н)	$50.7 (C^{6}H_{2})$	39.8 (С, циклогексан), 46.9 (С ⁵), 168.5 (С ⁴)	
3.95 д (С ⁸ Н)	$50.9 (C^8H_2)$	39.8 (С, циклогексан), 46.4 (С ¹), 161.1 (С ²)	
4.92 к (OCH ₂ N)	71.8 (OCH ₂ N)	64.6 (Me <u>C</u> H ₂ O), 161.1 (C ²)	
6.77 д (C ² H, C ⁶ H, Ar)	117.1*** (C ² H, C ⁶ H, Ar)	117.1*** (C ² H, C ⁶ H, Ar), 129.7*** (C ³ H, C ⁵ H, Ar), 130.4 (C ¹ , Ar), 145.3 (C ⁴ , Ar)	
7.07 д (С ³ Н, С ⁵ Н Ar)	129.7*** (C ³ H, C ⁵ H, Ar)	20.1*** (Me, Ar), 117.1*** (C ² H, C ⁶ H, Ar), 129.7*** (C ³ H, C ⁵ H, Ar), 130.4 (C ¹ , Ar), 145.3 (C ⁴ , Ar)	



Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **11а**. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50%-ной вероятности нахождения атома.

12а, **б** было изучено с привлечением метода рентгеноструктурного анализа (рис. 1, 2). В отличие от соединения **5**, производные **11–13** как в кристаллическом виде, так и в растворах ДМСО существуют в виде единственной таутомерной формы.

Таким образом, установлено, что при последовательной обработке циклогексанона малононитрилом, малоноа затем димером нитрила в присутствии сильных оснований образуется4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрил. На основании данных спектроскопии ЯМР установлено, что соединение существует в виде смеси двух основных таутомерных форм – 4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила И 2-амино-4-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундец-2-ен-1,5-дикарбонитрила, при этом каждая из форм представляет собой набор диастереомеров. Показано, что вопреки литературным данным, продукт конденсации циклогексанона с димером малононитрила по Кнёвенагелю не удается выделить, поскольку он претерпевает дальнейшую циклизацию по Торпу–Циглеру с образованием 2,4-диамино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1,3-дикарбонитрила.

В результате изучения реакции Манниха с первичными аминами и избытком НСНО в различных спиртах установлено, что 4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрил подвергается аминометилированию по положениям С¹ и С⁵ с формированием диазабицикло[3.3.1]нон-3-еновой системы. При этом, вопреки ожиданиям, параллельного замыкания 1,3,5-триазинового цикла не происходит – реакция останавливается на стадии алкоксиметилирования экзоциклического атома азота. При использовании



Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **12а**. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50%-ной вероятности нахождения атома.

метиламина в ряде случаев наблюдалось образование более сложных продуктов (алкоксиметил)аминометилирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записывали на спектрометре Bruker DPX-400 [400.40 МГц (¹H), 100.63 (¹³C), 40.55 (¹⁵N)] в ДМСО- d_6 или CDCl₃. Внутренний стандарт – ТМС или остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировали на ИК Фурьеспектрометрах Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза и Shimadzu IR Affinity-1S с приставкой НПВО (ZnSe призма) (для соединения 7). Элементный анализ проводили на С,H,N-анализаторе Carlo Erba 1106, погрешность измерения $\pm 0.4\%$. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом TCX на

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

пластинах Silufol UV254, элюент ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали.

Димер малононитрила 1 получали по методу Миттельбаха [41].

4-Имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрил (5). *а*. К раствору 0.64 г (11.3 ммоль) КОН в 20 мл 96%-ного этанола добавляли 1.00 г (7.5 ммоль) димера малононитрила **1**. Смесь перемешивали при 40°С до полного растворения исходных реагентов. Параллельно в другом реакционном сосуде к раствору 0.32 г (5.7 ммоль) КОН в 15 мл 96%-ного этанола добавляли 0.78 мл (7.5 ммоль) циклогексанона и 0.75 г (11.3 ммоль) малононитрила, полученную смесь перемешивали 10 мин при 20°С. Далее содержимое обеих сосудов смешивали и перемешивали 2 ч. К полученному осадку желто-лимонного цвета добавляли 40 мл воды до полного растворения. Далее реакционную массу обрабатывали конц. HCl до pH 3-4. Образовавшийся осадок через 12 ч отфильтровывали, промывали холодным этанолом, сушили 3 ч при 60°С. Поученный продукт представляет собой смесь 4-имино-2-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила 5А и таутомерного 2-амино-4-(дицианометилен)-3-азаспиро[5.5] ундек-2-ен-1,5-дикарбонитрила **5В**. Выход 66%, лимонно-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 239–241°С (т. пл. 234–236°С [3]). ИК спектр. v. см⁻¹: 2198 ш. 2220 ш (4 С≡N). 3315 ш, 3357 ш, 3478 ш (2NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹Н $(\square MCO-d_6), \delta, м. д. (для удобства описания нуме$ рация атомов углерода указана по таутомеру 5В): 1.17-2.01 м (10H, CH₂, циклогексан), 4.10 с (1H, С⁵Н*), 4.25 уш. с (2Н, С⁵Н**; 1Н, С⁵Н*), 4.35 с и 4.38 с (2Н, С¹Н**), 4.49 с и 4.77 с (2Н, С¹Н*), 6.54 уш. с (1H, N³H**), 7.32 с (1H, N³H*), 9.49 с (1H, NH₂*), 9.52 c (1H, NH₂**), 10.02 c (1H, NH₂*), 10.08 (1Н, NH₂**). Сигналы водорода иминогруппы таутомера 5А не проявляются, вероятно, вследствие дейтерообмена. Соотношение таутомеров 5А и 5В ~ 1:1, их диастереомеров – 3:1. Спектр ЯМР ¹³С DEPTQ (ДМСО-d₆), $\delta_{\rm C}$, м. д. (наблюдаются сигналы только основных диастереомеров): 20.1 и 20.6, 20.8 и 21.6, 24.2 и 24.5, 31.7 и 32.2, 32.8 и 33.3 (5СН₂ циклогексан), 32.0*** (С¹), 35.3 и 35.5 (С циклогексан), 36.7*** (С⁵), 63.0 [<u>С</u>(С=N)₂], 113.7, 114.1 $[C(C\equiv N)_2]$, 113.8 $(C^1C\equiv N)$, 114.3 $(C^5C\equiv N)$, 157.7 (C⁴), 161.5 и 168.2 (C²). Найдено, %: С 64.58; Н 4.96; N 29.99. С₁₅Н₁₄N₆. Вычислено, %: С 64.73; H 5.07; N 30.20. M 278.3.

б. Синтез проводят аналогично способу *a* с теми же загрузками, только с использованием абсолютированного этанола, 0.26 г (11.3 ммоль) натрия и 0.13 г (5.7 ммоль) натрия. Выход 74%, продукт идентичен образцу, полученному по способу *a*.

2,4-Диамино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1,3-дикарбонитрил (7) получали по методике [33] для 2-амино-3-циклогексилиден-1,1,3-трицианопрорп-1-ена 56 (кипячение в бензоле в присутствии пиперидина и АсОН в течение 6 ч с насадкой Дина–Старка). Выход 40%, мелкокристаллический порошок вишнево-коричневого цвета, т. пл. 182–183°С (т. пл. 161°С [33], 181°С [36]). ИК спектр, v, см⁻¹: 1623 ср (С=С), 2200 ср (2С≡N), 2938 ш (СН), 3259 ш, 3367 ср, 3459 ш (2 NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.63–1.67 м (4H, C⁶H₂ и C⁷H₂), 2.21–2.22 м (2H, C⁵H₂), 2.58–2.59 м (2H, C⁸H₂), 5.90 уш. с (2H, C²NH₂), 6.31 уш. с (2H, C⁴NH₂). Спектр ЯМР ¹³С (DEPTQ), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 21.5 (C⁷), 21.7 (C⁶), 23.0 (C⁵), 28.7 (C⁸), 77.5 (C³), 82.5 (C¹), 110.7 (C^{4a}), 116.0 (C≡N), 117.3 (C≡N), 144.7 (C^{8a}), 152.2 (C²), 153.1 (C⁴). Найдено, %: 67.70; H 5.42; N 26.22. C₁₂H₁₂N₄. Вычислено, %: С 67.90; H 5.70; N 26.40. *M* 212.3.

Производные 2-(дицианометилен)-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрила 11–13 (общая методика). Смесь 0.56 г (2 ммоль) соединения 5, 4 ммоль соответствующего первичного амина и избыток (3–4 мл) 37%-ного формалина в 20 мл соответствующего спирта (этанола, изопропанола или бутанола) кипятили в течение 1–5 мин до полной гомогенизации. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр и выдерживали 24 ч при 20°С. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили 3 ч при 60°С.

7-Пропил-4-(дицианометилен)-2-[(этоксиметил)амино]-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрил (11а). Выход 41%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 181-183°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2226 ш, 2250 ш (С≡N), 3330 ш, 3500 ш (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: 0.70 т (3H, Me, Pr, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 1.10 т (3H, <u>Me</u>CH₂O, ³*J*_{HH} 7.0 Гц), 1.29 м (2H, MeCH₂, Pr), 1.37–1.96 м (9H, циклогексан), 2.23 м (1H, циклогексан), 2.40 м (2H, NCH₂, Pr), 2.89 д (1H, C⁶H, ²*J*_{HH} 11.7 Гц), 2.94 д (1H, C⁸H, ²*J*_{HH} 12.0 Гц), 3.18 д (1Н, С⁶Н, ²*J*_{HH} 11.7 Гц), 3.27 д (1H, C⁸H, ²J_{HH} 12.0 Гц), 3.53 к (2H, MeC<u>H</u>₂O, ³J_{HH} 7.0 Гц), 4.94 уш. с (2H, OCH₂N), 10.00 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (DEPTQ) (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 10.9 (Me, Pr), 15.0 (<u>Me</u>CH₂O), 19.0*** (Me<u>C</u>H₂, Pr), 20.2***, 20.7***, 23.7***, 26.9***, 32.3*** (5СН₂, циклогексан), 39.5*** (С, циклогексан), 46.5*** (C¹), 47.3*** (C⁵), 52.5*** (C⁶H₂), 53.1*** (C⁸H₂), 55.9*** (NCH₂ Pr), 64.5*** [наложение сигналов Ме<u>C</u>H₂O и <u>C</u>(C≡N)₂], 71.7*** (OCH₂N), 113.5***, 114.4*** $[C(\underline{C} \equiv N)_2]$, 116.2*** $(C^5\underline{C} \equiv N)$, 117.2*** ($C^1\underline{C}\equiv N$), 161.5*** (C^2), 169.7*** (C^4). Найдено, %: С 65.59; Н 6.84; N 23.18. С₂₃Н₂₀N₇O. Вычислено, %: С 65.85; Н 6.97; N 23.37. M 419.5.
7-Изобутил-4-дицианометилен-2-[(этоксиметил)амино]диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрил (116). Выход 32%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 178-180°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2223 ш, 2245 ш (С≡N), 3330 ш, 3495 ш (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: 0.70 т (6Н, Me, *i*-Bu, ${}^{3}J_{HH}$ 6.4 Гц), 1.10 т (3H, <u>Me</u>CH₂O, ${}^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц), 1.37-2.13 м (9Н, циклогексан; 1Н, СН, *i*-Bu), 2.20 м (2H, CH₂, *i*-Bu), 2.25 м (1H, циклогексан), 2.87 д (1Н, С⁶Н, ²*J*_{НН} 11.9 Гц), 2.92 д (1Н, С⁸Н, ²*J*_{HH} 11.9 Гц), 3.21 д (1Н, С⁶Н, ²*J*_{HH} 11.9 Гц), 3.30 д (1H, C⁸H, ${}^{2}J_{HH}$ 11.9 Гц), 3.54 к (2H, MeC<u>H</u>₂O, ${}^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц), 4.94 уш. с (2H, OCH₂N), 9.99 уш. с (1H, NH). CHEKTP SIMP ¹³C (DEPTQ) ($\Delta MCO-d_6$), δ_C , м. д.: 15.5*** (<u>Me</u>CH₂O), 20.1***, 20.4*** (2Me, *i*-Bu), 20.7, 21.2, 24.2 (3CH₂, циклогексан), 25.8*** (CH, *i*-Bu), 27.3, 32.8 (2CH₂, циклогексан), 39.5 (С, циклогексан), 46.9 (C¹), 47.8 (C⁵), 53.4 (C⁶H₂), 54.2 (C⁸H₂), 62.6 (CH₂, *i*-Bu), 64.9 [наложение сигналов МеСН₂О и С(С≡N)₂], 72.1 (ОСН₂NH), 113.9, 114.7 $[C(\underline{C}=N)_2]$, 116.6 (C⁵C=N), 117.6 (C¹C=N), 161.9 (C²), 170.3 (C⁴). Найдено, %: С 66.28; Н 7.12; N 22.30. С₂₄Н₃₁N₇O. Вычислено, %: С 66.49; Н 7.21; N 22.61. M 433.6.

7-Фенил-4-дицианометилен-2-[(этоксиметил)амино]-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрил (11в). Выход 82%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 193–195°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2183 ср, 2200 ш, 2223 ш (C≡N), 3480 ш (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.97 т (3Н, <u>Me</u>CH₂O, ³*J*_{НН} 7.0 Гц), 1.13–2.13 м (9Н, циклогексан), 2.36 м (1H, циклогексан), 3.43 к (2H, MeCH₂O, ${}^{3}J_{HH}$ 7.0 Гц), 3.78 д (1Н, С⁶Н, ²*J*_{НН} 12.6 Гц), 3.90 д (1Н, С⁸Н, ²*J*_{НН} 13.1 Гц), 3.95 д (1Н, С⁶Н, ²*J*_{НН} 12.6 Гц), 4.00 д (1H, C⁸H, ²*J*_{HH} 13.1 Гц), 4.90 к (2H, OCH₂N, ³*J*_{НН} 9.9 Гц), 6.88 м (3Н, Ph), 7.26 м (2Н, Ph), 10.07 уш. с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (DEPTQ) (ДМСО-*d*₆), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 14.9*** (<u>Ме</u>СН₂О), 20.3, 20.7, 23.7, 26.6, 32.5 (5CH₂, циклогексан), 39.8 (С, циклогексан), 46.3 (С¹), 46.8 (С⁵), 50.2 (С⁶Н₂), 50.6 (С⁸H₂), 64.6 [наложение сигналов Ме<u>С</u>H₂O и $\underline{C}(C\equiv N)_2$, 71.8 (OCH₂N), 113.4, 114.2 [C($\underline{C}\equiv N)_2$], 116.0 ($C^5\underline{C}\equiv N$), 116.9 ($C^1\underline{C}\equiv N$), 117.4*** (2CH, Ph), 121.7*** (2CH, Ph), 129.3*** (C⁴H, Ph), 147.5 (C¹, Ph), 161.1 (C²), 168.4 (C⁴). Найдено, %: C 68.58; H 5.86; N 21.41. С₂₆Н₂₇N₇O. Вычислено, %: С 68.85; H 6.00; N 21.62. M 453.55.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

7-(4-Метилфенил)-4-дицианометилен-2-[(этоксиметил)амино]-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрил (11г). Выход 74%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 177-179°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2202 ш, 2220 ш (С≡N), 3270–3345 ш, 3495 ш (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.99 т (3H, <u>Me</u>CH₂O, ³J_{HH} 7.0 Гц), 1.22–2.07 м (9H, циклогексан), 2.19 с (3H, Me, Ar), 2.36 м (1H, циклогексан), 3.43 м (MeCH₂O), 3.66 д (1H, C^{6} H, ${}^{2}J_{HH}$ 12.7 Гц), 3.80 д (1H, C^{8} H, ${}^{2}J_{HH}$ 13.0 Гц), 3.91 д (1H, C⁶H, ²*J*_{HH} 12.7 Гц), 3.95 д (1H, C⁸H, ²*J*_{HH} 13.0 Гц), 4.92 к (2H, OCH₂N, ³*J*_{HH} 9.9 Гц), 6.77 д (2H, C²H, C⁶H Ar, ${}^{3}J_{\rm HH}$ 8.3 Гц), 7.07 д (2H, C³H, С⁵Н, Аг, ³*J*_{НН} 8.3 Гц), 10.07 уш. с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (DEPTQ) (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.9*** (MeCH₂O), 20.1*** (Me, Ar), 20.3, 20.7, 23.7, 26.7, 32.4 (5СН₂, циклогексан), 39.8 (С, циклогексан), 46.4 (C¹), 46.9 (C⁵), 50.7 (C⁶H₂), 50.9 (C⁸H₂), 64.6 [наложение сигналов MeCH₂O и C(C≡N)₂], 71.8 (OCH_2N) , 113.4, 114.2 $[C(\underline{C}=N)_2]$, 116.0 $(C^5\underline{C}=N)$, 116.8 (C¹<u>C</u>≡N), 117.1*** (C²H, C⁶H Ar), 129.7*** (C³H, C⁵H Ar), 130.4 (C¹, Ar), 145.3 (C⁴, Ar), 161.1 (C²), 168.5 (C⁴). Найдено, %: С 69.09; Н 5.99; N 20.73. С₂₇Н₂₉N₇O. Вычислено, %: С 69.36; Н 6.25; N 20.97. M 467.6.

7-Метил-4-дицианометилен-2-({[(этоксиметил)(метил)амино]метил}амино)-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрил (12а). Выход 53%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 133-135°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2190 сл, 2218 ш (C≡N), 3330 ш (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ, м. д.: 1.04 т (3H, <u>Me</u>CH₂O, ³J_{HH} 7.0 Гц), 1.37-1.97 м (9Н, циклогексан), 2.25 м (3Н, MeN⁷; 1Н, циклогексан), 2.88 д (1Н, С⁶Н, ²J_{НН} 11.6 Гц), 2.89 д (1H, C⁸H, ²J_{HH} 12.0 Гц), 3.13 д (1H, C⁶H, ²J_{HH} 11.6 Гц), 3.19 д (1Н, С⁸Н, ²*J*_{НН} 12.0 Гц), 3.32 с (MeN), $3.42 \text{ } \text{ } \text{ } \text{ } (2\text{H}, \text{MeCH}_2\text{O}, {}^3J_{\text{HH}} \text{ } 7.0 \text{ } \Gamma \text{ } \text{ } \text{ }), 4.35\text{---}4.62$ м (2H, NCH₂N), 4.90–5.22 м (2H, OCH₂N), 9.81 м (1H, NH). CHEKTP SMP 13 C (DEPTQ) (ZMCO- d_6), δ_C, м. д.: 15.1*** (<u>Me</u>CH₂O), 20.2, 20.7, 23.7, 26.9, 32.2 (5CH₂, циклогексан), 39.4*** (С, циклогексан), 40.6*** (MeN), 43.1*** (MeN⁷), 46.5 (C¹), 47.1 (C⁵), 54.5 (C⁶H₂), 56.0 (C⁸H₂), 64.4 (Me<u>C</u>H₂O), 66.2 [C(CN)₂], 69.1 (NCH₂N), 71.8 (OCH₂N), 113.4, 114.5 $[C(\underline{C}=N)_2]$, 116.1 $(C^5\underline{C}=N)$, 117.2 $(C^1\underline{C}=N)$, 161.3 (C²), 169.1 (C⁴). Найдено, %: С 63.23; Н 6.79;

N 25.55. С₂₃Н₃₀N₈O (М 434.6). Вычислено, %: С 63.57; Н 6.96; N 25.79.

2-({[(Изопропоксиметил)(метил)амино]метил}амино)-7-метил-4-дицианометилен-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрил (126). Выход 45%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 170–172°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2205 ш, 2220 ш (С=N), 3320 ш (NH). Из-за низкой растворимости соединения 126 в ДМСО и хлороформе не удалось получить качественные спектры ЯМР ¹Н и ¹³С и провести отнесение всех сигналов. Найдено, %: С 63.98; Н 6.98; N 24.72. С₂₄H₃₂N₈O. Вычислено, %: С 64.26; Н 7.19; N 24.98. *M* **448.6.**

2-[(Бутоксиметил)амино]-7-метил-4-(дицианометилен)-3,7-диазаспиро[бицикло[3.3.1]нон-3-ен-9,1'-циклогексан]-1,5-дикарбонитрил (13). Выход 30%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 205-207°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2183 ср, 2200 ш, 2223 ш (С≡N), 3480 ш (NH). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: 0.85 т (3Н, Ме, Ви, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 1.24–1.99 м (9Н, циклогексан; 4Н, CH₂, Bu), 2.24 (1H, циклогексан), 2.26 с (3H, MeN), 2.87 д (1Н, С⁶Н, ²J_{НН} 11.7 Гц), 2.89 д (1Н, С⁸Н, ²*J*_{HH} 11.8 Гц), 3.14 д (1Н, С⁶Н, ²*J*_{HH} 11.7 Гц), 3.20 (1H, C⁸H, ²*J*_{HH} 11.8 Гц), 3.49 т (2H, OCH₂, Bu, ³*J*_{HH} 6.5 Гц), 4.95 к (2H, OCH₂N, ³*J*_{HH} 9.7 Гц), 10.06 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (DEPTQ) (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 13.5*** (Me, Bu), 18.7 (CH₂, Bu), 20.2, 20.7, 23.7, 26.8 (4CH₂, циклогексан), 31.0 (CH₂, Bu), 32.1 (CH₂, циклогексан), 39.2 (С, циклогексан), 43.0*** (MeN), 46.3 (C¹), 47.2 (C⁵), 54.5 (наложение сигналов $C^{6}H_{2}$ и $C^{8}H_{2}$), 60.3 [<u>C</u>(C=N)₂], 68.6 (OCH₂, Bu), 71.9 (OCH₂N), 113.4, 114.4 [C(C≡N)₂], 116.1 $(C^{5}C\equiv N)$, 117.1 $(C^{1}C\equiv N)$, 161.3 (C^{2}) , 169.1 (C^{4}) . Найдено, %: С 65.55; Н 6.75; N 23.13. С₂₃Н₂₉N₇O. Вычислено, %: С 65.85; Н 6.97; N 23.37. *М* 419.5.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 100.00(10) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [42] и ShelXD [43], и уточнена с помощью пакета SHELXL [44]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 .

Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки соединения 11а $(C_{23}H_{29}N_7O, CCDC 2073621): 0.277 \times 0.226 \times$ 0.168 мм, кристаллическая система тетрагональная, пространственная группа $P4_2/n$, M419.53; параметры ячейки: a 22.26971(11), c 8.82328(8) Å, T 100.00(10) K, V 4375.82(6) Å³, Z 8; d_{выц} 1.274 г/см³, µ(СиК_a) 0.658 мм⁻¹, *F*(000) 1792.0; область углов съемки в 7.94-152.75°; интервалы индексов отражений: $-28 \le h \le 27, -27 \le k \le 28, -7 \le l \le 11$; число измеренных отражений 24012, число независимых отражений 4531 [R_{int} 0.0215, R_{sigma} 0.0145], число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 4531, число уточняемых параметров 286; *R*-фактор $[I \ge 2\sigma(I)]$: R_1 0.0362, wR_2 0.0960, *R*-фактор по всем отражениям: R_1 0.0403, wR₂ 0.1013; GOOF πο F² 1.055; Δρ_{max}/Δρ_{min} $0.25/-0.28 \ e/Å^3$.

Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки соединения 11г $(C_{27}H_{29}N_7O, CCDC 2073619): 0.452 \times 0.174 \times$ 0.115 мм, кристаллическая система тетрагональная, пространственная группа Р4₂/n, М 467.05; параметры ячейки: a 23.5325(2), c 8.81620(10) Å, T 293(2) K, V 4882.22(10) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.271 г/см³, μ(CuK_a) 0.649 мм⁻¹, F(000) 1982.0, область углов съемки в 7.514-152.494°; интервалы индексов отражений: $-29 \le h \le 29, -29 \le k \le 29, -7 \le l \le 10;$ число измеренных отражений 28841, число независимых отражений 5064 [R_{int} 0.0218, R_{sigma} 0.0129], число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 5064, число уточняемых параметров 385, *R*-фактор $[I \ge 2\sigma(I)]$: R₁ 0.0565, wR₂ 0.1611, R-фактор по всем отражениям: R₁ 0.0611, wR₂ 0.1657, GOOF по F² 1.055, $\Delta \rho_{\rm max} / \Delta \rho_{\rm min} 0.36 / -0.22 \ e / Å^3$.

Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки соединения **12a** ($C_{23}H_{30}N_8O$, CCDC 2073622): 0.423 × 0.21 × 0.181 мм, кристаллическая система триклинная, пространственная группа *P*-1, *M*434.55; параметры ячейки: *a* 8.3571(3), *b* 11.0756(4), *c* 13.7015(4) Å, α 69.553(3), β 80.697(3), γ 76.869(3)°, *T*100.00(10) K, *V* 1152.52(7) Å³, *Z* 2, *d*_{выч} 1.252 г/см³, μ (Си K_{α}) 0.655 мм⁻¹, *F*(000) 464.0, область углов съемки θ 6.914–152.49°; интервалы индексов отражений: –10 ≤ *h* ≤ 8, –13 ≤ *k* ≤ 13, –17 ≤ *l* ≤ 17; число измеренных отражений 22788, число независимых отражений 4780 [R_{int} 0.0540, R_{sigma} 0.0288], число отражений с *I* > 2 σ (*I*) 4780, число уточняемых

параметров 317, *R*-фактор $[I \ge 2\sigma(I)]$: R_1 0.0555, w R_2 0.1521, *R*-фактор по всем отражениям: R_1 0.0593, w R_2 0.1565, GOOF по F^2 1.048, $\Delta \rho_{\text{max}} / \Delta \rho_{\text{min}}$ 0.55/-0.33 $e/\text{Å}^3$.

Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки соединения 126 $(C_{24}H_{32}N_8O, CCDC 2073623): 0.452 \times 0.171 \times 0.12$ мм, кристаллическая система триклинная, пространственная группа Р-1, М 448.57; параметры ячейки: a 11.1006(2), b 11.3043(2), c 11.6275(3) Å, α 113.959(2), β 94.810(2), γ 103.135(2)°, T 293(2) K, V 1272.78(5) Å³, Z 2; d_{выч} 1.170 г/см³, μ(СиK_α) 0.608 мм⁻¹, *F*(000) 480.0, область углов съемки 0 8.344-152.788°; интервалы индексов отражений: −13 ≤ $h \le 13, -10 \le k \le 14, -14 \le l \le 14,$ число измеренных отражений 26115, число независимых отражений 5310 [R_{int} 0.0248, R_{sigma} 0.0194], число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 5310, число уточняемых параметров 383, *R*-фактор $[I \ge 2\sigma(I)]$: R_1 0.0484, w R_2 0.1431, *R*-фактор по всем отражениям: R₁ 0.0531, wR₂ 0.1502, GOOF πο F^2 1.057, Δρ_{max}/Δρ_{min} 0.22/–0.26 e/Å³.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курскова Анна Олеговна, ORCID: http://orcid. org/0000-0001-9014-3248

Доценко Виктор Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-7163-0497

Фролов Константин Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8045-7582

Аксенов Николай Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7125-9066

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8083-1407

Щербаков Станислав Владимирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3828-6641

Овчаров Сергей Николаевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4638-6098

Кривоколыско Дмитрий Сергеевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9394-8524

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9879-9217

БЛАГОДАРНОСТЬ

Регистрация ИК спектров проведена с использованием оборудования Научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств нано-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

материалов» Кубанского государственного университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45), а также при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // XГС. 2018. № 54. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova А.М. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. N 54. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y
- Shaabani A., Hooshmand S.E. // Mol. Divers. 2018. N 22. P. 207. doi 10.1007/s11030-017-9807-y
- Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Докл. АН. 1997.
 Т. 355. № 1. С. 62; Dyachenko V.D., Litvinov V.P. // Doklady Chem. 1997. Vol. 355. N 1–3. P. 153.
- Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г. // XГС. 2017. № 53. С. 626; Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. Р. 626. doi 10.1007/s10593-017-2103-z
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 52.
 С. 918; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52.
 Р. 969. doi 10.1023/A:1024420930528
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н. // ХГС. 2007. № 43. С. 716; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Chernega A.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. Р. 599. doi 10.1007/s10593-007-0094-x
- Семенова А.М., Оганесян Р.В., Доценко В.В., Чигорина Е.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 1. С. 25; Semenova A.M., Oganesyan R.V., Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 1. P. 19. doi 10.1134/S1070363219010043
- Rand L., Swisher J.V., Cronin C.J. // J. Org. Chem. 1962. Vol. 27. N 10. P. 3505. doi 10.1021/jo01057a024
- Prout F. S. // J. Org. Chem. 1973. Vol. 38. N 2. P. 399. doi 10.1021/jo00942a045
- 10. Шаранин Ю.А., Шаранина Л.Г. // ХГС. 1974. № 10. С. 1432; Sharanin Y.A., Sharanina L.G. // Chem.

Heterocycl. Compd. 1974. N 10. P. 1259. doi 10.1007/ bf00470178.

- van der Baan J.L., Bickelhaupt F. // Tetrahedron. 1974. Vol. 30. N 15. P. 2447. doi 10.1016/s0040-4020(01)97115-7
- Cairns T.L., Carboni R.A., Coffman D.D., Engelhardt V.A., Heckert R.E., Little E.L., McGeer E.G., McKusick B.C., Middleton W.J., Scribner R.M., Theobald C.W., Winberg, H.E. // J. Am. Chem. Soc. 1958. Vol. 80. N 11. P. 2775. doi 10.1021/ja01544a051
- Morgenstern J., Mayer R. // J. Prakt. Chem. 1966.
 Vol. 34. N 1–4. P. 116. doi 10.1002/prac.19660340115
- El-Sakka I.A., El-Kousy S.M., Kandil Z.E. // J. Prakt. Chem. 1991. Vol. 333. N 2. P. 345. doi 10.1002/ prac.19913330222
- Zohreh N., Tavakolizadeh M., Hosseini S.H., Pourjavadi A., Bennett C. // Polymer. 2017. Vol. 112. P. 342. doi 10.1016/j.polymer.2017.02.028
- Ranu B.C., Jana R. // Eur. J. Org. Chem. 2006. N 16. P. 3767. doi 10.1002/ejoc.200600335.
- Elgemeie G.E.H., Regaila H.A., Shehata N. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1990. N 5. P. 1267. doi 10.1039/ p19900001267
- Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // J. Heterocycl. Chem. 2010. Vol. 48. N 1. P. 162. doi 10.1002/jhet.493
- Junek H., Wolny B. // Monatsh. Chem. 1976. Vol. 107. P. 999. doi 10.1007/BF00904489.
- Fahmy S.M., Abd Allah S.O., Mohareb R.M. // Synthesis. 1984. P. 976. doi 10.1055/s-1984-31045
- Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Малышкина Н.Л., Ершов О.В., Гришанов Д.А. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. С. 844; Bardasov I.N., Alekseeva A.Y., Malyshkina N.L., Ershov O.V., Grishanov D.A. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 830. doi 10.1134/S1070428016060117
- Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Ершов О.В. // ЖОрХ.
 2017. Т. 53. С. 1253; Bardasov I.N., Alekseeva A.Y., Ershov O.V. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53.
 P. 1270. doi 10.1134/S107042801708019X
- Ершов О.В., Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Иевлев М.Ю., Беликов М.Ю. // ЖОрХ. 2017. Т. 53.
 С. 1014; Ershov O.V., Bardasov I.N., Alekseeva A.Yu., Ievlev М.Yu., Belikov М.Yu. // Russ. J. Org. Chem. 2017.
 Vol. 53. P. 1025. doi 10.1134/S1070428017070107
- 24. *Gazit A., Yaish P., Gilon C., Levitzki A.* // J. Med. Chem. 1989. Vol. 32. P. 2344. doi 10.1021/jm00130a020
- Голубев Р.В., Беликов М.Ю., Бардасов И.Н., Ершов О.В., Насакин О.Е. // ЖОрХ. 2010. Т. 46.
 С. 1868; Golubev R.V., Belikov M.Y., Bardasov I.N., Ershov O.V., Nasakin O.E. // Russ. J. Org. Chem. 2010.
 Vol. 46. P. 1883. doi 10.1134/S1070428010120171

- Bardasov I.N., Golubev R.V., Ershov O.V., Kayukov Y.S., Nasakin O.E. // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. P. 4724. doi 10.1016/j.tetlet.2011.06.083
- Bardasov I.N., Mikhailov D.L., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Tafeenko V.A. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. P. 2772. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.032
- Голубев Р.В., Алексеева А.Ю., Бардасов И.Н., Каюков Я.С., Ершов О.В., Насакин О.Е. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. С. 370; Golubev R.V., Alekseeva A.Y., Bardasov I.N., Kayukov Y.S., Ershov O.V., Nasakin O.E. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. P. 363. doi: 10.1134/ S1070428011030055
- Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Михайлов Д.Л., Ершов О.В., Каюков Я.С. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. С. 1374; Bardasov I.N., Alekseeva A.Y., Mikhailov D.L., Ershov O.V., Kayukov Y.S. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 1365. doi 10.1134/S1070428016090220.
- Бардасов И.Н., Михайлов Д.Л., Беликов М.Ю., Алексеева А.Ю., Ершов О.В. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. С. 1607; Bardasov I.N., Mikhailov D.L., Belikov М.Yu., Alekseeva A.Yu., Ershov O.V. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 1600. doi 10.1134/S1070428016110087
- Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Снижко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Мазепа А.В., Магеррамов А.М. // ХГС. 2016. Т. 52. С. 473; Dotsenko V.V., Ismiev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Mazepa A.V., Magerramov A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. P. 473. doi 10.1007/s10593-016-1918-3
- Алексеева А.Ю., Бардасов И.Н., Михайлов Д.Л., Ершов О.В. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. Р. 1227; Alekseeva A.Yu., Bardasov I.N., Mikhailov D.L., Ershov O.V. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 52. Р. 1243. doi 10.1134/ S1070428017080140
- Junek H., Thierrichter B., Wibmer P. // Monatsh. Chem. 1979. Vol. 110. P. 483. doi 10.1007/BF00911935
- Mohareb R.M., Moustafa H.E. // Acta Pharm. 2011. Vol. 61. P. 51. doi 10.2478/v10007-011-0001-y
- Mohareb R.M., El-Sharkawy K.A., Sherif S.M. // Acta Pharm. 2008. Vol. 58. P. 429. doi 10.2478/v10007-008-0030-3
- El-Sayed A.M., Abdel-Ghany H. // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 1233. doi 10.1002/jhet.5570370534
- Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov К.А., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull.

2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5

- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Русанов Э.Б. // Докл. АН. 2007. Т. 413. № 3. С. 345; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Rusanov E.B. // Doklady Chem. 2007. Vol. 413. Part 1. P. 68. doi 10.1134/S0012500807030032
- Orlov A.A., Eletskaya A.A., Frolov K.A., Golinets A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I. // Arch. Pharm. 2018. P. e1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
- Хрусталева А.Н., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 9. С. 1376; Khrustaleva A.N.,

Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 9. P. 1368. doi 10.1134/ S1070428016090232

- Mittelbach M. // Monatsh. Chem. 1985. Vol. 116. P. 689. doi 10.1007/BF00798796.
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
- Sheldrick G. M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64.
 P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G. M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71.
 P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

New Methods of Synthesis, Structure and Aminomethylation of 4-Imino-2-(dycyanomethylene)-3-azaspiro[5.5]undecane-1,5-dicarbonitrile

A. O. Kurskova^{*a*}, V. V. Dotsenko^{*b,c*}, K. A. Frolov^{*a*}, N. A. Aksenov^{*c*}, I. V. Aksenova^{*c*}, S. V. Shcherbakov^{*c*}, S. N. Ovcharov^{*c*}, D. S. Krivokolysko^{*d*}, and S. G. Krivokolysko^{*a,d,**}

^a Laboratory "ChemEx", V. Dal Lugansk State University, Lugansk, 91034 Ukraine
 ^b Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia
 ^c North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia
 ^d St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, 91045 Ukraine
 *e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Received April 5, 2021; revised April 5, 2021; accepted April 22, 2021

Sequential reaction of cyclohexanone with malononitrile and 2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile in the presence of potassium hydroxide or sodium ethylate in ethanol gave 4-imino-2-(dicyanomethylene)-3-azaspiro[5.5]undecane-1,5-dicarbonitrile. Aminomethylation of the latter reacted with primary amines and an excess of formaldehyde to form new 2-(dicyanomethylene)-3,7-diazaspiro[bicyclo[3.3.1]non-3-ene-9,1'-cyclohexane]-1.5-dicarbonitrile derivatives. Contrary to the literature data, the reaction of cyclohexanone with 2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile in benzene in the presence of piperidine and glacial acetic acid led to the formation of 2,4-diamino-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1,3-dicarbonitrile.

Keywords: cyclohexanone, malononitrile, 2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile, 2,4-diamino-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1,3-dicarbonitrile, 4-imino-2-(dicyanomethylene)-3-azaspiro[5.5]undecane-1,5-dicarbonitrile, aminomethylation УДК 547.793

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ 2-(3-КАРБОКСИМЕТИЛИНДАЗОЛ-1-ИЛ)-АНИЛИНОВ

© 2021 г. А. А. Шетнев^{*a*, *,} В. А. Панова^{*a*}, П. М. Кутузова^{*b*}, М. В. Тарасенко^{*a*}, М. В. Жмыхова^{*c*}, С. В. Байков^{*c*}, С. И. Филимонов^{*d*}

^а Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского, ул. Республиканская 108, Ярославль, 150000 Россия

^b Ярославский государственный университет имени П. Г. Демидова, Ярославль, 150003 Россия ^c Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия ^d Ярославский государственный технический университет, Ярославль, 150023 Россия *e-mail: a.shetnev@yspu.org

> Поступило в Редакцию 15 апреля 2021 г. После доработки 11 мая 2021 г. Принято к печати 14 мая 2021 г.

Разработан двухстадийный способ получения 2-(3-карбоксиметилиндазол-1-ил)анилинов с использованием реакций N-арилирования 3-карбоксиметилиндазолов *о*-нитрогалогенаренами и последующим восстановлением нитросодержащих интермедиатов хлоридом олова(II). Результаты исследования фотофизических свойств показали, что синтезированные соединения могут найти применение в качестве флуорофоров в видимой области спектра.

Ключевые слова: гетероциклы, N-арилирование, восстановление, фотолюминесценция

DOI: 10.31857/S0044460X21060044

N-Замещенные производные индазолов на протяжении долгого времени вызывают интерес исследователей. Они обнаружены среди алкалоидов черного тмина [1, 2], нашли применение в качестве противорвотных средств (гранисетрон, трописетрон) [3], противоопухолевых препаратов (нирапариб, пазопаниб) [4], противотивоспалительных агентов (бензадак, бензидамин) [5, 6] и многих других биологически активных соединений, подробные обзоры по которым опубликованы в работах [7–9].

Заслуживает внимание и широкий спектр полезных фотофизических свойств N-замещенных индазолов, находящих приложение в области светотехники и светоизлучающих устройств и также в исследовательских процессах, связанных с наблюдением биохимических процессов в живых системах с помощью флуоресцентных треккеров [10–13].

Ввиду большой практической значимости N-арилированных индазолов на протяжении последних двух десятков лет подробно изучены и разработаны методы их конструирования с использованием как основного, так и катализа комплексами переходных металлов [14–19]. Согласно литературным данным, 1*Н*-индазолы могут вступать в реакции N-арилирования по обоим атомам азота [14-16]. Но, как правило, реакция протекает региоселективно с участием N1-атома индазольного цикла, независимо от механизма осуществляемого взаимодействия [17-19]. В то же время, несмотря на значительный объем публикаций по этой тематике, реакции N-арилирования индазол-3-карбоксилатов посвящена лишь единственная публикация [20].

Ранее нами была обнаружена необычная региоселективность в реакции N-арилирования пиразол-3-карбоксилатов в условиях классического



R = H, X = C (**a**, 93%); R = CN, X = C (**6**, 93%); R = 4-NO₂, X = C (**B**, 97%); R = 4-COOEt, X = C (**r**, 82%); R = 4-CF₃,

$$X = C (\mu, 90\%); R = 4-$$

 $O = \begin{bmatrix} S \\ 0 \end{bmatrix} O , X = C (e, 77\%); R = H, X = N (\#, 77\%); R = 5-Br, X = N (3, 83\%).$



$$R = H, X = C (a, 84\%); R = CN, X = C (6, 59\%); R = 4-NH_2, X = C (B, 61\%); R = 4-COOEt, X = C (\Gamma, 88\%); R = 4-CF_3, X = C (a, 58\%); R = 4- (58\%); R = 4- (58\%); R = 4- (6, 58\%); R = 10, X =$$

активированного нуклеофильного замещения с участием О-нитрозамещеных галогенаренов [21]. В условиях реакции наблюдалось преимущественное замещение по N²-атому пиразольного цикла. Последующее восстановление нитропроизводного хлоридом олова(II) и другими реагентами [22] во всех случаях давало продукты восстановительной циклизации – N-гидроксихиноксалины, проявившие свойства мощных и селективных ингибиторов моноаминооксидазы человека [23]. В настоящей работе мы предполагали распространить указанный подход для синтеза конденсированных систем, содержащих индазольный и хиноксалиновый циклы.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

Для выполнения поставленной задачи была проведена реакция метил индазол-3-карбоксилата с рядом электронодефицитных О-нитрогалогенаренов в среде осушенного ДМФА в присутствии безводного карбоната калия в качестве депротонирующего агента (схема 1).

Однако было обнаружено, что реакция N-арилирования индазол-3-карбоксилатов, протекает по атому N¹ индазольного цикла с выходами соответствующих N-арилпроизводных 3a-3, достигающими 97%. Несмотря на попытки варьировать условия реакции (температура, растворитель), использовать депротонирующие агенты различной

N⁰	λ_{em}^{max} , нм	τ, нс	CIE [x;y]
4 a	540	653	0.40; 0.58
4б	487, 520	0.4	0.35; 0.62
4в	535	518	0.41; 0.56
4Γ	515	4.4	0.37; 0.60
4д	530	3.9	0.39; 0.59
4e	515	4.2	0.38; 0.60
4ж	512	3.3	0.35; 0.62
43	530	2.8	0.43; 0.56

Таблица 1. Фотофизические свойства соединений 4а-з

природы (*трет*-бутоксид калия, триэтиламин, 4-N,N-диметиламинопиридин) зафиксировать образование изомерных соединений **2** не удалось.

Полученная серия нитропроизводных **3а–3** была превращена в соответствующие амины **4а–3** с использованием разработанного нами ранее метода восстановления N-нитроарилпиразол-3-карбоксилатов хлоридом олова(II) в этаноле в присутствии соляной кислоты [21] (схема 2).

Полученная с умеренными и отличными выходами 58–88% серия гетероциклических аминов 4а–з, содержащих различную функциональную периферию, обеспечила, на наш взгляд, достаточное разнообразие электронных эффектов для исследования фотофизических свойств.

Полученные аминопроизводные **4а**-з были исследованы на предмет наличия фотолюминесценции в твердом состоянии при комнатной температуре с использованием флуоресцентного



Рис. 1. Спектры фотолюминесценции соединений 4а-з.

спектрометра Fluorolog 3. Найденные значения максимумов спектров испускания (λ_{em}^{max}), время жизни возбужденного состояния (τ) и значения параметров диаграммы цветности (CIE[x;y]) приведены в табл. 1. Зарегистрированные спектры испускания при облучении светом λ_{ex} 450 нм приведены на рис. 1.

Изучение фотофизических свойств полученных соединений показало, что все они обладают интенсивной фотолюминесценцией желто-зеленого цвета в твердом состоянии. Спектры испускания в основном представлены широкой бесструктурной полосой. Максимумы свечения находятся в пределах от 487 до 540 нм. Наибольший сдвиг максимума происходит при замене водорода (4а) на нитрильную группу (4д) в положении 4. Времена жизни возбужденного состояния для соединений 46, 4г-з практически не отличаются друг от друга и находятся в диапазоне от 0.4 до 4.4 нс. Резкое отличие наблюдается для соединений 4а и 4в. для которых время жизни возбужденного состояния составляет 653 и 518 нс соответственно. Такое резкое увеличение времени жизни возбужденного состояния может быть связано с более плотной упаковкой молекул из-за сильного межмолекулярного диполь-дипольного взаимодействия [24, 25].

Таким образом, синтезирована серия новых 2-(3-карбоксиметилиндазол-1-ил)анилинов двухстадийным методом, заключающимся в N-арилировании 3-карбоксиметилиндазолов *о*-нитрогалогенаренами с последующим восстановлением нитросодержащих интермедиатов и обеспечивающим общий выход целевых аминопроизводных в диапазоне 62–78%. Полученные соединения представляют интерес в качестве органических флуорофоров с эмиссией в желто-зеленой области спектра.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические, неорганические реагенты и растворители были получены из коммерческих источников (Aldrich, Вектон, Экрос) и использовались без дополнительной очистки. Контроль за протеканием реакции проводили методом тонкослойной хроматографии (TCX) на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol UV с использованием элюента в качестве смеси этилацетат–петролейный эфир, 1:1. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Varian XL-400 (400 МГц) для растворов ДМСО- d_6 при 25°С. Температуры плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi M-560. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе Bruker Daltonics MicrOTOF-II, метод ионизации – электрораспыление (ESI), температура источника ионизации – 180°С, элюент – метанол. Спектры фотолюминесценции, времена жизни возбужденного состояния получены на флуоресцентном спектрометре Fluorolog 3 (Horiba Jobin Yvon).

Общая методика синтеза метил-1-(2-нитроарил)-1*Н*-индазол-3-карбоксилатов За–з. К раствору 1Н-индазол-3-карбоксилата (1 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) добавляли соответствующий *о*-нитрогалогенарен (1 ммоль) и растертый К₂CO₃ (1.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 70–100°С. По окончании реакции полученную суспензию разбавляли 7 мл дистиллированной воды, осадок отфильтровывали и промывали 2 мл воды. Полученный продукт очищали перекристаллизацией из смеси этанол–ДМФА.

Метил-1-(2-нитрофенил)-1*H***-индазол-3-карбоксилат (3а).** Выход 0.276 г (93%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 163–165°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.97 с (3H, CH₃), 7.49 д. т (1H, Ar, *J* 8.4, 2.0 Гц), 7.61 д. д (2H, Ar, *J* 4.0, 2.0 Гц), 7.87 д. т (1H, Ar, *J* 8.8, 2.0 Гц), 7.93–8.07 м (2H, Ar), 8.22 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.27 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 52.06, 110.43, 121.68, 123.01, 124.26, 125.92, 128.50, 128.55, 130.64, 130.70, 134.61, 137.18, 140.78, 145.04, 161.81. Масс-спектр, *m/z*: 320.0643 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₁N₃NaO₄: 320.0642).

Метил-1-(4-циано-2-нитрофенил)-1*Н***-индазол-3-карбоксилат (36)**. Выход 0.299 г (93%), светло-желтый порошок, т. пл. 230–232°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.97 с (3H, CH₃), 7.53 с (1H, Ar), 7.66 с (1H, Ar), 7.76 с (1H, Ar), 8.23 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 8.31 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.49 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.87 с (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 52.36, 110.80, 112.61, 116.51, 121.97, 123.31, 124.86, 128.90, 129.07, 130.36, 134.11, 138.24, 138.36, 140.48, 144.66, 161.62. Масс-спектр, *m/z*: 345.0596 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₀N₄NaO₄: 345.0594). Метил-1-(2,4-динитрофенил)-1*Н*-индазол-3-карбоксилат (Зв). Выход 0.332 г (97%), желтый порошок, т. пл. 186–189°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 3.98 с (3Н, СН₃), 7.54 т (2Н, Аг, *J* 7.6 Гц), 7.68 т (1Н, Аг, *J* 7.6 Гц), 7.78 д (1Н, Аг, *J* 8.0 Гц), 8.24 д (1Н, Аг, *J* 7.6 Гц), 8.37 д (1Н, Аг, *J* 8.8 Гц), 8.75 д (1Н, Аг, *J* 8.4 Гц), 9.00 с (1Н, Аг). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 52.28, 110.66, 121.80, 122.00, 123.34, 124.85, 128.85, 129.08, 135.22, 138.57, 140.44, 144.26, 146.65, 161.49. Масс-спектр, *m/z*: 365.0493 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₀N₄NaO₆: 365.0493).

Метил-1-[4-(этоксикарбонил)-2-нитрофенил]-1*Н***-индазол-3-карбоксилат (3г). Выход 0.302 г (82%), светло-желтый порошок, т. пл. 158– 161°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.39 т (3Н, СН₃, СН₃,** *J* **7.2 Гц), 3.97 с (3Н, СН₃), 4.43 к (2Н, СН₂,** *J* **7.2 Гц), 7.52 т (1Н, Аг,** *J* **7.6 Гц), 7.64 т (1Н, Аг,** *J* **7.6 Гц), 7.71 д (1Н, Аг,** *J* **8.4 Гц), 8.22 т (2Н, Аг,** *J* **8.4 Гц), 8.47 д (1Н, Аг,** *J* **8.4 Гц), 8.65 с (1Н, Аг). Спектр ЯМР ¹³С, \delta_{\rm C}, м. д.: 14.01, 52.21, 61.95, 110.59, 121.89, 123.23, 124.63, 126.49, 128.66, 128.86, 131.08, 134.07, 134.56, 137.99, 140.51, 144.56, 161.65, 163.33. Масс-спектр,** *m/z***: 392.0850 [***M* **+ Na]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₅N₃NaO₆: 392.0853).**

Метил-1-[4-(трифторметил)-2-нитрофенил]-1*H*-индазол-3-карбоксилат (3д). Выход 0.328 г (90%), бежевые кристаллы, т. пл. 182–185°С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 3.98 с (3H, CH₃), 7.53 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.65 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.76 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 8.24 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 8.32 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.39 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.68 с (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 52.92, 111.33, 122.00, 122.58, 123.92, 125.36, 129.58, 130.82, 131.93, 134.55, 138.83, 145.59, 162.31. Масс-спектр, *m/z*: 388.0516 [*M* + Na]⁺ (вычислено для С₁₆H₁₀F₃N₃NaO₄: 388.0516).

Метил-1-[4-(морфолин-4-сульфонил)-2-нитрофенил]-1*Н*-индазол-3-карбоксилат (3е). Выход 0.343 г (77%), желтый порошок, т. пл. 226– 230°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 3.10 с (4H, CH₂), 3.69 с (4H, CH₂), 3.98 с (3H, CH₃), 7.54 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.66 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.81 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.18 – 8.34 м (3H, Ar), 8.49 с (1H, Ar) Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 52.29, 110.86, 121.92, 123.26, 124.76, 125.33, 128.87, 129.48, 133.10, 134.25, 135.97, 138.22, 140.57, 144.72, 161.64. Масс-спектр, m/z: 469.0787 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{19}H_{18}N_4NaO_7S$: 469.0788).

Метил-1-(3-нитропиридин-2-ил)-1*Н***-индазол-3-карбоксилат (3ж).** Выход 0.229 г (77%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 143–146°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.97 с (3H, CH₃), 7.55 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.70 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.78–7.89 м (1H, Ar), 8.23 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 8.27 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.68 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 8.93 д (1H, Ar, *J* 4.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 52,36, 113.32, 121.76, 123.52, 124.13, 125.13, 129.14, 135.57, 138.41, 139.51, 139.72, 142.64, 151.82, 161.46. Масс-спектр, *m/z*: 321.0598 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₀N₄NaO₄: 321.0594).

Метил-1-(5-бром-3-нитро-пиридин-2-ил)-1*Н***-индазол-3-карбоксилат (33). Выход 0.312 г (83%), светло-оранжевые кристаллы, т. пл. 159– 162°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.96 с (3H, CH₃), 7.54 т (1H, Ar,** *J* **7.2 Гц), 7.69 т (1H, Ar,** *J* **8.0 Гц), 8.21 д (1H, Ar,** *J* **8.4 Гц), 8.25 д (1H, Ar,** *J* **8.8 Гц), 9.02 с (1H, Ar), 9.07 с (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³С, \delta_{\rm C}, м. д.: 52.37, 117.90, 121.80, 123.53, 125.25, 137.53, 138.74, 139.08, 139.64, 141.44, 161.32. Массспектр,** *m/z***: 398.9705 [***M* **+ Na]⁺ (вычислено для C₁₄H₉BrN₄NaO₄: 398.9699).**

Общая методика синтеза метил-1-(2-аминоарил)-1*H*-индазол-3-карбоксилатов 4а–3. К смеси SnCl₂ (3.5 ммоль) в конц. HCl (2 мл) и этанола (2 мл) прибавляли соответствующий 1-(2-нитроарил)-1*H*-индазол-3-карбоксилат **3** (0.01 моль). Реакционную массу перемешивали при 50°С 3–4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из смеси этанол–ДМФА.

Метил-1-(2-аминофенил)-1*H*-индазол-3-карбоксилат (4а). Выход 0.225 г (84%), светложелтый порошок, т. пл. 128–130°С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.96 с (3H, CH₃), 5.13 с (2H, NH₂), 6.72 т (1H, Ar, *J* 7.2 Гц), 6.96 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.20 д (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.26 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.34 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 7.41 т (1H, Ar, *J* 7.2 Гц), 7.50 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 8.18 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 51.75, 111.15, 116.73, 116.93, 121.35, 123.04, 123.48, 127.39, 130.05, 135.76, 140.91, 143.36, 162.32. Масс-спектр, *m/z*: 290.0908 [*M* + Na]⁺ (вычислено для С₁₅H₁₃N₃NaO₂: 290.0900).

Метил-1-(2-амино-4-цианофенил)-1*Н*-индазол-3-карбоксилат (46). Выход 0.169 г (59%), светло-желтый порошок, т. пл. 176–182°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 3.96 с (3H, CH₃), 5.69 с (1H, NH₂), 7.10 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.31 с (1H, Ar), 7.38–7.44 м (3H, Ar), 7.53 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 8.19 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 51.91, 111.14, 112.44, 118.67, 118.83, 119.27, 121.52, 123.18, 123.77, 125.89, 127.78, 128.86, 136.55, 140.73, 145.07, 162.20. Масс-спектр, *m/z*: 315.0856 [*M* + Na]⁺ (вычислено для С₁₆H₁₂N₄NaO₂: 315.0852).

Метил-1-(2,4-диаминофенил)-1*Н***-индазол-3-карбоксилат (4в).** Выход 0.173 г (61%), белый порошок, т. пл. 176–180°С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 3.95 с (3H, CH₃), 4.67 с (2H, NH₂), 5.20 с (2H, NH₂), 5.98 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 6.11 с (1H, Ar), 6.83 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.31 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 7.34–7.41 м (1H, Ar), 7.46 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 8.14 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 51.63, 100.61, 101.02, 104.03, 111.24, 113.73, 121.16, 122.87, 123.22, 127.01, 127.98, 141.29, 144.76, 148.53, 162.42. Массспектр, *m/z*: 305.1014 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₄N₄NaO₂: 305.1009).

Метил-1-[2-амино-4-(этоксикарбонил)фенил]-1*H***-индазол-3-карбоксилат (4г). Выход 0.299 г (88%), бежевый порошок, т. пл. 130–135°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.35 т (3H, CH₃,** *J* **6.8 Гц), 3.97 с (3H, CH₃), 4.34 к (2H, CH₂,** *J* **7.2 Гц,), 5.49 с (2H, NH₂), 7.28 д (1H, Ar,** *J* **8.0 Гц), 7.33–7.46 м (3H, Ar), 7.53 т (1H, Ar,** *J* **7.6 Гц), 7.61 с (1H, Ar), 8.20 д (1H, Ar,** *J* **8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, \delta_{\rm C}, м. д.: 166.17,162.94,145.01,141.44,136.95,131.87,128.40, 128.35, 126.60, 124.37, 123.84, 122.17, 117.84, 117.06,111.94,61.49,52.54,14.87. Масс-спектр,** *m/z***: 362.1151 [***M* **+ H]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₇N₃NaO₄: 362.111).**

Метил-1-[2-амино-4-(трифторметил)фенил]-1*Н*-индазол-3-карбоксилат (4д). Выход 0.195 г (58%), светло-желтый порошок, т. пл. 154–157°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 3.97 с (3H, CH₃), 4.92 с (2H, NH₂), 6.99 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 7.29 с (1H, Ar), 7.38–7.45 м (3H, Ar), 7.52 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 8.20 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 52.53, 111.82, 112.48, 113.32, 122.17, 123.85, 124.37, 125.86, 126.09, 128.38, 129.35, 130.98, 131.29, 141.52, 145.68, 162.93. Массспектр, *m/z*: 358.0775 [*M* + Na]⁺ (вычислено для $C_{16}H_{12}F_{3}N_{3}NaO_{2}$: 358.0774).

Метил-1-[2-амино-4-(морфолин-4-сульфонил)фенил]-1*Н***-индазол-3-карбоксилат (4е). Выход 0.337 г (81 %), светло-желтые кристаллы, т. пл. 227–231°С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 2.98 с (4H, Alk), 3.68 с (4H, Alk), 3.98 с (3H, CH₃), 5.75 с (2H, NH₂), 7.00 д (1H, Ar,** *J* **8.0 Гц), 7.35 с (1H, Ar), 7.41–7.57 м (4H, Ar), 8.21 д (1H, Ar,** *J* **7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, \delta_{\rm C}, м. д.: 45.93, 51.86, 65.35, 111.25, 114.21, 115.00, 121.47, 123.15, 123.73, 125.65, 127.70, 128.52, 135.70, 136.47, 140.78, 145.02, 162.21. Масс-спектр,** *m/z***: 439.1053 [***M* **+ Na]⁺ (вычислено для C_{19}H_{20}N_4NaO₅S: 439.1047).**

Метил-1-(3-аминопиридин-2-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксилат (4ж). Выход 0.183 г (68%), бежевый порошок, т. пл. 145–149°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 3.99 с (3H, CH₃), 5.96 с (2H, NH₂), 7.20–7.31 м (1H, Ar), 7.40 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.46 т (1H, Ar, *J* 7.2 Гц), 7.57 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.86 д. д (1H, Ar, *J* 4.4, 2.0 Гц), 8.10 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.21 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 51.97, 113.86, 121.19, 122.80, 124.17, 124.24, 124.74, 127.81, 135.16, 136.21, 137.91, 140.29, 162.01. Массспектр, *m/z*: 291.0854 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₂N₄NaO₂: 291.0852).

Метил-1-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)-1*Н***-индазол-3-карбоксилат (43).** Выход 0.264 г (76%), желтый порошок, т. пл. 176–180°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.99 с (3H, CH₃), 6.23 с (2H, NH₂), 7.47 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.54–7.65 м (2H, Ar), 7.92 с (1H, Ar), 8.09 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 8.21 д (1H, Ar, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 52.01, 113.76, 119.06, 121.26, 122.80, 124.32, 125.85, 128.00, 134.74, 135.04, 135.55, 139.34, 140.23, 161.87. Масс-спектр, *m/z*: 368.9960 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₁BrN₄NaO₂: 368.9958).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шетнев Антон Андреевич, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-4389-461X

Панова Валерия Анатольевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4775-5326

Тарасенко Марина Владимировна, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5720-2664

Жмыхова Маргарита Владимировна, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9716-1203

Байков Сергей Валентинович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8912-5816

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

Филимонов Сергей Иванович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9903-4099

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00203) с использованием оборудования ресурсных центров «Методы анализа состава вещества» и «Оптические и лазерные методы исследования вещества» Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Liu Y.M., Yang J.S., Liu Q.H. // Chem Pharm Bull. 2004. Vol. 52. P. 454. doi 10.1248/cpb.52.454
- Atta-ur-Rahman Malik S., Hasan S.S., Choudhary M.I., Ni C.-Z., Clardy J. // Tetrahedron Lett. 1995. Vol. 36. P. 1993. doi 10.1016/0040-4039(95)00210-4
- Fischer J., Ganellin C.R. // John Wiley & Sons. 2006.
 P. 448. doi 10.1002/3527608001
- Scott L.J. // Drugs. 2017. Vol. 77. P. 1029. doi 10.1007/ s40265-017-0752-y
- Shen T.Y. // Ann. Rep. Med. Chem. 1968. Vol. 3. P. 215. doi 10.1016/S0065-7743(08)61326-3
- Gaikwad D.D., Chapolikar A.D., Devkate C.G., Warad K.D., Tayade A.P., Pawar R.P., Domb A.J. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 90. P. 707. doi 10.1016/j. ejmech.2014.11.029
- Dong J., Zhang Q., Wang Z., Huang G., Li S. // ChemMedChem. 2018. Vol. 13. N 15. P. 1490. doi 10.1002/cmdc.201800253
- Wan Y.C., He S.Z., Li W., Tang Z.L. // Anti-Cancer Agents Med. Chem. 2018. Vol. 18. P. 1228.
- Zhang S.G., Liang C.G., Zhang W.H. // Molecules. 2018. Vol. 23. N 11. P. 2783. doi 10.3390/molecules23112783
- Kim O.S., Jang J.H., Kim H.T., Han S.J., Tsui G.C., Joo J.M. // Org. Lett. 2017. Vol. 19. N 6. P. 1450. doi 10.1021/acs.orglett.7b00410
- Janardhanan J.C., Mishra R.K., Das G., Sini S., Jayamurthy P., Suresh C. H., Praveen V.K., Manoj N., Babu B.P. // Asian J. Org. Chem. 2018. Vol. 7. P. 2094. doi 10.1002/ajoc.201800413
- Pakjoo V., Roshani M., Pordel M., Hoseini T. // Arkivoc. 2012. Vol. 9. P. 195. doi 10.3998/ark.5550190.0013.917
- Cheng Y., Li G., Liu Y., Shi Y., Gao G., Wu D., Lan J., You J. // J. Am. Chem. Soc. 2016. Vol. 138. N 14. P. 4730. doi 10.1021/jacs.5b09241

ШЕТНЕВ и др.

- Ding X., Bai J., Wang H., Zhao B., Li J., Ren F. // Tetrahedron. 2017. Vol. 73. P. 172. doi 10.1016/j. tet.2016.11.066
- Zhang R., Liu Z., Peng Q., Zhou Y., Xu L., Pan X. // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. P. 1816. doi 10.1039/ c8ob00128f
- Xu L., Du S., Li Z., Tian Z. // Heterocycles. 2018.
 Vol. 96. N 1. P. 74. doi 10.3987/com-17-13826
- Liang Y., Zhang X., MacMillan D.W.C. // Nature. 2018. Vol. 559. P. 83. doi 10.1038/s41586-018-0234-8
- Antilla J.C., Baskin J.M., Barder T.E., Buchwald S.L. // J. Org. Chem. 2004. Vol. 69. N 17. P. 5578. doi 10.1021/ jo049658b
- Gamonal A., Brunet E., Juanes O., Rodriguez-Ubis J.C. // J. Photochem. Photobiol. (A). 2017. Vol. 342. P. 53. doi 10.1016/j.jphotochem.2017.03.037
- Reddy A.V., Gogireddy S., Dubey P.K., Reddy M.B., Veeresh B. // J. Chem. Sci. 2015. Vol. 127. P. 433. doi 10.1007/s12039-015-0792-3

- Panova V.A., Korsakov M.K., Shetnev A.A., Filimonov S.I. // Mendeleev Commun. 2019. Vol. 29. N 1. P. 114. doi 10.1016/j.mencom.2019.01.039
- Панова В.А., Ивановский С.А., Шетнев А.А., Чиркова Ж.В., Судзиловская Т.Н., Филимонов С.И. // Изв. АН. Сер хим. 2020. № 10. С. 1965; Panova V.A., Ivanovskii S.A., Shetnev A.A. Chirkova Zh.V., Sudzilovskaya T.N., Filimonov S.I. // Russ Chem Bull. 2020. Vol. 69. P. 1965. doi 10.1007/s11172-020-2986-1
- Panova V.A., Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Shetnev A. A., Korsakov M.K., Petzer A., Petzer J.P. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 108. P. 104563. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104563
- Gierschner J., Park S.Y. // J. Mater. Chem. (C). 2013.
 Vol. 1. P. 5818. doi 10.1039/C3TC31062K
- Nishio S., Higashiguchi K., Matsuda K. // Asian J. Org. Chem. 2014. Vol. 3. P. 686. doi 10.1002/ajoc.201402024

Synthesis and Photoluminescent Properties of 2-(3-Carboxymethylindazol-1-yl)anilines

A. A. Shetnev^{*a*,*}, V. A. Panova^{*a*}, P. M. Kutuzova^{*b*}, M. V. Tarasenko^{*a*}, M. V. Zhmykhova^{*c*}, S. V. Baykov^{*c*}, and S. I. Filimonov^{*d*}

^a K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, 150000 Russia
 ^b P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, 150003 Russia
 ^c Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, 198504 Russia
 ^d Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, 150023 Russia
 *e-mail: a.shetnev@yspu.org

Received April 15, 2021; revised May 11, 2021; accepted May 14, 2021

A two-stage method for the preparation of 2-(3-carboxymethylindazol-1-yl)anilines using the *N*-arylation reaction of 3-carboxymethylindazoles with *o*-nitrohaloarenes and subsequent reduction of nitro-containing intermediates with tin(II) chloride was developed. The experimental results showed that the use of the synthesized compounds as fluorophores in the visible region of the spectrum is promising.

Keywords: heterocycles, N-arylation, reduction, photoluminescence

868

УДК 547.594.3;544.18

ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫЕ И ПРОТОНОДОНОРНЫЕ СВОЙСТВА ПИРРОЛИЛ- И ДИАЗОЛИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОАЛКАНОНОВ

© 2021 г. Н. Н. Чипанина^{*a*}, Л. П. Ознобихина^{*a*}, М. В. Сигалов^{*b*}, В. Ю. Серых^{*a*}, Б. А. Шаинян^{*a*,*}

^а Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской Академии наук, ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия ^b Университет Бен-Гуриона в Негеве, Беэр-Шева, 84105 Израиль *e-mail: bagrat@irioch.irk.ru

> Поступило в Редакцию 20 апреля 2021 г. После доработки 20 апреля 2021 г. Принято к печати 6 мая 2021 г.

Для оценки донорно-акцепторных свойств осно́вных и кислотных центров в пирролильных и диазолильных производных циклоалканонов были рассчитаны энергии и формы граничных молекулярных орбиталей их таутомеров и конформеров и построены карты распределения зарядовой плотности. Показана конкуренция указанных центров в образовании водородных и координационных связей и возможность участия изученных продуктов в качестве лигандов в металлокомплексах. Получены комплексы диазолильпилпроизводных с CuCl₂. Синтезирован 7-амино-2-(пирролидин-2-илметилен)индан-1-он. Методами ЯМР и ИК спектроскопии изучены его структура и склонность к инициируемой УФ облучением $E \rightarrow Z$ изомеризации.

Ключевые слова: пирролил(диазолил)производные циклоалканонов, ЯМР и ИК спектроскопия, теоретические расчеты, распределение зарядовой плотности, комплексы меди(II)

DOI: 10.31857/S0044460X21060056

Химия кросс-сопряженных гетарилиденовых производных циклических моно- и дикетонов активно развивается благодаря их широкому применению в различных областях, таких как биология, медицина, оптика, ракетостроение, в качестве строительных блоков в синтезе гетероциклов и полимерных материалов [1-12], а также для дизайна супрамолекулярных ансамблей, связанных внутри- и межмолекулярными водородными связями благодаря наличию Н-донорных и Н-акцепторных центров в одной молекуле. Наличие карбонильных кислородов, пиррольных NH групп и, в случае диазолильных производных, пиридиновых атомов азота позволяет не только формировать супрамолекулярные ансамбли за счет Н-связей, но и делает их пригодными для координации с металлами [12–18] и молекулярного докинга. Образующиеся координационные соединения могут приобретать новые физико-химические свойства и биологическую активность [19–21]. В последние годы мы выполнили ряд исследований новых циклических халконов, содержащих различные электроно- и протонодонорные центры [22–28], с акцентом на соединения с пирролильным структурным фрагментом. Основные результаты можно сформулировать следующим образом:

 – Z-изомеры 2-пирролилметилиденциклоалканонов более стабильны, но в кристалле и в растворе соединения существуют в виде *E*-изомеров благодаря сильной межмолекулярной ассоциации за счет связей NH···O между пиррольной NH-группой и карбонильным кислородом [22–25];





- УФ-индуцируемая $E \rightarrow Z$ изомеризация приводит к образованию внутримолекулярных бифуркационных водородных связей;

 2-диазолилметилиденциклоалканоны как в кристалле, так и в растворе существуют в виде Z-изомеров, но при УФ облучении образуют таутомеры и ротамеры с E-ориентацией групп C=O и NH [25];

– пирролил- и диазолилметилиден-1,3-дионы, несмотря на прочную внутримолекулярную водородную связь NH···O=C, могут существовать в равновесии с H-несвязанными ротамерами, образующимися путем вращения вокруг связи С–С между олефиновым атомом =СН и α-углеродным атомом пиррольного цикла [26–28]. Такое вращение может индуцироваться осно́вным растворителем, фторид- или ацетат-ионом (указывая на анион-сенсорные свойства), или УФ облучением. Электрофильные и нуклеофильные свойства изученных соединений определяют прочность образующихся самоассоциатов, характеризуемую энергией димеризации, межатомными расстояниями и энергиями. Интересным и ранее не рассматривавшимся вопросом является распределение зарядовой плотности (CDD) на поверхности молекулы и орбитальные характеристики, указывающие на области накопления и обеднения электронной плотности. CDD-Анализ важен и для понимания природы водородного связывания и других невалентных взаимодействий, таких как галогенные или координационные связи. Эта информация полезна при анализе взаимодействий с лекарственными препаратами, содержащими связывающие группы или металлов с лигандами при образовании комплексов [29–33].

С учетом этого, целью данной работы был анализ количественных характеристик CDD для серии пирролил- и диазолилзамещенных циклоалканонов и -дионов (схемы 1–3) для изучения влияния структуры, включая внутримолекулярные водородные связи, на кислотные и осно́вные центры. Это открывает путь к оценке сравнительной способности этих центров к образованию H-связанных ассоциатов и металлокомплексов. Для получения данных характеристик, были рассчитаны положительные и отрицательные молекулярные



Рис. 1. Спектры ЯМР ¹Н соединения **2** в CD_2Cl_2 (а) до облучения и (б) после 30 мин облучения. Значения сигналов в спектре (а) относятся к неперекрывающимся сигналам изомера **2**-*Z*.

электростатические потенциалы (V_{\min} и V_{\max}) на картах МЕР, и энергии орбиталей ВЗМО/НСМО, как электронные дескрипторы реакционной способности. Сопоставление данных для пирролильных производных 2–5 (схема 1) выявило влияние заместителя в бензольном кольце, образующего внутримолекулярные водородные связи NH···O или OH···O с карбонильным кислородом пятичленного цикла, на донорно-акцепторную способность *E*- и *Z*-изомеров.

Рассчитанные MEPs позволяют представить положительные и отрицательные области на картах молекулярной поверхности, а величины V_{\min} и V_{max}, соответствующие нуклеофильности и электрофильности молекулы, коррелируют с характеристиками и энергиями образующихся водородных связей [34–41]. Значения $V_{\rm max}$ использовались как дескрипторы в расчетах рК_а карбоновых кислот [42]. Величины V_{min} успешно применяли при изучении комплексных соединений [43, 44]. Ориентация молекул в комплексах часто зависит от контактов между областями МЕР с противоположными знаками [45]. Найдена корреляция между величинами МЕР и энергиями взаимодействия в комплексах [46]. Вычисленные дескрипторы реакционной способности хорошо согласуются с МЕР [39, 47, 48]. Их успешно использовали в дизайне

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

новых материалов для нелинейной оптики и в молекулярном докинге для создания биологически активных соединений [48–54].

Мы также синтезировали (2Z)-7-амино-2-(пирролидин-2-илметилен)индан-1-он 2 и сравнили его вычисленные параметры с таковыми для модельного 7-аминоиндан-1-она 1, не содержащего пиррольной группы, для оценки специфики электронного распределения в молекуле 2, где циклоалканон действует как донор электронов, а пиррольное кольцо – как донор Н-связи. Влияние второго карбонила, не вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь, анализировали путем сравнения электронных параметров изомеров соединений 6 и 3. Наличие имидазольного или пиразольного остатков в двух таутомерах кетонов 7-12 позволяет оценить конкуренцию между основными центрами – атомами азота пиридинового типа и одной из карбонильных групп индан-1,3-дионового кольца.

ЯМР- и ИК-спектроскопическое исследование соединений 1 и 2. Экспериментальное и теоретическое исследование соединений 1 и 2 выполнено методами ЯМР, ИК спектроскопии и расчетов методом DFT. *Е*-Конфигурация молекулы 2 следует из величины химсдвига олефинового протона (7.38 м. д., рис. 1) [22]. Спектр в CD₂Cl₂ после



Рис. 2. Карты МЕР для изомеров соединений **2–5** и значения V_{\min} и V_{\max} (ккал/моль).

30 мин УФ облучения содержит ~20% Z-изомера, как следует из появления новых характерных сигналов при 13.3 (NH), 6.85 (=CH), 5.78 (NH₂) и 3.76 м. д. (CH₂).

В ИК спектрах растворов соединения **2** в CH_2Cl_2 полосы $v_{as}(NH_2)$ при 3488 и $v_s(NH_2)$ при 3367 см⁻¹ проявляются при более низких частотах, чем те же полосы у соединения **1**: $v_{as}(NH_2)$ 3493 и $v_s(NH_2)$ 3373 см⁻¹, за счет сопряжения пирроль-

ного и енонового фрагментов. Высокочастотная полоса v(NH) при 3455 см⁻¹ в спектре раствора соединения 2 отвечает свободной NH-группе пиррольного кольца в *E*-изомере. Через 30 мин после УФ облучения спектр показывает расщепленную полосу с компонентой при 3446 см⁻¹, принадлежащей *Z*-изомеру. Участие его NH группы во внутримолекулярном H-связывании с карбонильным кислородом приводит к бифуркационной H-связи

ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫЕ И ПРОТОНОДОНОРНЫЕ СВОЙСТВА



Рис. 3. Карты МЕР для изомеров соединения 6 и значения V_{\min} и V_{\max} (ккал/моль).

NH…O…HN (схема 1), подобной той, что была доказана для Z-изомера соединения 4 [25]. Максимум полосы v(C=O) при 1674 см⁻¹ в спектре раствора соединения 2 совпадает с таковым у соединения 4 (1672 см⁻¹) и слегка сдвинут по отношению к производному 1 (1679 см⁻¹). После УФ облучения раствора гетероцикла 2 в ИК спектре появляется полоса v(C=O) Z-изомера при более низкой частоте 1653 см⁻¹, подобно тому, что наблюдалось при $E \rightarrow Z$ изомеризации соединения 4. В спектре твердого образца соединения 2, его ассоциаты дают полосу v(C=O) при 1666 и полосу v(NH_{nvrr}) при 3299 см⁻¹. Низкочастотный сдвиг относительно спектра в растворе отвечает образованию циклических димеров с бифуркационной Н-связью с внутримолекулярным компонентом NH_{pvrr}…O_{cvcl}. Подобная структура была доказана для соединения 3 в кристалле методом РСА и ИК спектроскопии [22].

Распределение зарядовой плотности и электронные дескрипторы соединений 1-12. Карты CDD на поверхности *E*- и *Z*-изомеров пиррольных производных 2-6 (схема 1) показаны на рис. 2, 3, а численные значения максимальных отрицательного (V_{\min}) и положительного (V_{\max}) потенциалов приведены в табл. 1. В Е-изомерах соединений 2-6 кислотным центром с максимальным значе-

и энергетическая щель ∆ для соединений 1–6								
Соединение	ΔЕ, ккал/моль	-V _{min} , ккал/моль	V _{max} , ккал/моль	<i>–Е</i> _{ВЗМО-1} , эВ	<i>–Е</i> _{НСМО-1} , эВ	Δ, эВ		
1		42.31 O _{C=O}	41.49 NH _{amid}	5.9054	1.5363	4.37		
2- Z	0	25.52 O _{C=O}	41.93 NH _{amid}	5.5138	2.2116	3.30		
2- <i>E</i>	5.34	40.51 O _{C=O}	51.12 NH _{pyrrol}	5.5990	2.0640	3.54		
3- Z	0	34.84 O _{C=O}	$24.46 = CH_{olefin}$	5.7750	2.4244	3.35		
3- <i>E</i>	5.61	44.92 O _{C=O}	52.06 NH	5.9049	2.2827	3.62		
4- <i>Z</i>	0	43.03 O _{amid}	27.35 =CH _{olefin}	5.8935	2.6124	3.28		
4- <i>E</i>	4.94	44.53 O _{amid}	55.24 NH	5.9971	2.4658	3.54		
		33.03 O _{C=O}						
5- <i>Z</i>	0	29.46 O _{OH}	27.28 =CH _{olefin}	5.8690	2.5409	3.33		
5- <i>E</i>	5.61	37.04 O _{OH}	54.67 NH _{pyrrol}	5.9928	2.3946	3.60		
6- <i>Z</i>	0	40.09 O^2	28.84 CH _{pyrrol}	6.2659	2.8124	3.45		
	0 ^a	39.42 ^a O ²	28.16 ^a CH _{pyrrol}	6.2658ª	2.7638 ^a	3.50 ^a		
		28.38 O ¹	25.40 NH					
		27.69 ^a O ¹	26.31ª NH					
6- <i>E</i>	7.90	39.61 O ¹	56.71 NH	6.2312	2.7124	3.52		
	7.26 ^a	38.86 ^a O ¹	56.36 ^a NH	6.2278 ^a	2.6651 ^a	3.56 ^a		
		36.06 O ²						
		$35.25^{a} \Omega^{2}$						

Таблица 1. Относительные энергии ΔE , электростатические потенциалы V_{\min} и V_{\max} , энергии граничных орбиталей

^а Оптимизация на уровне M06-2X/6-311++G(d,p).

Соединение	$E_{ m dim}$, ккал/моль	l _{HB} , Å	Δν(С=О), см ⁻¹	$-V_{\min}$, ккал/моль	$V_{ m max}$, ккал/моль
3- <i>E</i>	17.66	1.843	15 [26]	44.92 O _{C=O}	52.06 NH _{pyrrol}
2- <i>E</i>	16.99	1.856	11	40.51 O _{C=O}	51.12 NH _{pyrrol}
6- <i>E</i>	15.69	1.856	_б	38.86 O ¹ _{C=O}	56.36 NH_pyrrol
5- <i>E</i>	15.53	1.865	8 [24]	37.04 O _{C=O}	54.67 NH _{pyrrol}
4- <i>E</i>	14.17 [25]	1.871 [25]	3 [25]	33.03 O _{C=O}	55.24 NH _{pyrrol}

Таблица 2. Энергии димеризации E_{dim} , длины внутримолекулярных H-связей l_{HB} , значения Δv и потенциалы V_{min} и V_{max} для *E*-изомеров соединений **3–6**

^a $\Delta v(C=O) = v(C=O)_{\text{раствор}} - v(C=O)_{\text{тверд}}$.

⁶ В твердом образце и в растворе присутствует только **6-***Z* изомер [26].

нием V_{max} 51-57 ккал/моль является пиррольный NH атом водорода. Максимальный потенциал 56.71 ккал/моль в изомере 6-Е обусловлен наличием двух карбонильных групп в гетероцикле. Следующим является значение V_{max} 55.24 ккал/моль в изомере 4-Е с ацетамидным заместителем, который далее понижается до 52.06 ккал/моль для незамещенного фенильного кольца в изомере 3-Е. Наименьшее значение 51.12 ккал/моль рассчитано для изомера 2-Е с NH₂-группой в фенильном кольце. Потенциал V_{max} на NH-водороде этой NH₂-группы, который не вовлечен во внутримолекулярное водородное связывание с карбонильным кислородом, составляет 39.82 ккал/моль, тогда как NH····O=C водородный атом этой же NH2-группы имеет гораздо меньшее значение V_{max} 17.14 ккал/моль. Величины V_{max} у всех метиновых СН протонов в соединениях 2-6 (опущены в табл. 1, кроме олефиновых протонов СН в Z-изомере, в котором они больше соответствующих значений для NH-протонов) лежат в более низком диапазоне 12-20 ккал/ моль, аналогично таковому у соединения 1.

Значения V_{\min} у карбонильных кислородов в этих изомерах варьируются в диапазоне от -33 до -45 ккал/моль. У молекулы **2**-*E*, V_{\min} составляет -40.51 ккал/моль, что на 2 ккал/моль меньше, чем у молекулы **1** из-за сопряжения с пиррольной π -системой. Самый высокий потенциал V_{\min} -44.92 ккал/моль на карбонильном атоме кислорода найден для свободной группы С=О у изомера **3**-*E*, а самый низкий, -33.03 ккал/моль, у изомера **4**-*E*, в котором он внутримолекулярно связан с ацетамидной группой. Отметим, что ацетамидный кислород O_{ac} в изомере **4**-*E* имеет высокий потенциал V_{\min} -44.53 ккал/моль, очень близкий к таковому у С=О группы в изомере **3**-*E*. У изомера **6**-*E*, не имеющего заместителей в фенильном кольце, значение V_{min} для карбонильного и амидного атомов кислорода ниже, чем у енона 3-Е, а на атоме O^2 он даже ниже, чем в изомере 5-*E* с внутримолекулярной связью ОН…О. Наличие внутримолекулярной Н-связи NH--группой в Z-изомерах соединений 2-6 существенно понижает потенциал V_{min} на карбонильном кислороде и в значительной степени – потенциал V_{max} на пиррольном NH-протоне. Таким образом, изомер 2-Zимеет максимальный потенциал $V_{\rm max}$ 41.93 ккал/моль на свободных водородах NH2-группы, а не на пиррольном NH-водороде. В изомерах **3**-*Z*, **4**-*Z* и **5**-*Z* максимальный потенциал V_{max} 24.46, 27.35 и 27.28 ккал/моль локализован на олефиновом атоме водорода; величины $V_{\rm max}$ на пиррольных NH-водородах в этих молекулах не превышают 22 ккал/моль и лишь в изомере 6-Z потенциал V_{max} равен 28.84 ккал/моль на атоме 2-Н пиррольного цикла, а потенциал V_{max} 25.40 ккал/моль локализован на его NH-водороде.

Величины $V_{\rm min}$ на карбонильном кислороде, вовлеченном в связь NH····O, в Z_изомерах соединений 2–5 ниже, чем у E-изомеров, максимальный потенциал –34.84 ккал/моль получен для изомера 3-Z. В изомере 6-Z, значение –40.09 ккал/моль характеризует свободный атом кислорода O², что превышает значение –36.06 ккал/моль для этого атома в изомере 6-E. В изомерах 4-Z и 5-Z максимальные значения $V_{\rm min}$ найдены для ацетамидного и гидроксильного атомов кислорода соответственно. Величина $V_{\rm min}$ на карбонильном атоме кислорода в этих молекулах понижается до –18 и –21 ккал/моль, что близко к величине $V_{\rm min}$ на пиррольной π -системе.

Образование циклических димеров *E*-изомеров пиррольных производных **3–5** путем межмолекулярного связывания NH_{рупоl}····O_{C=O} было дока-



Рис. 4. Молекулярная структура НСМО и ВЗМО для изомеров **3**-*Z* и **3**-*E*. Для изомера 3-*Z* вместо ВЗМО-2 приведена ВЗМО-3, так как именно она локализована в основном на НЭП карбонильных атомов кислорода.

зано методом РСА и ИК спектроскопии [22-25]. Внутримолекулярная Н-связь между инданоновым карбонильным кислородом и 7-NH или 7-OH группой в Е-изомерах соединений 2, 4 или 5 становится компонентом бифуркационных водородных связей в их димерах. Увеличение энергии димеризации E_{dim} 2-6 коррелирует с понижением длины межмолекулярных H-связей NH…O; в табл. 2 эти данные сопоставлены с величинами V_{\min} и V_{max} кислотных и основных центров, образующих водородные связи. Как видно из табл. 2, наблюдается хорошая корреляция между стабильностью димеров и V_{min}, варьирующихся в пределах 11.9 ккал/моль. Однако такая корреляция отсутствует с потенциалом V_{max}, варьирующимся в пределах 5.6 ккал/моль. Наиболее стабильным является димер изомера 3-Е, имеющего максимальное значение V_{\min} на карбонильном кислороде, тогда как наименее стабильным является димер изомера 4-*E*, имеющего минимальную величину V_{\min} . Это согласуется с экспериментальными частотами v(C=O) в спектрах твердых образцов, состоящих из самоассоциатов, и в растворе CH₂Cl₂, содержащем мономерные молекулы. Подобно вычисленной разности частот Δv (C=O), максимальная экспериментальная разность Δv (C=O) = 15 см⁻¹ найдена для соединения **3**, а минимальная 3 см⁻¹ – для соединения **4** (табл. 2). Соответствие прочности димеров величинам V_{\min} и его отсутствие для значений V_{\max} четко указывает на определяющую роль нуклеофильности молекул при димеризации.

В качестве электронных дескрипторов, описывающих взаимодействие соединений 1-6 как с электрофилами, так и с нуклеофилами, мы ис-





НСМО-1 –2.71 эВ



ВЗМО-1 –6.27 эВ



ВЗМО-1 -6.23 эВ



Рис. 5. Молекулярная структура НСМО и ВЗМО изомеров 6-Z и 6-Е.

пользовали энергии ВЗМО/НСМО [55] и энергетическую щель $\Delta = E_{\rm B3MO} - E_{\rm HCMO}$, определяющие жесткость химической системы $\eta = 1/2\Delta$ и связанные с ее устойчивостью [56] (табл. 1). Чем больше щель, тем жестче молекула [57]. Энергетическая щель характеризует перенос заряда в сопряженных системах, увеличиваясь при сужении щели, и определяет их биологическую активность [58]. Величина щели (Δ) зависит от структуры соединений 2–5, позволяя оценивать степень переноса заряда для разных заместителей в фенильном кольце. Степень переноса заряда в Z-изомерах, имеющих меньшую щель Δ , больше чем у E-изомеров. Самая широкая щель и, следовательно, индекс жесткости η получены для молекулы 1. Энергии B3MO-1, определяющие ионизационный потенциал и нуклеофильность молекул, выше у Z-, чем у E-изомеров производных 2–5. Сходная форма B3MO-1



и HCMO-1 для соединений **2**, **4** и **5** показана на рис. 4 для двух изомеров молекулы **3**, не имеющих заместителей в бензольном кольце.

ВЗМО-1 в изомерах 3-Z и 3-E делокализованы по π -системе сопряжения, включающей фрагмент енона O=C-C=C и пиррольный цикл. В отличие от этого, HCMO-1 распределена по инданоновому циклу практически одинаково в обоих изомерах. Лежащие ниже ВЗМО-2 в изомере 3-E и ВЗМО-3 в изомере 3-Z (0.88 и 1.36 эВ относительно ВЗМО-1) локализованы в основном на НЭП карбонильных атомов кислорода. ВЗМО-1 и НСМО-1 в Z- и E-изомерах диенона 6 одинаково делокализованы по всей системе сопряжения, причем НСМО-1 несколько больше локализована на бензольном кольце (рис. 5). ВЗМО-2 лежит на 0.78 (6-Z) и 0.61 эВ (6-E) ниже, чем ВЗМО-1 и локализована на НЭП атомов кислорода. Значения $V_{\rm min}$ локализованы в Z-изомерах соединений 2–5 на НЭП карбонильно-

Таблица 3. Относительные энергии, потенциалы V_{\min} и V_{\max} , энергии граничных молекулярных орбиталей и энергетическая щель Δ для соединений 7–12

Соединение	ΔE , ккал/моль	$-V_{ m min}$, ккал/моль	$V_{ m max}$, ккал/моль	<i>—Е</i> _{ВЗМО-1} , ккал/моль	- <i>Е</i> _{НСМО-1} , ккал/моль	Δ, эВ
7a	0	40.96 N	25.27 CH _{Ph}	6.1738	2.6323	3.54
			22.63 NH			
76	2.95	41.96 O	57.12 NH	6.2787	2.3877	3.89
8 a	0	44.19 N	$27.30 = CH_{olefin}$	6.2105	2.6125	3.60
8б	3.19	47.30 O	61.72 NH	6.2177	2.0615	4.16
9a	0	42.32 N	$28.92 = CH_{olefin}$	6.5127	2.6922	3.82
9б	1.41	45.45 O	55.74 NH	6.5460	2.2103	4.34
10a	0	37.61 N	31.13 NH	6.6155	3.0542	3.56
		37.02 O ²				
106	13.03	60.79 N-O ¹	60.74 NH	6.5700	2.8503	3.72
11a	0	38.04 N	32.99 NH	6.6895	3.0305	3.66
		36.50 O ²				
116	13.00	61.16 N-O ¹	63.79 NH	6.5478	2.5224	4.03
12a	0	35.61 N	28.31 CH _{Ph}	6.9676	3.1389	3.83
		33.90 O ²				
126	4.31	33.80 O ¹	54.97 NH	6.9452	3.0603	3.88
		32.17 N				



Рис. 6. Карты МЕР для изомеров соединений 7–9 и значения V_{min} и V_{max} (ккал/моль).

го кислорода и заметно меньше, чем у E-изомеров, что не согласуется с более высокими энергиями их B3MO-1. В то же время нижележащие HCMO в E-изомерах определяют их бо́льшую электрофильность, в согласии с более высокими значениями $V_{\rm max}$. Исключением является изомер **6**-Z, имеющий наинизшую HCMO и низкий потенциал $V_{\rm max}$ на NH-группе.

Электрофильные и нуклеофильные свойства изомерных 2-пирролилзамещенных производных 2-6 (схема 1), 2- или 4-имидазолил- и 2-пиразолилпроизводных 7–12 (схемы 2, 3) тесно связаны с их кислотными и основными свойствами. NH кислотность диазолов (pK_a 14.2–14.5) выше, чем у пиррола (pK_a 17.5). Основность пиррола намного ниже, чем у диазолов, содержащих пиридиновый атом азота; pK_a сопряженных кислот имидазола, пиразола и пиридина составляет 7.0, 2.5 и 5.2 соответственно [28]. В более стабильных Z-изомерах **7а–9а**, как и в их конформерах и таутомерах **76–96** (схема 2), центром кислотности является NH-группа гетероцикла, а конкурирующими центрами осно́вности являются пиридиновый атом азота и карбонильный атом кислорода. Соответствующие карты MEP приведены на рис. 6, а величины V_{\min} и V_{\max} – в табл. 3.

Значение V_{max} на свободной NH-группе имидазольного цикла в 4-имидазолильном производном **86** (61.72) выше, чем у изомера **76** (57.12 ккал/моль), причем оба значения выше, чем у пиррольной NH-группы в *E*-изомерах пиррольных производных **2–5** в отличие от значений р K_{a} соответствующих гетероциклов. Значение V_{max} на пиразольной NH-группе в производном **96** ожидаемо ниже, чем в имидазольных циклах. В их *Z*-изомерах с внутримолекулярными водородными связями NH···O, значения V_{max} существенно ниже, так



что наибольшие величины V_{max} 25-28 ккал/моль найдены на фенильных и олефиновых метиновых атомах водорода СН. Атом кислорода свободной С=О группы в соединениях 76–96 и свободные пиридиновые атомы азота в Z-изомерах 7а-9а имеют близкие значения V_{min} в диапазоне от -41 до -47 ккал/моль. Наибольший (-47.30) и наименьший потенциалы (-41.96) найдены у 2- и 4-имидазолильных производных 76 и 86 соответственно. В 2-пиразолильном производном 96 V_{min} пиридинового азота -45.45 ккал/моль является промежуточным, как и значение V_{\min} свободного атома азота в Z-изомерах. Благодаря пространственной близости, пиридиновые атомы азота в имидазолильных и пиразолильных производных 76-96 образуют внутримолекулярные водородные связи с метиленовыми CH₂-группами пятичленного кольца. Несмотря на большие невалентные расстояния CH···N, значение V_{\min} на этом атоме намного ниже, чем в Z-изомерах, и снижается в ряду 76 (-29.72) > **86** (-28.03) > **96** (-20.20 ккал/моль), в соответствии с укорочением Н-связей: 2.811 > 2.805 > 2.773 Å. В Z-изомерах, имеющих свободный пиридиновый атом азота, порядок другой: 8а (-44.19) < 9а (-42.32) < 7a (-40.96 ккал/моль). Большой потенциал V_{\min} на карбонильном кислороде и V_{\max} на NH-протоне в производных 76-96 благоприятны для образования циклических димеров с межмолекулярными водородными связями NH…O, подобными таковым в димерах 2-Е-5-Е пиррольных производных. Тем не менее, как показывает ИК спектроскопия, соединения 7-9 в твердом состоянии существуют в виде ассоциатов с межмолекулярными водородными связями NH····N с участием пиридинового азота гетероцикла [28]. Низкий потенциал V_{min} на этом атоме азота в соединениях 76-96 позволяет предположить образование ассоциатов с участием менее стабильных конформеров **7в–9в** (схема 3): $V_{\rm min}$ O –42.90, N –41.54 (**7в**), O –41.59, N –39.51 (**8в**), O –39.66, N –34.73 ккал/моль (**9в**); $V_{\rm max}$ NH 59.35 (**7в**), NH 58.75 (**8в**), NH 51.28 ккал/моль (**9в**). Пиридиновый атом азота в последних свободен и имеет значение $V_{\rm min}$ в диапазоне от –35 до –42 ккал/моль, близком к диапазону для свободного атома кислорода от –40 до –43 ккал/моль.

Z-Изомеры 7а–9а имеют меньшие энергетические щели Δ и, следовательно, бо́льшую степень переноса заряда и реакционную способность (табл. 3). В отличие от Z-изомеров 2а–5а, это может быть обусловлено наличием свободного пиридинового атома азота в гетероцикле с большим потенциалом V_{\min} . Бо́льшая нуклеофильность соединений 7а–9а находится в согласии с бо́льшей энергией их ВЗМО-1. Более низкая энергия НСМО, а значит и бо́льшая электрофильность наблюдаются у изомера 76 и таутомеров 86 и 96, что согласуется с их высокими значениями V_{\max} . Вид ВЗМО и НСМО у 2-имидазолильных изомеров 7а и 76, а также их делокализация (рис. 7) такие же, как у Z- и E-изомеров пиррольного производного 3.

Электронное распределение в изомерах азольных производных 1,3-дионов 10–12 (схема 4) характеризуется некоторыми особыми свойствами (табл. 3, рис. 8). Их более стабильные Z-изомеры в твердом состоянии и в растворе содержат внутримолекулярные водородные связи NH···O¹, подобные таковым у Z-изомеров соединений 7–9. Оставшиеся центры основности представлены пиридиновым атомом азота гетероцикла и вторым карбонильным кислородом C=O², имеющим значение $V_{\rm min}$ от –34 до –38 ккал/моль. NH-Группа в изомерах 10а-Z и 11а-Z, несмотря на то, что она вовлечена в водородное связывание, имеет макси-



Рис. 7. Молекулярная структура НСМО и ВЗМО изомеров 7а и 76 (ВЗМО-3, см. примечание к рис. 4).).

мальные значения V_{max} 31–33 ккал/моль. Однако в пиразолильном производном **12а** значение V_{max} NH-группы уменьшается, так что максимальный потенциал V_{max} 28.3 ккал/моль наблюдается на CH⁵ атоме водорода фенильного кольца. В ротамере **106** и таутомерах **116**, **126** NH-протон имидазольного цикла имеет значение V_{max} 61– 64 ккал/моль, что больше, чем у соединений **76** и **86** (57 и 62 ккал/моль), а на пиразольной NH-группе, как и в соединении **96**, он равен 55 ккал/моль.

Максимально отрицательные значения V_{\min} у имидазольных производных **106** и **116** очень высоки и достигают –61 ккал/моль. Очевидно, это связано с их положением между свободными ато-

мами азота и кислорода. Вторые свободные атомы кислорода O^2 имеют намного более низкие значения V_{\min} –36.50 и –33.90 ккал/моль, т. е. близко к свободным атомам кислорода в Z-изомерах. Значения V_{\min} на свободных атомах кислорода и азота в пиразольном производном **126** мало отличаются друг от друга (–33.80 и –32.17 ккал/моль) и от Z-изомера (–33.90 и –35.61 ккал/моль).

Наибольшая степень переноса заряда и реакционная способность среди ротамеров и таутомеров 1,3-дионов **10–12**, согласно меньшей энергетической щели Δ , наблюдается у 2- и 4-имидазолильных производных **10а**-*Z* и **11а**-*Z* (табл. 3). Судя по энергиям ВЗМО, ротамер **106** и таутомер **116** име-

ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫЕ И ПРОТОНОДОНОРНЫЕ СВОЙСТВА



Рис. 8. Карты МЕР для изомеров соединений 10–12 и значения V_{\min} и V_{\max} (ккал/моль).

Схема 4.



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021



Рис. 9. Локализация ВЗМО и НСМО ротамеров 10а и 106.

ют максимальную нуклеофильность. Они также имеют самый большой потенциал $V_{\rm max}$ NH-групп и, судя по энергии HCMO, наиболее электрофильны. B3MO-1 и HCMO-1 в производных **10a** и **106**, как и в *Z,E*-изомерах соединения **6**, локализованы не только на индандионовом и азольном циклах, но и на фенильном кольце. B3MO-2 локализована на НЭП обоих карбонильных атомов кислорода в производных **10a** и **106**, с разницей энергий относительно B3MO-1 0.64 и 0.16 эВ соответственно (рис. 9).

Таким образом, энергии ВЗМО и НСМО диазолильных производных енонов и 1,3-дионов 7–12 находятся в хорошем согласии с максимальными величинами V_{max} и V_{min} , а следовательно, и с нуклеофильностью и электрофильностью ротамеров и таутомеров. В изомерах пиррольных производных 2–5 такие корреляции очень ограничены. Это может быть связано с их способностью образовывать самоассоциаты путем водородного связывания с большим вкладом электростатического взаимодействия.

В то же время, азолильные производные енонов и 1,3-дионов могут быть прекурсорами при образовании комплексов с металлами путем образования координационных связей с большим ковалентным вкладом. Так, например, теоретическими и электрохимическими методами был изучен ряд N-донорных гетероциклических лигандов, включая большую группу пиридиновых диенонов



[59, 60]. Была обнаружена корреляция между рассчитанными энергиями ВЗМО лигандов в газовой фазе и первым потенциалом электрохимического восстановления в растворе. Потенциальными предшественниками для получения комплексов являются пиридинсодержащие циклогексаноны, пентаноны и азолы, а также производные аминоенонов, как полидентатные лиганды, способные к образованию моно-, ди- или тридентатных структур с ионами металлов [15, 61–63]. Например, лиганды, полученные из 3,7-диазабицикло[3,3,1]нонан-9-она предварительно реорганизуются для комплексообразования и очень хорошо сочетаются с катионом двухвалентной меди [64].

ИК спектры комплексов диазолильных производных циклоалканонов 7, 9 и 12 с CuCl₂. Диазольные производные 7, 9 и 12, как лиганды (L), образуют порошкообразные комплексы с CuCl₂. Их состав CuCl₂·L₂ был определен методом сканирующей электронной микроскопии на примере комплекса CuCl₂ с соединением 12 (схема 5). Было найдено, что соотношение органических и неорганических элементов составляет C:Cl = 4.33 и 4.50, C:Cu = 5.26 и 5.37. Рассчитанные соотношения составляют C:Cl = 4.41 и C:Cu = 4.92 для CuCl₂·L₂, тогда как для CuCl₂·L они гораздо ниже (2.20 и 2.46). Использование отношений более корректно, чем абсолютного процентного содержания, поскольку метод не определяет содержание водорода.

ИК спектры комплексов анализировали в сравнении со спектрами лигандов в твердом состоянии. В спектрах соединений 7–12 в растворе CH_2Cl_2 , в котором они существуют в виде мономерных молекул, имеются две интенсивных полосы при 1730–1630 см⁻¹, согласно расчетам обусловленные колебаниями $v_{as}(C=O, C=C)$ и $v_s(C=O, C=C)$ [28]. Эти частоты практически не меняются при переходе к спектрам в твердом со-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

стоянии, когда соединения образуют самоассоциаты за счет межмолекулярных связей NH…N [28]. В спектрах медных комплексов с лигандами 7 и 9 максимумы этих полос практически не меняются в сравнении с лигандами в твердом состоянии, а в спектре комплекса CuCl₂·12₂ наблюдается даже коротковолновый сдвиг низкочастотной полосы на 12 см⁻¹. Это указывает на образование координационной связи между атомом меди и пиридиновым атомом азота гетероцикла в лиганде, подобно образованию межмолекулярной водородной связи NH…N в самоассоциатах лигандов. Отсутствие слвига ИК полос в спектрах комплексов с лиганлами 7 и 9 означает примерно одинаковую прочность координационной и водородной связей в комплексах и в свободных лигандах, соответственно, тогда как отмеченный выше высокочастотный сдвиг в спектре CuCl₂·12₂ обусловлен более прочной координационной связью N→Cu по сравнению с водородной связью NH···N в лиганде 12. Наличие нескольких полос v(NH) в диапазоне 3300–3100 см⁻¹ в спектрах комплексов меди с соединениями 7, 9 и 12 может быть связано с участием этих групп в образовании межмолекулярных бифуркационных связей различного типа.

По результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы. Для изомеров, таутомеров и конформеров пиррольных и диазольных производных циклоалканонов рассчитаны карты положительного и отрицательного молекулярного электростатического потенциала. В сочетании с электронными дескрипторами реакционной способности на основе энергий ВЗМО/ НСМО, они позволяют анализировать влияние заместителя и внутримолекулярного водородного связывания на осно́вные и кислотные центры в молекуле.

Максимальный потенциал V_{max} 56.71 ккал/моль в пиррольных производных 1,3-диона 6-*E* обусловлен наличием двух карбонильных групп в индандионовом цикле. Максимальный потенциал V_{min} –44.92 ккал/моль на карбонильном атоме кислорода рассчитан для изомера 3-*E* с незамещенным фенильным кольцом, тогда как наименьший потенциал –33.03 ккал/моль – для изомера 4-*E* с внутримолекулярной водородной связью С=О···HNAc. Хорошее соответствие между величинами V_{min} и энергиями димеризации и длинами межмолекулярных водородных связей, а также отсутствие такого соответствия для потенциала $V_{\rm max}$ свидетельствуют об определяющей роли нуклеофильности молекул при их димеризации. Димеры образуются за счет водородных связей NH…N с участием пиридиновых атомов азота менее стабильного конформера, который остается свободным и характеризуется значением $V_{\rm min}$ близким к таковому у свободного атома кислорода, варьирующимся от -40 до -43 ккал/моль.

Индексы, полученные из анализа энергетической щели ВЗМО/НСМО для азольных производных енонов и 1,3-дионов соответствуют максимальным отрицательному и положительному потенциалам и, следовательно, нуклеофильности и электрофильности таутомеров и ротамеров. В изомерах пиррольных производных 2-5 такое соответствие весьма ограничено, вероятно, из-за возможности образования самоассоциатов за счет водородных связей преимущественно электростатической природы. Диазольные производные енонов и 1,3-дионов могут служить лигандами при формировании металлокомплексов за счет образования координационных связей преимущественно ковалентной природы. Получены медные комплексы CuCl₂·L₂, в которых лиганд является имидазольным или пиразольным производным циклоалканонов. Сравнение их ИК спектров со спектрами свободных лигандов показало, что, наряду с координационными связями N-Cu, комплексы включают межмолекулярные водородные связи различной силы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С снимали на спектрометре Bruker DMX-500 с рабочей частотой 500.13 и 125.13 МГц соответственно. Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов растворителя и приведены относительно ТМС. УФ облучение раствора соединения **2** проводили в кварцевой кювете в растворе CD_2Cl_2 при длине волны 365 нм. ИК спектры твердых образцов и растворов в CH_2Cl_2 снимали на спектрометре Varian 3100 FT-IR в режиме ATR-FT-IR и FT-IR. Элементный анализ комплекса $CuCl_2 \cdot 12_2$ выполнен с использованием настольного сканирующего электронного микроскопа Hitachi TM–3000 (Япония). **7-Аминоиндан-1-он (1)** получен как описано ранее [65]. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м. д.: 208.0 (C=O), 156.2 (C⁷), 147.4 (C⁹), 136.3 (C⁵), 120.8 (C⁸), 113.9 (C⁴), 112.1 (C⁶), 36.4 (C²), 25.6 (C³).

(E)-2-[(1H-Пиррол-2-ил)метилиден]-7амино-2,3-дигидро-1*Н*-инден-1-он (2). К смеси 0.75 г (5.1 ммоль) соединения 1 и 0.5 г (5.3 ммоль) 2-пирролилкарбальдегида в 20 мл абс. этанола прибавляли 1 мл 4 М. водного раствора КОН. Смесь кипятили 3 ч и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали и промывали холодным этанолом. Выход 0.89 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 192–194°С. Спектр ЯМР ¹Н (CD₂Cl₂), δ, м. д.: 3.84 м (2H, CH₂), 5.73 уш. с (2H, NH₂), 6.44 м (1H, H³), 6.56 д. д. д (1H, H⁶, J 8.1, 0.7, 0.7 Гц), 6.72 м (1Н, Н⁴), 6.80 д. д. т (1Н, Н⁴, *J* 7.3, 0.9, 0.9 Гц), 7.07 м (1Н, Н⁵), 7.35 д. д (1Н, Н⁵, *J* 8.1, 7.3 Гц), 7.42 т (1Н, =СН, Ј 2.0 Гц), 8.80 уш. с (1Н, NH); неперекрывающиеся сигналы Z-изомера после облучения: 3.76 м (CH₂), 5.78 уш. с (NH₂), 6.33 м (1H, H^{3'}), 6.85 м (=CH), 13.30 уш. с (NH). Спектр ЯМР ¹³С, CDCl₃, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 194.4, 149.4, 147.7, 135.8, 130.3, 129.5, 122.5, 122.1, 121.1, 114.3, 113.4, 112.6, 111.7, 32.2. Найдено, %: С 75.08; Н 5.26; N 12.58. С₁₄Н₁₂N₂O. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.39; N 12.49.

Комплексы CuCl₂·L₂ (общая методика). 0.1 ммоль азола растворяли в 3 мл MeOH, затем добавляли 0.05 ммоль CuCl₂·2H₂O в 2 мл MeOH при перемешивании. Практически сразу происходит образование зеленого осадка. Смесь перемешивали 3–4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством MeOH и сушили при 15 мм рт. ст. Выход 23–25 мг (83–86%).

Квантовохимические расчеты выполнены с помощью программы Gaussian09 [66] с полной оптимизацией геометрии и расчетом частот для соединений 1–6 и их димеров методом B3LYP/6-311++G(d,p) и методом M06-2X/6-311++G(d,p) для соединений 7–12 [28]. Основные расчетные характеристики в обоих методах совпадают. Принадлежность стационарных точек к минимумам доказана положительными значениями гессиана. Относительные энергии (ΔE) рассчитаны по отношению к наиболее стабильным формам. Карты MEP рассчитаны по программе Gaussian'09 с контуром электронной плотности 0.001 ат. ед. на

уровне MP2/aug-cc-pVDZ и проанализированы по программе Multiwfn 3.3.5 [67]. Метод NBO использован для оценки энергий и формы орбиталей B3MO и HCMO [68, 69], рассчитанных на уровне B3LYP/6-311++G(d,p).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ознобихина Лариса Петровна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-0499-4842

Сигалов Марк Владимирович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-7609-9030

Серых Валерий Юрьевич, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-5297-9076

Шаинян Баграт Арменович, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-4296-7899

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Т.Н. Бородиной (Иркутский институт химии СО РАН) за элементный анализ комплекса CuCl₂·12₂.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН (грант № 19-03-00036).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Б.А. Шаинян является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Perjési P., Takacs-Novak K., Rozmer Z., Sohar P., Bozak R.E., Allen T.M. // Cent. Eur. J. Chem. 2012. Vol. 10. P. 1500. doi 10.2478/s11532-012-0088-0
- Yamagata N., Demizu Y., Sato Y., Doi M., Tanaka M., Nagasawa K., Okuda H., Kurihara M. Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. N 7. P. 798. doi 10.1016/j. tetlet.2010.12.030
- Dimmock J.R., Kandepu N.M., Nazarali A.J., Kowalchuk T.P., Motaganahalli N., Quail J.W., Mykytiuk P.A., Audette G.F., Prasad L., Perjesi P., Allen T.M., Santos C.L., Szydlowski J., De Clercq E., Balzarini J. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. P. 1358. doi 10.1021/jm9806695
- Perjési P., Linnanto J., Kolehmainen E., Osz E., Virtanen E. // J. Mol. Struct. 2005. Vol. 740. N 1. P. 81. doi 10.1016/j.molstruc.2004.10.013

- Wei A.C., Ali M.A., Yoon Y.K., Ismail R., Choon T.S., Kumar R.S., Arumugam N., Almansour A.I., Osman H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 15. P. 4930. doi 10.1016/j.bmcl.2012.06.047
- Вацадзе С.З., Громов С.П. // Макрогетероциклы. 2017. Т. 10. С. 432; Vatsadze S.Z., Gromova S.P. // Macroheterocycles. 2017. Vol. 10. P. 432. doi 10.6060/ mhc171142v
- Bansal R., Narang G., Zimmer C., Hartmann R.W. // Med. Chem. Res. 2011. Vol. 20. P. 661. doi 10.1007/ s00044-010-9368-4
- Pati H.N., Das U., De Clercq E., Balzarini J., Dimmock J.R. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2007. Vol. 22. P. 37. doi 10.1080/14756360600958057
- Dimmock J.R., Zello G.A., Oloo E.O., Quail J.W., Kraatz H.-B., Perjesi P., Aradi F., Takacs-Novak K., Allen T.M., Santos C.L., Balzarini J., De Clercq E., Stables J.P. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. P. 3103. doi 10.1021/jm010559p
- Sarjiman S.S., Reksohadiprojio M.S., Hakim L., van der Goot H., Timmerman H. // Eur. J. Med. Chem. 1997. Vol. 32. P. 625.
- 11. Kawamata J., Inoue K., Kasatani H., Terauchi H. // Japan J. Appl. Phys. 1992. Vol. 31. P. 254.
- Вацадзе С.З., Голиков А.Г., Кривенько А.П., Зык Н.В. // Усп. хим. 2008. Т. 77. С. 707; Vatsadze S.Z., Golikov A.G., Kriven'ko A.P., Zyk N.V. // Russ. Chem. Rev. 2008. Vol. 77. P. 661. doi 10.1070/ RC2008v077n08ABEH003771
- Kone M.G., Affi S.T., Ziao N., Bamba K., Assanvo E.F. // J. Chem. Pharm. Res. 2015. Vol. 7. N 12. P. 805.
- Zheng S.-L., Tong M.-L., Chen X.-M. // Coord. Chem. Rev. 2003. Vol. 246. P. 185. doi 10.1016/S0010-8545(03)00116-4
- Vatsadze S.Z., Kovalkina M.A., Sviridenkova N.V., Zyk N.V., Churakov A.V., Kuzmina L.G., Howard J.A.K. // Cryst. Eng. Commun. 2004. Vol. 6. P. 112. doi 10.1039/B402418D
- Aly A.A.M., Vatsadze S Z., Walfort B., Ruffer T., Lang H. // Russ. J. Inorg. Chem. 2017. Vol. 62. N 12. P. 1584. doi 10.1134/S0036023617120038
- Aly A.A.M., Vatsadze S.Z., Chernikov A.V., Walfort B., Ruffer T., Lang H. // Polyhedron 2007. Vol. 26. N 14. P. 3925. doi 10.1016/j.poly.2007.04.045
- Utochnikova V.V., Latipov E.V., Dalinger A.I., Nelyubina Y.V., Vashchenko A.A., Hoffmann M., Kalyakina S., Vatsadze S.Z., Schepers U., Bräse S., Kuzmina N.P. // J. Luminesc. 2018. Vol. 202. P. 38. doi 10.1016/j. jlumin.2018.05.022
- Ahmad K., Naseem H.A., Parveen S., Shah H.R., Shah S.S.A., Shaheen S., Ashfaq A. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1198. P. 126885. doi 10.1016/j. molstruc.2019.126885

- Green T.L.C., Nelson P.N., Lawrence M.A.W. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1195. P. 426. doi 10.1016/j. molstruc.2019.06.011
- Далингер А.И., Медведько А.В., Балалаева А.И., Вацадзе И.А., Далингер И.Л., Вацадзе С.З. // ХГС. 2020. Т. 56. № 2. С. 180; Dalinger A.I., Medved'ko A.V., Balalaeva A.I., Vatsadze I.A., Dalinger I.L., Vatsadze S.Z. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. N 2. P. 180. doi 10.1007/s10593-020-02643-2
- Sigalov M., Shainyan B., Chipanina N., Oznobikhina L., Strashnikova N., Sterkhova I. // J. Org. Chem. 2015. Vol. 80. P. 10521. doi 10.1021/acs.joc.5b01604
- Sigalov M.V., Shainyan B.A., Sterkhova I.V. // J. Org. Chem. 2017. Vol. 82. P. 9075. doi 10.1021/acs. joc.7b01589
- Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Sigalov M.V., Shainyan B.A. // J. Phys. Org. Chem. 2019. Vol. 32. P. e3924. doi 10.1002/poc.3924
- Sigalov M.V., Shainyan B.A., Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Kuzmin A.V. // Tetrahedron 2020. Vol. 76. P. 131202. doi 10.1016/j.tet.2020.131202
- Sigalov M., Shainyan B., Chipanina N., Ushakov I., Shulunova A. // J. Phys. Org. Chem. 2009. Vol. 22. P. 1178. doi 10.1002/poc.1573
- Sigalov M.V., Shainyan B.A., Chipanina N.N., Oznobikhina L.P. // J. Phys. Chem. (A). 2013. Vol. 117. P. 11346.
- Sigalov M.V., Shainyan B.A., Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Sterkhova I.V. // Tetrahedron. 2021. Vol. 77. P. 131755. doi 10.1016/j.tet.2020.131755
- 29. 29 Venil K., Lakshmi A., Balachandran V., Narayana B., Salian V.V. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1225. P. 129070. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129070
- Mehmood A., Fahim A., Ahmed M., Noureen S. // J. Mol. Struct. 2020. Vol. 1217. P. 128483. doi 10.1016/j. molstruc.2020.128483
- Hou M., Zhu Y., Li Q., Scheiner S. // ChemPhysChem. 2020. Vol. 21. P. 212. doi 10.1002/cphc.201901076
- Sánchez-Sanz G., Trujillo C., Alkorta I., Elguero J. // ChemPhysChem. 2019. Vol. 20. P. 1572. doi 10.1002/ cphc.201900354
- Kalaiarasi C., Sangeetha P., Pavan M.S., Kumaradhas P. // J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1170. P. 105. doi 10.1016/j.molstruc.2018.05.030
- 34. *Politzer P., Murray J.S., Concha M.C.* // Int. J. Quantum Chem. 2002. Vol. 88. P. 19. doi 10.1002/qua.10109
- Hussein W., Walker C.G., Peralta-Inga Z., Murray J.S. // Int. J. Quantum Chem. 2001. Vol. 82. P. 160. doi 10.1002/qua.1031
- Murray J.S., Abu-Awwad F., Politzer P. // J. Mol. Struct. (Theochem). 2000. Vol. 501. P. 241. doi 10.1016/S0166-1280(99)00435-2

- Ehresmann B., Martin B., Horn A.H.C., Clark T. // J. Mol. Model. 2003. Vol. 9. P. 342. doi 10.1007/s00894-003-0153-x
- Galabov B., Bobadova-Parvanova P., Ilieva S., Dimitrova V. // J. Mol. Struct. (Theochem). 2003. Vol. 630. P. 101. doi 10.1016/S0166-1280(03)00149-0
- Kecel-Gunduz S., Bicak B., Celik S., Akyuz S., Ozel A.E. // J. Mol. Struct. 2017. Vol. 1137. P. 756. doi 10.1016/j. molstruc.2017.02.075
- Jangir A.K., Mandviwala H., Patel P., Sharma S., Kuperkar K. // J. Mol. Liquid. 2020. Vol. 317. P. 113923. doi 10.1016/j.molliq.2020.113923
- Politzer P., Laurence P.R., Jayasuriya K. // Environ. Health Persp. 1985. Vol. 61. P. 191. doi 10.1289/ ehp.8561191
- Caballero-García G., Mondragón-Solórzano G., Torres-Cadena R., Díaz-García M., Sandoval-Lira J., Barroso-Flores J. // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 79. doi 10.3390/ molecules24010079
- Bauza A., Mooibroek T.J., Frontera A. // Angew. Chem. Int. Ed. 2013. Vol. 52. P. 12317. doi 10.1002/ anie.201306501
- Bauza A., Seth S.K., Frontera A. // Coord. Chem. Rev. 2019. Vol. 384. P. 107. doi 10.1016/j.ccr.2019.01.003
- Grabowski S.J. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2014.
 Vol. 16. P. 1824. doi 10.1039/c3cp53369g
- Zierkiewicz W., Michalczyk M. // Theor. Chem. Acc. 2017. Vol. 136. P. 125. doi 10.1007/s00214-017-2145-4
- Vektariene A., Vektaris G., Svoboda J. // Arkivoc. 2009. P. 311.
- Kaya A.A., Demircioğlu Z., Kaya E.Ç., Büyükgüngör O. // Heterocycl. Commun. 2014. Vol. 20. P. 51.
- Boukabcha N., Djafri A., Megrouss Y., Tamer Ö., Avci D., Tuna M., Dege N., Chouaih A., Atalay Y., Hamzaoui F. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1194. P. 112. doi 10.1016/j.molstruc.2019.05.074
- Sathiya S., Senthilkumar M., Umarani P. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1224. P. 129017. doi 10.1016/j. molstruc.2020.129017
- Sivakumar C., Balachandran V., Narayana B., Salian V. V, Revathi B., Shanmugapriya N., Vanasundari K. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1224. P. 129010. doi 10.1016/j. molstruc.2020.129010
- Siddiqui N., Javed S. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1224. P.129021. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129021
- Custodio J.M.F., Gotardo F., Vaz W.F., D'Oliveira G.D.C., Cocca L.H.Z., Fonseca R.D., Perez C.N., Boni L., Napolitano H.B. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1198. P. 126896. doi 10.1016/j.molstruc.2019.126896
- Kirishnamaline G., Magdaline J.D., Chithambarathanu T., Aruldhas D., Anuf A.R. // J. Mol. Struct. 2021.Vol. 1225. P. 129118. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129118

- Rauk A. Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry. New York; Chichester: John Wiley & Sons, Inc., 2013.
- 56. Pearson R.G. // J. Chem.Sci. 2005. Vol.117. P. 369.
- Pearson R.G. // J. Am. Chem. Soc. 1985. Vol. 107. P. 6801. doi 10.1021/ja00310a009
- Singh P., Islam S.S., Ahmad H., Prabaharan A. // J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1154. P. 39. doi 10.1016/j. molstruc.2017.10.012
- 59. Al-Anber M., Vatsadze S., Holze R., Lang H., Thiel W.R. // Dalton Trans. 2005. P. 3632. doi 10.1039/B508314A
- Vatsadze S., Al-Anber M., Thiel W.R., Lang H., Holze R. // J. Solid State Electrochem. 2005. Vol. 9. N 11. P. 764. doi 10.1007/s10008-005-0676-4
- Nuriev V.N., Zyk N.V., Vatsadze S.Z. // Arkivoc. 2005.
 Vol. 4. P. 208. doi 10.3998/ark.5550190.0006.417
- Kudryavtsev K.V., Shulga D.A., Chupakhin V.I., Sinauridze E.I., Ataullakhanov F.I., Vatsadze S.Z. // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. P. 7854. doi 10.1016/j. tet.2014.09.009
- Rocha M., Gil D.M., Ech>Berría G.A., Piro O.E., Jios J.J., Ulic S.E. // J. Fluor. Chem. 2018. Vol. 208. P. 36. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.01.001
- Вацадзе С.З., Тюрин В.С., Зык Н. В., Чураков А.В., Кузьмина Л.Г., Автомонов Е.В., Рахимов Р.Д., Бутин К.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. Т. 54. № 8. С. 1773; Vatsadze S.Z., Tyurin V.S., Zyk N.V., Churakov A.V., Kuz'mina L.G., Avtomonov E.V., Rakhimov R.D., Butin K.P. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. P. 1825 doi 10.1007/s11172-006-0044-2

- Mukhina O.A., Bhuvan Kumar N.N., Arisco T.M., Valiulin R.A., Metzel G.A., Kutateladze A.G. // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. Vol. 50. P. 9423. doi 10.1002/ anie.201103597
- 66. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmavlov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobavashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Ivengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N.J., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- Lu T., Chen F.J. // J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885
- Weinhold F., Landis C.R. Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
- Glendening E.D., Reed A.E., Carpenter J.E., Weinhold, F. NBO Version 3.1. Pittsburg, PA, CT: Gaussian, Inc. 2003.

Electronodonor and Protonodonor Properties of Pyrrolyl- and Diazolyl-Substituted Cycloalkanones

N. N. Chipanina^a, L. P. Oznobikhina^a, M. V. Sigalov^b, V. Yu. Serykh^a, and B. A. Shainyan^{a,*}

^a Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia ^b Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, 84105 Israel *e-mail: bagrat@irioch.irk.ru

Received April 20, 2021; revised April 20, 2021; accepted May 6, 2021

To assess the donor-acceptor properties of the basic and acid sites in pyrrolyl and diazolyl derivatives of cycloalkanones, the energies and shapes of the boundary molecular orbitals of their tautomers and conformers were calculated and maps of the charge density distribution were constructed. The competition of these sites in the formation of hydrogen and coordination bonds and the possibility of participation of the studied products as ligands in metal complexes were shown. Complexes of diazolyl derivatives with CuCl₂ were obtained. Synthesis of 7-amino-2-(pyrrolidin-2-ylmethylene)indan-1-one was performed. Its structure and tendency to UV-initiated $E \rightarrow Z$ isomerization were studied by NMR and IR spectroscopy.

Keywords: cycloalkanones pyrrolyl (diazolyl) derivatives, NMR and IR spectroscopy, theoretical calculations, charge density distribution, copper(II) complexes

УДК 547.541.52+547.412.12

N,N-(2,3-ДИМЕТИЛБУТ-2-ЕН-1,4-ДИИЛ)-ДИБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИД И N,N'-[(2*E*)-2,3-ДИМЕТИЛБУТ-2-ЕН-1,4-ДИИЛ]-БИС(ТРИФТОРАЦЕТАМИД): ОСОБЕННОСТИ ВОДОРОДНОГО СВЯЗЫВАНИЯ В КРИСТАЛЛЕ И РАСТВОРАХ

© 2021 г. И. В. Стерхова*, В. В. Астахова, И. М. Лазарев

Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия *e-mail: irina_sterkhova@irioch.irk.ru

> Поступило в Редакцию 25 марта 2021 г. После доработки 25 марта 2021 г. Принято к печати 15 апреля 2021 г.

Типы межмолекулярных самоассоциатов, образуемых в растворах N,N-(2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил)дибензолсульфонамида и N,N'-[(2E)-2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил]бис(трифторацетамида) в CCl₄ посредством водородного связывания, изучены методами ИК спектроскопии и квантовой химии [B3LYP/6-311G(d,p)]. Полученные данные сопоставлены с данными рентгеноструктурного анализа. Производное бензолсульфонамида образует прочные водородосвязанные тетрамеры, которые существуют не только в кристалле, но и в растворе, в то время как самоассоциаты производного трифторацетамида связаны более слабыми H-связями, которые легко разрываются в растворе при разбавлении.

Ключевые слова: N,N-(2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил)дибензолсульфонамид, N,N'-[(2*E*)-2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил]бис(трифторацетамид), водородная связь, рентгеноструктурный анализ, самоассоциация, ИК спектроскопия, квантово-химические расчеты

DOI: 10.31857/S0044460X21060068

Изучение биологических систем, в которых водородное связывание является важнейшим межмолекулярным взаимодействием, определяющим как строение белков и полипептидов, так и проникновение молекул через клеточную мембрану, привлекает особый интерес исследователей [1, 2]. Водородное связывание часто играет структурообразующую роль и, как следствие, влияет на свойства и реакционную способность [3–5]. Показано, что использование методов квантовой химии очень полезно для изучения особенностей межмолекулярного взаимодействия на уровне отдельных структурных фрагментов макромолекул [6, 7]. Расчетные данные представляют значительный интерес с точки зрения предварительной оценки совместимости отдельных компонентов, например, при создании новых композиционных материалов на их основе. Синтез и изучение строения и свойств амидов и сульфонамидов является важной фундаментальной задачей, поскольку эти соединения проявляют биологическую активность и являются составной частью многих лекарственных форм, в том числе антибиотиков нового типа [8–11].

Данная работа является продолжением исследований молекулярной и надмолекулярной структуры новых карбоксамидов и сульфонамидов, в



Рис. 1. Общий вид молекул амидов 1 и 2 в представлении тепловыми эллипсоидами (вероятность 50%).

том числе фторзамещенных и силилированных, методами рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии и квантовой химии [12–18]. В рамках данной работы мы изучили и сравнили поведение в кристалле и растворе полученных нами ранее N,N-(2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил)дибензолсульфонамида 1 и N,N'-[(2*E*)-2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил]бис(трифторацетамида) 2.

Амиды 1 и 2 получены по реакции 1,4-бисамидирования 2,3-диметилбута-1,3-диена бензолсульфонамидом и трифторацетамидом соответственно (схема 1). Детали синтеза и рентгеноструктурного анализа данных соединений приведены в наших предыдущих работах [19, 20]. Молекулярные структуры амидов 1 и 2 приведены на рис. 1, основные длины связей и углы представлены в табл. 1.

Хотя молекулярное строение этих схожих по строению симметричных амидов было доказано методом PCA, однако их кристаллическая структура не обсуждалась и процессы их самоассоциации в растворах не изучались. Наличие двух амидных фрагментов и двойной связи C=C делает эти соединения интересными объектами исследования стереоэлектронного строения, кислотно-основных свойств и процессов самоассоциации в растворе.

По данным РСА, в независимой части ячейки амидов 1 и 2 находится половина молекулы. Диеновый фрагмент амидов 1 и 2 плоский, как и у их структурного аналога – N,N'-(2,3-диметилбут-2ен-1,4-диил)бис[2-(гидроксиметил)бензолсульфонамида] [21]. Геометрия бензолсульфонамидного и трифторацетамидного фрагментов молекул соединений 1 и 2 близка к таковой у молекул бензолсульфонамида [22] и трифторацетамида [23].

В кристалле молекулы амида 1 формируют водородосвязанные сети, расположенные перпендикулярно оси *a*, элементарным звеном такой сети является тетрамер, образуемый четырьмя молекулами амида 1 (рис. 2а). Все H-связи NH····O=S этого тетрамера одинаковы и имеют длину 2.331 Å. В отличие от этого, молекулы амида 2 образуют водородосвязанные цепочки, элементарным звеном которых является симметричный циклический димер (рис. 2б), длины H-связей NH···O=C в котором равны 2.068 Å.



 $X = PhSO_2$ (1), $CF_3C(O)$ (2).

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

Амид	Связь	d, Å	Валентный угол	ф, град	Торсионный угол	θ, град
1	S ¹ -O ¹	1.443(1)	$O^1S^1N^1$	105.9(1)	$O^2S^1N^1C^5$	43.8(1)
	S^1-O^2	1.438(1)	$O^2S^1O^1$	119.4(1)	$O^1S^1N^1C^5$	172.6(1)
	S^1-N^1	1.616(1)	$O^2S^1N^1$	107.6(1)	$C^4S^1N^1C^5$	-73.1(1)
	S^1-C^4	1.768(1)	$O^2S^1C^4$	107.7(1)	$C^8C^1C^2C^3$	0.2(2)
	$N^{1}-C^{5}$	1.482(2)	$O^1S^1C^4$	106.3(1)	$C^1C^2C^3C^4$	1.4(2)
	$C^{1}-C^{2}$	1.388(2)	$N^1S^1C^4$	109.8(1)	$C^2C^3C^4C^7$	-1.9(2)
	$C^{1}-C^{8}$	1.394(2)	$C^5N^1S^1$	119.8(1)	$C^2C^3C^4S^1$	174.9(1)
	C^2-C^3	1.395(2)	$C^2C^1C^8$	120.3(1)	$O^2S^1C^4C^3$	1.7(1)
	C^3-C^4	1.388(2)	$C^1C^2C^3$	120.3(1)	$O^1S^1C^4C^3$	-127.3(1)
	$C^4 - C^7$	1.396(2)	$C^4C^3C^2$	118.9(1)	$N^{1}S^{1}C^{4}C^{3}$	118.5(1)
	$C^{5}-C^{6}$	1.515(2)	$C^{3}C^{4}C^{7}$	121.4(1)	$O^2S^1C^4C^7$	178.6(1)
	C ⁶ –C ⁶	1.343(2)	$C^3C^4S^1$	119.7(1)	$O^1S^1C^4C^7$	49.6(1)
	C ⁶ –C ⁹	1.508(2)	$C^7 C^4 S^1$	118.8(1)	$N^1S^1C^4C^7$	-64.6(1)
	$C^{7}-C^{8}$	1.3890(17)	$N^1 C^5 C^6$	114.3(1)	$N^1C^5C^6C^6$	-119.2(2)
2	F^1-C^1	1.336(1)	$C^2N^1C^3$	121.5(1)	$C^3N^1C^2O^1$	4.5(2)
	F^3-C^1	1.322(1)	$F^3C^1F^1$	107.2(1)	$F^3C^1C^2O^1$	37.5(1)
	$N^{1}-C^{2}$	1.324(1)	$F^3C^1C^2$	111.7(1)	$F^1C^1C^2O^1$	-80.9(1)
	F^2-C^1	1.331(1)	$F^1C^1C^2$	109.3(1)	$F^2C^1C^2N^1$	-22.8(1)
	O^1-C^2	1.227(1)	$O^1 C^2 C^1$	118.6(1)	$C^2N^1C^3C^4$	80.3(1)
	N^1-C^3	1.468(1)	$N^1C^3C^4$	112.2(1)	$N^1C^3C^4C^5$	49.5(1)
	C^3-C^4	1.516(1)	$C^4C^4C^5$	125.0(1)	$C^{3}N^{1}C^{2}C^{1}$	-172.3(1)
	C^1-C^2	1.538(2)	$C^5C^4C^3$	112.8(1)	$F^2C^1C^2O^1$	160.1(1)
	C^4-C^5	1.511(1)	$C^4C^4C^3$	122.2(1)	$F^3C^1C^2N^1$	-145.5(1)
	C ⁴ -C ⁴	1.343(2)	$O^1 C^2 N^1$	126.6(1)	$F^1C^1C^2N^1$	96.1(1)

Таблица 1. Некоторые геометрические характеристики амидов 1 и 2

В ИК спектре соединения 1 в КВг в области NH-колебаний наблюдается одна полоса поглощения при 3302 см⁻¹, которая соответствует валентным колебаниям NH-группы, связанной в межмолекулярный самоассоциат посредством водородной связи N–H····O=S. В ИК спектре соединения **2** полоса поглощения NH-группы наблюдается при 3320 см⁻¹. В разбавленных растворах CCl₄



Рис. 2. Тетрамер амида 1 (а) и димер амида 2 в кристалле (б).

N,N-(2,3-ДИМЕТИЛБУТ-2-ЕН-1,4-ДИИЛ)ДИБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИД

Амид	ν(NH) _{эксп} , см ⁻¹		Au(NIH) au ⁻¹	u(NUL)	Arr(NIII) ar -1
	KBr	CCl ₄	$\Delta V(IN\Pi)_{3KC\Pi}, CM^{-1}$	V(INП) _{выч} , См	$\Delta V(INTI), CM$
1	3305	3302	_	3527, 3465	62
2	3320	3343, 3330	113	3626, 3553	73

Таблица 2. Экспериментальные и расчетные частоты валентных колебаний NH-групп амидов 1 и 2

соединение 1 полностью ассоциировано, полосы поглощения свободных NH-групп не наблюдаются даже в очень разбавленных растворах. В отличие от этого, в спектре амида 2 в CCl₄ наблюдается слабая полоса поглощения свободных NH-групп при 3443 см⁻¹, при увеличении концентрации вещества в растворе появляется полоса поглощения ассоциатов при 3330 см⁻¹, так что спектральный сдвиг Δv (NH) составляет ~110 см⁻¹. По-видимому, отсутствие мономерной полосы в спектре раствора амида 1 обусловлено его большей NH кислот-

ностью (р K_a бензолсульфонамида 16.1 [24], р K_a трифторацетамида 17.2 [25]), способствующей образованию ассоциатов даже в разбавленных растворах.

С целью оценки энергии образования самоассоциатов соединений **1** и **2** были проведены квантово-химические расчеты их мономерных молекул и самоассоциатов (табл. 2). В качестве расчетного метода использовали метод функционала матрицы электронной плотности (базис B3LYP/6-311G**), показавший хорошее соответствие с эксперимен-



Рис. 3. Изменение геометрии молекулы амида 1 при оптимизации (а), тетрамер амида 1 (б) и димер амида 2 (в).

Молекула	-Е, ат. ед.	$-\Delta E$, ккал/моль	μ, Д	d, Å ^a
1	1906.1432774	0	1.123	
Димер 1 (NH…O=S)	3812.3024752	9.99 (4.99)	1.790	2.078, 2.109
Тетрамер 1	7624.6336273	37.97 (9.49)	0	1.935, 1.993
2	1247.6959016	0	0.007	
Димер 2 (NH···O=C)	2495.4075416	9.88 (4.94)	0.001	2.213

Таблица 3. Расчетные характеристики мономеров амидов 1 и 2, их димеров и тетрамера амида 1 (B3LYP/6-311G**)

^а Длины межмолекулярных водородных связей.

тальными данными для широкого ряда амидных структур при изучении их кислотно-основных свойств и водородных связей [26].

При оптимизации изолированной молекулы 1 ее геометрия становится подобной таковой у амида 2, в отличие от S-образной конформации в кристалле (ср. рис. 3а и 1). Мы рассчитали тетрамер соединения 1, взяв в качестве мономерного звена структуру на рис. 2а. Для сравнения, был также рассчитан димер соединения 1, полученный аналогичным образом. Структура этого димера схожа со строением димера амида 2 в кристалле (рис. 26).

Расчет выявил существенные различия между структурой и энергией тетрамера в кристалле и в газовой фазе. В качестве стартовой была использована геометрия тетрамера, полученная методом РСА. В ходе оптимизации геометрии, объем ассоциата, который можно оценить, как объем параллелепипеда, в который данная структура вписывается, увеличивается в 2-3 раза, т. е. структура тетрамера в газовой фазе более рыхлая, чем в кристалле. Очевидно, это связано с эффектами кристаллической упаковки, когда взаимодействие с окружением уплотняет тетрамер. При этом сохраняется симметричная циклическая структура ассоциата – как в кристалле, так и в газовой фазе, дипольный момент равен нулю. Сохраняются четыре межмолекулярные водородные связи N-H···O=S между мономерными звеньями, однако, если в кристалле все они имеют одинаковую длину 2.331 Å и являются весьма слабыми, то в газовой фазе (после оптимизации) они становятся попарно равными для противолежащих межмолекулярных водородных связей и существенно укорачиваются (до 1.935 и 1.993 Å), указывая на сильно связанную структуру Н-комплекса. На первый взгляд, это находится в некотором противоречии с более рыхлой структурой тетрамера в газовой фазе, однако наблюдаемое разрыхление обусловлено «расправлением» объемных арилсульфонамидных остатков, и этот эффект перевешивает небольшое сжатие за счет укорочения H-связей.

Энергия ассоциата в ходе оптимизации понижается настолько, что это невозможно объяснить упрочнением четырех межмолекулярных водородных связей при их укорочении, и, очевидно, обусловлено снятием отталкивательных взаимодействий между фрагментами мономеров, сближенных в кристалле.

Для расчета энергии взаимодействия E_{B3} в водородосвязанном комплексе используют следующую формулу [27]:

$$E_{\rm B3} = E_{\rm AB} - (E_{\rm A} + E_{\rm B}),$$

где E_{AB} – энергия комплекса, E_A и E_B – энергии мономеров A и B.

Для Н-комплекса, состоящего из четырех мономерных молекул, величина $E_{\rm B3}$ определяется как разница ($E_{\rm тетрамер} - 4E_{\rm мономер}$). В соответствии с этим, выигрыш в энергии при образовании тетрамера амида 1 составил ~9.5 ккал/моль в расчете на одну водородную связь (табл. 3), что практически вдвое больше, чем при образовании его димера (~5 ккал/моль).

По данным квантово-химических расчетов (B3LYP/6-311G**), энергетический выигрыш при образовании димера амида 2 составляет 9.88 ккал/моль, что в пересчете на одну H-связь равно 4.94 ккал/моль. Значение вычисленной длины связи в димере амида 2 коррелирует с экспериментальным (PCA). Дипольные моменты в мономере и димере амида 2 по данным расчета практически равны нулю (0.007 и 0.001 Д соответственно).

Таким образом, по данным ИК спектроскопии и квантовой химии, поведение N,N-(2,3-
диметилбут-2-ен-1,4-диил)дибензолсульфон-И N,N'-[(2*E*)-2,3-диметилбут-2-ен-1,4амила диил]бис(трифторацетамида) в кристалле и растворе CCl₄ существенно отличается. Так, самоассоциат амида N.N-(2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил)дибензолсульфонамида не диссоциирует даже в разбавленных растворах, сохраняя структуру тетрамера, наблюдаемую в кристалле. Энергия Н-связей в тетрамере по данным квантово-химических расчетов составляет ~ 10 ккал/моль. В отличие от этого, N,N'-[(2*E*)-2,3-диметилбут-2-ен-1,4-диил]бис(трифторацетамид) в разбавленных растворах существует как мономер, а энергия Н-связей в его димере составляет ~ 5 ккал/моль.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры твердых образцов в КВг и растворов в CCl₄ различной концентрации (0.01– 0.1 моль/л) получены на спектрофотометре FTIR Varian 3100. Квантово-химические расчеты выполнены с использованием комплекса программ GAUSSIAN-09 [28] с полной оптимизацией геометрии.

Рентгеноструктурное исследование амидов 1 и 2 проводили на дифрактометре Bruker D8 Venture (детектор Photon 100, MoK_{α} -излучение, λ 0.71073 Å) с использованием сканирования по углам φ и ω. Монокристаллы амида 1 были получены кристаллизацией из изопропанола, амида 2 – из хлороформа. Структуры определены и уточнены прямым методом по программе SHELX [29]. Данные скорректированы с учетом эффектов поглощения излучения методом мультисканирования (SADABS). Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении с помощью программы SHELX [29]. Полная информация об исследованных структурах депонирована в Кембриджскую структурную базу данных [СССС 995795 (1), 1483559 (2)].

Кристаллографические данные для соединения 1: бесцветные призмы $0.20 \times 0.20 \times 0.30$ мм, T 100 К, θ 2.78–30.36°, орторомбическая сингония, пространственная группа Р*bcn*, *а* 16.6308(9), *b* 7.6486(4), *c* 5.1157(18) Å, *V* 1862.31(17) Å³, *Z* 4, μ 0.312 мм⁻¹, $d_{выч}$ 1.407 г/см³. Получено 9086 отражений, из них 2741 независимых, R_1 0.0330, *S* 1.051.

Кристаллографические данные для соединения 2: белые иглы, 0.06× 0.10×0.50 мм, *T* 100 K, θ 2.86–

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

30.06°, триклинная сингония, пространственная группа *P*-1, *a* 5.0888(4), *b* 7.6270(6), *c* 9.1110(7) Å, а 112.328(3), β 95.026(3), γ 103.060(3)°, *V* 312.69(4) Å³, *Z* 2, μ 0.171 мм⁻¹, *d*_{выч} 1.626 г/см³. Получено 14733 отражений, из них 1835 независимых, *R*₁ 0.0367, *S* 1.070.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Стерхова Ирина Владимировна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9660-915X

Астахова Вера Владимировна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9716-6004

Лазарев Игорь Михайлович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8946-6792

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kawashima K., Saito K., Ishikita H. // Biochemistry. 2018. Vol. 57. P. 4997. doi 10.1021/acs. biochem.8b00574
- Chanawanno K., Blesener T.S., Schrage B.R., Nemykin V.N., Herrick R.S., Ziegler C.J. // J. Organomet. Chem. 2018. Vol. 870. P. 121. doi 10.1016/j. jorganchem.2018.06.018
- Altaf A.A., Hamayun M., Lal B., Nawaz Tahir M., Holder A.A., Badshah A., Crans D.C. // Dalton Trans. 2018. Vol. 47. P. 11769. doi 10.1039/C8DT01726C
- Zhang W., Gu K., Hou P., Lyu X., Pan H., Shen Z., Fan X. H. // Soft Matter. 2018. Vol. 14. P. 6774. doi 10.1039/ C8SM01037D
- Rivera A., Rojas J.J., Rios-Motta J., Bolte M. // Acta Crystallogr. (E). 2017. Vol. 73. P. 1692. doi 10.1107/ S2056989017014943
- Zhou Y., Wang Z., Gong S., Yu Z., Xu X. // J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1173. P. 321. doi 10.1016/j. molstruc.2018.07.012
- Tokar A.V., Chigvintseva O.P. // Bull. Dnipropetrovsk Univ. Ser. Chem. 2017. Vol. 25. P. 9. doi 10.15421/081702
- Gabr M.T., Abdel-Raziq M.S. // Bioorg. Chem. 2018. Vol. 80. P. 245. doi 10.1016/j.bioorg.2018.06.031
- Adsmond D.A., Grant D.J.W. // J. Pharm. Sci. 2001. Vol. 90. P. 112. doi 10.1002/jps.1157

СТЕРХОВА и др.

- Genest D., Rochais C., Lecoutey C., Sopkovade Oliveira Santos J., Ballandonne C., Butt-Gueulle S., Legay R., Since M., Dallemagne P. // Med. Chem. Comm. 2013. Vol. 4. P. 925. doi 10.1039/c3md00041a
- Преображенская М.Н., Шаожао В., Лажко Э.И., Королев А.М., Поваров Л.С. // Биоорг. хим. 1995. Т. 21. № 10. С. 890.
- Стерхова И.В., Москалик М.Ю., Шаинян Б.А. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. С. 1617; Sterkhova I.V., Moskalik M.Yu., Shainyan B.A. // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 11. P. 1594. doi 10.1134/S1070428013110055
- Стерхова И.В., Москалик М.Ю., Шаинян Б.А. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. С. 349; Sterkhova I.V., Moskalik M.Yu., Shainyan B.A. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 3. P. 337. doi 10.1134/S1070428014030051
- Sterkhova I.V., Nikonov A.Yu., Lazarev I.M., Smirnov V.I., Lazareva N.F. // J. Mol. Struct. 2015. Vol. 1098. P. 408. doi 10.1016/j.molstruc.2015.06.018
- Стерхова И.В., Никонов А.Ю., Лазарев И.М., Москалик М.Ю., Лазарева Н.Ф. // ЖОХ. 2015. Т. 85.
 № 7. С. 1138; Sterkhova I.V., Nikonov A.Yu., Lazarev I.M., Moskalik M.Yu., Lazareva N.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 7. P. 1661. doi 10.1134/ S1070363215070154
- Sterkhova I.V., Shainyan B.A. // J. Phys. Org. Chem. 2015. Vol. 28. P. 485. doi 10.1002/poc.3441
- Sterkhova I.V., Astakhova V.V, Shainyan B.A. // J. Mol. Struct. 2017. Vol. 1141. P. 351. doi 10.1016/j. molstruc.2017.03.095
- Стерхова И.В., Астахова В.В., Шаинян Б.А. // ЖОХ.
 2017. Т. 87. Вып. 8. С. 1266; Sterkhova I.V., Astakhova V.V., Shainyan B.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2017.
 Vol. 87. N 8. P. 1680. doi 10.1134/S1070363217080060
- Moskalik M.Yu., Astakhova V.V., Schilde U., Sterkhova I.V., Shainyan B.A. // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. P. 8636. doi 10.1016/j.tet.2014.09.050
- Astakhova V.V., Moskalik M.Yu., Sterkhova I.V., Shainyan B.A. // Mendeleev Commun. 2017. Vol. 27. P. 293. doi 10.1016/j.mencom.2017.05.026
- Martinez C., Martinez L., Kirsch J., Escudero-Adan E. C., Martin E., Muniz K. // Eur. J. Org. Chem. 2014. Vol. 10. P. 2017. doi 10.1002/ejoc.201301805

- Gowda B.T., Nayak R., Kozisek J., Tokarcik M., Fuess H. // Acta Crystallogr. (E). 2007. Vol. 63. P. 02967. doi 10.1107/S1600536807024221
- Kalyanaraman B., Kispert L.D., Atwood J.L. // Acta Crystallogr. (B). 1978. Vol. 34. P. 1131. doi 10.1107/ S0567740878005075
- 24. Zhao Y., Bordwell F.G., Cheng J.-P., Wang D. // J. Am. Chem. Soc. 1997. Vol. 119. P. 9125. doi 10.1021/ ja971230p
- Bordwell F.G. // Acc. Chem. Res. 1988. Vol. 21. P. 456. doi 10.1021/ar00156a004
- Bryantsev V.S., Diallo M.S., Goddard W.A. // J. Phys. Chem. (A). 2007. Vol. 111. P. 4422. doi 10.1021/ jp071040t.
- Karthika M., Senthilkumar L., Kanakaraju R. // Comp. Theor. Chem. 2012. Vol. 979. P. 54. doi 10.1007/ s00894-012-1742-3
- 28. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Tovota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kita O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Hevd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09. Revision A.01. Gaussian Inc. Wallingford. CT. 2009.
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (D). 2008. Vol. 64.
 P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930

N,N-(2,3-Dimethylbut-2-ene-1,4-dienyl)dibenzenesulfonamide and N,N'-[(2E)-2,3-Dimethylbut-2-ene-1,4-dienyl]bis(trifluoroacetamide): Features of Hydrogen Binding in Crystal and Solutions

I. V. Sterkhova*, V. V. Astakhova, and I. M. Lazarev

Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia *e-mail: irina_sterkhova@irioch.irk.ru

Received March 25, 2021; revised March 25, 2021; accepted April 15, 2021

Types of intermolecular self-associates of N,N-(2,3-dimethylbut-2-ene-1,4-diyl)dibenzenesulfonamide and N,N'-[(2*E*)-2,3-dimethylbut-2-ene-1,4-diyl]bis(trifluoroacetamide) formed in CCl₄ solutions via hydrogen bonding were studied by IR spectroscopy and quantum chemistry methods [B3LYP/6-311G(d,p)]. The data obtained were compared with the X-ray diffraction analysis data. The benzenesulfonamide derivative forms strong hydrogen-bonded tetramers, which exist not only in the crystal, but also in solution, while the self-associates of the trifluoroacetamide derivative are linked by weaker H-bonds, which are easily broken in solution upon dilution.

Keywords: *N*,*N*-(2,3-dimethylbut-2-ene-1,4-diyl)dibenzenesulfonamide, *N*,*N*'-[(2*E*)-2,3-dimethylbut-2-ene-1,4-diyl]bis(trifluoroacetamide), hydrogen binding, X-ray diffraction analysis, self-association, IR spectroscopy, quantum-chemical calculations

УДК 547.341

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ БРОМИРОВАНИЯ 3-(МЕТИЛФУРИЛ)-3-(ДИЭТОКСИФОСФОРИЛ)-АКРИЛАТОВ N-БРОМСУКЦИНИМИДОМ В УСЛОВИЯХ РАДИКАЛЬНОГО ИНИЦИИРОВАНИЯ

© 2021 г. Л. М. Певзнер*

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия *e-mail: pevzner lm@list.ru

> Поступило в Редакцию 31 марта 2021 г. После доработки 31 марта 2021 г. Принято к печати 12 апреля 2021 г.

Изучено бромирование 3-(метилфур-2-ил)- и 3-(метилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилатов N-бромсукцинимидом в тетрахлорметане в присутствии динитрила азобисизомасляной кислоты (AIBN) в качестве источника радикалов. Установлено, что, если хотя бы одно α-положение фуранового кольца свободно, первый атом брома вступает именно туда, и только после этого происходит бромирование метильной группы. Если свободны оба α-положения, атом брома вступает сначала в положение с наиболее высокой электронной плотностью, затем в оставшееся α-положение, после чего происходит замещение водорода в метильной группе. Скорости протекания реакций различаются существенно, поэтому удается выделить в чистом виде соединения, имеющие в своем составе один, два и три атома брома.

Ключевые слова: фурилакрилаты, радикальное бромирование, N-бромсукцинимид

DOI: 10.31857/S0044460X2106007X

Ранее отмечалось, что взаимодействие 3- и 4-функционализованных 2-метилфуранов при взаимодействии с N-бромсукцинимидом в тетрахлорметане могут бромироваться как в α-положение фуранового кольца, так и по метильной группе, причем эти два процесса могут протекать одновременно [1]. В связи с попытками функционализации 3-(метилфурил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилатов по метильной группе путем последовательного бромирования и нуклеофильного замещения нами было подробно изучено взаимодействие серии таких соединений с N-бромсукцинимидом в условиях радикального инициирования. В качестве объектов исследования были выбраны соединения 1-6 (схема 1). Их структура изменяется таким образом, чтобы происходило постепенное высвобождение α-положения в фурановом кольце и одновременно увеличивалась электронная плотность за счет введения в фурановый цикл сильного σ-донора – *трет*-бутильной группы.

Фурилакрилаты 2, 5 и 6 были синтезированы ранее [2], *трет*-бутильные производные 1, 3, 4 получали в несколько стадий исходя из хлорангидридов соответствующим образом замещенных фуранкарбоновых кислот.

Реакцией известного хлорангидрида 7 [3] с триэтилфосфитом в бензоле при 60–70°С в течение 3 ч был синтезирован ацилфосфонат 8 с выходом 70% (схема 2). Это стабильное соединение, перегоняющееся в вакууме при 152–153°С (1 мм рт. ст.). Подробности синтеза и данные спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³С и ³¹Р приведены в Экспериментальной части. Ацилфосфонат 8 далее был введен в реакцию Виттига с этоксикарбонил-



метилентрифенилфосфораном при 80°С в бензоле. Процесс продолжался в течение 10 ч. Целевой продукт 1 был выделен с выходом 80% (схема 2). Это очень вязкое сиропообразное вещество, разлагающееся при нагревании в вакууме намного ниже температуры кипения. Сигнал ядра фосфора в этом соединении имеет величину 13.96 м. д., сигнал протона при двойной связи проявляется в виде дублета при 6.82 м. д. ($J_{\rm PH}$ 22.0 Гц). Величина константы расщепления указывает на *транс*-расположение фосфонатной и сложноэфирной групп относительно двойной связи.

Бромирование акрилата 1 проводили N-бромсукцинимидом (NBS) при кипячении в тетрахлорметане в присутствии динитрила азобисизомасляной кислоты (AIBN) в качестве инициатора. Бромирование протекает по метильной группе, однако оказалось, что второй атом брома вступает в молекулу быстрее, чем первый. При использовании 1 моля NBS на 1 моль акрилата образуется смесь исходного соединения 1, монобромида 9 и дибромида 10 в мольном соотношении 1:0.7:1. Со-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

единение 9 было зафиксировано только спектрально, тогда как бромирование акрилата 1 2 молями NBS позволило получить дибромид 10 в чистом виде с выходом 80% (схема 3).

В спектрах ЯМР сигнал ядра фосфора бромида 9 проявляется при 12.46 м. д., сигнал протонов бромметильной группы наблюдается при 4.30 м. д., а сигнал соответствующего ядра углерода - при 29.64 м. д. (⁴*J*_{PC} 2.1 Гц). Дублет олефинового протона располагается при 6.94 м. д. (Јрн 21.6 Гц), а сигнал протона фуранового кольца проявляется при 6.10 м. д. В спектре ЯМР ³¹Р сигнал ядра фосфора дибромида 10 сдвигается в слабое поле до 12.02 м. д. Сигнал протона дибромметильной группы располагается при 6.74 м. д., сигнал соответствующего ядра углерода - при 31.13 м. д. (⁴*J*_{PC} 1.3 Гц). Сигналы олефинового и фуранового протонов в спектре дибромида сдвигаются в слабое поле до 6.99 (J_{PH} 21.6 Гц) и 6.40 м. д. соответственно.

Бромирование акрилата 2 1 молем NBS про-



текает в течение 6 ч (схема 4). Выход бромида 11 составил 90%. Продукт бромирования 11 представляет собой вязкое масло, не перегоняющееся в вакууме. Сигнал атома фосфора в этом соединении сдвигается в слабое поле по сравнению с исходным с 13.33 до 12.42 м. д. Сигнал фуранового протона H⁵ исчезает, сигнал ядра углерода C⁵ фуранового кольца сдвигается в слабое поле с 142.91 до 144.74 м. д., и константа спин-спинового взаимодействия ${}^{4}J_{PC}$ не проявляется. Положение сигналов протонов метильной группы в фурановом кольце и соответствующего ядра углерода не меняется. Полученные данные показывают, что в соединении 11 атом брома вступает в положение 5 фуранового кольца.

Бромирование бромакрилата **11** одним молем NBS также проводили в тетрахлорметане при кипячении в течение 6 ч. В спектре ЯМР ¹Н полученного продукта исчезал сигнал метильной группы в фурановом кольце и появлялся сигнал бромметильной группы при 4.29 м. д. Сигнал соответствующего ядра углерода проявлялся при 30.95 м. д. Полученные данные позволили приписать продукту реакции структуру **12** (схема 4). Выход этого соединения составил 82%.

Таким образом, можно утверждать, что в случае фосфорилированных 3-(2-фурил)акрилатов при наличии свободного положения 5 бромирование направляется в первую очередь туда, и только после этого бромируется метильная группа. Скорости реакций различаются сильно, поэтому удается выделить индивидуальные соединения 11 и 12.

В случае бромирования 3-(3-фурилакрилатов) количество вариантов относительного расположения заместителей несколько больше. Поскольку в ряду таких структур возможны варианты, когда свободны оба α-положения фуранового кольца, большой интерес представляет вопрос, какое из них будет бромироваться первым и от чего это зависит.

Исследование было начато с соединения 3, в котором положения 2 и 5 заняты, и можно было ожидать только бромирования метильной группы. Синтез исходного соединения начинали с коммерчески доступного 2-метил-5-трет-бутил-3-фуроилхлорида 13. Он был введен в реакцию Арбузова с триэтилфосфитом в бензоле при 70°С. Реакция продолжалась в течение 4 ч. Целевой фуроилфосфонат 14 выделяли перегонкой в вакууме, его выход составил 76% (схема 5). Полученное соединение вводили в реакцию Виттига с этоксикарбонилметилентрифенилфосфораном. Процесс проводили в бензоле при кипячении в течение 10 ч. Целевой фурилакрилат 3 был выделен с выходом 78%. Методики синтеза и спектральные характеристики полученных соединений подробно приведены в Экспериментальной части.

Бромирование акрилата 3 NBS протекало в те-



чение 5 ч и приводило к образованию монобромида **15** с выходом 83% (схема 5). Сигнал протонов бромметильной группы в спектре этого соединения располагался при 4.41 м. д., а сигнал соответствующего ядра углерода – при 29.19 м. д.

Следующим шагом были синтез и исследование бромирования соединения **4**. В этом соединении положение 1 фуранового кольца находится под акцепторным воздействием алкенового франмента в положении 3 и двух *σ*-донорных заместителей, причем наибольший вклад в повышение электронной плотности вносится *трет*-бутильной группой.

Синтез акрилата 4 начинали с известного 4-метил-3-фуроата 16 [3]. Его алкилировали действием трет-бутилхлорида в присутствии хлористого алюминия в дихлорэтане при 2-5°С (схема 6). трет-Бутильное производное 17 было выделено с выходом 60% в виде бесцветного масла с т. кип. 88°С (1 мм рт. ст.). Гидролиз его водным раствором гидроксида калия приводил к образованию кислоты 18 с выходом 86% (т. пл. 85°С). Кислоту кипятили в бензоле с хлористым тионилом в присутствии каталитического количества ДМФА в течение 8 ч. Образовавшийся хлорангидрид 19 выделяли перегонкой в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 86°С (1 мм рт. ст.). Выход продукта реакции составил 63% (схема 6). Подробно методики синтеза и спектральные данные приведены в Экспериментальной части.

Взаимодействие хлорангидрида **19** с триэтилфосфитом проводили при 60–70°С в бензоле в течение 4 ч. Образовавшийся ацилфосфонат **20** был выделен перегонкой в вакууме с выходом 71% (схема 7). Сигнал ядра фосфора в этом соединении проявлялся при –2.68 м. д., дублет карбонильного углерода – при 194.11 м. д. (${}^{1}J_{\rm PC}$ 176.3 Гц), а сигнал углерода С³ фуранового кольца – при 127.14 м. д. (${}^{2}J_{\rm PC}$ 68.1 Гц).

Ацилфосфонат 20 был введен в реакцию Витс этоксиметилентрифенилфосфораном. тига Процесс проводили течение 10 ч в кипящем бензоле, образовавшийся акрилат 4 был выделен с выходом 97% (схема 7). Сигнал ядра фосфора в спектре этого соединения регистрировался при 14.29 м. д., сигнал углерода С³ алкенового заместителя располагался при 136.27 м. д. (¹*J*_{PC} 176.3 Гц), сигнал углерода С² находился при 132.98 м. д. (²*J*_{PC} 10.0 Гц), а сигнал углерода карбонильной группы – при 164.48 м. д. (³*J*_{PC} 28.6 Гц). Сигнал протона при двойной связи находился при 6.88 м. д. (*J*_{PH} 22.8 Гц), что указывает на *транс*-расположение фосфонатной и карбонильной групп.

Бромирование акрилата **4** 1 молем NBS проводили в тетрахлорметане в течение 8 ч при кипячении (схема 7). В спектре ЯМР ¹Н выделенного продукта исчезал сигнал фуранового протона H² при 7.22 м. д., сигнал метильной группы сдвигался

ПЕВЗНЕР



в слабое поле, с 1.89 до 1.96 м. д. Сигнал углерода фуранового кольца C^2 оставался на прежнем месте, тогда как сигналы ядер C^4 и C^5 сдвигались в слабое поле, с 112.26 до 115.56 м. д. и с 157.23 до 159.33 м. д. соответственно. Подробное отнесение сигналов представлено в Экспериментальной части. Эти данные показывают, что полученному соединению можно приписать структуру **21**. Выход продукта составил 94%.

Соединение **21** было введено в реакцию еще с 1 молем NBS в тех же условиях. На этот раз сигнал метильной группы в спектре ЯМР ¹Н продукта реакции исчезал, а вместо него появлялись два дублета, образовавшие AB-систему с параметрами: $\delta_{\rm H}A$ 4.46 м. д., $\delta_{\rm H}B$ 4.50 м. д. и константой расщепления $J_{\rm AB}$ 11.2 Гц. Это указывает на вступление второго атома брома в метильную группу, причем из-за стерической загруженности структуры протоны бромметильной группы становятся неэквивалентными. Сдвиг соответствующего ядра углерода имеет характерное значение 23.42 м. д. Соответственно, полученное соединение можно охарактеризовать структурой **22**. Выход продукта составил 87% (схема 7).

В соединении **5** влияние алкенового фрагмента на положение 2 фуранового кольца остается тем же, а в положении 5 располагается более слабый σ-донор – метильная группа. Тем не менее, бромирование 1 молем NBS в аналогичных условиях приводит к продукту реакции, в спектре ЯМР ¹Н которого исчезает сигнал протона H^2 фуранового кольца, а сигнал метильной группы сохраняется. Смещение сигналов ядер углерода C^4 и C^5 фуранового кольца аналогично наблюдаемому для соединения **21**. На основании полученных данных продукт бромирования был охарактеризован структурой **23**, его выход составил 75% (схема 8).

Бромирование соединения 23 1 молем NBS в аналогичных условиях привело к разрушению алкеновой части молекулы. В спектре ЯМР ³¹Р выделенной смеси веществ наблюдался сигнал ядра фосфора при 13.09 м. д., характерный для непредельных фосфонатов, но концентрация фосфорсодержащего компонента была очень мала. Поэтому установить принадлежащие ему сигналы в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С не удалось. Основным компонентом смеси, надежно идентифицированным с помощью спектров ЯМР, оказался этиловый эфир 5-бромметилфуран-3-карбоновой кислоты. По-видимому, бромирование метильной группы при фурановом кольце происходит все-таки в соединении 23, после чего под действием выделившегося сукцинимида начинается какая-то структурная перестройка, приводящая к появлению водорода в положении 2 фуранового кольца и сложноэфирной группы в положении 3.

В соединении **5**а свободное α-положение фуранового кольца не сопряжено с алкеновым фрагментом, и электронная плотность в нем повышена за счет σ-донорного эффекта метильной группы.



Бромирование его 1 молем NBS ведет к образованию продукта, в спектре ЯМР ¹Н которого исчезает сигнал протона H⁵ фуранового кольца, а сигнал протонов метильной группы проявляется при 2.13 м. д. (J_{PH} 2.4 Гц). Сигналы всех четырех ядер углерода фуранового кольца немного сдвигаются в слабое поле, а сигнал ядра углерода метильной группы остается практически на том же месте. На основании полученных данных выделенное вещество было охарактеризовано структурой **24** (схема 9). Выход его составил 92%.

Бромирование акрилата **24** 1 молем NBS привело к исчезновению дублета метильной группы и появлению уширенного сигнала при 4.39 м. д. Сигнал соответствующего ядра углерода проявлялся при 23.44 м. д. Эти данные позволяют считать, что на этот раз бромирование протекает по метильной группе с образованием соединения **25** (схема 9). Выход его составил 88%.

В акрилате **6** положения 2 и 5 фуранового кольца свободны. Они заметно отличаются друг от друга по величине электронной плотности, поскольку положение 2 сопряжено с акцепторным алкеновым фрагментом, а положение 5 находится под воздействием σ -донора, метильной группы. Соответственно, сигналы протонов H² и H⁵ располагаются при 7.36 (J_{PH} 2.8, J_{HH} 1.6 Гц) и 7.22 м. д. (уширенный сигнал). При бромировании 1 молем NBS в спектре ЯМР ¹Н полученного продукта остаются сигнал метильной группы в фурановом кольце, расположенный при 1.82 м. д., и дублет при 7.39 м. д. (J_{PH} 2.8 Гц), принадлежащий фурановому протону H². Следовательно, первый атом брома вступает в положение 5 фуранового кольца, что приводит к образованию соединения **26** с выходом 90% (схема 10).

Обработка акрилата **26** еще одним молем NBS в тех же условиях приводит к новому продукту, в спектре ЯМР ¹Н которого остается только сигнал метильной группы при 1.89 м. д., сигналы ядер углерода C^2 и C^4 фуранового кольца немного сдвигаются в слабое поле, но серьезных изменений спектральных характеристик не прослеживается. Выделенному соединению на основании имеющихся данных можно приписать структуру **27** (схема 10). Выход его составляет 92%.

После обработки еще одним молем NBS образуется вещество, в спектре ЯМР ¹Н которого сигнал метильной группы пропадает и появляются два сигнала при 4.42 и 4.44 м. д. в соотношении 1:1 с суммарной интенсивностью, соответствующей двум протонам. Сигнал соответствующего ядра углерода проявляется при 21.46 м. д. Следовательно, на этот раз происходит бромирование метильной группы в фурановом кольце и образуется вещество, которое можно охарактеризовать структурой **28** (схема 10). Соседство атома брома и бромметильной группы, видимо, создает достаточные стерические препятствия, что приводит к образованию двух спектрально различимых кон-



формеров в соотношении 1:1. Выход продукта реакции составил 95%.

Таким образом, в отношении фуранового кольца, сопряженного с двойной связью и карбонильной группой бром-радикал может выступать как электрофил, если хотя бы одно из α-положений фуранового кольца не занято. Атака в свободное β-положение не наблюдалась ни разу, предпочтительным оказывается бромирование метильной группы. Очередность вступления брома в молекулу фуранового производного с двумя свободными α-положениями определяется распределением электронной плотности в кольце. Первым атакуется положение с наибольшей величиной эффективного положительного заряда, потом второе свободное α-положение, и только после этого происходит бромирование метильной группы. Во всех случаях скорости реакций различаются настолько сильно, что ди- и трибромпроизводные удается выделить в чистом виде.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, и ³¹Р получали на приборе Bruker AVANCE-400 (400.13, 100.16, 161.97 МГц соответственно). Масс-спектры (ESI) получали на приборе Bruker MicrOTOF.

Диэтил-3-метил-5-*трет*-бутил-2-фуроилфосфонат (8). К раствору 2.68 г 3-метил-5-*трет*-бутил-2-фуроилхлорида в 20 мл бензола прибавляли при перемешивании 3.5 мл триэтилфосфита. Полученную смесь нагревали 4 ч при перемешивании при 60–70°С. Перегонкой в вакууме выделяли 2.84 г (70%) фуроилфосфоната 8 с т. кип. 152–153°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.29 с [9H, (CH₃)₃C], 1.34 т (6H, CH₃-фосфонат, $J_{\rm HH}$ 7.2 Гц), 2.32 с (3H, CH₃-фуран), 4.25 д. к (4H, CH₂O, $J_{\rm PH}$ 14.8, $J_{\rm HH}$ 7.2 Гц), 6.08 д (1H, H⁴-фуран, $J_{\rm PH}$ 1.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 11.97 (СН₃-фуран), 16.44 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 5.9 Гц), 28.59 [(<u>С</u>Н₃)₃C], 33.27 [(СН₃)₃<u>C</u>], 63.51 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 7.0 Гц), 110.10 д (С⁴-фуран, ⁴*J*_{PC} 3.0 Гц), 136.53 д (С³-фуран, ³*J*_{PC} 8.7 Гц), 147.60 д (С²-фуран, ²*J*_{PC} 59.9 Гц), 170.51 (С⁵-фуран), 185.06 д (С=О, ¹*J*_{PC} 182.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P –0.55 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(3-метил-5-третбутилфур-2-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (1). Смесь 2.76 г фосфоната 8, 3.82 г этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана и 20 мл бензола кипятили 10 ч, после чего горячую реакционную смесь разбавляли 70 мл гексана, перемешивали 20 мин и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали трифенилфосфиноксид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворители, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 2.71 г (80%) акрилата 1 в виде светло-желтого очень вязкого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: 1.22 т (2Н, СН₃-эфир, J_{НН} 7.2 Гц), 1.24 с [9H, (CH₃)₃C], 1.27 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.90 д (3Н, CH₃-фуран, J_{НН} 2.0 Гц), 4.05-4.11 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.16 к (2H, CH₂Oэфир, *J*_{НН} 7.2 Гц), 5.88 с (1Н, Н⁴-фуран), 6.82 д (1Н, =CH, J_{HH} 22.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 11.66 (CH₃-фуран), 14.10 (CH₃-эфир), 16.23 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 6.5 Гц), 28.92 [(<u>СН</u>₃)₃C], 32.62 [(CH₃)₃<u>C</u>], 60.88 (CH₂O-эфир), 62.58 д (CH₂O-фосфонат, ²*J*_{PC} 5.7 Гц), 107.10 (С⁴-фуран), 123.57 д (С³-фуран, ³*J*_{PC} 8.7 Гц), 131.62 д (=СН, ²*J*_{PC} 10.3 Гц), 132.56 д (=СР, ¹*J*_{PC} 173.0 Гц), 140.42 д (С²-фуран, ²*J*_{PC} 5.7 Гц), 164.99 д (С⁵-фуран, ⁴*J*_{PC} 2.0 Гц), 164.76 д (С=О, ³*J*_{PC} 26.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): бр 13.96 м. д.

Бромирование акрилата 1 NBS. Смесь 2.35 г акрилата 1, 1.30 г NBS и 0.1 г AIBN в 60 мл те-

трахлорметана кипятили при перемешивании 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 2.77 г смеси, содержащей акрилат 1, бромид 9 и дибромид 10 в соотношении 1:0.7:1.

Этиловый эфир (Е)-3-(3-бромметил-5-трет-бутилфур-2-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (9). Спектр ЯМР 1 H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.23-1.31 м (9H, CH₃-эфир, CH₃-фосфонат), 1.26 уш. с [9Н, (СН₃)₃С], 4.07-4.14 м (6H, CH₂O-эфир, CH₂O-фосфонат), 4.30 с (2H, СН₂Вг), 6.10 с (1Н, Н⁴-фуран), 6.94 д (1Н, =СН, *J*_{PH} 21.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б_С, м. д.: 14.00 (СН₃-эфир), 16.29 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 5.7 Гц), 28.78 [(<u>CH</u>₃)₃C], 29.64 д (CH₂Br, ⁴J_{PC} 2.1 Гц), 32.73 [(CH₃)₃<u>C</u>], 61.21 (CH₂O-эфир), 63.03 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 5.8 Гц), 105.70 (С⁴-фуран), 123.10 д (С³-фуран, ³*J*_{PC} 6.0 Гц), 132.54 д (=СР, ¹*J*_{PC} 174.9 Гц), 135.67 д (=СН, ²*J*_{PC} 10.3 Гц), 140.68 д (С²-фуран, ²*J*_{PC} 8.0 Гц), 164.06 д (С=О, ³*J*_{PC} 26.2 Гц), 165.66 д (С⁵-фуран, ⁴*J*_{PC} 1.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): б_Р 12.46 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(З-дибромметил-5-*трет*-бутилфур-2-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (10). Смесь 2.35 г акрилата 1, 2.60 г NBS и 0.1 г AIBN в 80 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 2.67 г (80%) дибромида 10 в виде желто-красного сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.17 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.28 с [9H, (CH₃)₃C], 1.31 т (6Н, СН₃-фосфонат, J_{НН} 7.2 Гц), 4.10-4.16 м (6H, CH₂O-эфир, CH₂O-фосфонат), 6.39 с (1H, Н⁴-фуран), 6.74 с (1Н, CHBr₂), 6.98 д (1Н, =CH, J_{PH} 21.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 13.98 (СН₃-эфир), 16.21 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 6.2 Гц), 28.71 [(<u>CH</u>₃)₃C], 31.13 д (CHBr₂, ⁴*J*_{PC} 1.3 Гц), 32.88 [(CH₃)₃<u>C</u>], 61.52 (CH₂O-эфир), 63.35 д (CH₂O-фосфонат, ²*J*_{PC} 5.9 Гц), 104.88 д (С⁴-фуран, ⁴*J*_{PC} 1.0 Гц), 127.61 д (С³-фуран, ³*J*_{PC} 5.0 Гц), 131.59 д (=CP, ¹*J*_{PC} 179.9 Гц), 136.39 д (=CH, ²*J*_{PC} 9.9 Гц),

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

137.70 д (С²-фуран, ²*J*_{PC} 9.8 Гц), 163.82 д (С=О, ³*J*_{PC} 25.5 Гц), 166.21 д (С⁵-фуран, ⁴*J*_{PC} 2.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (СDСl₃): δ_P 12.02 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(3-метил-5-бромфур-2-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (11). Смесь 0.88 г акрилата 2, 0.60 г NBS и 0.05 г AIBN в 30 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 0.99 г (80%) бромида 11 в виде желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.27 т (3Н, СН₃-эфир, J_{НН} 7.2 Гц), 1.33 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{НН} 7.2 Гц), 1.96 д (3Н, СН₃-фуран, J_{PH} 2.4 Гц), 4.10–4.17 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.18 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 6.24 уш. с (1H, Н⁴-фуран), 6.91 д (1Н, =СН, J_{PH} 21.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 11.13 уш. с (CH₃-фуран), 14.05 (СН₃-эфир), 16.23 д (СН₃-фосфонат, ${}^{3}J_{PC}$ 6.3 Гц), 61.27 (СН₂О-эфир), 63.09 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 5.9 Гц), 115.53 д (С⁴-фуран, ⁴*J*_{PC} 1.2 Гц), 124.74 д (С³-фуран, ³*J*_{PC} 7.1 Гц), 131.91 д (=СР, ¹*J*_{PC} 177.2 Гц), 132.10 д (=CH, ²*J*_{PC} 9.9 Гц), 144.05 д (С²-фуран, ²*J*_{PC} 6.4 Гц), 144.74 (С⁵-фуран), 164.17 д (C=O, ³*J*_{PC} 26.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 12.42 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(3-бромметил-5-бромфур-2-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (12). Смесь 0.86 г акрилата 11, 0.43 г NBS и 0.05 г AIBN в 30 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 0.85 г (82%) бромида 12 в виде темно-желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.22 т (3Н, CH₃-эфир, *J*_{НН} 7.2 Гц), 1.34 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{НН} 7.2 Гц), 4.10-4.17 м (6Н, CH₂O-фосфонат, CH₂O-эфир), 4.29 с (2H, CH₂Br), 6.48 с (1H, H⁴-фуран), 7.02 д (1H, =CH, *J*_{PH} 21.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.91 (СН₃-эфир), 16.26 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 6.3 Гц), 30.95 уш. с (CH₂Br), 61.59 (CH₂Oэфир), 63.48 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 6.1 Гц), 114.79 д (С⁴-фуран, ⁴*J*_{PC} 1.3 Гц), 124.93 д (С³-фуран,

³ J_{PC} 5.8 Гц), 131.62 д (=CP, ¹ J_{PC} 180.0 Гц), 132.08 д (=CH, ² J_{PC} 10.0 Гц), 144.21 д (C²-фуран, ² J_{PC} 8.0 Гц), 145.28 (C⁵-фуран), 163.52 д (C=O, ³ J_{PC} 25.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_{P} 11.33 м. д.

Диэтил-2-метил-5-*трет*-бутил-3-фуроилфосфонат (14). Раствор 5.77 г хлорангидрида 13 и 7.4 мл триэтилфосфита в 50 мл бензола нагревали 4 ч при перемешивании при 70°С. Перегонкой реакционной массы в вакууме получали 6.6 г (76%) фуроилфосфоната 14 в виде бесцветной жидкости с т. кип. 150°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.23 с [9Н, (CH₃)₃C], 1.37 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{HH} 7.2 Гц), 2.58 с (3H, CH₃-фуран), 4.23 д. к (4H, CH₂O-фосфонат, J_{PH} 14.8, J_{HH} 7.2 Гц), 6.65 с (1Н, Н⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.88 (СН₃-фуран), 16.36 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 5.8 Гц), 28.71 [(<u>CH</u>₃)₃C], 32.38 [(CH₃)₃<u>C</u>], 63.66 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 7.1 Гц), 102.87 д (С⁴-фуран, ⁴*J*_{PC} 1.8 Гц), 120.94 д (С³-фуран, ²*J*_{PC} 71.4 Гц), 160.34 д (С²-фуран, ³*J*_{PC} 15.2 Гц), 162.82 (С⁵-фуран), 193.70 д (С=О, ¹*J*_{PC} 179.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P –1.33 м. д.

Этиловый эфир (E)-3-(2-метил-5-*трет*бутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (3). Смесь 6.51 г фуроилфосфоната 14, 9 г этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана и 40 мл бензола кипятили при перемешивании 10 ч. Горячую реакционную массу разбавляли 120 мл гексана, перемешивали 30 мин и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали трифенилфосфиноксид, пропускали фильтрат через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 6.52 г (78%) акрилата 3 в виде желтоватого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.17 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.27 с [9H, (CH₃)₃C], 1.29 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{НН} 7.2 Гц), 2.11 д (3Н, СН₃-фуран, *J*_{НН} 2.8 Гц), 4.06–4.16 м (6Н, СН₂О-фосфонат, СН₂О-эфир), 5.93 с (1Н, Н⁴-фуран), 6.80 д (1H, =CH, $J_{\rm HH}$ 22.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 11.59 д (СН₃-фуран, ⁴*J*_{PC} 1.4 Гц), 13.99 (СН₃-эфир), 16.27 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 6.3 Гц), 28.98 [(<u>CH₃</u>)₃C], 32.35 [(CH₃)₃C], 60.75 (CH₂O-эфир), 62.66 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 6.0 Гц), 108.89 д (С⁴-фуран, ³*J*_{PC} 1.8 Гц), 113.15 д (С³-фуран, ²*J*_{PC} 7.6 Гц), 133.00 д (=СН, ²*J*_{PC} 9.8 Гц), 137.28 д (=СР,

¹*J*_{PC} 175.6 Гц), 148.21 д (С²-фуран, ³*J*_{PC} 12.1 Гц), 161.91 (С⁵-фуран), 164.88 д (С=О, ³*J*_{PC} 28.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (СDСl₃): δ_P 15.11 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(2-бромметил-5трет-бутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (15). Смесь 4.10 г акрилата 3, 2.20 г NBS, 0.1 г AIBN и 70 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 5 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 4.10 г (83%) бромида 15 в виде желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: 1.14 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.26 с [9Н, (СН₃)₃С], 1.29 т (6Н, СН₃-фосфонат, Ј_{НН} 7.2 Гц), 4.08–4.13 м (6Н, СН₂О-фосфонат, CH₂O-эфир), 4.41 с (2H, CH₂Br), 5.93 с (1H, Н⁴-фуран), 6.84 д (1Н, =СН, J_{НН} 22.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.88 (CH₃-эфир), 16.30 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 6.2 Гц), 28.82 [(<u>СН</u>₃)₃C], 29.19 (CH₂Br), 32.75 [(CH₃)₃C], 61.01 (CH₂Oэфир), 63.04 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.0 Гц), 105.17 д (С⁴-фуран, ⁴*J*_{PC} 2.5 Гц), 117.51 д (С³-фуран, ²*J*_{PC} 7.4 Гц), 133.72 д (=СН, ²*J*_{PC} 11.0 Гц), 136.16 д (=СР, $^{1}J_{\rm PC}$ 177.5 Гц), 144.84 д (С²-фуран, $^{3}J_{\rm PC}$ 10.0 Гц), 164.81 (С⁵-фуран), 164.32 д (С=О, ³*J*_{PC} 27.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): б_Р 13.55 м. д.

Этиловый эфир 4-метил-5-*трет*-бутилфуран-3-карбоновой кислоты (17). К суспензии 4.5 г безводного хлористого алюминия в 40 мл дихлорэтана прибавляли по каплям при перемешивании при 2-5°С раствор 3.58 г этилового эфира 4-метилфуран-3-карбоновой кислоты 16 и 2.5 мл трет-бутилхлорида в 10 мл дихлорэтана. Образовавшуюся смесь перемешивали 2 ч при 5-10°С и выливали на 100 г битого льда. Органическую фазу отделяли, водный слой промывали 15 мл дихлорэтана, объединенные вытяжки промывали 30 мл воды, 30 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Перегонкой в вакууме получали 2.92 г (60%) целевого продукта 17 в виде бесцветного масла с т. кип. 88°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.34 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.34 с [9H, (CH₃)₃C], 2.31 с (3H, CH₃фуран), 4.27 к (2Н, СН₂О-эфир, J_{НН} 7.2 Гц), 7.81 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 9.57 (СН₃-фуран), 14.35 (СН₃-эфир), 29.33

[(<u>СН</u>₃)₃С], 33.85 [(СН₃)₃<u>С</u>], 59.77 (СН₂О-эфир), 112.59 (С⁴-фуран), 119.64 (С³-фуран), 145.09 (С²-фуран), 158.84 (С=О), 164.19 (С⁵-фуран).

4-Метил-5-*трет*-бутилфуран-3-карбоновая кислота (18). Смесь 2.92 эфира 17, 1.00 г гидроксида калия и 15 мл воды кипятили 10 ч при перемешивании, после чего охлаждали и подкисляли соляной кислотой. Выпавшее масло при затирании кристаллизовалось. Полученную смесь оставляли на ночь, а на следующий день отфильтровывали образовавшийся порошок, промывали его водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Получали 2.17 г (86%) кислоты 18, т. пл. 85°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.37 с [9Н, (CH₃)₃C], 2.33 с (3H, CH₃-фуран), 7.96 с (1H, H²-фуран), 12.08 уш (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б_С, м. д.: 9.52 (СН₃-фуран), 29.33 [(<u>СН₃</u>)₃С], 33.91 [(СН₃)₃С], 112.73 (С⁴-фуран), 118.92 (С³-фуран), 146.93 (C²-фуран), 159.32 (С=О), 170.12 (С⁵-фуран).

Хлорангидрид 4-метил-5-*трет***-бутилфуран-3-карбоновой кислоты (19).** Смесь 2.17 г кислоты **18**, 1.3 мл хлористого тионила, 2 капель ДМФА и 20 мл бензола кипятили при перемешивании 8 ч. Перегонкой в вакууме выделяли 1.51 г (63%) хлорангидрида **19** в виде светло-желтого масла с т. кип. 86°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.36 с [9H, (CH₃)₃C], 2.27 с (3H, CH₃-фуран), 8.09 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ _C, м. д.: 9.52 (CH₃-фуран), 29.21 [(<u>CH₃</u>)₃C], 34.07 [(CH₃)₃<u>C</u>], 111.85 (С⁴-фуран), 124.79 (С³-фуран), 115.33 (С²-фуран), 159.55 (С=О), 160.73 (С⁵-фуран).

Диэтил-4-метил-5-*трет*-бутил-3-фуроилфосфонат (20). Смесь 1.51 г хлорангидрида 19, 2 мл триэтилфосфита и 15 мл бензола перемешивали 4 ч при 60-70°С и перегоняли в вакууме. Получали 1.63 г (71%) фосфоната 20 в виде бесцветного масла с т. кип. 158°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.31 с [9H, (CH₃)₃C], 1.34 т (6H, СН₃-фосфонат, *J*_{HH} 7.2 Гц), 2.27 с (3H, CH₃-фуран), 4.20 д. к (4H, CH₂O-фосфонат, J_{PH} 14.8, J_{HH} 7.2 Гц), 8.61 с (1Н, Н⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 9.82 (СН₃-фуран), 16.34 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 5.7 Гц), 29.24 [(<u>CH</u>₃)₃C], 33.80 [(CH₃)₃C], 63.78 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 7.0 Гц), 111.85 д (С⁴-фуран, ³*J*_{PC} 11.4 Гц), 127.14 д (С³-фуран, ²*J*_{PC} 68.1 Гц), 152.42 д (С²-фуран, ³*J*_{PC} 4.1 Гц), 159.49 (С⁵-фуран), 194.11 д (С=О, ¹*J*_{PC} 176.3 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_Р −2.68 м. д.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

Этиловый эфир (Е)-3-(4-метил-5-*трет*-бутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (4). Смесь 1.49 г фуроилфосфоната 20, 2.06 г этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана и 20 мл бензола кипятили при перемешивании 10 ч. Горячую реакционную массу разбавляли 60 мл гексана, перемешивали 30 мин и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали трифенилфосфиноксид, пропускали фильтрат через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.79 г (97%) акрилата 4 в виде желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.16 т (3Н, СН₃-эфир, *J*_{НН} 7.2 Гц), 1.29 т (6Н, СН₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.33 с [9H, (CH₃)₃C], 1.89 с (3H, CH₃-фуран), 4.06-4.14 м (6H, CH₂O-фосфонат, CH₂Oэфир), 6.88 д (1Н, =СН, J_{НН} 22.8 Гц), 7.22 д (1Н, H⁴-фуран, *J*_{PH} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 9.55 (СН₃-фуран), 13.86 (СН₃-эфир), 16.26 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 6.2 Гц), 29.32 [(<u>СН</u>₃)₃С], 33.77 [(CH₃)₃<u>C</u>], 60.80 (CH₂O-эфир), 62.87 д (CH₂O-фосфонат, ²*J*_{PC} 6.1 Гц), 112.26 д (С⁴-фуран, ³*J*_{PC} 5.5 Гц), 120.46 д (С³-фуран, ²*J*_{PC} 6.7 Гц), 132.98 д (=СН, ²*J*_{PC} 10.0 Гц), 136.27 д (=СР, ¹*J*_{PC} 175.9 Гц), 152.47 д (С²-фуран, ³*J*_{PC} 4.1 Гц), 157.23 (С⁵-фуран), 164.48 д (C=O, ³*J*_{PC} 28.6 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 14.29 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(2-бром-4-метил-5трет-бутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (21). Смесь 1.47 г акрилата 20, 0.80 г NBS, 0.05 г AIBN и 40 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 8 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.68 г (94%) бромида 21 в виде светло-желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.11 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.30 с [9H, (CH₃)₃C], 1.38 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{НН} 7.0 Гц), 1.96 с (3Н, СН₃-фуран), 4.06-4.18 м (4Н, СН₂О-фосфонат), 4.24 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 6.95 д (1H, =CH, $J_{\rm HH}$ 21.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 10.24 (СН₃-фуран), 13.82 (СН₃-эфир), 16.31 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 5.6 Гц), 29.37 [(<u>СН</u>₃)₃C], 34.14 [(CH₃)₃<u>C</u>], 60.90 (CH₂O-эфир), 62.95 д (CH₂O-фосфонат, ${}^{2}J_{PC}$ 6.8 Гц), 115.56 д (С⁴-фуран, ${}^{3}J_{PC}$ 2.6 Гц), 120.35 д (С³-фуран, ${}^{2}J_{PC}$ 6.1 Гц), 132.16 д (=СН, ${}^{2}J_{PC}$ 10.1 Гц), 135.51 д (=СР, ${}^{1}J_{PC}$ 181.2 Гц), 152.44 д (С²-фуран, ${}^{3}J_{PC}$ 4.1 Гц), 159.33 (С⁵-фуран), 163.99 д (С=О, ${}^{3}J_{PC}$ 27.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_{P} 13.11 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(2-бром-4-бромметил-5-трет-бутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (22). Смесь 1.68 г акрилата 21, 0.81 г NBS, 0.05 г AIBN и 40 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 7 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.73 г (87%) бромида 22 в виде темно-желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.13 т (3Н, СН₃-эфир, *J*_{НН} 7.2 Гц), 1.37 т (6Н, СН₃-фосфонат, J_{HH} 7.0 Гц), 1.39 с [9H, (CH₃)₃C], 4.08–4.26 м (6H, СН₂О-фосфонат, СН₂О-эфир), 4.46 д (1Н, СН₂Вг, Н_A, J_{AB} 11.2 Гц), 4.50 д (1H, CH₂Br, H_B, J_{AB} 11.2 Гц), 6.95 д (1Н, =СН, J_{НН} 21.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б_С, м. д.: 13.82 (СН₃-эфир), 16.29 д (СН₃-фосфонат, ${}^{3}\!J_{\rm PC}$ 6.3 Гц), 16.36 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 6.8 Гц), 23.42 (CH₂Br), 29.10 [(<u>CH₃</u>)₃C], 34.93 [(CH₃)₃<u>C</u>], 61.06 (CH₂O-эфир), 63.23 д (CH₂O-фосфонат, ²*J*_{PC} 6.6 Гц), 63.38 д (CH₂O-фосфонат, ²*J*_{PC} 5.9 Гц), 117.41 д (С⁴-фуран, ³*J*_{PC} 2.1 Гц), 119.06 д (С³-фуран, ²*J*_{PC} 6.7 Гц), 134.14 д (=СР, ¹*J*_{PC} 181.4 Гц), 137.38 д (=СН, ²*J*_{PC} 11.2 Гц), 153.00 д (С²-фуран, ³*J*_{PC} 4.1 Гц), 162.44 (С⁵-фуран), 163.54 д (С=О, ³*J*_{PC} 27.3 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 12.72 м. д.

Этиловый эфир (*E*)-3-(2-бром-5-метилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (23). Смесь 0.60 г акрилата 5, 0.40 г NBS, 0.02 г AIBN и 20 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 8 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 0.62 г (75%) бромида 23 в виде светло-желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: 1.21 т (3H, CH₃-эфир, *J*_{HH} 7.2 Гц), 1.31 т (6H, CH₃-фосфонат, *J*_{HH} 7.2 Гц), 2.28 с (3H, CH₃-фуран), 4.08–4.21 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.26 к (2H, CH₂O-эфир, $J_{\rm HH}$ 7.2 Гц), 6.11 с (1H, H⁴-фуран), 6.87 д (1H, =CH, $J_{\rm HH}$ 22.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 13.77 (CH₃-фуран), 14.00 (CH₃-эфир), 16.30 д (CH₃-фосфонат, ³ $J_{\rm PC}$ 6.2 Гц), 61.15 (CH₂O-эфир), 62.94 д (CH₂O-фосфонат, ² $J_{\rm PC}$ 5.7 Гц), 109.44 д (C⁴-фуран, ³ $J_{\rm PC}$ 1.2 Гц), 118.46 д (C³-фуран, ² $J_{\rm PC}$ 7.6 Гц), 134.56 д (=CH, ² $J_{\rm PC}$ 11.2 Гц), 134.97 д (=CP, ¹ $J_{\rm PC}$ 178.0 Гц), 144.69 д (C²-фуран, ³ $J_{\rm PC}$ 7.6 Гц), 154.06 (C⁵-фуран), 164.14 д (C=O, ³ $J_{\rm PC}$ 27.6 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): $\delta_{\rm P}$ 13.82 м. д.

Реакция акрилата (23) с NBS. Смесь 0.46 г акрилата 23, 0.23 г NBS, 0.01 г AIBN и 20 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 8 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 0.20 г желто-коричневого масла. В спектре ЯМР ¹Н присутствовали сигналы при 1.23, 1.34, 1.51, 1.68, 1.80 и 1.97 м. д., лишенные тонкой структуры. Надежно идентифицируется этиловый эфир 5-бромметилфуран-3-карбоновой кислоты. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.30 т (3Н, CH₃, J_{HH} 7.2 Гц), 4.26 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.2 Гц), 4.43 с (2H, CH₂Br), 6.70 с (1H, H⁴-фуран), 7.96 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 14.29 (CH₃), 23.34 (CH₂Br), 60.55 (CH₂O), 109.45 (С⁴-фуран), 120.74 (С³-фуран), 147.98 (С²-фуран), 151.56 (С⁵-фуран), 162.45 (C=O).

Этиловый эфир (Е)-3-(2-метил-5-бромфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (24). Смесь 1.05 г акрилата 5а, 0.65 г NBS, 0.02 г AIBN и 30 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 8 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.21 г (92%) бромида 24 в виде желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.19 т (3Н, CH₃-эфир, *J*_{НН} 7.2 Гц), 1.29 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{НН} 7.2 Гц), 2.13 д (3Н, СН₃-фуран, *J*_{PH} 2.4 Гц), 4.06-4.15 м (6H, CH₂O-фосфонат, CH₂O-эфир), 6.24 уш.с (1Н, Н⁴-фуран), 6.83 д (1H, =CH, J_{HH} 22.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 12.61 д (СН₃-фуран, ⁴*J*_{PC} 1.1 Гц), 14.00

(СН₃-эфир), 16.31 д (СН₃-фосфонат, ${}^{3}J_{PC}$ 6.0 Гц), 61.02 (СН₂О-эфир), 62.87 д (СН₂О-фосфонат, ${}^{2}J_{PC}$ 6.1 Гц), 112.88 д (С⁴-фуран, ${}^{3}J_{PC}$ 1.8 Гц), 115.60 д (С³-фуран, ${}^{2}J_{PC}$ 7.2 Гц), 133.53 д (=СН, ${}^{2}J_{PC}$ 11.7 Гц), 135.73 д (=СР, ${}^{1}J_{PC}$ 178.0 Гц), 142.89 (С⁵-фуран), 151.95 д (С²-фуран, ${}^{3}J_{PC}$ 11.3 Гц), 164.17 д (С=О, ${}^{3}J_{PC}$ 28.2 Гц). Спектр ЯМР 31 Р (СDСl₃): δ_{P} 14.22 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(2-бромметил-5-бромфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (25). Смесь 1.04 г акрилата 24, 0.52 г NBS, 0.02 г AIBN и 30 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 8 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.10 г (88%) дибромида 25 в виде темно-желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: 1.21 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.35 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{НН} 7.2 Гц), 4.39 уш. с (2H, CH₂Br), 4.12–4.17 м (6H, CH₂O-фосфонат, CH₂O-эфир), 6.29 с (1Н, Н⁴-фуран), 6.92 д (1Н, =CH, J_{HH} 22.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.95 (СН₃-эфир), 16.38 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 5.9 Гц), 23.44 (CH₂Br), 61.35 (CH₂O-эфир), 63.30 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 6.3 Гц), 113.99 д (С⁴-фуран, ³*J*_{PC} 2.5 Гц), 119.35 д (С³-фуран, ²*J*_{PC} 7.0 Гц), 134.94 д (=СН, ²*J*_{PC} 10.8 Гц), 134.82 д (=СР, ¹*J*_{PC} 178.0 Гц), 148.86 д (С⁵-фуран, ³*J*_{PC} 9.6 Гц), 149.94 (С⁵-фуран), 163.76 д (С=О, ³*J*_{PC} 27.4 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_Р 12.93 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(4-метил-5-бромфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (26). Смесь 1.52 г акрилата 6, 0.95 г NBS, 0.03 г AIBN и 40 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 5 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.71 г (90%) бромида 26 в виде желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.12 т (3Н, СН₃-эфир, J_{НН} 7.2 Гц), 1.31 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{HH} 7.2 Гц), 1.82 с (3H, CH₃-фуран), 4.08-4.15 м (6Н, СН₂О-фосфонат, СН₂О-эфир), 6.88 д (1Н, =СН, *J*_{НН} 22.4 Гц), 7.39 д (1Н, Н²-фуран, *J*_{PH} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 9.18

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

(СН₃-фуран), 13.87 (СН₃-эфир), 16.32 д (СН₃-фосфонат, ${}^{3}J_{PC}$ 6.0 Гц), 61.11 (СН₂О-эфир), 63.05 д (СН₂О-фосфонат, ${}^{2}J_{PC}$ 6.1 Гц), 121.02 д (С⁴-фуран, ${}^{3}J_{PC}$ 1.3 Гц), 119.77 д (С³-фуран, ${}^{2}J_{PC}$ 5.5 Гц), 134.31 д (=СН, ${}^{2}J_{PC}$ 11.1 Гц), 135.36 д (=СР, ${}^{1}J_{PC}$ 178.7 Гц), 141.07 д (С²-фуран, ${}^{3}J_{PC}$ 5.9 Гц), 148.36 (С⁵-фуран), 163.99 д (С=О, ${}^{3}J_{PC}$ 28.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (СDСl₃): δ_{P} 13.57 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(2,5-бром-4-метилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (27). Смесь 1.71 г акрилата 26, 0.90 г NBS, 0.03 г AIBN и 40 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 4 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, а остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.89 г (92%) бромида 27 в виде желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.17 т (3Н, CH₃-эфир, J_{НН} 7.2 Гц), 1.30-1.39 м (6Н, СН₃-фосфонат), 1.89 с (3Н, СН₃-фуран), 4.11–4.20 м (6Н, СН₂О-фосфонат, СН₂О-эфир), 6.97 д (1Н, =СН, J_{НН} 21.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 9.80 (CH₃-фуран), 13.87 (СН₃-эфир), 16.36 д (СН₃-фосфонат, ³*J*_{PC} 6.1 Гц), 61.20 (СН₂О-эфир), 63.01 д (СН₂О-фосфонат, ²*J*_{PC} 6.1 Гц), 122.92 д (С⁴-фуран, ³*J*_{PC} 2.7 Гц), 119.67 д (С³-фуран, ²*J*_{PC} 9.2 Гц), 134.66 д (=СН, ²*J*_{PC} 10.8 Гц), 134.76 д (=СР, ¹*J*_{PC} 183.0 Гц), 142.17 д (С²-фуран, ³*J*_{PC} 6.3 Гц), 148.64 (С⁵-фуран), 163.47 д (C=O, ³*J*_{PC} 27.4 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 12.62 м. д.

Этиловый эфир (Е)-3-(2,5-бром-4-бромметилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (28). Смесь 1.59 г акрилата 27, 0.66 г NBS, 0.03 г AIBN и 40 мл тетрахлорметана кипятили при перемешивании 5 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.76 г (95%) бромида 28 в виде темно-желтого сиропобразного вещества. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.18 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.32 т (3Н, СН₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.37 т (3Н, СН₃-фосфонат, J_{НН} 7.2 Гц), 4.15 с (1H, CH₂Br), 4.44 с (1H, CH₂Br), 4.11–4.24 м (6H, СН₂О-фосфонат, СН₂О-эфир), 6.96 д (1Н, =СН,

ПЕВЗНЕР

 $J_{\rm HH}$ 21.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 13.92 (CH₃-эфир), 16.36 д (CH₃-фосфонат, ³ $J_{\rm PC}$ 6.0 Гц), 16.38 д (CH₃-фосфонат, ³ $J_{\rm PC}$ 6.3 Гц), 21.36 (CH₂Br), 61.32 (CH₂O-эфир), 63.32 д (CH₂O-фосфонат, ² $J_{\rm PC}$ 6.6 Гц), 63.55 д (CH₂O-фосфонат, ² $J_{\rm PC}$ 5.9 Гц), 123.54 д (C⁴-фуран, ³ $J_{\rm PC}$ 2.1 Гц), 120.52 д (C³-фуран, ² $J_{\rm PC}$ 9.2 Гц), 133.46 д (=CP, ¹ $J_{\rm PC}$ 183.3 Гц), 137.52 д (=CH, ² $J_{\rm PC}$ 10.9 Гц), 142.17 д (C²-фуран, ³ $J_{\rm PC}$ 6.5 Гц), 149.36 (C⁵-фуран), 163.12 д (C=O, ³ $J_{\rm PC}$ 26.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): $\delta_{\rm P}$ 12.29 м. д.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Певзнер Леонид Маркович, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-1678-2524

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 785.00.Х6019 с использованием оборудования инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), а также при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-08-01232).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Певзнер Л.М., Игнатьев В.М., Ионин Б.И. // ЖОХ. 1998. Т. 68. Вып. 4. С. 579.
- Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 7. С. 1147; Pevzner L.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 7. P. 1624. doi 10.1134/S107036321607015X
- Naganawa A., Ichikawa Y., Isobe M. // Tetrahedron. 1994. Vol. 50. N 30. P. 8969. doi 10.1016/S0040-4020(01)85365-5

Some Features of Radical-Induced Bromination of 3-(Methylfuryl)-3-(dietoxyphosphoryl)acrylates with N-Bromosuccinimide

L. M. Pevzner*

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia *e-mail: pevzner lm@list.ru

Received March 31, 2021; revised March 31, 2021; accepted April 12, 2021

The bromination of 3-(methylfur-2-yl)- and 3-(methylfur-3-yl)-3-(diethoxyphosphoryl)acrylates with *N*-bromosuccinimide in tetrachloromethane in the presence of azobisisobutyric acid dinitrile (AIBN) as a source of radicals was studied. It was found that if at least one α -position of the furan ring is free, the first bromine atom enters exactly there, and only after that bromination of the methyl group occurs. If both α -positions are free, the bromine atom enters first into the position with the highest electron density, then into the remaining α -position, after which the hydrogen is replaced in the methyl group. The reaction rates differ significantly; therefore, it is possible to isolate in pure form compounds containing one, two, and three bromine atoms.

Keywords: furyl acrylates, radical bromination, N-bromosuccinimide

908

УДК 557.123:547.241.021

СИНТЕЗ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ N-БЕНЗИЛПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАМИЦИНА В

© 2021 г. В. В. Белахов^{*a*,*}, Т. Б. Чистякова^{*b*}, Э. Э. Мусаев^{*b*}, И. А. Смирнов^{*b*}, В. А. Колодязная^{*c*}

^а Технион – Израильский институт технологии (химический факультет), Хайфа, 3200008 Израиль ^b Санкт-Петербурский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, 199013 Россия

^с Санкт-Петербурский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: chvalery@technion.ac.il

Поступило в Редакцию 18 апреля 2021 г. После доработки 11 мая 2021 г. Принято к печати 14 мая 2021 г.

Реакции тетраенового макролидного антибиотика тетрамицина В с *пара*-замещенными бензальдегидами и цианоборгидридом в условиях реакции восстановительного аминирования приводят к его N-бензилпроизводные тетрамицина В обладают высокой противогрибковой активностью, их острая токсичность в 7–8 раз меньше, чем у исходного антибиотика. Разработана интеллектуальная автоматизированная информационная система для оптимального выбора условий синтеза и применения в медицинской практике новых производных полиеновых макролидных антибиотиков.

Ключевые слова: полиеновые макролидные антибиотики, химическая модификация, тетрамицин В, N-бензилпроизводные, токсичность, противогрибковая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21060081

Грибковые инфекции – одна из важнейших проблем здравоохранения. Рост грибковых заболеваний вызывается загрязнением окружающей среды, повышением радиоактивного фона, нерациональным применением антибиотиков широкого спектра действия, интенсивным использованием цитостатиков, иммунодепрессантов и рядом других факторов [1–3]. Инвазивные микозы становятся все более актуальной проблемой практической медицины, что связано с увеличением численности иммуноскомпроментированных популяций пациентов [4–9].

Применение антифунгальных препаратов, и прежде всего полиеновых макролидных антибиотиков, наиболее эффективно в терапии различных форм микозов. Полиеновые макролидные антибиотики – амфотерицин В, леворин, нистатин, пимарицин, кандицидин и другие – широко применяются в медицинской практике для лечения как поверхностных [4-6], так и глубоких микозов [10–12]. Это многочисленная группа (более 200) природных соединений, проявляющих активность в отношении дрожжей, дрожжеподобных и нитчатых грибов, как сапрофитных, так и патогенных видов [13-18]. Вместе с тем, полиеновые макролидные антибиотики, применяющиеся в медицинской практике, не в полной мере удовлетворяют потребности врачей-клиницистов из-за ограниченной эффективности, обусловленной низкой растворимостью в воде [4-6], высокой токсичностью (главным образом, нефротоксичностью) [7-9], а также из-за появления резистентных видов патогенных грибковых микроорганизмов [19, 20]. Поэтому ведется поиск новых производных полиеновых макролидных антибиотиков с улучшенными медико-биологическими свойствами. Химическая





 $R = OH(2), MeO(3), NO_2(4), Me_2N(5), F(6), Cl(7), Br(8).$

модификация используемых в медицинской микологии полиеновых макролидных антибиотиков приводит к значительному снижению их токсичности, расширению спектра биологичекой активности, а также к улучшению их биофармацевтических свойств [21–27].

В последние годы нами проводилась модификация полиеновых макролидных антибиотиков из числа тех, которые не нашли применения в медицинской практике из-за неприемлемых медикобиологических свойств [28–30]. К ним относится тетраеновый макролидный противогрибковый антибиотик тетрамицин, полученный с помощью микробиологического синтеза в виде комплекса двух компонентов тетрамицина А и тетрамицина В [31]. Сведения о химической модификации тетрамицина отсутствуют. Ранее были получены малотоксичные гидрофосфорильные производные тетрамицина В, обладающие высокой биологической активностью [32]. В развитие химической модификации тетрамицина В нами проведены его реакции с *пара*-замещенными бензальдегидами и цианоборгидридом, исследована противогрибковая активность полученных производных и их острая токсичность

При взаимодействии тетрамицина В 1 с *пара*замещенными бензальдегидами и цианоборгидридом в условиях реакции восстановительного аминирования образуются соответствующие N-бензилпроизводные **2–8** (схема 1).

Реакция протекает в две стадии. На первой стадии конденсация бензальдегида с первичной аминогруппой углеводного фрагмента молекулы тетрамицина В приводит к образованию азометинового интермедиата. На второй стадии при восстановительном аминировании цианоборогидридом натрия образуются N-бензилпроизводные тетрамицина В **2–8**. Аналогичный азометиновый интермедиат образуется на первой стадии синтеза гидрофосфорильных производных тетрамицина В [32]; на второй стадии ароматический имин взаимодействует с фосфорноватистой кислотой в условиях реакции Кабачника–Филдса [33, 34].

Выбор пара-замещенных бензальдегидов [4-гидрокси-, 4-метокси-, 4-нитро, 4-(диметиламино)-, 4-фтор-, 4-хлор- и 4-бромбензальдегиды] объясняется большей устойчивостью ароматических иминов, образующихся на первой стадии [35], что важно при проведении химической модификации такой сложной и нестабильной органической молекулы, как тетрамицин В. Кроме того, бензольные циклы с заместителем в пара-положении позволяют провести четкую идентификацию полученных N-бензилпроизводных тетрамицина В с помощью ЯМР (¹Н и ¹³С), ИК и УФ спектроскопии. Цианоборгидрид натрия – более мягкий восстановитель [36] и более приемлем в реакциях с природными биологически активными соединениями по сравнению, например, с боргидридом натрия [37, 38].

N-Бензилпроизводные тетрамицина В 2–8 представляют собой твердые вещества, не имеющие четкой температуры плавления и разлагающиеся при нагревании. Они легко растворяются в ДМСО и ДМФА, ограниченно растворяются в метаноле, этаноле, пиридине и ацетоне, не растворяются в воде, хлороформе, диэтиловом эфире, бензоле и гексане.

Структура N-бензилпроизводных тетрамицина В 2–8 подтверждена с помощью ЯМР (¹H, ¹³C, COSY, DEPT и HMQC), ИК и УФ спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹Н отмечаются сигналы протонов, характерные для тетрамицина В [39–41]; сигналы протонов метиленовых групп в бензильных фрагментах зафиксированы в области 3.64– 3.72 м.д, сигналы протонов фенильной группы с заместителем в *пара*-положении образуют систему двух пар магнитно неэквивалентных ядер ABA¹B¹ и представлены двумя дублетными сигналами в области 6.93–7.16 м. д. ($J_{\rm HH}$ 8.2 Гц), что согласуется с литературными данными [42].

В спектрах ЯМР ¹³С N-бензилпроизводных тетрамицина В **2–8** присутствуют сигналы атомов углерода антибиотика [40, 41], а также сигналы атомов углерода метиленовой группы бензильно-го фрагмента (Ph<u>C</u>H₂) в области 56.35–56.47 м. д.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

[42] и сигналы фенильных протонов в диапазоне 115.69–141.70 м. д. Присутствие метиленовой группы бензильного фрагмента подтверждается спектроскопией ЯМР DEPT.

В ИК спектрах соединений **2–8** кроме полос поглощения тетрамицина В [43] обнаружены полосы в области 3405–3425 и 1575–1587 см⁻¹, характерные для связи N–H и для фенильных групп соответственно. В электронных спектрах поглощения N-бензилпроизводных тетрамицина В **2–8** зафиксированы удельные показатели поглощения ($\epsilon^{1\%}_{1 \text{ см}}$) 750, 1200, 1050 при длинах волн 290, 304 и 318 нм соответственно, характерные для тетраеновой сопряженной системы [31, 43, 44], а также максимумы поглощения фенильных групп в области 257–265 нм.

Из-за высокой токсичности тетрамицин не нашел применения в лекарственной терапии микозов ни в виде комплекса компонентов А и В, ни в виде отдельных компонентов тетрамицина А и тетрамицина В, в отличие от других макролидных антибиотиков – нистатина [45–48] и пимарицина [49–52], широко используемых в микологической практике для лечения многих клинических форм кандидозов.

Как показали результаты фармакологических испытаний, острая токсичность N-бензилпроизводных тетрамицина В **2–8** в 7–8 раз меньше, чем у исходного антибиотика [44] (LD₅₀ 350–400 мг/кг, белые мыши, внутрибрюшинно).

В связи с тем, что тетраеновые полиеновые антибиотики нистатин и пимарицин широко используется в медицинской микологии для лечения кандидозов [4-10], особое внимание при проведении биологических испытаний было уделено изучению противогрибкового действия полученных N-бензилпроизводных тетрамицина В 2-8 в отношении дрожжеподобных грибов рода Candida. Соединения 2-8 обладали высокой антифунгальной активностью в отношении 11 тест-культур рода Candida, причем соединения 6-8 проявили противогрибковое действие в отношении Candida albicans, Candida utilis, Candida guillermondii, Candida lusitaniae. Candida kefvr. Candida lipolvtica и Candida norvegensis на уровне тетрамицина B, а в отношении Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida glabrata и Candida krusei их

БЕЛАХОВ и др.

			-		-	-		
Тест-культура	2	3	4	5	6	7	8	Тетрамицин В
Candida albicans	6.25	6.25	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12
Candida glabrata	6.25	6.25	6.25	6.25	0.78	0.78	0.78	1.56
Candida tropicalis	6.25	6.25	3.12	6.25	0.78	0.78	0.78	1.56
Candida krusei	6.25	6.25	3.12	3.12	1.56	1.56	1.56	3.12
Candida parapsilosis	12.50	12.50	6.25	12.50	3.12	3.12	3.12	6.25
Candida guillermondii	25.00	25.00	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50
Candida utilis	25.00	12.50	6.25	12.50	6.25	6.25	6.25	6.25
Candida lusitaniae	50.00	25.00	12.50	25.00	12.50	12.50	12.50	12.50
Candida kefyr	25.00	25.00	12.50	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25
Candida lipolytica	25.00	12.5	3.12	12.5	3.12	3.12	3.12	3.12
Candida norvegensis	50.00	50.00	50.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Aspergillus fumigatus	12.50	12.50	6.25	6.25	1.56	1.56	0.78	3.12
Aspergillus niger	25.00	25.00	12.50	12.50	3.12	1.56	3.12	6.25
Cryptococcus neoformans	50.00	25.00	25.00	25.00	6.25	6.25	3.12	12.50

Таблица 1. Минимальная фунгистатическая концентрация N-бензилпроизводных тетрамицина В 2-8 (мкг/мл)

противогрибковая активность превышала активность исходного антибиотика (табл. 1). Соединения **2–5** в отношении указанных выше тест-культур дрожжеподобных грибов рода *Candida* проявляли противогрибковую активность на уровне исходного антибиотика или уступали ему.

N-Бензилпроизводные тетрамицина В **6–8** проявили более высокую противогрибковую активность в отношении возбудителей аспергиллеза (*Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus*) и криптококкоза (*Cryptococcus neoformans*), чем исходный антибиотик, в то время как производные **2–5** уступали ему по активности (табл. 1).

Таким образом, изучение противогрибкового действия N-бензилпроизводных тетрамицина В **2–8** выявило, что наибольшей противогрибковой активностью обладают соединения **6–8** с атомом галогена в *пара*-положении бензольного кольца. Наименьшую противогрибковую активность проявляют соединения **2** и **3** с гидрокси- или метоксигруппой в *пара*-положении бензольного кольца соответственно.

Следует подчеркнуть, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, патогенные грибы родов *Ascomycetes* (*Aspergillus fumigatus и Aspergillus flavus*) и *Basidiomycetes* (*Cryptococcus neoformans*) вызывают тяжелые инвазивные микозы (кандидоз, аспергиллез и криптококкоз, соответственно), а также оппортунистические микозы у больных СПИД, которые характеризуются высокой летальностью [10, 53]. Наиболее распространенным возбудителем кандидозов остается Candida albicans, на долю которого приходится около 90% (поверхностные кандидозы) и 50-70% (глубокие кандидозы) случаев заболеваний [4]. В последние годы отмечено значительное увеличение количества грибковых инфекций, вызываемых и другими видами, такими, как Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida glabrata и Candida krusei [53]. В связи с меньшей токсичностью и высокой противогрибковой активностью по сравнению с исходным антибиотиком в отношении именно этих тест-культур дрожжеподобных грибов рода Candida, а также в отношении тест-культур Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus и Cryptococcus neoformans N-бензилпроизводные тетрамицина В 6-8 перспективны для дальнейших медико-биологических исследований.

В заключение следует отметить, что химическая модификация полиеновых макролидных антибиотиков, не нашедших применения в медицинской практике из-за узкого спектра биологической активности, высокой токсичности, малой биодоступности, низкой растворимости в воде, трудной переносимости при системном использовании и др., может рассматриваться как более перспективное направление получения потенциальных антимикотиков, чем синтез новых соединений,



Рис. 1. Схема интеллектуальной автоматизированной информационной системы. LD₅₀ – острая токсичность (мг/кг, крысы, пероральный метод введения препарата), БД – база данных, Т – вектор предсказанных результатов анализов сигнализирующих токсичность, В_L – вероятность стыковки с биологической мишенью (%), D – диаграмма молекулы, I – данные для дополнительной тренировки моделей машинного обучения, R – разработанные модели, и характеристики адекватности моделей (AUC – площадь под кривой рабочей характеристики модели, MSE – среднеквадратичное отклонение), S – SMILES нотация записи исследуемого вещества, S_V – векторизованная форма SMILES нотации вещества, M_D – набор выбранных молекулярных дескрипторов для вещества, M_F – молекулярный отпечаток Моргана, X – описание исходного полиенового макролидного антибиотика (ППМА), Y – набор экспериментально выявленных характеристик вещества, Z – лабораторный регламент синтеза производных полиенового макролидного антибиотика.

прежде всего с экономической точки зрения. Количество доступных и разрешенных к применению системных противогрибковых антибиотиков на сегодняшний день недостаточно [7–9], а прогресс в создании новых антифунгальных препаратов не в полной мере соответствует темпам роста микологических заболеваний, и в частности инвазивных грибковых инфекций, которые становятся реальной и растущей проблемой современной медицины [10–12]. Применение полусинтетических производных тетрамицина В в качестве потенциальных антимикотиков перспективно и в связи с тем, что в последние годы обнаружена резистентность патогенных грибковых микроорганизмов к действию полиеновых макролидных антибиотиков, широко используемых в лекарственной терапии микозов различной этиологии [54–59].

Анализ медицинских информационных систем и путей развития биоинформатики показывает, что для поиска новых направлений высокоэффективного синтеза и производства препаратов для лечения различных заболеваний, в том числе грибковых инфекций, применяются различные типы информационных систем [60–63].

Синтез новых эффективных производных полиеновых макролидных антибиотиков и изучение их медико-биологических свойств – это длительный дорогостоящий процесс, требующий привлечения химиков, биологов, врачей, а также ученых и инженеров, работающих в области компьютерного моделирования и обработки экспериментальных и теоретических данных. Для сокращения времени исследований и анализа существующих практических и теоретических данных нами разработана архитектура интеллектуальной автоматизированной информационной системы, ориентированная на различные группы пользователей: химиков-синтетиков, инженеров-биотехнологов, врачей-клиницистов, экспертов по медицинской информатике, системных программистов (рис. 1).

Система разработана с использованием современных компьютерных методов, включая асинхронную обработку данных и клиент-серверную архитектуру [64, 65]. При разработке системы использованы передовые технологии для синтеза моделей прогнозирования фармацевтических характеристик, включая ансамбли нейронных сетей и рекуррентные нейронные сети, основанные на базах данных существующих лекарств [66, 67]. Информационная система позволяет химику-синтетику проводить целенаправленный поиск методов химической модификации полиеновых макролидных антибиотиков, а врачу-клиницисту рекомендует выбор антибиотиков или их полусинтетических производных с заданными характеристиками с учетом состояния здоровья пациента. Разработанные интерфейсы позволяют экспертам дополнять систему данными о вновь синтезированных или модифицированных полиеновых макролидных антибиотиков. Архитектура информационной системы представляет программно-аппаратный комплекс, включающий установки синтеза производных полиеновых макролидных антибиотиков, приборы для установления их структуры, лабораторию для проведения медико-биологических испытаний, компьютерную клиент-серверную систему, оснащенную системным и разработанным нами прикладным программным обеспечением. Таким образом, разработанная интеллектуальная автоматизированная информационная система позволяет осуществить рациональный поиск новых производных полиеновых макролидных антибиотиков, в том числе тетрамицина, с улучшенными медико-биологическими, биофармацевтическими свойствами и большим потенциалом для использования в медицинской микологии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали тетрамицин (комплексный препарат) производства «Liaoning Wkioc Bioengineering Co., Ltd.» (КНР), полученный микробиологическим синтезом [68]. Разделение комплекса тетрамицина на два компонента: тетрамицин А и тетрамицин В – проводили с помощью хроматографического метода [69]. В работе использовали коммерческие реагенты (Sigma-Aldrich, Fluka) без предварительной очистки. Органические растворители перед применением очищали, применяя стандартные методики [70].

Спектры ЯМР (¹Н, ¹³С ЯМР, COSY, DEPT и HMQC) получены на приборе Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 600 МГц. Исследовали 10-15%-ные растворы в MeOH-d₄, внутренний эталон – ТМС. Масс-спектры снимали методом MALDI-TOF на спектрометре MALDI Micromass (США). В качестве матрицы использовали α-циано-4-гидроксикоричную кислоту. УФ спектры снимали на спектрофотометре Ultrospec 2100pro (Biochrom, Великобритания) в метаноле с добавлением уксусной кислоты (0.1%) при концентрации 5 мг/мл. Ход реакции и индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью TCX на пластинах Silica Gel 60 F₂₅₄ (0.25 мм, Merck, Германия) в системе растворителей: бутан-1-ол-уксусная кислота-вода, 5:2:1. В качестве сорбента использовали Silica Gel 60 (63-200 мкм, Merck, Германия). Вещества проявляли на хроматограммах с помощью УФ света. Температуру плавления определяли с помощью прибора Electrothermal IA9300 (Великобритания).

Общая методика синтеза N-замещенных производных тетрамицина В 2–8. К 0.5 г (0.70 ммоль) тетрамицина В, растворенного в 5 мл безводного ДМФА, приливали 15 мл безводного метанола и при интенсивном перемешивании при комнатной температуре добавляли 1.10 ммоль со-

ответствующего *п*-бензальдегида в присутствии каталитического количества триэтиламина. Реакция протекала 3-5 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток сушили 4 ч в вакууме. Подсушенный остаток растворяли в 5 мл безводного ДМФА, добавляли 15 мл безводного тетрагидрофурана, полученный раствор охлаждали до -15°C и добавляли 0.90 ммоль цианоборгидрида натрия. Реакцию проводили 2-3 ч при -15°С. По окончании взаимодействия к реакционной среде добавляли 50 мл безводного метанола, раствор фильтровали, к фильтрату приливали избыток (400 мл) диэтилового эфира. К выпавшей маслянистой жидкости добавляли метанол (30 мл), полученную суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 5 мл и пропускали через колонку, заполненную силикагелем. Элюент – система растворителей CHCl₃-MeOH-H₂O-NH₄OH, 10:15: 0.3: 0.05. Элюаты, содержащие продукт реакции, объединяли, концентрировали при пониженном давлении, остаток сушили 4 ч в вакууме при 20°С. Получали соединения 2-8 в виде светло-желтых мелкокристаллических веществ.

N-(4-Гидроксибензил)тетрамицин B (2). Выход 62%, т. пл. 173–178°С (разл.), R_f 0.47. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 0.91 т (3Н, С²⁸Н₃, J_{28,27ед} 7.0, J_{28,27ах} 6.8), 1.13 д (3H, C²⁶H₃, J_{26,25} 6.8), $1.25 \,\mathrm{g} (1\mathrm{H}, \mathrm{H}^{10eq}, J_{10eq,11}, 4.8), 1.28 \,\mathrm{c} (3\mathrm{H}, \mathrm{C}^{6'}\mathrm{H}_3), 1.37$ д (1H, H^{27eq}, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.40 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.43 д.д (1H, H^{27ax}, $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.57 с (1H, H^{8eq}), 1.65 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.78 д (1H, H^{8ax} , $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.94 μ . μ (1H, H^{6ax} , $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 1.96 д. д (1H, H^{14ax}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.07 д. д (1H, H^{10ax}, $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.21 т (1H, H¹², J_{12.13} 10.5), 2.38 д (1H, H²⁴, J_{24.25} 4.5), 3.22 μ (1H, H^{5'}, $J_{5',Me6'}$ 6.2), 3.31 μ (1H, H^{4'}, $J_{4',5'}$ 9.8), 3.67–3.71 м (2H, 4-НОС₆Н₄С<u>Н</u>₂), 3.74 д. д (1H, H^{2'}, J_{2',3'} 3.4, J_{1',2'} 1.2), 3.81 д. д (1H, H⁵, J_{5.6ax} 1.8, *J*_{5.6*ea*} 10.7), 3.89 д (1Н, Н^{3′}, *J*_{3′,4′} 9.6), 4.03 д (1Н, Н⁴, $J_{4.5}$ 2.5), 4.23 д (1H, H¹¹, $J_{11.12}$ 10.5), 4.38 д (1H, H¹⁵, J_{15,16} 8.7), 4.43 д. д (1H, H⁷, J_{7,8ax} 11.0, J_{7,8eq} 2.0), 4.46 д (1H, H^{1'}, J_{1',2'} 1.2), 4.49 д. д (1H, H¹³, J_{13,14ax} 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.03 д (1H, H²⁵, $J_{25,26}$ 6.5), 5.47 д (1H, H²³, J_{23,24} 9.2), 6.05 д (1Н, Н¹⁶, J_{16,17} 15.4), 6.07 д (1H, H²², *J*_{22,23} 15.0), 6.09 д (1H, H², *J*_{2,3} 15.4), 6.11 д $(1H, H^{17}, J_{17,18} 10.4), 6.22 \, \text{g} (1H, H^{20}, J_{20,21} 15.0), 6.25$

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

N-(4-Метоксибензил)тетрамицин B (3). Выход 64%, т. пл. 181–186°С (разл.), R_f 0.49. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 0.93 т (3Н, С²⁸Н₃, J_{28,27еа} 7.0, J_{28,27ах} 6.8), 1.15 д (3Н, С²⁶Н₃, J_{26,25} 6.8), $1.24 \, \pi \, (1\text{H}, \text{H}^{10eq}, J_{10eq,11} \, 4.8), 1.30 \, \text{c} \, (3\text{H}, \text{C}^{6'}\text{H}_3), 1.35$ д (1H, H²⁷*eq*, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.40 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.47 д. д (1H, H²⁷*ax*, $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.59 с (1H, H^{8eq}), 1.68 д (1H, H^{14eq}, J_{14eq,15} 2.5), 1.79 д (1H, H^{8ax}, J_{8ax,8eq} 14.2), 1.91 д. д (1H, H^{6ax}, J_{6ax,6eq} 14.2, *J*_{6ах,7} 1.4), 1.97 д. д (1Н, Н^{14ах}, *J*_{14ах,14еq} 15.0, J_{14ax,15} 3.8), 2.10 д. д (1H, H^{10ax}, J_{10ax,10eg} 12.7, J_{10ax,11} 4.8), 2.23 т (1H, H¹², J_{12.13} 10.5), 2.41 д (1H, H²⁴, J_{24 25} 4.5), 3.25 д (1Н, Н^{5'}, J_{5',Me6'} 6.2), 3.37 д (1Н, H^{4'}, J_{4'5'} 9.8), 3.63–3.67 м (2H, 4-CH₃OC₆H₄C<u>H</u>₂), 3.70 с (3H, 4-<u>CH₃</u>OC₆H₄CH₂), 3.75 д. д (1H, H^{2'}, J_{2'3'} 3.4, J_{1',2'} 1.2), 3.84 д. д (1Н, Н⁵, J_{5.6ax} 1.8 Гц, J_{5.6ea} 10.7), 3.89 μ (1H, H^{3'}, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.08 μ (1H, H⁴, $J_{4,5}$ 2.5), 4.20 \neq (1H, H¹¹, $J_{11,12}$ 10.5), 4.35 \neq (1H, H¹⁵, J_{15.16} 8.7), 4.41 д. д (1Н, Н⁷, J_{7.8ax} 11.0, J_{7.8ea} 2.0), 4.47 д (1Н, Н^{1'}, *J*_{1',2'} 1.2), 4.56 д. д (1Н, Н¹³, *J*_{13,14ах} 1.4, J_{13.14eq} 8.5), 5.09 д (1Н, H²⁵, J_{25.26} 6.5), 5.40 д $(1H, H^{23}, \dot{J}_{23,24}, 9.2), 5.95 \text{ g} (1H, H^{16}, J_{16,17}, 15.4), 6.03$ д (1H, H^{22} , $J_{22,23}$ 15.0), 6.09 д (1H, H^2 , $J_{2,3}$ 15.4), 6.15 д (1H, H¹⁷, $J_{17,18}$ 10.4), 6.21 д (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.29 α (1H, H¹⁸, J_{18,19} 14.4), 6.33 α (1H, H¹⁹, J_{19,20} 10.8), 6.49 д (1Н, Н²¹, J_{21,22} 10.3), 6.77 д (1Н, H³, J_{3,4} 9.2), 7.04 д (2H, 4-CH₃OC₆<u>H</u>₄, J 8.2), 7.15 д (2H, 4-CH₃OC₆<u>H</u>₄, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 12.35 (С²⁸), 13.69 (С²⁶), 17.94 (С^{6'}), 24.03 (С²⁷), 37.79 (C¹⁰), 44.06 (C⁶), 44.28 (C¹⁴), 46.82 (C⁸), 48.10 (C^{24}) , 51.79 $(4-CH_3OC_6H_4CH_2)$, 55.31 $(C^{3'})$, 56.42 $(4-CH_3OC_6H_4CH_2)$, 57.33 (C¹²), 65.17 (C⁷), 65.80 $(C^{11}), 66.57 (C^{13}), 69.73 (C^{2'}), 70.89 (C^{4'}), 71.97 (C^{25}),$

73.49 (C⁴), 73.71 (C⁵'), 73.94 (C⁵), 76.20 (C¹⁵), 97.20 (C^{1'}), 97.67 (C⁹), 115.90 (C_{Ar}), 122.17 (C²), 128.46 (C¹⁶), 129.40 (C_{Ar}), 131.28 (C²³), 131.63 (C¹⁸), 131.98 (C_{Ar}), 132.24 (C²⁰), 132.80 (C²¹), 133.22 (C¹⁹), 135.17 (C²²), 136.29 (C¹⁷), 141.66 (C_{Ar}), 148.49 (C³), 165.23 (C¹), 173.58 (C₂₉). Macc-cnektp (MALDI TOF), *m/z*: 831.37 [*M* + Na]⁺. C₄₃H₆₁NO₁₅. *M* 831.40.

N-(4-Нитробензил) тетрамицин В (4). Выход 67%, т. пл. 179–184°С (разл.), R_f 0.51. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 0.95 т (3Н, $C^{28}H_3$, $J_{28,27eq}$ 7.0, J_{28.27ах} 6.8), 1.16 д (3H, C²⁶H₃, J_{26.25} 6.8), 1.28 д (1H, Н^{10eq}, J_{10eq.11} 4.8), 1.31 с (3H, C⁶'H₃), 1.36 д (1H, Н^{27еq}, J_{27еq,28} 7.0), 1.41 д (1Н, Н^{6еq}, J_{6ед,7} 2.0), 1.47 д. д (1H, H^{27*ax*}, $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.55 с (1H, H^{8eq}), 1.67 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.80 д (1H, H^{8ax}, $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.91 д. д (1H, H^{6ax}, $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 1.97 д. д (1H, H^{14*ax*}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.09 д. д (1H, H^{10ax}, $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.25 т (1H, H¹², $J_{12.13}$ 10.5), 2.35 д (1H, H²⁴, $J_{24,25}$ 4.5), 3.20 д (1H, H^{5'}, *J*_{5',Me6'} 6.2), 3.39 д (1H, H^{4'}, *J*_{4',5'} 9.8), 3.64–3.70 м (2H, 4-NO₂C₆H₄C<u>H</u>₂), 3.71 д. д (1H, H²', J_{2'3'} 3.4, J_{1'2'} 1.2), 3.83 д. д (1H, H⁵, J_{5.6ax} 1.8, J_{5.6eq} 10.7), 3.92 д (1H, H^{3'}, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.08 д (1H, H⁴, $J_{4,5}$ 2.5), 4.21 \exists (1H, H¹¹, $J_{11,12}$ 10.5), 4.34 \exists (1H, H¹⁵, J_{15,16} 8.7), 4.40 д. д (1Н, Н⁷, J_{7,8ax} 11.0, J_{7,8eq} 2.0), 4.45 д (1H, H¹', J_{1' 2'} 1.2), 4.53 д. д (1H, H¹³, J_{13 14ax} 1.4, J_{13,14eq} 8.5), 5.08 д (1Н, Н²⁵, J_{25.26} 6.5), 5.51 д $(1H, H^{23}, J_{23,24}, 9.2), 6.00 \text{ g} (1H, H^{16}, J_{16,17}, 15.4), 6.06$ д (1H, H²², J_{22 23} 15.0), 6.09 д (1H, H², J_{2 3} 15.4), 6.14 д (1H, H¹⁷, J_{17.18} 10.4), 6.20 д (1H, H²⁰, J_{20.21} 15.0), 6.29 д (1H, H¹⁸, J_{18.19} 14.4), 6.34 д (1H, H¹⁹, J_{19,20} 10.8), 6.49 д (1Н, Н²¹, J_{21,22} 10.3), 6.78 д (1Н, Н³, *J*_{3.4} 9.2), 7.02 д (2Н, 4-NO₂C₆<u>H</u>₄, *J* 8.2), 7.15 д (2H, 4-NO₂C₆<u>H</u>₄, *J* 8.2). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 12.35 (C^{28}), 13.79 (C^{26}), 18.05 ($C^{6'}$), 24.03 (C^{27}), 37.89 (C¹⁰), 44.10 (C⁶), 44.36 (C¹⁴), 46.91 (C⁸), 48.11 (C^{24}) , 55.32 $(C^{3'})$, 56.44 $(4-NO_2C_6H_4CH_2)$, 57.36 $(C^{12}), 65.20 (C^7), 65.86 (C^{11}), 66.64 (C^{13}), 69.72 (C^{2'}),$ 70.90 (C^{4'}), 71.82 (C²⁵), 73.55 (C⁴), 73.73 (C^{5'}), 74.05 (C^5) , 76.21 (C^{15}) , 97.16 $(C^{1'})$, 97.78 (C^9) , 115.81 (C_{Ar}) , 122.09 (C²), 128.26 (C¹⁶), 129.33 (C_{Ar}), 131.08 (C^{23}) , 131.63 (C^{18}) , 131.95 (C_{Ar}) , 132.23 (C^{20}) , 132.82 (C²¹), 133.20 (C¹⁹), 135.11 (C²²), 136.25 (C¹⁷), 141.66 (C_{Ar}), 148.56 (C^3), 165.23 (C^1), 173.59 (C^{29}). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z: 846.41 [M + Na]⁺. $C_{42}H_{58}N_2O_{16}$. M 846.38.

N-[(4-Диметиламино)бензил]тетрамицин В (5). Выход 69%, т. пл. 168–173°С (разл.), *R*_f 0.54.

Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 0.93 т (3Н, С²⁸Н₃, J_{28,27eq} 7.0, J_{28,27ax} 6.8), 1.15 д (3H, C²⁶H₃, J_{26,25} 6.8), $1.211 \,\mathrm{g}(1\mathrm{H},\mathrm{H}^{10eq},J_{10eq,11}\,4.8), 1.29 \,\mathrm{c}(3\mathrm{H},\mathrm{C}^{6}\mathrm{H}_{3}), 1.39$ д (1H, H^{27eq}, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.43 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.49 д. д (1Н, Н^{27ах}, J_{27ах,28} 6.8 Гц, J_{27ах,27ед} 13.5), 1.54 c (1H, H^{8eq}), 1.68 π (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.78 д (1H, H^{8ax}, J_{8ax,8eq} 14.2), 1.90 д. д (1H, H^{6ax}, J_{6ax,6eq} 14.2 Гц, J_{6ах.7} 1.4), 2.01 д. д (1Н, Н^{14ах}, J_{14ах.14ед} 15.0, *J*_{14*ax*,15} 3.8), 2.11 д. д (1Н, Н^{10*ax*}, *J*_{10*ax*,10*eq*} 12.7, J_{10ах.11} 4.8), 2.27 т (1Н, Н¹², J_{12.13} 10.5), 2.45 д (1Н, H²⁴, J_{24 25} 4.5), 2.83 с [6H, N(CH₃)₂], 3.25 д (1H, H^{5'}, *J*_{5',Me6'} 6.2₎, 3.39 д (1H, H^{5'}, *J*_{4',5'} 9.8), 3.62–3.66 м [2H, 4-N(CH₃)₂C₆H₄C<u>H</u>₂], 3.70 д. д (1H, H^{2'}, J_{2',3'} 3.4, J_{1',2'} 1.2), 3.84 д. д (1H, H⁵, *J*_{5.6ax} 1.8, *J*_{5.6eq} 10.7), 3.92 д (1H, H^{3'}, J_{3',4'} 9.6), 4.09 д (1H, H⁴, J_{4,5} 2.5), 4.28 д (1H, H¹¹, J_{11,12} 10.5), 4.33 д (1H, H¹⁵, J_{15,16} 8.7), 4.40 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.46 д (1H, H^{1'}, $J_{1',2'}$ 1.2), 4.53 д. д (1H, H¹³, $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eg}$ 8.5), 5.08 μ (1H, H²⁵, $J_{25.26}$ 6.5), 5.51 μ (1H, H²³, $J_{23,24}$ 9.2), 5.96 π (1H, H¹⁶, $J_{16,17}$ 15.4), 6.02 π (1H, $\overline{H^{22}}$, $J_{22,23}$ 15.0), 6.08 д (1H, H², J_{2,3} 15.4), 6.16 д (1H, H¹⁷, J_{17,18} 10.4), 6.21 \exists (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.27 \exists (1H, H¹⁸, J_{18.19} 14.4), 6.33 д (1Н, Н¹⁹, J_{19.20} 10.8), 6.49 д (1Н, H²¹, *J*_{21,22} 10.3), 6.81 д (1Н, Н³, *J*_{3,4} 9.2), 7.07 д [2Н, 4-N(CH₃)₂C₆<u>H</u>₄, *J* 8.2], 7.18 д [2H, 4-N(CH₃)₂C₆<u>H</u>₄, *J* 8.2]. Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 12.30 (С²⁸), 13.75 (C²⁶), 17.98 (C^{6'}), 19.57 [4-N(<u>C</u>H₃)₂C₆H₄CH₂], 24.07 (C^{27}) , 37.79 (C^{10}) , 44.04 (C^{6}) , 44.28 (C^{14}) , 46.99 (C^{8}) , 48.14 (C^{24}), 55.31 ($C^{3'}$), 56.42 [4-N(CH₃)₂C₆H₄<u>C</u>H₂], 57.38 (C¹²), 65.22 (C⁷), 65.79 (C¹¹), 66.65 (C¹³), 69.72 (C^{2'}), 70.95 (C^{4'}), 71.97 (C²⁵), 73.48 (C⁴), 73.74 $(C^{5'})$, 73.99 (C^{5}) , 76.21 (C^{15}) , 97.32 $(C^{1'})$, 97.69 (C^{9}) , 115.86 (C_{Ar}), 122.18 (C²), 128.33 (C¹⁶), 129.45 (C_{Ar}), $131.21 (C^{23}), 131.50 (C^{18}), 131.81 (C_{Ar}), 132.24 (C^{20}),$ 132.88 (C²¹), 133.27 (C¹⁹), 135.12 (C²²), 136.09 (C¹⁷), 141.63 (C_{Ar}), 148.55 (C^3), 165.24 (C^1), 173.45 (C^{29}). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z: 844.46 $[M + Na]^+$. C₄₄H₆₄N₂O₁₄. *M* 844.44.

N-(4-Фторбензил)тетрамицин В (6). Выход 72%, т. пл. 190–195°С (разл.), $R_{\rm f}$ 0.45. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 т (3H, C²⁸H₃, $J_{28,27eq}$ 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.11 д (3H, C²⁶H₃, $J_{26,25}$ 6.8), 1.23 д (1H, H^{10eq}, $J_{10eq,11}$ 4.8), 1.29 с (3H, C⁶H₃), 1.35 д (1H, H^{27eq}, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.38 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.44 д. д (1H, H^{27ax}, $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.59 с (1H, H^{8eq}), 1.67 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.83 д (1H, H^{8ax}, $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.97 д. д (1H, H^{6ax}, $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 2.02 д. д (1H, H^{14ax}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8),

2.09 д. д (1H, H^{10ax}, J_{10ax,10eq} 12.7, J_{10ax,11} 4.8), 2.25 т (1H, H¹², $J_{12,13}$ 10.5), 2.41 д (1H, H²⁴, $J_{24,25}$ 4.5), 3.25 д (1H, H⁵', J_{5',Me6'} 6.2₎, 3.37 д (1H, H⁴', J_{4',5'} 9.8), 3.63–3.67 м (2H, 4-FC₆H₄C<u>H</u>₂), 3.72 д. д (1H, H^{2'}, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{1',2'}$ 1.2), 3.83 д. д (1H, H⁵, $J_{5,6ax}$ 1.8, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.92 д (1H, H^{3'}, J_{3',4'} 9.6), 4.09 д (1H, H⁴, J_{4.5} 2.5), 4.25 д (1Н, Н¹¹, J_{11,12} 10.5), 4.36 д (1Н, Н¹⁵, $J_{15.16}$ 8.7), 4.42 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.48 д (1H, H^{1'}, J_{1',2'} 1.2), 4.54 д. д (1H, H¹³, J_{13,14ах} 1.4, J_{13.14еа} 8.5), 5.06 д (1Н, Н²⁵, J_{25.26} 6.5), 5.52 д $(1H, H^{23}, J_{23,24}, 9.2), 6.01 \text{ g} (1H, H^{16}, J_{16,17}, 15.4), 6.06$ π (1H, H²², $J_{22,23}$ 15.0), 6.11 π (1H, H², $J_{2,3}$ 15.4), 6.17 д (1H, H¹⁷, $J_{17,18}$ 10.4), 6.21 д (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.29 д (1H, H¹⁸, $J_{18,19}$ 14.4), 6.34 д (1H, H¹⁹, $J_{19,20}$ 10.8), 6.46 д (1H, H²¹, J_{21.22} 10.3), 6.72 д (1H, H³, J_{3.4} 9.2), 6.94 д (2H, 4-FC₆<u>H</u>₄, *J* 8.2), 7.08 д (2H, 4-FC₆<u>H</u>₄, *J* 8.2). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 12.30 (С²⁸), 13.69 $(C^{26}), 17.90 (C^{6'}), 23.92 (C^{27}), 37.70 (C^{10}), 43.93 (C^{6}),$ 44.25 (C¹⁴), 46.89 (C⁸), 48.08 (C²⁴), 55.31 (C^{3'}), 56.39 $(4-FC_6H_4CH_2)$, 57.33 (C¹²), 65.17 (C⁷), 65.81 (C¹¹), 66.59 (C^{13}), 69.64 ($C^{2'}$), 70.82 ($C^{4'}$), 71.86 (C^{25}), 73.44 (C⁴), 73.62 (C⁵), 73.93 (C⁵), 76.19 (C¹⁵), 97.20 (C¹'), 97.58 (C⁹), 115.69 (C_{Ar}), 122.13 (C²), 128.28 $(C^{16}), 129.45 (C_{Ar}), 131.26 (C^{23}), 131.53 (C^{18}), 131.81$ (C_{Ar}) , 132.24 (C^{20}) , 132.70 (C^{21}) , 133.16 (C^{19}) , 135.01 (C²²), 136.22 (C¹⁷), 141.55 (C_{Ar}), 148.48 (C³), 165.21 (C¹), 173.59 (C²⁹). Масс-спектр (MALDI TOF), *m/z*: $819.37 [M + Na]^+$. C₄₂H₅₈FNO₁₄. M 819.38.

N-(4-Хлорбензил) тетрамицин В (7). Выход 70%, т. пл. 187–192°С (разл.), R_f 0.43. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.94 т (3Н, С²⁸Н₃, *J*_{28 27еа} 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.11 \pm (3H, C²⁶H₃, $J_{26,25}$ 6.8), 1.22 д (1H, H^{10eq}, J_{10eq,11} 4.8), 1.29 с (3H, C⁶'H₃), 1.39 д (1H, H^{27eq} , $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.43 д (1H, H^{6eq} , $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.48 д. д (1H, \dot{H}^{27ax} , $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.58 с (1H, H^{8eq}), 1.69 д (1H, H^{14eq} , $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.77 д (1H, H^{8ax}, J_{8ax,8eq} 14.2), 1.92 д. д (1H, H^{6ax}, J_{6ax,6eq} 14.2, *J*_{6*a*x,7} 1.4), 1.99 д. д (1Н, Н^{14*a*x}, *J*_{14*a*x,14*eq*} 15.0, J_{14ax,15} 3.8), 2.10 д. д (1H, H^{10ax}, J_{10ax,10eq} 12.7, J_{10ax,11} 4.8), 2.23 T (1H, H¹², $J_{12,13}$ 10.5), 2.40 \exists (1H, H²⁴, J_{24,25} 4.5), 3.28 д (1Н, Н^{5'}, J_{5',Me6'} 6.2), 3.37 д (1Н, H⁴', J_{4',5'} 9.8), 3.63–3.67 м (2H, 4-ClC₆H₄C<u>H</u>₂), 3.70 д. д (1H, H^{2'}, J_{2'3'} 3.4, J_{1'2'} 1.2 Гц,), 3.84 д. д (1H, H^5 , $J_{5,6ax}$ 1.8, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.92 д (1H, $H^{3'}$, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.09 д (1H, H⁴, $J_{4,5}$ 2.5), 4.25 д (1H, H¹¹, $J_{11,12}$ 10.5), 4.36 д (1H, H¹⁵, $J_{15,16}$ 8.7), 4.41 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, *J*_{7,8eq} 2.0), 4.49 д (1Н, Н¹', *J*_{1',2'} 1.2), 4.53 д. д (1H, H^{13} , $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.07 \exists (1H, H^{25} ,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

 $J_{25,26}$ 6.5), 5.43 д (1H, H²³, $J_{23,24}$ 9.2), 6.01 д (1H, Н¹⁶, *J*_{16,17} 15.4), 6.06 д (1Н, Н²², *J*_{22.23} 15.0), 6.12 д (1H, H², J_{2,3} 15.4), 6.16 д (1H, H¹⁷, J_{17,18} 10.4), 6.23 д (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.29 д (1H, H¹⁸, $J_{18,19}$ 14.4), 6.38 д (1H, \tilde{H}^{19} , $J_{19,20}$ 10.8), 6.49 д (1H, \tilde{H}^{21} , $J_{21,22}$ 10.3), 6.78 д (1H, H³, *J*_{3,4} 9.2), 6.93 д (2H, 4-ClC₆<u>H</u>₄, J 8.2), 7.10 д (2H, 4-ClC₆<u>H</u>₄, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 12.33 (C²⁸), 13.76 (C²⁶), 17.90 (C^{6'}), $23.92 (C^{27}), 37.71 (C^{10}), 43.92 (C^{6}), 44.20 (C^{14}), 46.93$ (C^8) , 48.11 (C^{24}) , 55.34 $(C^{3'})$, 56.47 $(4-ClC_6H_4CH_2)$, 57.33 (C^{12}), 65.19 (C^7), 65.84 (C^{11}), 66.62 (C^{13}), 69.73 (C^{2'}), 70.94 (C^{4'}), 71.99 (C²⁵), 73.57 (C⁴), 73.60 (C^{5'}), 73.81 (C⁵), 76.22 (C¹⁵), 97.34 (C^{1'}), 97.70 (C⁹), 115.72 (C_{Ar}), 122.13 (C²), 128.29 (C¹⁶), 129.42 (C_{Ar}), 131.12 (C²³), 131.53 (C¹⁸), 131.97 (C_{Ar}), 132.23 (C²⁰), $132.79 (C^{21}), 133.20 (C^{19}), 135.11 (C^{22}), 136.21 (C^{17}),$ 141.63 (C_{Ar}), 148.51 (C^3), 165.24 (C^1), 173.59 (C^{29}). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z: 835.32 $[M + Na]^+$. C₄₂H₅₈ClNO₁₄. M 835.35.

N-(4-Бромбензил) тетрамицин В (8). Выход 74%, т. пл. 194–199°С (разл.), R_f 0.40. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (*J*, Гц): 0.94 т (3Н, С²⁸Н₃, *J*_{28.27ед} 7.0, J_{28.27ах} 6.8), 1.17 д (3H, C²⁶H₃, J_{26.25} 6.8), 1.23 д (1H, Н^{10eq}, J_{10eq,11} 4.8), 1.30 с (3H, C⁶'H₃), 1.36 д (1H, H^{27eq} , $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.41 д (1H, H^{6eq} , $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.47 д. д (1H, H^{27ax}, J_{27ax,28} 6.8, J_{27ax,27eq} 13.5), 1.59 с (1H, H^{8eq}), 1.67 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.81 д (1H, H^{8ax} J_{8ax,8eq} 14.2), 1.96 д. д (1Н, Н^{6ax}, J_{6ax,6eq} 14.2, J_{6ax,7} 1.4), 1.99 д. д (1H, H^{14ax}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.10 д. д (1H, H^{10ax}, J_{10ax,10eq} 12.7, J_{10ax,11} 4.8), 2.27 т (1H, H¹², $J_{12,13}$ 10.5), 2.42 д (1H, H²⁴, $J_{24,25}$ 4.5), 3.27 д (1H, H^{5'}, *J*_{5',Me6'} 6.2), 3.35 д (1H, H^{4'}, *J*_{4',5'} 9.8), 3.70–3.74 м (2H, 4-BrC₆H₄C<u>H</u>₂), 3.77 д. д (1H, H^{2'}, J_{2'3'} 3.4, J_{1'2'} 1.2 Гц,), 3.89 д. д (1Н, Н⁵, J_{5 6ax} 1.8, J_{5.6ea} 10.7), 3.95 д (1H, H^{3'}, J_{3'4'} 9.6), 4.09 д (1H, H⁴, $J_{4.5}$ 2.5), 4.21 д (1H, H¹¹, $J_{11.12}$ 10.5), 4.32 д (1H, H¹⁵, $J_{15,16}$ 8.7), 4.40 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.49 д (1H, H^{1'}, J_{1',2'} 1.2), 4.53 д. д (1H, H¹³, J_{13,14ax} 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.08 д (1H, H²⁵, $J_{25,26}$ 6.5), 5.51 д (1H, H^{23} , $J_{23,24}$ 9.2), 6.01 д (1H, H^{16} , $J_{16,17}$ 15.4), 6.05 д (1H, H²², *J*_{22,23} 15.0), 6.11 д (1H, H², *J*_{2,3} 15.4), 6.17 д $(1H, H^{17}, J_{17,18} 10.4), 6.24 \, \text{g} (1H, H^{20}, J_{20,21} 15.0), 6.28$ д (1H, H^{18} , $J_{18,19}$ 14.4), 6.39 д (1H, H^{19} , $J_{19,20}$ 10.8), 6.45 д (1H, H²¹, *J*_{21,22} 10.3), 6.79 д (1H, H³, *J*_{3,4} 9.2), 7.05 д (2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄, *J* 8.2), 7.16 д (2H, 4-BrC₆<u>H</u>₄, *J* 8.2). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 12.29 (С²⁸), 13.69 $(C^{26}), 17.98 (C^{6'}), 23.90 (C^{27}), 37.73 (C^{10}), 43.98 (C^{6}),$ 44.19 (C¹⁴), 46.92 (C⁸), 48.08 (C²⁴), 55.31 (C^{3'}), 56.44

(4-BrC₆H₄<u>C</u>H₂), 57.38 (C¹²), 65.19 (C⁷), 65.70 (C¹¹), 66.62 (C¹³), 69.73 (C^{2′}), 70.79 (C^{4′}), 71.96 (C²⁵), 73.48 (C⁴), 73.72 (C^{5′}), 73.80 (C⁵), 76.21 (C¹⁵), 97.28 (C^{1′}), 97.58 (C⁹), 115.83 (C_{Ar}), 122.12 (C²), 128.28 (C¹⁶), 129.39 (C_{Ar}), 131.22 (C²³), 131.62 (C¹⁸), 131.90 (C_{Ar}), 132.23 (C²⁰), 132.79 (C²¹), 133.18 (C¹⁹), 135.11 (C²²), 136.24 (C¹⁷), 141.70 (C_{Ar}), 148.57 (C³), 165.23 (C¹), 173.58 (C²⁹). Масс-спектр (MALDI TOF), *m/z*: 879.28 [*M* + Na]⁺. C₄₂H₅₈BrNO₁₄. *M* 879.30.

Острую токсичность (LD₅₀) N-бензилпроизводных тетрамицина В 2-8 изучали на беспородных белых мышах-самцах массой 18-20 г, которые содержались на стандартном рационе питания в условиях естественного освещения помещения при комнатной температуре. Группы животных были составлены из 10 особей, продолжительность наблюдений – 5 сут. Соединения разбавляли 0.5 %-ным водным раствором карбоксиметилцеллюлозы и в виде суспензии испытывали при внутрибрюшинном введении. По результатам испытаний рассчитывали LD₅₀ соединений 2-8 методом Кербера [71, 72]. Фармакологические эксперименты проведены в полном соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или других научных целей (ЕТС № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.) [73].

Противогрибковую активность N-бензилпроизводных тетрамицина В **2–8** в отношении возбудителей различных микотических инфекций определяли в соответствии со стандартом NCCLS M27 методом серийных разведений [74, 75] в жидкой питательной среде [76]. Минимальную фунгистатическую концентрацию (МФсК) устанавливали по результатам визуальной оценки интенсивности роста тест-культуры в опытных и контрольных пробирках (3-кратная повторность).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белахов Валерий Владимирович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-1918-974X

Чистякова Тамара Балабековна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-0145-9679

Мусаев Элдар Элдарович, ORCID: http://orcid. org/0000-0001-9433-1182

Смирнов Игорь Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-3585-2292 Колодязная Вера Анатольевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-1447-5950

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Antifungal Agents: Advances and Problems, Special Topic: Progress in Drug Research / Ed. E. Jucker. Basel: Birkhaeuser Verlag. 2003. 248 p.
- Human Pathogenic Fungi: Molecular Biology and Pathogenic Mechanisms / Eds D.J. Sillivan, G.P. Morgan. Norfolk: Caister Academic Press. 2014. 362 p.
- Medical Mycology: Current Trends and Future Prospects / Eds Razzaghi-Abyaneh M., Shams-Ghahfarokhi M., Rai M. Boca Raton: CRC Press, 2015. 442 p.
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001. С. 187.
- 5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2008. С. 142.
- Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. С. 19.
- Климко Н.Н., Веселов А.В. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5. № 4. С. 342.
- 8. *Климко Н.Н., Колбин А.С.* // Проблемы медицинской микологии. 2005. Т. 7. № 3. С. 3.
- 9. Веселов А.В. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9. № 1. С. 73.
- Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. Москва: Медицина для всех. 2003. С. 55.
- Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб: Издательский дом СПбМАПО. 2004. С. 83.
- Zotchev S.B. // Curr. Med. Chem. 2003. Vol. 10. N 3. P. 211. doi 10.2174/0929867033368448
- Antifungals: From Genomics to Resistance and the Development of Novel Agents / Eds A.T. Coste, P. Vandeputte P. Norfolk: Caister Academic Press, 2015. 334 p.
- Pathogenic Fungi: Insights in Molecular Biology / Eds G. San-Blas, R.A. Calderone. Norfolk: Caister Academic Press, 2008. 264 p.
- Reiss E., Shadomy H.J., Lyon G.M. Fundamental Medical Mycology. Hoboken: Willey-Blackwell, 2011. 656 p.

- Nosanchuk J.D. // Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. 2006. Vol. 1. N 1. P. 75. doi 10.2174/157489106775244109
- Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice / Ed. S. Omura. New York: Academic Press, 2002. 635 p.
- Катлинский А.В., Сазыкин Ю.О., Бибикова М.В., Орехов С.Н. // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т. 48. № 9. С. 20.
- Grillot R., Lebeau B. In: Antimicrobial Agents / Ed. A. Bryskier. Washington: Publisher American Society for Microbiology, 2005. P. 1260.
- White T.C., Harry J., Oliver B.G. In: Mycota: A Comprehensive Treatise on Fungi as Experimental Systems for Basic and Applied Research / Eds K. Esser, J.W. Bennet. Berlin: Springer-Verlag, 2004. P. 319.
- Шенин Ю.Д., Белахов В.В., Аравийский Р.А. // Хим.фарм. ж. 1993. Т. 27. № 2. С. 14.
- 22. Шенин Ю.Д., Белахов В.В. // Антибиотики и химиотерапия. 1997. Т. 42. № 4. С. 34.
- Sedlak M. // Mini-Rev. Med. Chem. 2009. Vol. 9. N 11. P. 1306. doi 10.2174/138955709789878178
- Volmer A.A., Szpilman A.M., Carreira E.M. // Nat. Prod. Rep. 2010. Vol. 27. N 9. P. 1329. doi 10.1039/b820743g
- Соловьева С.Е., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н. // Усп. хим. 2011. Т. 80. № 2. С. 115; Solovieva S.E., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. // Russ. Chem. Rev. 2011. Vol. 80. N 2. Р. 103. doi 10.1070/RC2011v080n02ABEH4145
- 26. Омельчук О.А., Тевяшова А.Н., Щекотихин А.Е. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 12. С. 1206; Omelchuk O.A., Tevyashova A.N., Shchekotikhin A.E. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 12. P. 1206. doi 10.1070/ RCR4841
- Белахов В.В., Гарабаджиу А.В., Чистякова Т.Б. // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 11. С. 14; Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Chistyakova Т.В. // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 52. N 11. P. 890. doi 10.1007/s11094-019-01922-3
- Белахов В.В., Колодязная В.А., Ионин Б.И. // Хим. пром. 2012. Т. 89. № 2. С. 64; Belakhov V.V., Kolodyaznaya V.A., Ionin B.I. // Russ. J. Appl. Chem. 2012. Vol. 85. N 9. P. 1454. doi 10.1134/ S107042721209025X
- Белахов В.В., Колодязная В.А., Гарабаджиу А.В., Чистякова Т.Б., Смирнов И.А. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 427; Belakhov V.V., Kolodyaznaya V.A., Garabadzhiu A.V., Chistyakova T.B., Smirnov I.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 570. doi 10.1134/S1070363216030129
- Белахов В.В., Гарабаджиу А.В., Колодязная В.А., Топкова О.В. // Хим.-фарм. ж. 2016. Т. 50. № 3. С. 7; Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Kolodyaznaya V.A.,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

Topkova O.V. // Pharm. Chem. J. 2016. Vol. 50. N 3. P. 143. doi 10.1007/s11094-016-1412-3

- Shentu X., Liu N., Tang G., Tanaka Y., Och, K., Xu J., Yu X. // J. Antibiot. 2016. Vol. 69. N 5. P. 406. doi 10.1038/ja/2015.123
- Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Chistyakova T.B. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2019. Vol. 194. N 4–6. P. 442. doi 10.1080/10426507.2018.1539844
- 33. Черкасов Р.А., Галкин В.И. // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 10. С. 940; Cherkasov R.A., Galkin V.I. Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 10. P. 857. doi 10.1070/ RC1998v067n10ABEH000421
- Keglevich G., Balint E. // Molecules. 2012. Vol. 17. P. 12821. doi 10.3390/molecules171112821
- Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. Москва: Химия. 1991. pp. 244-245.
- 36. *Wade L.G.* Organic Chemistry. Upper Saddle River: Prentice Hall, Inc., 1999. P. 886.
- Davis A.P. In: Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Effiency in Modern Organic Chemistry / Eds. B.M. Trost, I. Fleming. Oxford: Pergamon Press, 1991. Vol. 8. Ch. 1.12. P. 283.
- Gribble G.W. // Chem. Soc. Rev. 1998. Vol. 27. N 6. P. 395. doi 10.1039/A827395Z
- Dornberger K., Voigt D., Ihn W., Vokoun J., Thrum H. // Tetrahedron. 1976. Vol. 32. N 24. P. 3069. doi 10.1016/0040-4020(76)80168-8
- Dornberger K., Thrum H., Radics L. // Tetrahedron. 1979. Vol. 35. N 15. P. 1851. doi 10.1016/0040-4020(79)80009-5
- Radics L., Incze M., Dornberger K., Thrum H. // Tetrahedron. 1982. Vol. 38. N 1. P. 183. doi 10.1016/0040-4020(82)85064-3
- Ионин Б.И., Ершов Б.А., Кольцов А.М. ЯМР-спектроскопия в органической химии. Л.: Химия, 1983. С. 166.
- Thrum H., Bradner G., Dornberger K., Funger R. Pat. 70706 (1970). DDR // C. A. 1970. Vol. 73. 108240.
- Dornberger K., Funger R., Bradner G., Thrum H. // J. Antibiot. 1971. Vol. 24. N 3. P. 172. doi 10.7164/ antibiotics.24.172
- Omura S., Tanaka H. In: Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice / Ed. S. Omura. New York: Academic Press, 1984. P. 351.
- Antifungal Drug Therapy (a Complete Guide for the Practitioner) / Eds P.H. Jacobs, L. Nall. New York: M. Dekker Inc., 1990. 368 p.
- Gupte M., Kulkarni P., Ganguli B.N. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2002. Vol. 58. N 1. P. 46. doi 10.1007/ s002530100822
- 48. Kathiravan M.K., Salake A.B., Chothe A.S., Dudhe P.B., Watode R.P., Mukta M.S., Gadhwe S. // Bioorg. Med.

Chem. 2012. Vol. 20. N 19. P. 5678. doi 10.1016/j. bmc.2012.04.045

- Bader G., Deicke P., Gedek B., Gemeinhardt H., Muller J., Scholer H., Spitzbart H., Wiesner B. Endomykosen: Schleimhaut – Organ- and Systemmykosen Herausgegeben von Horst Gemeinhardt. Berlin: Veb. Gustvtischer Verlag, 1989. 510 S.
- Recent Progress in Antifungal Chemotherapy / Eds H. Yamaguchi, G.S. Kobayashi, H. Takahashi. New York: M. Dekker Inc., 1992.
- Brik H. In: Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. New York: Academic Press, Inc. 1994. Vol. 23. P. 399.
- 52. *Малова И.О., Петрунин Д.Д.* // Вестн. дерматол. и венерол. 2015. № 3. С. 161.
- 53. Веселов А.В., Козлов Р.С. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2016. Т. 18. № 2. 104 С.
- Shao P.-L., Huang L.-M., Hsueh P.-R. // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. Vol. 30. N 6. P. 487. doi 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.019
- Mathew B.P., Nath M. // ChemMedChem. 2009. Vol. 4. N 3. P. 310. doi 10.1002/cmdc.200800353
- Tezer H., Canpolat F.E., Dilmen U. // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2012. Vol. 13. N 2. P. 193. doi 10.1517/14656566.2012.647685
- Autmizguine J., Guptill J.T., Cohen-Wolkowicz M., Benjamin Jr. D.K., Capparelli E.V. // Drugs. 2014. Vol. 74. N 8. P. 891. doi 10.1007/s40265-014-0227-3
- Sanglard D., Coste A., Ferrari S. // FEMS Yeast Res. 2009. Vol. 9. N 7. P. 1029. doi 10.1111/j.1567-1364.2009.00578.x
- Fuentefria A.M., Pippi B., Dalla Lana D.F., Donato K.K., de Andrade S.F. // Lett. Appl. Microbiol. 2018. Vol. 66. N 1. P. 2. doi 10.1111/lam.12820
- Булах И.Е., Лях Ю.Е., Марценюк В.П., Хаимзон И.И. Медицинская информатика, М.: Медицина, 2012. 426 с.
- Болотова Л.С. Системы искусственного интеллекта. Модели и технологии, основанные на знаниях. М.: Финансы и статистика, 2012. 664 с.
- 62. Кобринский Б.А., Зарубина Т.В. Медицинская информатика. М.: Академия, 2013. 192 с.
- 63. Омельченко В.П., Демидова А.А. Медицинская информатика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 527 с.

- 64. *Richards M.* Software Architecture Patterns. Sebastopol: O'Reilly Media, Inc., 2015. 47 p.
- Maduda Y., Zimmermann A., Viswanathan M., Bass M., Nakamura O., Yamamoto S. // Information. 2021. Vol. 12. P. 67. doi 10.3390/info12020067
- 66. *Goodfellow I., Bengio Y., Couville A.* Deep Learning. Cambridge: MIT Press, 2016. 800 p.
- 67. Deshpande P., Rasin A., Furst J., Raicu D., Antani S. // Data. 2019. Vol. 4. P. 54. doi 10.3390/data4020054
- Song Y., He L., Chen L., Ren Y., Lu H., Geng S., Mu W., Liu F. // Eur. J. Plant Pathol. 2016. Vol. 146. N 2. P. 337. doi 10.1007/s10658-016-0920-z
- Zhang N., Song Z., Xie Y., Cui P., Jiang H., Yang T., Ju R., Zhao Y., Li J., Liu X. // World J. Microbiol. Biotechnol. 2013. Vol. 29. N 8. P. 1443. doi 10.1007/ s11274-013-1307-3
- Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Oxford: Butterworth-Heinemann Press, 2012. 1024 p.
- Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград: Медгиз, 1962. 180 с.
- Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд. Ленинград: Медгиз, 1963. 146 с.
- 73. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series No. 123. 18.03.1986. Strasbourg: Publisher Council of Europe, 1986. 11 p.
- 74. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved Standard M27-A3. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute Publisher, 2008. 27 p.
- 75. Espinel-Ingroff A., Boyle K., Sheehan D.J. // Mycopathologia. 2001. Vol. 150. N 3. P. 101. doi 10.1023/A:1010954803886
- 76. Rex J.H., Pfaller M.A., Galgiani J.N., Bartlett M.S., Espinel-Ingroff A., Ghannoum M.A., Lancaster M., Odds F.C., Rinaldi M.G., Walsh T.J., Barry A.L. // Clin. Infect. Dis. 1997. Vol. 24. N 2. P. 235. doi 10.1093/ clinids/24.2.235

Synthesis and Antifungal Activity of N-Benzyl Derivatives of Tetramycin B

V. V. Belakhov^{a,*}, T. B. Chistyakova^b, E. E. Musayev^b, I. A. Smirnov^b, and V. A. Kolodyaznaya^c

^a Schulich Faculty of Chemistry, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, 3200008 Israel ^b Department of Computer-Aided Design and Control Systems, St. Petersburg State Institute of Technology

(Technical University), St. Petersburg, 199013 Russia

^c Department of Biotechnology, St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia *e-mail: chvalery@technion.ac.il

Received April 18, 2021; revised May 11, 2021; accepted for publication May 14, 2021

Reactions of the tetraene macrolide antibiotic tetramycin B with *p*-substituted aromatic aldehydes and sodium cyanoborohydride in the conditions of reaction of reductive amination resulted in formation of its *N*-benzyl derivatives. Physicochemical and medical and biological properties of obtained derivatives of tetramycin B were studied. Biological investigations showed that *N*-benzyl derivatives of tetramycin B were low toxic agents and possessed high antifungal activity. The pharmacological tests revealed that the acute toxicity (LD_{50}) of obtained derivatives of tetramycin B was 7–8 times low as that of the starting antibiotic. The automated intellectual information system for optimal choice of the conditions for rational design, synthesis and using in medical practice of novel derivatives of polyene macrolide antibiotics was developed.

Keywords: polyene macrolide antibiotics, chemical modification, tetramycin B, *N*-benzyl derivatives, toxicity, antifungal activity

УДК 547.979.733:615.281.8

СИНТЕЗ И АФФИННОСТЬ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ГЕТАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПОРФИРИНОВ К ГЕЛИКАЗЕ SARS-CoV-2

© 2021 г. С. А. Сырбу^{*a*}, А. Н. Киселев^{*a,b*}, М. А. Лебедев^{*a,b*}, Ю. А. Губарев^{*a*}, Е. С. Юрина^{*a,**}, Н. Ш. Лебедева^{*a*}

^а Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук, ул. Академическая 1, Иваново, 153045 Россия ^b Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153000 Россия *e-mail: yurina elena77@mail.ru

> Поступило в Редакцию 21 апреля 2021 г. После доработки 21 апреля 2021 г. Принято к печати 6 мая 2021 г.

Получены новые порфириновые соединения с остатками бензотиазола, бензоксазола и бензимидазола и подтверждена их структура. Проведен молекулярный докинг несимметричных гетарилзамещенных порфиринов и хлорина е6 с геликазой SARS-CoV-2. Аффинность гетарилзамещенных порфиринов по отношению к геликазе существенно выше, чем у препаратов, разрешенных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), и хлорина е6. Проанализировано строение комплекса геликазы SARS-CoV-2 с исследуемыми макрогетероциклическими соединениями. Исходя из локализации порфиринов и хлорина е6 в доменах геликазы выдвинуто предположение о возможных способах ингибирования и фотоинактивации геликазы SARS-CoV-2.

Ключевые слова: порфирины, молекулярный докинг, геликаза, вирус SARS-CoV-2, ингибирование, инактивация

DOI: 10.31857/S0044460X21060093

В настоящее время во всем мире наблюдается вспышка коронавирусной инфекции Covid-19, вызванной патогеном SARS-CoV-2. По состоянию на апрель 2021 г. было инфицировано более 133 млн человек, из которых более 2.9 млн скончались. У пациентов с SARS-CoV-2 наблюдается широкий спектр клинических проявлений от легкой до быстро прогрессирующей тяжелой болезни с летальным исходом. В большинстве случаев Covid-19 вызывает нарушения дыхания, острый респираторный синдром, нарушение деятельности ЦНС [1-3]. Возможны также индивидуальные проявления заболевания. Проникновение вируса SARS-CoV-2 опосредуется взаимодействием S-белка вируса с превращающим ангиотензин ферментом 2 (АСЕ2). Поскольку фермент АСЕ2 в высокой степени локализуется на альвеолярных эпителиальных клетках легких и энтероцитах кишечника, слизистой оболочке носа и полости рта, а также на артериальных и венозных эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках артерий, вирусные частицы обнаруживаются в таких органах, как легкие, кишечник, кожа, селезенка и мозг [4].

Интенсивно ведутся исследования по созданию лекарственных препаратов для борьбы с вирусной инфекцией Covid-19. Однако до создания лекарственного средства проходят годы, что связано как с необходимостью и длительностью доклинических и клинических испытаний, так и со сложностью создания препарата, обладающего вирулицидной активностью. Объективно осложняет создание вирулицидного препарата сама природа

коронавируса, имеющего одноцепочечный геном позитивно-смысловой РНК. Олношепочечные РНК-вирусы очень лабильны, легко мутируют в фазе репликации и транскрипции [5-8], поэтому препарат с высокой селективностью и аффинностью по отношению к РНК создать практически невозможно. Это относится к вирусам геморрагической лихорадки Эбола, ТОРСа, СПИДа, бешенства, гепатитов С и Е, лихорадки Западного Нила, полиомиелита, с которыми ведется борьба несколько десятилетий. Поэтому геном SARS-CoV-2 практически не рассматривается как мишень в отличие от вирусных белков SARS-CoV-2. Потенциальными мишенями могут быть 4 структурных белка [S-белок, матричный (М) белок и белок оболочки (Е), нуклеокапсидный белок (N)], 16 неструктурных белков (nsp1-nsp16) и несколько дополнительных белков (ORF), из которых самая очевидная мишень – S-белок шиповидного отростка вируса [9-12]. Связывание лекарства с этой мишенью приведет к ингибированию проникновения вируса в клетки и создаст конкуренцию связывания с АСЕ2. Возможно, эта стратегия не очень продуктивна, так как S-белок подвержен мутациям особенно в рецептор-связывающем мотиве (RBM), отвечающем за распознавание рецептором клеток хозяина АСЕ2. Согласно литературным данным [13], общее сходство аминокислотных последовательностей между S-белками SARS-CoV-2 и SARS-CoV, выделенными от человека, циветты или летучей мыши, составляет от 76 до 78% для всего белка, от 73 до 76% для рецептор-связывающего домена и от 50 до 53% для RBM. Исходя из этого следует, что рецептор-связывающий мотив менее консервативная часть S-белка коронавирусов. Поэтому более перспективная мишень - достаточно консервативный вирусный белок геликаза SARS-CoV-2 [14].

Геликаза – неструктурный белок коронавируса, он необходим для его репликации, обеспечивает раскручивание нуклеиновых кислот и разделение двухцепочечных нуклеиновых кислот на одноцепочечные [14]. Две молекулы геликазы наряду с РНК-полимеразой и неструктурными белками nsp7 и nsp8 входят в состав комплекса мини-репликации и транскрипции SARS-CoV-2. Геликаза комплементарно связывается с неструктурными

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

Соединение	Аффинность, ккал/моль	Литературная ссылка		
Вапреотид	-12.88	[16]		
16	-12.30	Данная работа		
Кангрелор	-11.48	[17]		
Атазанавир	-11.28	[16]		
1a	-11.20	Данная работа		
Нистатин	-11.10	[18]		
1в	-10.90	Данная работа		
Лопинавир	-10.71	[16]		
Ивермектин	-10.70	[18]		
Эльбасвир	-10.50	[19]		
Симепревир	-10.42	[20]		
Цефарантин	-10.30	[21]		
Ритонавир	-9.39	[16]		
Хлорин еб,	-9.30	Данная работа		
комплекс А				
Гразопревир	-9.15	[20]		
Хлорин еб,	-9.00	Данная работа		
комплекс В				
Рилпивирин	-8.03	[16]		
Фавипиравир	-4.65	[16]		

Таблица 1. Аффинность геликазы к потенциальным ингибиторам SARS-CoV-2

белками [15], и мы полагаем, что образование прочного комплекса с геликазой будет ингибировать действие данного вирусного фермента. Известен ряд соединений, в том числе разрешенных к применению в медицинской практике, способных, согласно данным молекулярного докинга, связываться с геликазой (табл. 1).

Однако эти соединения не вирулицидны. Вирулицидной активностью обладают порфириновые соединения, способные при фотооблучении генерировать синглетный кислород и окислять аминокислотные остатки полипептидной цепи [22-26]. Изменение в первичной структуре белка при фотоокислении может привести к полной потере функциональности данного фермента. В качестве потенциальных сенсибилизаторов были выбраны несимметричные гетарилзамещенные порфирины 1а-в – 5-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(1-метилпиридин-3-ил)порфирин трииодид (1a, X = S), 5-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(1-метилпиридин-3-ил)порфирин трииодид (16, X = O), 5-[4-(1-метил-1,3-бензоимидазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(1-метил-





пиридин-3-ил)порфирин трииодид (**1в**, $X = NCH_3$) – и хлорин еб **2** (препарат, используемый в фотодинамической терапии онкозаболеваний) (схема 1).

Выбранные нами несимметрично замещенные порфирины **1а–в** в литературе не описаны. Их синтез осуществляли в соответствии со схемой 2. Соединения **1а–в** охарактеризованы спектрально, их индивидуальность и чистота подтверждена методом TCX.

Выбор порфиринов 1а-в обусловлен следующими причинами: гетарильный фрагмент, с одной стороны, создает условия для Н-связывания с аминокислотными фрагментами, с другой стороны, придает порфириновому соединению клиновидную форму, что также способствует связыванию с белком. Введение в состав периферийных заместителей групп NCH₃ способствует растворимости гетарилзамещенных порфиринов в водных средах, а также первичному связыванию геликазы. Карта электростатического потенциала поверхности, созданная с помощью системы PyMOL, наглядно демонстрирует, что геликаза SARS-CoV-2 высокоосновный белок (рис. 1). Протяженные области отрицательного потенциала на поверхности белка предопределяют прочное связывание поликатионных соединений (гетарилзамещенных порфиринов). Участки геликазы с положительным зарядом на поверхности могут взаимодействовать с хлорином еб.

В составе белка геликазы SARS-CoV-2 выделяют домены: N-концевой цинк-связывающий домен ZBD (аминокислотная последовательность 1–99), стержневой домен S (аминокислотная последовательность 100–149), домен 1В (аминокислотная последовательность 151–260), домен 1А (аминокислотная последовательность 261–442) и домен 2А (аминокислотная последовательность 442–596) (рис. 1) [27].

Несимметричные гетарилзамещенные порфирины **1а**–**в** связываются с геликазой SARS-CoV-2 в одном сайте. В качестве примера на рис. 1 представлены результаты молекулярной стыковки порфирина **1в** с геликазой.

Порфирины **1а–в** вклиниваются между доменами 1А, 2А, 1В. Наиболее энергетически выгодны конформации комплексов порфирина **1в** с остатком бензимидазола, в которых гетарильный фрагмент расположен между доменами 1А и 2А (рис. 1). Для комплексов геликазы с порфиринами **1а, б** с остатками бензотиазола и бензоксазола наиболее выгодна конформация, в которой гетарильный фрагмент расположен в домене 1В геликазы (рис. 2).

Аффинность геликазы по отношению к гетарилзамещенным порфиринам последовательно увеличивается при замене группы NCH₃ на атом серы и кислорода в периферийном заместителе





M = 2H, Zn; X = S (1a), O (16), NMe (1B).

(табл. 1). При этом е порфирины **1а**–в не образуют специфических π – π , Н-связей с аминокислотными остатками (табл. 2). Вероятно, высокая аффинность геликазы по отношению к порфирину **16** с остатком бензоксазола обусловлена оптимальным геометрическим, электростатическим соответствием сайта связывания и порфирина.

В научной литературе рассматривались исключительно ингибиторы геликазы, причем всего несколько потенциальных ингибиторов геликазы SARS-CoV-2 имеют энергию связывания, близкую к полученным значениям аффинности для

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

порфиринов **1а–в** (табл. 1). Энергия связывания остальных соединений более низкая. Таким образом, порфирины **1а–в** могут быть возможными ингибиторами геликазы. Как отмечалось выше, наибольшее перспективны для исследования соединения, способные к полной инактивации фермента. Способность к фотоокислению геликазы порфиринами **1а–в** зависит как от фотоактивности порфирина, так и от наличия подверженных к фотоокислению аминокислотных остатков и их удаленности от порфирина. К таким аминокислотам относятся цистеин, метионин, триптофан, тирозин и гистидин, константы скорости их хими-

Соединение	Аминокислотное окружение в радиусе 4 Å	Водородные связи периферийный заме- ститель порфирина–аминокислотный остаток геликазы (<i>d</i> , Å) ^а				
16	ASN177, ASN 179, GLU201, LYS202,	Нет				
	TYR205, SER310, GLU375, MET378,					
	PRO408, ASN516, ALA520, GLN531,					
	ASP534, SER535, GLN537, HIS554 ,					
	ARG560					
1a	ASN177, ASN179, GLU201, LYS202,	Нет				
	ASP204, TYR205 , SER310, ALA312,					
	GLU375, MET378, PRO408, ASN516,					
	SER517, ALA520, THR530, GLN531,					
	THR532, ASP534, SER535, GLN537,					
	HIS554, ARG560					
1в	ASN177, LYS202, ASP204, TYR205,	Нет				
	SER310, ALA312, GLU375, MET378,					
	ASN516, SER517, THR530, GLN531,					
	THR532, ASP534, SER535					
Хлорин е6, комплекс А	ASN177, ASN179, PRO406, PRO408,	GLY415 (2.7), LEY417 (1.9), ASN557				
	LEU412, THR413, LYS414, GLY415,	(3.1), PRO408 ^a (3.8)				
	THR416, LEY417, PHE422, ASP534,					
	ASN557, ASN559, ARG560					
Хлорин е6, комплекс В	PRO284, GLY285, THR286, GLY287,	GLY285 (1.6, 3.3), GLY538 (3.1), THR286				
	LYS288, SER289, HIS290, ALA312,	(2.9), GLY287 (2.0), LYS288 (1.7), HIS290				
	ALA313, ALA316, GLU319, LYS320,	(1.5), SER289 (3.0)				
	LYS323, ASP374, ARG443, GLY538,					
	GLU540					

Таблица 2. Структурное описание комплексов геликазы с гетарилзамещенными порфиринами 1а-в и хлорином еб

^а Н-Связь с атомом N реакционного центра.

ческой реакции с ¹О₂ составляют 8.9×10⁶, 1.6×10⁷, 3.0×10^7 , 8×10^6 и 3.2×10^7 моль⁻¹·л·с⁻¹ соответственно [28]. Расстояние, которое может преодолеть реакционноспособный синглетный кислород в белке вируса, сложно оценить. Согласно литературным данным, в водной среде максимально возможный путь ¹О₂ в отсутствие тушителей не превышает 150 нм [29], в живых клетках пространственная область внутриклеточной активности синглетного кислорода оценивается 100-150 нм [30, 31]. Можно ожидать, что при наличии в ближайшем аминокислотном окружении гетарилзамещенных порфиринов остатков цистеина, метионина, триптофана, тирозина и гистидина они с большой долей вероятности подвергнутся фотоокислению. Согласно полученным данным, в радиусе 4 Å от порфиринов 1а, б расположены уязвимые аминокислотные остатки: TYR205 (сайт 1В), МЕТ378 (сайт 1А), HIS

554 (сайт 2А). Ближайшие к порфирину **1в** уязвимые аминокислотные остатки – TYR205 (сайт 1В), MET378 (сайт 1А). Результаты молекулярного докинга позволяют рассчитывать, что порфирины **1а–в** могут не только ингибировать фермент геликазы SARS-CoV-2, но и полностью нарушать его первичную структуру.

Хлорин е6 связывается с геликазой в двух сайтах (рис. 3), наибольшая аффинность (комплекс **A**, табл. 1) выявлена для хлорина е6, локализованного преимущественно между доменами 1А, 2А и 1В. Несколько меньшая аффинность хлорина в комплексе **Б**, в котором хлорин взаимодействует с аминокислотными последовательностями доменов 2А, 1А и S.

Атомы кислорода в несимметрично замещенной молекуле хлорина е6 способны образовать водородные связи в обоих комплексах (рис. 3,







Рис. 2. Аминокислотное окружение в радиусе 4 Å от 5-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(1-метилпиридин-3-ил)порфирина (а) и 5-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(1-метилпиридин-3-ил)порфирин в комплексе с геликазой SARS-CoV-2 (б).

табл. 2). В комплексе A формируется слабая водородная связь между атомом N порфиринового центра и аминокислотным остатком PRO408 полипептидной цепи. Несмотря на это, аффинность геликазы к хлорину е6 сравнительно невысока (табл. 1), возможно, из-за неоптимальных элек-


Рис. 3. Молекулярный докинг хлорина еб к геликазе SARS-CoV-2. (а) общий вид комплекса, (б)– электростатический потенциал поверхности комплекса, (в) структура комплекса **А**, (г) структура комплекса **Б**. Н-Связи показаны *пунктиром*.

тростатических взаимодействий и структурного несоответствия, так как хлорин еб расположен практически на поверхности белка (рис. 3), и его нецелесообразно рассматривать в качестве эффективного ингибитора (табл. 1). Оба сайта связывания не содержат уязвимых к действию ${}^{1}O_{2}$ аминокислот [28], исключение составляет HIS290 в комплексе **Б**, участвующий в H-связывании с периферийными карбоксильными группами хлорина еб (табл. 2). Исходя из состава аминокислотного окружения хлорина еб в комплексах **A** и **Б** с геликазой, следует, что вирулицидное действие хлорина еб маловероятно.

Таким образом молекулярный докинг новых несимметричных гетарилзамещенных порфиринов с остатками бензотиазола, бензоксазола и бензимидазола и хлорина е6 к геликазе SARS-CoV-2 показывает, что они способны ингибировать и полностью дезактивировать важнейший фермент репликации вируса SARS-CoV-2. Высокая консервативность данного вирусного белка позволяет рассчитывать, что полученные порфирины будут активны и в отношении геликаз всей линейки коронавирусов. Полученные теоретические результаты нуждаются в экспериментальной проверке.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали структуру геликазы SARS-CoV-2 QHD43415 12 из базы https:// zhanglab.ccmb.med.umich.edu/CoVID-19/. Структуры хлорина еб и гетарилзамещенных порфиринов с остатками бензотиазола (1а), бензооксазола (16) и бензоимидазола (1в) минимизированы в программе ORCA 4.0 с использованием метода DFT b3lyp. [32]. Молекулярную стыковку белков с порфиринами 1а-в и хлорином е6 проводили с использованием программного обеспечения AutoDock Vina 1.1.2 [33] и визуализировали с помощью программного обеспечения PyMOL. Файлы структур порфиринов и белка подготовлены с помощью утилиты AutoDockTools 1.5.6, созданы файлы PDBQT. Затем в AutoDockTools установлено трехмерное поле и создан файл параметров стыковки. После завершения стыковки результаты показаны в системе PyMOL, после чего оценена энергия взаимодействия белок-порфирин.

Электронные спектры поглощения соединений **1а**-в регистрировали в дихлорметане на спектро-

фотометре UV/VIS Hitachi U2001 (Япония) при комнатной температуре в диапазоне λ 200–1000 нм. Спектры ЯМР ¹Н регистрировали на приборе Bruker Avance-500 (США). В качестве внутренних стандартов использовали сигналы растворителей. Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов регистрировали на времяпролетном масс-спектрометре с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией Shimandzu AXIMA Confidence (Япония) и на приборе Bruker Daltonics Ultraflex (США).

Растворители перед использованием высушивали и перегоняли. В работе использовали соединения с чистотой не менее 99% (Реахим, ЭКОС-1, Aldrich, Fluka).

5-(4-Бромфенил)-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфирин. К кипящему раствору 500 мл пропионовой кислоты и 35 мл (0.27 моль) пропионового ангидрида при пропускании воздуха прибавляли за 20 мин смесь 10 мл (0.144 моль) пиррола, 6.66 г (0.036 моль) 4-бромбензальдегида и 10.15 мл (0.108 моль) пиридин-3-карбальдегида. Смесь кипятили 1.5 ч при пропускании воздуха. Пропионовую кислоту отгоняли в вакууме. К остатку добавляли 300 мл метанола и 30 мл раствора аммиака. Осадок смеси порфиринов отфильтровывали, промывали метанолом и сушили при комнатной температуре до постоянной массы. Высушенный осадок растворяли в 200 мл дихлорметана и хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (активность III по Брокману), элюируя смесью этанол-хлористый метилен, 10:1. Собирали третью фракцию 5-(4-бромфенил)-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфирина. Растворитель выпаривали, порфирин повторно хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (активность III по Брокману), элюируя смесью этанол-хлористый метилен, 10:1. Индивидуальность продукта реакции контролировали с помощью ТСХ на алуфоле и масс-спектрометрии (MALDI-TOF). Выход 3.95г (15.8%). *R*_f 0.72 (силуфол, дихлорметан–этанол, 10:1). ЭСП (дихлорметан), λ_{max} , нм (lgɛ): 416 (5.91), 512 (4.60), 547 (4.58), 588 (4.48), 643 (4.58). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д. (*J*, Гц): 9.50 с (3Н, Н²', Ру), 9.10 д (3Н, Н⁶', Ру, *J* 5.5), 9.02 д (2Н, Н^{8,12}, *J* 4.5), 8.89 с (4H, H^{3,7,13,17}), 8.57 д (2H, H^{2,18}, J 4.5), 8.44 д (3H, H^{4'}, Py, J 5.5), 8.07 д (2H, H^{2",6"}, Ph, J 8.0), 7.91 д (5H, H^{5'}, H^{3",5"}, Ph, J 8.0), -2.78 с (2H,

NH). Macc-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 696.68 [*M*]⁺. C₄₁H₂₆BrN₇. *M* 696.60.

5-(4-Бромфенил)-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфиринат цинка. Растворяли 3 г (4.3 ммоль) 5-(4-бромфенил)-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфирина и 4.7 г (0.021 моль) безводного ацетата цинка в смеси 200 мл метанола и 100 мл хлористого метилена. Смесь кипятили 1.5 ч, контролируя протекание реакции с помощью ЭСП. Смесь охлаждали, отгоняли избыток растворителя, остаток хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (активность III по Брокману), элюируя смесью этанол-хлористый метилен, 10:1. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток промывали водой, отфильтровывали и высушивали при комнатной температуре до постоянной массы. Выход 3.2 г. (98%). *R*_f 0.67 (силуфол, дихлорметан–этанол, 10:1). ЭСП (дихлорметан), λ_{max}, нм (lgε): 416 (6.06), 549 (4.62), 590 (4.71). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д. (*J*, Гц): 9.50 с (3H, H^{2'}, Ру), 9.10 д (3H, H^{6'}, Ру, J 5.5), 9.02 д (2H, H^{8,12}, J 4.5), 8.89 с (4H, H^{3,7,13,17}), 8.57 д (2H, Н^{2,18}, *J* 4.5), 8.44 д (3Н, Н⁴, Ру, *J* 5.5), 8.07 д (2Н, H^{2",6"}, Ph, J 8.0), 7.92 д (5H, 5'-HPy, H^{3",5"}, Ph, J 8.0). Macc-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 760.03 [*M*]⁺. C₄₁H₂₄BrN₇Zn. M 759.97.

5-[4-(1,3-Бензотиазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфирин. Смесь 0.03 г Pd(OAc)₂ (20 мол%), 0.026 г Cu(OAc)₂·H₂O (20 мол%), 0.176 г трифенилфосфина (1 экв.), 0.51 г 5-(4-бромфенил)-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфината цинка (0.671 ммоль), 45 мл толуола, 146 мкл (2 экв., 1.342 ммоль) бензотиазола кипятили при перемешивании 48 ч. охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл хлористого метилена и фильтровали. Осадок промывали 10 мл хлористого метилена, объединенные органические фракции упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 30 мл хлористого метилена и хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (активность III по Брокману), элюируя сначала дихлорментаном, а затем смесью этанол-хлористый метилен, 1:10. Собирали вторую фракцию. Цинковый комплекс растворяли в дихлорметане и для разрушения комплекса добавляли 3 мл конц. HCl, затем обрабатывали водным раствором аммиака и отмывали водой. Раствор осушали безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (активность III по Брок-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

ману), элюируя сначала дихлорментаном, а затем смесью этанол–хлористый метилен, 1:10, собирали вторую фракцию. Выход 0.345 г (67 %), зелено-фиолетовый кристаллический порошок. $R_{\rm f}$ 0.73 (силуфол, дихлорметан–этанол, 10:1). ЭСП (дихлорметан), $\lambda_{\rm max}$, нм (lgɛ): 420 (5.96), 516 (4.66), 550 (4.57), 590 (4.60), 646 (4.59). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.50 с (3H, H², Py), 9.10 д (3H, H⁶, Py, *J* 5.5), 9.02 д (2H, H^{8,12}, *J* 4.5), 8.89 с (4H, H^{3,7,13,17}), 8.57 д (2H, H^{2,18}, *J* 4.5), 8.44 д (3H, H⁴, Py, *J* 5.5), 8.27 д (2H, H^{2",6"}, Ph, *J* 6.0), 7.82–7.79 м (5H, H^{5'}, Py, H^{3",5"}, Ph), 8.02 д (2H, бензотиазол, *J* 8.2), 7.46–7.54 м (2H, бензотиазол), –2.78 с (2H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 750.89 [*M*]⁺. С₄₈H₃₀N₈S. *M* 750.87.

5-[4-(1,3-Бензотиазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(1-метилпиридиний-3-ил)порфирин трииодид (1а). Смесь 0.22 г (0.29 ммоль) 5-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфирина и 0.5 мл (0.46 ммоль) метилиодида кипятили в диметилформамиде (30 мл) 1 ч. Раствор охлаждали и разбавляли бензолом, 1:1. Осадок отфильтровывали, промывали последовательно бензолом, ацетоном и сушили. Выход 0.21 г (98%). ЭСП (вода), λ_{max} , нм (lge): 418 (6.09), 516 (4.69), 549 (4.63), 585 (4.65), 634 (4.65). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 9.52 с (3H, H^{2'}, Py), 9.11 д (3H, H^{6'}, Ру, *J* 5.3), 9.02 д (2H, H^{8,12}, *J* 4.4), 8.89 с (4H, H^{3,7,13,17}), 8.57 д (2H, H^{2,18}, J 4.4), 8.44 д (3H, H⁴', Ру, J 5.2), 8.27 д (2H, H^{2",6"}, Ph, J 5.9), 7.82–7.79 м (5H, H^{5'}, Ру, H^{3",5"}, Ph), 7.94–8.11 м (2H, бензотиазол), 7.46-7.54 м (2Н, бензотиазол), 4.72 с (9H, CH₃N), -2.78 уш. с (2H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 1176.73 [*M*]⁺. C₅₁H₃₀I₃N₈S. *M* 1176.69.

5-[**4-**(**1**,**3-**Бензоксазол-**2-**ил) фенил]-**10**,**15**,**20-**трис(пиридин-**3-**ил)порфирин получали аналогично 5-[**4**-(1,**3**-бензотиазол-**2**-ил)фенил]-10,15,20-трис(пиридин-**3**-ил)порфирину. Вместо бензотиазола использовали 0.159 г (2 экв., 1.342 ммоль) бензоксазола. Выход 0.395 г (79%), зелено-фиолетовый кристаллический порошок. $R_{\rm f}$ 0.73 (силуфол, дихлорметан–метанол; 10:1). ЭСП (дихлорметан), $\lambda_{\rm max}$, нм (lgɛ): 420 (5.97), 516 (4.67), 551 (4.57), 590 (4.62), 646 (4.62). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.50 с (3H, H^{2'}, Ру), 9.10 д (3H, H^{6'}, Ру, *J* 5.5), 9.02 д (2H, H^{8,12}, *J* 4.5), 8.89 с (4H, H^{3,7,13,17}), 8.57 д (2H, H^{2,18}, *J* 4.5), 8.44 д (3H, H^{4'}, Ру, *J* 5.5), 8.26 д (2H, H^{2",6"}, Ph, *J* 6.0), 7.82–7.80 м (5H, H^{5'}, Ру, H^{3",5"}, Ph), 7.58–8.02 м (2H, бензоксазол), 7.34–7.43 м (2H, бензоксазол), –2.79 с (2H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: *m/z* 734,83 $[M]^+$. C₄₈H₃₀N₈. *M* 734 80.

5-[4-(1,3-Бензоксазол-2-ил)фенил]-10,15,20трис(1-метилпиридиний-3-ил)порфирин трииодид (16) получали аналогично соединению 1а из 5-[4-(1,3-бензооксазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(пирилин-3-ил)порфирина. Выход 0.23 ΜГ (98%), коричневый кристаллический порошок. ЭСП (вода), λ_{max} , нм (lge): 418 (6.05), 516 (4.67), 550 (4.64), 585 (4.64), 634 (4.66). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д. (*J*, Гц): 9.51 с (3H, H^{2'}, Py), 9.10 д (3H, H^{6'}, Ру, *J* 5.4), 9.02 д (2H, H^{8,12}, *J* 4.4), 8.90 с (4H, H^{3,7,13,17}), 8.57 д (2H, H^{2,18}, J 4.4), 8.44 д (3H, H^{4'}, Py, J 5.5), 8.26 д (2H, H^{2",6"}, Ph, J 5.9), 7.82–7.80 м (5H, H^{5'}, Ру, H^{3",5"}, Рh), 7.58–8.02 м (2H, бензоксазол), 7.34-7.43 м (2Н, бензоксазол), 4.71 с (9Н, CH₃N), -2.79 c (2H, NH). Macc-спектр (MALDI-TOF), m/z: 1160.67 $[M]^+$. C₅₁H₃₉I₃N₈O. M 1160.62.

5-[4-(1-Метил-1,3-бензимидазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфирин получали аналогично 5-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(1-метилпиридин-3-ил) порфирину. Вместо бензотиазола использовали 0.178 г (2 экв., 1.342 ммоль) 1-метилимидазола. Выход 0.228 г (45 %), зелено-фиолетовый кристаллический порошок. R_f 0.70 (силуфол, дихлорметан-метанол, 10:1). ЭСП (дихлорметан), λ_{max} , нм (lge): 420 (5.97), 516 (4.67), 550 (4.62), 590 (4.59), 646 (4.62). Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃), б, м. д. (*J*, Гц): 9.50 с (3H, H^{2'}, Py), 9.10 д (3H, H^{6'}, Py, J 5.5), 9.02 д (2H, H^{8,12}, J 4.5), 8.89 с (4H, H^{3,7,13,17}), 8.57 д (2H, Н^{2,18}, *J* 4.5), 8.44 д (3Н, Н⁴, Ру, *J* 5.5), 8.26 д (2Н, H^{2",6"}, Ph, J 6.0), 7.82–7.80 м (5H, H^{5'}, Py, H^{3",5"}, Ph), 7.59 д (2H, имидазол, J 8.4), 7.42–7.47 м (2H, имидазол), 3.88 с (3H, NMe), -2.78 с (2H, NH). Массспектр (MALDI-TOF), *m/z*: 747.36 [*M*]⁺. С₄₉H₃₃N₉. M 747.29.

5-[4-(1-Метил-1,3-бензимидазол-2-ил)фенил]-10,15,20-трис(1-метилпиридиний-3-ил)порфирин трииодид (1в) получали аналогично соединению **1а** из 5-[4-(1-метил-1,3-бензимидазол-2-ил)фенил-10,15,20-трис(пиридин-3-ил)порфирина. Выход 0.19 г (99%), коричневый кристаллический порошок. ЭСП (вода), λ_{max} , нм (lgɛ): 418 (6.07), 516 (4.69), 550 (4.65), 585 (4.63), 634 (4.64). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J, Гп): 9.50 с (3H, H²', Ру), 9.10 д (3H, H⁶', Ру), 9.02 д (2H, H^{8,12}, J 4.4), 8.89 с (4H, H^{3,7,13,17}), 8.57 д (2H, H^{2,18}, J 4.4), 8.44 д (3H, H⁴', Ру, J 5.3), 8.26 д (2H, H^{2'',6''}, Ph, J6.0), 7.83– 7.80 м (5H, H⁵', Ру, H^{3'',5''}, Ph), 7.59 д (2H, имидазол), 7.42–7.47 м (2H, имидазол), 4.72 с (9H, CH₃N), 3.89 с (3H, NMe), –2.78 с (2H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z: 1173.74 [M]⁺. C₅₂H₄₂I₃N₉. M 1173.66.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сырбу Сергей Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-1482-2809

Киселев Алексей Николаевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-6664-6221

Лебедев Михаил Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-9318-3816

Губарев Юрий Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-2870-2189

Юрина Елена Сергеевна, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-2403-7049

Лебедева Наталья Шамильевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-7260-3239

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-04-60067) с использованием оборудования Центра коллективного пользования Ивановского государственного химико-технологического университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. // Brain Behav. Immun. 2020. Vol. 87. P. 18. doi 10.1016/j.bbi.2020.03.031
- Jahanshahlu L., Rezaei N. //Arch. Med. Res. 2020.
 Vol. 51. N 7. P. 721. doi 10.1016/j.arcmed.2020.05.016
- Gandhi S., Srivastava A.K., Ray U., Tripathi P.P. // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11. N 10. P. 1379. doi 10.1021/acschemneuro.0c00217
- Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G.J., Goor H. // J. Pathol. 2004. Vol. 203. N 2. P. 631. doi 10.1002/path.1570

- Drake J.W. // PNAS. 1993. Vol. 90. N 9. P. 4171. doi 10.1073/pnas.90.9.4171
- Villa T. G., Abril A.G., Sánchez S., Miguel T., Sánchez-Pérez A. // Arch. Microbiol. 2020. P. 1. doi 10.1007/ s00203-020-02040-5
- Thébaud G., Chadœuf J., Morelli M.J., McCauley J.W., Haydon D.T. // Proc. Royal. Soc. (B). 2010. Vol. 277. N 1682. P. 809. doi 10.1098/rspb.2009.1247
- Cheng L., Han X., Zhu Z., Qi C., Wang P., Zhang X. // Brief. Bioinformatics. 2021. Vol. 22. N 2. P. 1442. doi 10.1093/bib/bbab042
- Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Xu Y. Li M., Li X., Zheng M., Chen L., Li H. // Acta Pharm. Sin. B. 2020. Vol. 10. N 5. P. 766. doi 10.1016/j. apsb.2020.02.008
- Basu A., Sarkar A., Maulik U. // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. N 1. P. 1. doi 10.1038/s41598-020-74715-4.
- 11. Charoute H., Saile R., Barakat A. //. ChemRxiv. Preprint. 2020. doi 10.26434/chemrxiv.12115638.v1
- Narkhede R. R., Cheke R.S., Ambhore J.P., Shinde S.D. // Eurasian J. Med. Oncol. 2020. Vol. 4. N 3. P. 185. doi 10.14744/ejmo.2020.31503
- Wan Y. Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. // J. Virol. 2020. Vol. 94. N 7. P. 1. doi 10.1128/JVI.00127-20
- Habtemariam S., Nabavi S.F., Banach M., Berindan-Neagoe I., Sarkar K., Sil P.C., Nabavi, S.M. // Arch. Med. Res. 2020. Vol. 51. N 7. P. 733. doi 10.1016/j. arcmed.2020.05.024
- Yan L., Zhang Y., Ge J., Zheng L., Gao Y., Wang T., Huang Y., Li M., Wang Q., Rao Z., Lou Z. // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. N 1. P. 1. doi 10.1038/s41467-020-19770-1
- Borgio J.F., Alsuwat H.S., Al Otaibi W.M., Ibrahim A.M., Almandil N.B., Al Asoom L.I., Salahuddin M., Kamaraj B., AbdulAzeez S. // Arch. Med. Sci. 2020. Vol. 16. N 3. P. 508. doi 10.5114/aoms.2020.94567
- Ugurel O.M., Mutlu O., Sariyer E., Kocer S., Ugurel E., Inci T.G., Ata O., Turgut-Balik D. // Int. J. Biol. Macromol. 2020. Vol. 163. P. 1687. doi 10.1016/j. ijbiomac.2020.09.138

- Khater S., Das G. // OSFPREPRINTS. 2020. P. 1. doi 10.31219/osf.io/8dseq
- Balasubramaniam M., Reis R.J.S. // ChemRxiv. 2020. doi 10.26434/chemrxiv.12084822
- 20. *Gurung A.B.* // Gene Rep. 2020. Vol. 21. P. 100860. doi 10.1016/j.genrep.2020.100860
- White M.A., Lin W., Cheng X. // J. Phys. Chem. Lett. 2020. Vol. 11. N 21. P. 9144. doi 10.1021/acs. jpclett.0c02421
- Vzorov A.N., Dixon D.W., Trommel J.S., Marzilli L.G., Compans R.W. // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46. N 12. P. 3917. doi 10.1128/AAC.46.12.3917-3925.2002
- Guo H., Pan X., Mao R., Zhang X., Wang L., Lu X., Chang J., Guo J.-T., Passic S., Krebs F.C. Wigdahl B., Warren T.K., Retterer C.J., Bavari S., Xu X., Cuconati A., Block T.M. // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. Vol. 55. P. 478. doi 10.1128/AAC.00989-10
- 24. *Abrahamse H., Hamblin M.R. //* Biochem. J. 2016. Vol. 473. P. 347. doi 10.1042/BJ20150942
- Hamblin M.R., Abrahamse H. // Antibiotics 2020 Vol. 9. P. 53. doi 10.3390/antibiotics9020053
- Majiya H., Adeyemi O.O., Stonehouse N.J., Millner P. // J. Photochem. Photobiol. (B). 2018. Vol. 178. P. 404. doi 10.1016/j.jphotobiol.2017.11.032
- Mirza M.U., Froeyen M. // J. Pharm. Anal. 2020.
 Vol. 10. N 4. P. 320. doi 10.1016/j.jpha.2020.04.008
- Davies M.J., Truscott R.J.W. // J. Photochem. Photobiol. (B). 2001. Vol. 63. N 1–3. P. 114. doi 10.1016/S1011-1344(01)00208-1
- Rodgers M.A.J., Snowden P.T. // J. Am. Chem. Soc. 1982. Vol. 104. N 20. P. 5541. doi 10.1021/ja00384a070
- Moan J. // J. Photochem. Photobiol. (B). 1990. Vol. 6. N 3. P. 343. doi 10.1016/1011-1344(90)85104-5
- Hatz S., Poulsen L., Ogilby P.R. // Photochem. Photobiol. 2008. Vol. 84. N 5. P. 1284. doi 10.1111/j.1751-1097.2008.00359.x
- Neese F. // Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci. 2018. Vol. 8. N 1. P. e1327. doi 10.1002/wcms.1327
- Trott O., Olson A.J. // J. Comput. Chem. 2010. Vol. 31. N 2. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334

Synthesis of Hetaryl-Substituted Asymmetric Porphyrins and Their Affinity for SARS-CoV-2 Helicase

S. A. Syrbu^{*a*}, A. N. Kiselev^{*a,b*}, M. A. Lebedev^{*a,b*}, Yu. A. Gubarev^{*a*}, E. S. Yurina^{*a*,*}, and N. Sh. Lebedeva^{*a*}

^a G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia ^b Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000 Russia *e-mail: yurina elena77@mail.ru

Received April 21, 2021; revised April 21, 2021; accepted May 6, 2021

Molecular docking of asymmetric hetaryl-substituted porphyrins and chlorin e6 with SARS-CoV-2 helicase was carried out. It was found that the affinity of hetaryl-substituted porphyrins for this protein is significantly higher than the analogous characteristics obtained for drugs approved by the FDA and chlorin e6. The structure of the complexes of SARS-CoV-2 helicase with the investigated macroheterocyclic compounds were analyzed. It was suggested that there are possible ways to inhibit and photoinactivate SARS-CoV helicase based on the localization of porphyrins and chlorin e6 in the helicase domains. The new porphyrin compounds containing residues of benzothiazole (S-por), benzooxazole (O-por) and benzoimidazole (N-por) were synthesized and their structures were confirmed. The results can be used in the development of drugs with virucidal activity.

Keywords: porphyrins, molecular docking, helicase, SARS-CoV-2 virus, inhibition, inactivation

УДК 547.022

СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ, КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ И КООРДИНАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА БРОМ- И МЕТОКСИЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНОВ

© 2021 г. С. Г. Пуховская^{*a*}, Ю. Б. Иванова^{*b*,*}, Н. В. Чижова^{*b*}, С. А. Сырбу^{*b*}

^а Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153000 Россия ^b Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук, ул. Академическая 1, Иваново, 153045 Россия *e-mail: jjiv@yandex.ru

> Поступило в Редакцию 19 апреля 2021 г. После доработки 19 апреля 2021 г. Принято к печати 6 мая 2021 г.

Получены симметрично замещенные порфирины – 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(3,5-дибромфенил)порфирин и 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(3,4,5-триметоксифенил)порфирин, идентифицированные методами электронной абсорбционной спектроскопии, ЯМР ¹Н и масс-спектрометрии. Спектрофотометрическим методом исследованы их кислотно-основные, а также комплексообразующие свойства по отношению к ионам Zn²⁺ и Pd²⁺ в ацетонитриле при 298–328 К. Выявлено влияние заместителей в β-положениях и в *мезо*-фенильных фрагментах макроцикла на спектральные и координационные свойства полученных соединений.

Ключевые слова: бром(метокси)замещенные порфирины, металлопорфирины, кислотно-основные свойства, координационные свойства, спектральные свойства

DOI: 10.31857/S0044460X2106010X

Исследование влияния электронных и стерических эффектов заместителей на свойства порфиринового макроцикла необходимо для создания физико-химических основ получения новых материалов. Порфирины, замещенные большим числом фенильных фрагментов в мезо-положениях макроцикла и метоксигруппами и галогенами в β-положениях, наиболее доступны, хорошо изучены и успешно применяются на практике [1-10]. Растворы порфиринов и их металлокомплексов в органических растворителях способны изменять свои электронооптические свойства при воздействии на порфириновую молекулу органических оснований и кислот в широком диапазоне рН. Внутрициклическая полость макроцикла может формировать заряд, обеспечивающий высокое химическое сродство молекулы к катионам и анионам, находящимся в растворе. Химическое связывание макроцикла и заряженного иона находит сильный спектрофотометрический отклик в электронных спектрах поглощения и сопровождается цветовой реакцией, что позволяет создавать рецепторы для распознавания ионов различной природы. В связи с этим необходимо более подробное изучение кислотно-основных и комплексообразующих свойств порфиринов и их аналогов.

2,3,7,8,12,13,17,18-Октабром-5,10,15,20-тетра-(3,5-дибромфенил)порфирин **1** [H₂Br₈(3,5-BrPh)P] и 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20тетра-(3,4,5-триметоксифенил)порфирин **2** [H₂Br₈(3,4,5-MeOPh)P] синтезировали по схеме 1. Пометоду Адлераполучали5,10,15,20-тетра(3,5-дибромфенил)порфирин [11] и 5,10,15,20-те-



 $R^1 = R^3 = Br, R^2 = H(1); R^1 = R^2 = R^3 = OMe(2).$

тра(3,4,5-триметоксифенил)порфирин [12], которые переводили в кобальтовые комплексы: 5,10,15,20-тетра(3,5-дибромфенил)порфиринат Со(II) 3 и смесь 5,10,15,20-тетра(3,4,5-триметоксифенил)порфиринатов Co(II) и Co(III) (4). Далее по оптимизированным методикам [13-16] синтезировали 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра(3,5-дибромфенил)порфиринат Со(II) 5 и 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра-(3,4,5-триметоксифенил)порфиринат Со(II) 6 Обработка комплексов кобальта 4, 6 смесью хлорной и серной кислот приводит к соединениям 1 и 2. При синтезе порфирина 1 кроме N-бромсукцинимида (NBS) использовали бром.

Кислотно-основные и комплексообразующие свойства соединений **1** и **2** по отношению к ионам Zn^{2+} и Pd^{2+} изучали спектрофотометрическим методом в ацетонитриле при 298–328 К, в качестве объектов сравнения использовали исследованные ранее β -незамещенные аналоги.

Природа заместителя и его положение в макроцикле оказывают значительное влияние на кислотные свойства порфиринов. Исследование протонирования и депротонирования порфиринов **1** и **2** в системах ацетонитрил–HClO₄ (A) и ацетонитрил–1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (Б) [уравнения (1)–(4)] показало, что модификация порфиринового макроцикла изменяет кислотно-основные свойства соединений **1** и **2** по сравнению с β -незамещенными аналогами [H₂(3,5-BrPh)P и H₂(4-MeO-3- BrPh)P] [17].

$$H_4 P^{2+} \xleftarrow{k_{bl}} H_3 P^+ + H^+, \qquad (1)$$

$$H_3P^+ \xleftarrow{k_{b2}} H_3P + H^+, \qquad (2)$$

$$H_2P \xleftarrow{k_{a1}} HP^- + H^+,$$
 (3)

$$HP^{-} \xleftarrow{k_{a2}} P^{2-} + H^{+}.$$
 (4)



Рис. 1. Изменение ЭСП соединения **1** в системе ацетонитрил–HClO₄ при 298 К ($c_{порф} 2.49 \times 10^{-6}$ моль/л, c_{HClO_4} 0–1.41×10⁻⁵ моль/л).



Рис. 3. Изменение ЭСП соединения 2 в системе ацетонитрил–HClO₄ при 298 К ($c_{порф} 5.85 \times 10^{-6}$ моль/л, c_{HClO_4} 0–1.00×10⁻⁵ моль/л).

Здесь H₂P, HP⁻, P²⁻, H₃P⁺, H₄P²⁺ – молекулярная, моно- и дважды депротонированные и протонированные формы порфириновой молекулы.

На рис. 1–4 приведены электронные спектры поглощения соединений 1 и 2 в ацетонитриле при титровании 0.01 М. ацетонитрильными растворами HClO₄ и DBU. Анализ спектров поглощения показывает, что с увеличением концентрации HClO₄ и DBU наблюдается образование двух семейств спектральных кривых, каждому из которых соответствует свой набор изобестических точек.

Наличие двух семейств изобестических точек в ЭСП характерно для ступенчатого протониро-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021



Рис. 2. Изменение ЭСП соединения 1 в системе ацетонитрил–DBU при 298 К ($c_{\text{порф}} 5.89 \times 10^{-6}$ моль/л, $c_{\text{DBU}} 0-5.62 \times 10^{-5}$ моль/л).



Рис. 4. Изменение ЭСП соединения **2** в системе ацетонирил–DBU при 298 К ($c_{пор\phi}$ 1.06×10⁻⁵ моль/л, c_{DBU} 0–3.16×10⁻³ моль/л).

вания. Однако построенные на основании экспериментальных данных кривые спектрофотометрического титрования не имели ярко выраженных ступеней, что не отрицает ступенчатой ионизации, но предполагает близкие значения констант протонирования в каждой реакции [18]. Изобестические точки и характер изменения спектров поглощения свидетельствуют о том, что по мере изменения концентраций двух поглощающих центров порфириновой молекулы соотношение между ионизированными формами при протонировании и депротонировании порфиринов не нарушается. Эффективные коэффициенты экстинкции для всех

ПУХОВСКАЯ и др.

Порфирина и ну форма		n V	n V	
порфирины и их формы	полоса Соре	Q-полосы	$p_{h_{b1,2}}$	$p_{\Lambda_{a1,2}}$
H ₂ (3,5-BrPh)P	417 (5.01)	513 (3.91), 546 (3.67), 588 (3.66), 649 (4.59)	17.50 [15]	
$(3,5-BrPh)P^{2+}$	442 (4.95)	492 пл (3.76), 596 пл (3.72), 650 (4.06)		
H ₂ (4-MeO-3- BrPh)P	418 (5.03)	515 (3.84), 552 (3.70), 593 (3.62), 651 (3.75)	18.09 [15]	
$H_4(4-MeO-3-BrPh)P^{2+}$	452 (4.90)	685 (4.21)		
$H_2Br_8(3,5-BrPh)P(1)$	420 (5.01), 469	569 (4.59), 624 (4.57), 682 (4.56), 727 (4.57)	14.00	9.04
	(5.16)			
$H_4Br_8(3,5-BrPh)P^{2+}$	493 (5.29)	713 (4.70)		
$Br_8(3,5-BrPh)P^{2-}$	489 (5.33)	621 (4.67), 730 (4.67)		
$Zn^{2+}Br_8(3,5-BrPh)P^{2-}$	478 (5.54)	617 (4.76), 680 (4.75)		
ZnBr ₈ (3,5-BrPh)P	467 (5.36)	596 (4.60), 655 (4.58)		
$Pd^{2+}Br_{8}(3,5-BrPh)P^{2-}$	444 (4.86),	554 (4.06), 594 (3.79)		
	476 пл (4.31)			
$H_2Br_8(3,4,5-MeOPh)P(2)$	463 (5.08)	556 (4.12), 617 (3.94), 709 (3.74)	17.0	11.18
$H_4Br_8(3,4,5-MeOPh)P^{2+}$	442 пл (4.68),	662 (4.15), 728 (4.35)		
	503 (4.88)			
Br ₈ (3,4,5-MeOPh)P ²⁻	417 пл (4.42)	488 (4.70), 627(4.02), 682 (4.05)		
ZnBr ₈ (3,4,5-MeOPh)P	356 пл (4.50),	585 (4.19), 670 (3.99)		
	461(5.13)			
$Zn^{2+}Br_8(3,4,5-MeOPh)P^{2-}$	330 пл (5.15),	472 (4.83), 602 (4.14), 664 (4.06)		
	453 пл (4.73)			
Pd ²⁺ Br ₈ (3,4,5-MeOPh)P ²⁻	475(4.75)	609 (4.07), 667(4.14)		

Таблица 1. Параметры электронных спектров поглощения галогенозамещенных порфиринов в системах А и Б, константы кислотности и основности в ацетонитриле при 298 К

форм порфиринов 1 и 2, участвующих в равновесиях (1)–(4), были определены с использованием данных по поглощению и общей концентрации частиц каждого порфирина (табл. 1). Суммарные константы протонирования и депротонирования для реакций (1)–(4) вычисляли по уравнениям (5), (6).

$$pK_{b1,2} = -lgK_{b1,2} = lg(Ind) + pH.$$
 (5)

Здесь $K_{b1,2}$ – суммарная константа протонирования по первой и второй ступеням, *Ind* – индикаторное отношение [H₂P]/[H₄P²⁺]. Зависимость pH–lgc_{HClO4} [19] использовали при расчете констант протонирования.

$$pK_{a1,2} = -\lg K_{a1,2} = \lg(Ind) + \lg c_{DBU}.$$
 (6)

Здесь K – суммарная константа протонирования по первой и второй ступеням, *Ind* – индикаторное отношение [P^{2–}]/[H₂P], c_{DBU} – концентрация титран-

та DBU, моль/л. Погрешность измерения констант не превышала 3–5% (табл. 1).

Анализируя данные табл. 1, можно сделать вывод о том, что величины основности соединений 1 и 2 в системе А уменьшаются на 3.5 и на один порядок соответственно по сравнению с $H_2(3,5-BrPh)P$, $H_2(4-MeO-3-BrPh)P$. Дополнительное бромирование соединений 1 и 2 приводит к проявлению кислотных свойств порфиринов 1 и 2 в системе Б в отличие от соединений $H_2(3,5-BrPh)P$, $H_2(4-MeO-3-BrPh)P$.

Кинетику образования цинковых и палладиевых комплексов порфиринов **1** и **2** в ацетонитриле изучали спектрофотометрическим методом [20] в системах $Zn(OAc)_2$ -ацетонитрил (B) и $Zn(OAc)_2$ -DBU-ацетонитрил (Г), Pd(OAc)_2-ацетонитрил (Д) и Pd(OAc)_2-DBU-ацетонитрил (Е). Использование спектрофотометрии возможно благодаря значительным различиям в электронных спектрах поглощения порфиринов и их комплексов.

Порфирины и их формы	[Zn(OAc) ₂]×10 ³ , моль/л	k _v ²⁹⁸ ×10 ³ , л∙моль ⁻¹ ∙с ⁻¹	$E_{ m a},$ кДж/моль	Δ <i>S</i> [≠] , Дж/(моль∙К)
H ₂ (3,5-BrPh)P	4.5	88±1	78±2	-11±1
H ₂ (4-MeO-3-BrPh)P	4.5	91±1	80±1	-5 ± 1
$H_2Br_8(3,5-BrPh)P(1)$	4.5	40±1	81±1	-8±1
$Br_8(3,5-BrPh)P^{2-}$	1.5	100±2	60±1	-71±3
$H_2Br_8(3,4,5-MeOPh)P(2)$	4.5	51±1	81±1	-6±1
Br ₈ (3,4,5-MeOPh)P ²⁻	1.5	110±2	55±1	-87±3
$H_2(3,5-BrPh)P$	4.5	10±1ª	92±2	-20±2
H ₂ (4-MeO-3-BrPh)P	4.5	17±2 ^a	88±2	29±2
$Br_8(3,5-BrPh)P^{2-}$	1.5	60±1 ^a	80±1	-8±1
Br ₈ (3,4,5-MeOPh)P ^{2–}	1.5	80±1ª	82±1	-2±1

Таблица 2. Кинетические параметры образования цинковых и палладиевых комплексов порфиринов в ацетонитриле

^a $k_v^{298} \times 10^5$.

В индивидуальном растворителе – ацетонитриле – взаимодействие порфиринов 1 и 2 в системах В–Е с ацетатами металлов протекает согласно уравнениям (7), (8) [9].

$$H_2P + [M(OAc)_2(Solv)_{n-2}] \rightarrow MP + 2HOAc + (n-2)Solv,$$
(7)

$$P^{2-} + [M(OAc)_2(Solv)_{n-2}]$$

→ MP + 2OAc⁻ + (n-2)Solv. (8)

Здесь H_2P и P^{2-} – молекулярная и дважды депротонированная формы порфиринов **1** и **2**, M^{2+} – катион цинка или палладия, OAc – ацетат ион, Solv – молекула растворителя, n – координационное число катиона металла.

На спектрах реагирующих систем наблюдались четкие изобестические точки, и реакции (7) и (8) подчинялась первому порядку по порфирину, о чем также свидетельствует прямолинейный характер зависимостей $\lg(c_{H_2P}^0/c_{H_2P})$ от времени τ (с). Прямолинейная зависимость $\lg k_{3\phi}$ от $\lg c_{Me(OAc)_2}$ (тангенс угла наклона 0.999–1.100, коэффициент корреляции 0.999) также указывает на первый порядок образования палладиевых и цинковых комплексов. Кинетические параметры образования цинковых и палладиевых комплексов в ацетонитриле представлены в табл. 2.

Образование цинковых комплексов соединений **1** и **2** в ацетонитриле протекает двумя путями [реакции (7) и (8)] в системах В, Г. Палладиевые комплексы соединений 1 и 2 образуются только в системе Е по реакции (8).

Из сравнения кинетических параметров координации Zn(II) и Pd(II) с порфиринами 1, 2 следует, что введение заместителей в β-положения порфирина изменяет координационные свойства макроцикла, что, по-видимому, связано с электронным влиянием заместителей и способностью тетрапиррольного макрокольца к деформации. Активность лиганлов в таких системах определяется также строением образующихся в растворах кислотно-основных комплексов, ионизирующая способность которых зависит от степени переноса протона от молекулы кислоты к молекуле основания (растворителя). Природа металла-комплексообразователя значительно влияет на величину константы скорости комплексообразования. В системе в [реакция (7)] скорость образования цинковых комплексов для замещенных по β-положениям порфиринов 1 и 2 уменьшается в ~2 раза по сравнению с ранее исследованными незамещенными аналогами (табл. 2). В системе Г [реакция (8)] наблюдается увеличение скорости комплексообразования в ~2.5 раза по сравнению с реакциями в системе В. Ранее было установлено, что незамещенные по β-положениям аналоги порфиринов 1 и 2 образуют палладиевые комплексы в системе Д на несколько порядков медленее по сравнению с образованием их цинковых комплексов в системе В [16]. Порфирины 1 и 2 образуют палладиевые комплексы только в системе Е в присутствии органического основания, способствующего протеканию реакции (8) с меньшими энергетическими затратами, обусловленными необходимостью разрыва и сольватации связи N–H реакционного центра. В системе Д образования палладиевых комплексов с порфиринами 1 и 2 в условиях эксперимента не происходит. Вероятно, введение в β -положения атомов брома приводит к увеличению кислотных и к уменьшению комплексообразующих свойств порфиринов 1 и 2 из-за неизбежных энергетических затрат при взаимодействии частиц с одноименным зарядом.

Таким образом, химическая модификация позволяет направленно изменять основные и комплексообразующие свойства макрогетероциклических лигандов и реакционную способность порфиринов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

5,10,15,20-Тетра(3,5-дибромфенил)порфирин и 5,10,15,20-тетра(3,4,5-триметоксифенил)порфирин получены по опубликованным методикам [12, 21]. В работе использовали N-бромсукцинимид, ацетат кобальта, серную кислоту (Acros), оксид алюминия (Merck), хлороформ, дихлорметан, гексан, диметилформамид, хлорную кислоту, бром марки XЧ.

Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре Cary-100 (Varian). Масс-спектры получали на масс-спектрометре Maldi Tof Shimadzu Biotech Axima Confidence (матрица – дигидроксибензойная кислота). Спектры ЯМР ¹Н записывали на приборе Bruker AV III-500 (внутренний стандарт – ТМС). Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112.

При исследовании кислотно-основных и координационных свойств порфиринов 1, 2 в качестве растворителя использовали ацетонитрил (Lab-Scan) высокой степени очистки (доля воды менее 0.03%), в котором исходные соединения находились в молекулярной форме, согласно электронным спектрам поглощения.

Кинетические измерения (спектрофотометр Cary 100 Varian) проводили в термостатируемых кюветах на шлифах в интервале температур от 298 до 318 К (три повторности при трех различных температурах). Колебание температуры не превышало $\pm 0.1^{\circ}$. Спектрофотометрическое титрование порфиринов **1**, **2** растворами хлорной кислоты в ацетонитриле проводили на спектрофотометре Сагу 100. Методика эксперимента (препаративная часть и обработка экспериментальных данных) подробно представлена в работах [22, 23].

5,10,15,20-Тетра(3,5-дибромфенил)порфиринат Со(II) (**3**). Смесь 0.04 г (0.0322 ммоль) тетра(3,5-дибромфенил)порфирина и 0.057 г (0.322 ммоль) Со(OAc)₂ в 45 мл ДМФА кипятили 10 мин. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – хлороформ. Выход 0.031 г (0.0238 ммоль, 74%). ЭСП (ДМФА), λ , нм (lgɛ): 415 (5.33), 530 (4.24). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 15.76 уш. с (8H, пиррол), 13.05 уш. с (8H°), 10.02 уш. с (4Hⁿ). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 1304.3. (97) [M + H]⁺. С₄₄H₂₀Br₈CoN₄. *M* 1302.9.

5,10,15,20-Тетра(3,4,5-триметоксифенил)порфиринаты Co(II) и Co(III) (4). Смесь 0.04 г тетра(3,4,5-триметоксифенил) (0.041)ммоль) порфирина и 0.072 г (0.41 ммоль) Со(ОАс)₂ в 30 мл ДМФА кипятили 15 с и обрабатывали, как при получении комплекса 3. Выход 0.036 г (0.0349 ммоль, 85%). ЭСП (ДМФА), λ , нм [$I_{\text{отн}}$]: 419 [1.04], 433 [0.178], 535 [0.149]. ЭСΠ (CHCl₃), λ, нм [Іоти]: 415 [1.31], 434 [1.26], 537 [0.24]. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: Со(II)-порфирин, 16.29 уш. с (8H, пиррол), 12.72 уш. с (8H^o), 5.57 с (12H, ОСН₃), 5.01 с (24H, ОСН₃); Со((III)-порфирин, 9.15 с (8H, пиррол), 7.48 д (8H^o, J 7.70 Гц), 4.20 с (12H, ОСН₃), 3.99 (24H, ОСН₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 1032.08 (98) [*M*]⁺. C₅₆H₅₂CoN₄O₁₂. *M* 1032.05.

2,3,7,8,12,13,17,18-Октабром-5,10,15,20тетра(3,5-дибромфенил)порфиринат Со(II) (5). К раствору 0.02 г (0.0154 ммоль) комплекса 3 в смеси 8 мл хлороформа и 2 мл ДМФА прибавляли 0.055 г (0.308 ммоль) NBS, выдерживали при комнатной температуре 4 ч. К реакционной смеси прибавляли 0.04 мл (0.12 г) брома в 2 мл хлороформа, выдерживали 4 ч. Излишки брома нейтрализовали раствором тиосульфата натрия. Реакционную смесь тщательно промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – дихлорметан, затем хлороформ. Выход 0.019 г (0.00982 ммоль, 65%). ЭСП (ДМФА), λ, нм (lgε): 457 (4.96), 566 (4.14). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂), б. м. д.: 10.22 уш. с (8Н⁰), 8.13 уш. с (4Hⁿ). Найдено, %: С 27.09; Н 0.58; Вг

65.53; N 2.78. С₄₄H₁₂Br₁₆CoN₄. Вычислено, %: С 27.33; H 0.63; Br 66.10; N 2.90. *М* 1934.01.

2,3,7,8,12,13,17,18-Октабром-5,10,15,20тетра(3,4,5-триметоксифенил)порфиринат **Со(II)** (6). К раствору 0.02 г (0.0194 ммоль) комплекса 4 в смеси 8 мл хлороформа и 2 мл ДМФА прибавляли в три приема через каждые 10 мин 0.069 г (0.388 ммоль) NBS. Реакционную смесь упаривали до минимального объема, прибавляли 2 мл ДМФА, воду и твердый NaCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – хлороформ. Выход 0.024 г (0.0144 ммоль, 75%). ЭСП (ДМФА), λ, нм (lgε): 457 (5.02), 572 (4.21). ЭСП (CHCl₃), λ, нм [I_{отн}]: 448 [1.23], 566 [0.22]. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 10.05 уш. с (8Н^{*o*}), 5.32 с (24H, OCH₃), 4.18 с (12H, OCH₃). Найдено, %: С 40.23; H 2.54; Br 38.11; N 3.26. C₅₆H₄₄Br₈CoN₄O₁₂. Вычислено, %: С 40.44; Н 2.67; Br 38.43; N 3.37. М 1663.15.

2,3,7,8,12,13,17,18-Октабром-5,10,15,20тетра(3,5-дибромфенил)порфирин (1). К 0.025 г комплекса кобальта 5 в 8 мл хлороформа прибавляли 3 мл 58 %-ной хлорной и 2.5 мл 96 %-ной серной кислот. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. После завершения реакции органический слой отделяли, промывали водой, раствором аммиака, снова водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали до минимального объема. Остаток хроматографировали на оксиде алюминия, элюент - хлороформ. Выход 0.017 г (0.0106 ммоль, 70%). ЭСП (CH₂Cl₂), λ , нм (lge): 469 (5.16), 569 (4.21), 624 (4.05), 682 (3.97), 727 (3.83). Найдено: С 27.65; Н 0.71; Br 67.58; N 2.86. С₄₄Н₁₄Вr₁₆N₄. Вычислено: С 28.15; Н 0.75; Вг 68.11; N 2.98. M1877.1.

2,3,7,8,12,13,17,18-Октабром-5,10,15,20тетра(3,4,5-триметоксифенил)порфирин (2) получали аналогично из 0.025 г комплекса кобальта **6**, 8 мл хлороформа, 3 мл 58 %-ной хлорной кислоты, 1.5 мл 96 %-ной серной кислоты; время реакции – 1.5 ч. Выход 0.017 г (0.0106 ммоль, 70%). ЭСП (CH₂Cl₂), λ, нм (lgє): 464 (5.08), 558 (4.12), 619 (3.94), 714 (3.75). Найдено, %: С 41.97; Н 2.78; Вг 39.23; N 3.25. C₅₆H₄₆Br₈N₄O₁₂. Вычислено, %: С 41.8; Н 2.89; Br 39.80; N 3.49. *M* 1606.24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пуховская Светлана Геннадьевна, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8349-2239

Иванова Юлия Борисовна, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-2580-1328

Чижова Наталья Васильевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-5387-5933

Сырбу Сергей Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-1482-2809

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Kim J.B., Adler A.D., Longo F.R., Dolphin D.* In: The Porphyrins / Ed. D.Dolphin. New York: Academic Press, 1978. Vol. 1. P. 88.
- Сырбу С.А., Агеева Т.А., Семейкин А.С., Койфман О.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2007. Т. 56. № 4. С. 680; Syrbu S.A., Ageeva T.A., Semeikin A.S., Koifman O.I. // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. N 4. P. 707. doi 10.1007/s11172-007-0108-y
- Senge M.O. // Chem. Commun. 2006. N 3. P. 243. doi 10.1039/B511389J
- Campbell W.M., Burrell A.K., Officer D.L., Jolley K.W. // Coord. Chem. Rev. 2004. Vol. 248. P. 1363. doi 10.1016/j.ccr.2004.01.007
- Пуховская С.Г., Гусева Л.Ж., Семейкин А.С., Голубчиков О.А. // ЖНХ. 2007. Т. 52. № 2. С. 337; Pukhovskaya S.G., Guseva L.Zh., Semeikin A.S., Golubchikov O.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2007. Vol. 52. N 2. P. 293. doi 10.1134/S0036023607020283
- Пуховская С.Г., Гусева Л.Ж., Семейкин А.С., Голубчиков О.А. // Кинетика и катализ. 2007. Т. 48. № 2. С. 205; Pukhovskaya S.G., Guseva L.Zh., Semeikin A.S., Golubchikov O.A. // Kinetics and Catalysis. 2007. Vol. 48. N 2. P. 190. doi 10.1134/S0023158407020024
- Порфирины: структура, свойства, синтез / Под. ред. H.C. Ениколопяна. М.: Наука, 1985. С. 205.
- Березин Д.Б., Иванова Ю.Б., Шейнин В.Б. // ЖФХ. 2007. Т. 81. № 12. С. 2205.; Berezin D.B., Ivanova Yu.B., Sheinin V.B. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2007. Vol. 81. N 12. P. 1986. doi 10.1134/ S003602440712014X

- Успехи химии порфиринов / Под ред. О.А. Голубчикова. СПб: НИИ химии СПбГУ, 2001. Т. 3. С. 47.
- Koifman O.I., Ageeva T.A., Syrbu S.A. // Macrohet erocycles. 2020. Vol. 13. N 4. P. 183. doi 10.6060/ mhc200814k
- Adler A.D., Longo F.R., Kampas F., Kim J. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1970. Vol. 32. P. 2443. doi 10.1016/0022-1902(70)80535-8
- Alberry W.J., Bartlett P.N., JonesC.C., Milgrom L.R. // J. Chem. Res. Synop. 1985. N 12. P. 364.
- Bhyrappa P., Krishnan V. // J. Inorg. Chem. 1991. Vol. 30. N 2. P. 239. doi 10.1021/ic00002a018
- Hariprasad G., Dahal S., Maiya B.G. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1996. Vol. 16. P. 3429. doi 10.1039dt9960003429
- Мамардашвили Н.Ж., Иванова Ю.Б., Чижова Н.В. // Макрогетероциклы. 2019. Т. 12. № 1. С. 22.; Mamardashvili N.G., Ivanova Yu.B., Chizhova N.V. // Macroheterocycles. 2019. Vol. 12. N 1. P. 22. doi 10.6060/mhc180900m
- Иванова Ю.Б., Чижова Н.В., Мамардашвили Н.Ж. // ЖОХ. 2019. Т. 55. № С. 1609; Ivanova Y.B., Chizhova N.V., Mamardashvili N.Z. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 10. P. 1554. doi 10.1134/ S1070428019100142
- 17. Иванова Ю.Б., Семейкин А.С., Пуховская С.Г., Мамардашвили Н.Ж. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. С. 1878; Ivanova Yu.B., Semeikin A.S., Pukhovskaya S.G.,

Mamardashvili N.G. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. P. 1878. doi 10.1134/S107042801912011X

- 18. *Бернштейн И.Я*. Спектрофотометрический анализ в органической химии. Л.: Химия, 1986. С. 202.
- Пуховская С.Г., Дао Тхе Нам, Чан Динг Фиен, Доманина Е.Н., Иванова Ю.Б., Семейкин А.С. // ЖФХ. 2017. Т. 91. № 9. С. 1508; Pukhovskaya S.G., Nam D.T., Fien C.D., Domanina E.N., Ivanova Y.B., Semeikin A.S. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2017. Vol. 91. N 9. P. 1692. doi 10.7868/S0044453717090278
- Berezin B.D. Coordination compounds of porphyrins and phthalocyanines. New York; Toronto: Wiley, 1981. P. 286.
- Семейкин А.С., Койфман О.И., Березин Б.Д. // ХГС. 1986. № 6. С. 798; Semeikin A.S., Koifman O.I., Berezin B.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1986. N 6. P. 629. doi 10.1007/BF00575244
- Иванова Ю.Б., Чурахина Ю.И., Мамардашвили Н.Ж. // ЖОХ. 2008. Т. 78. С. 691; Ivanova Yu.B., Churakhina Yu.I. Mamardashvili N.Zh. // Russ. J. Gen. Chem. 2008. Vol. 78. P. 673. doi 10.1134/S1070363208040269
- 23. Ivanova Yu.B., Mamardashvili N.Zh. // J. Fluoresc. 2017. Vol. 27. P. 303. doi 10.1007/s10895-016-1958-1

Synthesis, Spectral, Acid-Basic and Coordination Properties of Bromine- and Methoxy-Substituted Tetraphenylporphyrins

S. G. Puhovskaya^a, Yu. B. Ivanova^{b,*}, N. V. Chizhova^b, and S. A. Syrbu^b

^a Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000 Russia
 ^b G. A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia
 *e-mail: jjiv@yandex.ru

Received April 19, 2021; revised April 19, 2021; accepted May 6, 2021

The direct synthesis of symmetrically substituted porphyrins -2,3,7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tetrara-(3,5-dibromophenyl)porphyrin and 2,3,7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tetra-(3,4,5-trimethoxyphenyl)porphyrin – was proposed. The obtained compounds were identified by electron absorption, ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry. The acid-base and coordination properties of 2,3,7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tetra-(3,5-dibromophenyl)porphine and 2,3, 7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tetra-(3,4,5-trimethoxyphenyl)porphine with respect to Zn²⁺ and Pd²⁺ ions in acetonitrile at 298–328 K were studied. The effect of substituents in the β -positions and *meso*-phenyl fragments of the macrocycle on the spectral and coordination properties of the analyzed compounds was revealed. β -Unsubstituted analogs studied earlier were used as objects of comparison.

Keywords: bromo(methoxy)-substituted porphyrins, metalloporphyrins, acid-base properties, coordination properties, spectral properties

УДК 54-386:547.497.1

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 2-НАФТАЛИНСУЛЬФОНАТОВ И 1,5-НАФТАЛИНДИСУЛЬФОНАТОВ 3*d*-МЕТАЛЛОВ С ТИОСЕМИКАРБАЗИДОМ

© 2021 г. Т. В. Кокшарова^{*a*}, Т. С. Скакун^{*a*}, И. В. Стоянова^{*b*}

^а Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, ул. Дворянская 2, Одесса, 65082 Украина ^b Физико-химический институт имени А. В. Богатского Национальной академии наук Украины, Odecca, 65080 Украина *e-mail: tanya.koksharova@gmail.com

> Поступило в Редакцию 17 марта 2021 г. После доработки 17 марта 2021 г.

Принято к печати 31 марта 2021 г.

Синтезированы комплексы 2-нафталинсульфонатов и 1,5-нафталиндисульфонатов меди(II), никеля(II), цинка(II) и кобальта(III) с тиосемикарбазидом. Полученные соединения охарактеризованы методами элементного анализа, ИК спектроскопии, спектроскопии диффузного отражения и термогравиметрии.

Ключевые слова: тиосемикарбазид, 2-нафталинсульфонат, 1,5-нафталиндисульфонат

DOI: 10.31857/S0044460X21060111

Соединения с арилсульфонатными анионами относительно менее изучены по сравнению с карбоксилатами и фосфонатами. Это связано с тем, что сульфонат-анионы не способны к образованию устойчивых координационных связей с ионами металлов [1, 2]. Вместе с тем координационные соединения с такими анионами могут оказаться полезными для синтеза пористых материалов [3, 4], слоистых структур, способных к высокоселективному и обратимому поглощению молекул-гостей [2, 5-8], в катализе, как анионообменные материалы, для сорбции и разделения газов, получения сенсоров и люминесцентных материалов [9-13]. Сведения о соединениях 3*d*-металлов, содержащих кроме арилсульфонатов другие органические лиганды, ограничиваются рядом комплексов меди(II), никеля(II), кобальта(II), цинка и железа(II) с аминами [14-17]. Данные о соединениях арилсульфонатов с тиоамидными лигандами в литературе не обнаружены.

В настоящей работе представлены данные о получении и некоторых свойствах координационных соединений 1–8 2-нафталинсульфонатов и 1,5нафталиндисульфонатов кобальта(III), никеля(II), меди(II), цинка(II) и кобальта(III) с тиосемикарбазидом (HL, схема 1). Комплексы 1–8 получали при добавлении к водному раствору тиосемикарбазида твердого 2-нафталинсульфоната либо 1,5-нафталиндисульфоната соответствующего 3*d*-металла при соотношении металл:лиганд = 1:2 или 1:3. Исходные 2-нафталинсульфонаты и 1,5-нафталиндисульфонаты получали обменной реакцией нитрата 3*d*-металла с натриевой солью 2-нафталинсульфокислоты (NaNs) либо динатриевой солью 1,5-нафталиндисульфокислоты (Na₂Nds) в водном растворе. Состав комплексов не изменяется при замене растворителя с воды на спирт.

Из данных элементного анализа (табл. 1) видно, что соотношение металл-тиосемикарбазид составляет 1:2 для меди(II), никеля(II) и цинка(II) и 1:3 для кобальта, при этом происходит окисление кобальта(II) до кобальта(III), и одна из молекул тиосемикарбазида депротонируется. Комплексы кобальта(III), содержащие одновременно и моле-





 $m = 0, R = C_{10}H_7SO_3, n = 2, M = Cu (1), Ni (2), Zn (3); R = C_{10}H_6(SO_3)_2, n = 1, M = Cu (5);$ $m = 1, R = C_{10}H_6(SO_3)_2, n = 1, M = Zn (7); m = 2, R = C_{10}H_6(SO_3)_2, n = 1, M = Ni (6).$



$$R = C_{10}H_7SO_3$$
, $x = 2$ (4); $R = C_{10}H_6(SO_3)_2$, $x = 1$ (8).

кулярную, и депротонированную форму тиосемикарбазида, ранее были получены на основе никотинатов и изоникотинатов [18], салицилатов [19], малонатов и глутаратов [20].

Строение соединений 5–7 было определено методом рентгеноструктурного анализа [21–23]. Установлено, что кристаллы построены из комплексных катионов $[M(HL)_2]^{2+}$ и анионов $(Nds)^{2-}$ (для Ni и Zn присутствуют также молекулы кристаллизационной воды). Атомы Cu, Ni и Zn координированы двумя атомами серы и двумя ато-

мами азота двух бидентатно-хелатных (S, N) лигандов – молекул HL. Во всех случаях молекула тиосемикарбазида замыкает пятичленный металлоцикл MNNCS. Координационные полиэдры – квадрат для Cu и Ni и искаженный тетраэдр для Zn. Заключение о характере координации лигандов и координационных полиэдрах остальных соединений 1–4, 8 было сделаны на основе спектральных данных. Сравнение полос поглощения в ИК спектрах тиосемикарбазида и синтезированных комплексов (табл. 2) показывает, что во всех случаях полоса «тиоамид I» повышает частоту и несколь-

Таблица 1. Данные элементного анализа для комплексов 2-нафталинсульфонатов и 1,5-нафталиндисульфонатов 3*d*-металлов с тиосемикарбазидом 1–8

Kontractio	Upor	Найдено, %			Формало	Вычислено, %			
KOMIIJIERC	цвет	М	N	S	Формула	М	N	S	
$[Cu(HL)_2](Ns)_2(1)$	Бежевый	9.4	12.5	19.7	C ₂₂ H ₂₄ CuN ₆ O ₆ S ₄	9.7	12.7	19.4	
$[Ni(HL)_2](Ns)_2(2)$	Зеленый	8.9	12.4	19.1	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ NiO ₆ S ₄	9.0	12.8	19.5	
$[Zn(HL)_2](Ns)_2(3)$	Белый	9.5	12.5	19.1	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₆ S ₄ Zn	9.8	12.7	19.4	
$[CoL(HL)_2](Ns)_2(4)$	Темно-розовый	7.5	16.9	21.1	C ₂₃ H ₂₈ CoN ₉ O ₆ S ₅	7.9	16.9	21.5	
$[Cu(HL)_2](Nds)(5)$	Кофейный	12.0	15.5	23.8	$C_{12}H_{16}CuN_6O_6S_4$	12.0	15.8	24.1	
$[Ni(HL)_2](Nds) \cdot 2H_2O(6)$	Зеленый	10.9	14.7	22.5	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ NiO ₈ S ₄	10.5	14.9	22.7	
$[Zn(HL)_2](Nds) \cdot H_2O(7)$	Белый	12.0	15.2	23.2	$C_{12}H_{18}N_6O_7S_4Zn$	11.8	15.2	23.2	
[CoL(HL) ₂](Nds) (8)	Бурый	9.2	20.0	25.6	C ₁₃ H ₂₀ CoN ₉ O ₆ S ₅	9.6	20.4	25.9	

1e	Полосы	гиосем	икарбаз	зида						
нент		тиоамидные полосы			полосы нафталинсульфонатов					
Соеди	v(NH)	Ι	II	III	IV	v(CH _{Ar})	нафталиновое кольцо	$v_{as}(SO_3^-)$	$v_s(SO_3^-)$	
HL	3370, 3260, 3170	1530	1315	1000	800					
1	3287, 3186	1580	1384	_	698	2930	1640, 1503, 1440, 746,	1235, 1190,	1033	
							686, 645, 624, 571	1151		
2	3335, 3250, 3190	1592	1385	-	687	2925	1664, 1647, 1457, 745,	1246, 1191,	1032	
							646, 624, 573			
3	3317, 3283, 3193	1569	1374	_	682	2925	1636, 1450, 742, 642,	1188, 1138	1031	
							624, 568			
4	3303, 3165	1583	1347	-	679	2930	1640, 1504, 1406, 745,	1269, 1194,	1032	
							645, 624, 568	1137		
5	3385, 3291, 3218,	1576	1380,	-	703	2943	1635, 1497, 1448, 793,	1238, 1209,	1029	
	3179		1334				769, 663, 607, 570, 529	1197, 1170,		
								1155, 1133		
6	3278, 3171	1580,	1394	990	707	2925	1656, 1628, 1500, 1455,	1241, 1227,	1027	
		1560					797, 772, 662, 610,	1196, 1161		
							575, 556, 523			
7	3390, 3338, 3228,	1580	1393	-	692	2946	1668, 1628, 1499, 1414,	1246, 1234,	1032	
	3176						797, 767, 692, 630	1187, 1159,		
								1136		
8	3281, 3193	1559	1385	-	698	2927	1640, 1501, 1438, 1403,	1235, 1206,	1033	
							796, 769, 698, 664	1180.1159		

Таблица 2. Параметры ИК спектров (см⁻¹) тиосемикарбазида (HL) его комплексов с 2-нафталинсульфонатами и 1,5-нафталиндисульфонатами 3*d*-металлов 1–8

ко уменьшается по интенсивности. Подвергается высокочастотному сдвигу и полоса «тиоамид II». Интенсивность полосы «тиоамид III» уменьшается столь значительно, что не проявляется вовсе во всех спектрах, кроме комплекса 6. Частота полосы «тиоамид IV» понижается, причем величины сдвигов для одних и тех же комплексообразователей в спектрах 2-нафталинсульфонатов больше, чем в спектрах 1,5-нафталиндисульфонатов. Возможно, это объясняется большей прочностью связи в комплексах 2-нафталинсульфонатов по сравнению с комплексами 1,5-нафталиндисульфонатов. Согласно литературным данным [24], описанное поведение тиоамидных полос согласуется с бидентатной координацией тиосемикарбазида с участием атомов серы и азота.

В спектрах комплексов **4** и **8** при 2067 и 2060 см⁻¹ соответственно наблюдаются полосы поглощения, отсутствующие в спектрах остальных комплексов, наличие которых, как было показано нами ранее [18, 19], связано с образованием четырехчленного цикла с участием атомов азота и серы, причем тиосемикарбазид депротонирован.

Отнесение полос поглощения 2-нафталинсульфонат- и 1,5-нафталиндисульфонат-анионов было проведено с учетом литературных данных [9, 15, 25-27]. Для валентных колебаний связей С-Н в спектре имеется одна слабая полоса в области 2925-2946 см⁻¹. Гораздо более выражены в спектре и по количеству полос. и по интенсивности колебания нафталиновых колец, для которых наиболее сильная полоса проявляется в области 1628-1647 см⁻¹. Возможно, высокая интенсивность данной полосы связана с тем, что в нее кроме колебаний нафталиновых колец вносят вклад деформационные колебания аминогрупп тиосемикарбазида. Для группы SO₃ имеется ряд полос: полоса симметричных валентных колебаний около 1130 см⁻¹ и ряд полос антисимметричных валентных колебаний в области 1269–1133 см⁻¹.

Таблица 3. Параметры спектров диффузного отражения тиосемикарбазидных комплексов 2-нафталинсульфонатов и 1,5-нафталиндисульфонатов 3*d*-металлов 1–8

N⁰	λ, нм	Отнесение
1	504	
2	445	v ₃
	610	v ₂
	855	v_1
4	511	${}^{1}A_{1g} \rightarrow {}^{1}E_{g}$
	667	${}^{1}A_{1g} \rightarrow {}^{1}A_{2}$
5	562	
6	622	v ₂
8	560	${}^{1}A_{1g} \rightarrow {}^{1}E_{g}$

Сходство ИК спектров всех синтезированных комплексов позволяет утверждать, что во всех полученных соединениях тиосемикарбазид выступает как бидентатный лиганд с координацией через атомы серы и гидразинового азота с образованием пятичленного хелатного цикла.

Положение полос в спектрах диффузного отражения комплексов (табл. 3) соответствует плоскоквадратному строению комплексов меди(II) и никеля(II) (соединения 1, 2, 5, 6) и октаэдрическому строению комплексов кобальта(III) (соединения 4, 8).

Из термогравиграмм комплексов (табл. 4) видно, что все полученные комплексы разлагаются без плавления. Для комплексов **6**, **7**, в состав которых входит вода, не наблюдается отдельных эффектов

No	Эндоэффе	сты	Экзоэффект	Ы	
JN⊡	t, °C	$\Delta m, \%$	t, °C	$\Delta m, \%$	Общая убыль массы, 78
1			195-240(220)	15.5	77.5
			350-430(380)	25.8	
			510-650(620)	20.7	
			710-750(720)	+1.6	
2	140-160(150)	2.5	320-350(330)	13.3	81.3
			480-590(550)	35.6	
			730-770(750)	+1.5	
3	200-220(210)	3.5	220-270(250)	15.0	83.8
	270-300(290)	6.0	560-770(620)	27.9	
	380-450(400)	13.0			
4	90-110(100)	5.0	210-230(220)	10.1	85.0
	150-170(160)	2.0	440-620(550)	15.1	
	270-300(280)	7.5	640-860(800)	+2.5	
	300-350(340)	16.1			
5			300-320(310)	12.7	81.3
			420-600(440)	52.5	
			600-870(850)	+2.4	
6	150-200(180)	5.3	350-370(360)	12.6	83.3
	210-320(220)	6.6	520-630(550)	33.1	
			630–900(810)	+1.3	
7	220-240(230)	3.0	320-340(330)	6.9	81.3
	400-420(410)	16.3	630-850(720)	6.4	
	570-630(620)	14.8	850-980(920)	12.3	
8			150-170(160)	7.4	81.3
			250-270(260)	7.4	
			380-450(430)	24.6	
			520-600(560)	15.3	
			600-950(700)	+1.5	

Таблица 4. Результаты дериватографических исследований термической устойчивости комплексов 1-8^а

^а В скобках приведена температура максимума эффекта.

ее отщепления. Это, скорее всего, связано с наличием большого числа прочных водородных связей. Для обоих комплексов меди(II) и для комплекса кобальта(III) с 1,5-нафталиндисульфонат-анионом на термогравиграммах отсутствуют эндоэффекты. Возможно, это связано с каталитическим действием этих металлов на процессы горения. Для всех остальных синтезированных соединений первыми при термолизе являются эндоэффекты. Очевидно, эндоэффекты при более низких температурах соответствуют разложению, а экзоэффекты при более высоких температурах – выгоранию продуктов разложения. Для всех комплексов меди(II), никеля(II) и кобальта(III) эффекты при очень высоких температурах сопровождаются не потерей, а небольшим приростом массы. Подобные эффекты наблюдались нами для тиосемикарбазидных комплексов с малонатами, глутаратами, п-гидроксибензоатами и *n*-аминобензоатами [20, 28].

Для всех комплексообразователей термическая устойчивость комплексов с 1,5-нафталиндисульфонат-анионом выше по сравнению с соответствующими комплексами с 2-нафталинсульфонатами. В зависимости от природы металла-комплексообразователя для обоих исследованных анионов термическая устойчивость уменьшается в ряду: $Cu^{2+} > Zn^{2+} > Ni^{2+} > Co^{3+}$.

Таким образом, синтезированы новые координационные соединения 2-нафталинсульфонатов и 1,5-нафталиндисульфонатов меди(II), никеля(II), цинка(II) и кобальта(III) с тиосемикарбазидом. Методом ИК спектроскопии изучено их строение. Исследована термическая устойчивость полученных комплексов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали хлориды меди(II), никеля(II), цинка(II) (99%, Sigma Aldrich) и кобальта(II) (≥99.0%, Supelco), 2-нафталинсульфонат (≥99.0%, Supelco) и 1,5-нафталиндисульфонат натрия (97%, Sigma Aldrich) и тиосемикарбазид (99%, Sigma Aldrich).

ИК спектры снимали на приборе PerkinElmer SPECTRUM BX II FT-IR SYSTEM, образцы готовили в виде таблеток с КВг. Спектры диффузного отражения регистрировали на спектрофотометре Lambda-9 (PerkinElmer), стандарт – MgO (100βMgO). Термогравиграммы снимали на дериватографе системы Паулик–Паулик–Эрдей на воздухе, скорость нагрева – 10 град/мин. Содержание металлов определяли методом атомноабсорбционной спектрометрии на приборе Shimadzu 7000AA, содержание азота – по методу Дюма.

Синтез комплексов 1-8. 1.82 г тиосемикарбазида (0.02 моль) растворяли при нагревании в 100 мл воды. Раствор охлаждали до 35°С и порциями при перемешивании прибавляли 0.0067 моль твердого 2-нафталинсульфоната либо 1,5-нафталиндисульфоната металла. Смесь перемешивали до достижения полной однородности. Осадок отфильтровывали через фильтр Шотта, промывали небольшим количеством воды и сушили в сушильном шкафу при 60°С до постоянной массы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кокшарова Татьяна Владимировна, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4295-2352

Скакун Татьяна Сергеевна, ORCID: http://orcid. org/0000-0003-2447-5329

Стоянова Ирина Викторовна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-3958-3974

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wu H., Dong X.-W., Liu H.-Y., Ma J.-F., Liu Ying-Ying, Liu Yun-Yu, Yang J. // Inorg. Chim. Acta. 2011. Vol. 373. N 1. P. 19. doi 10.1016/j.ica.2011.03.041
- Кокунов Ю.В., Ковалев В.В., Горбунова Ю.Г., Козюхин С.А. // ЖНХ. 2015. Т. 60. № 2. С. 187; Кокипоv Yu.V., Kovalev V.V., Gorbunova Yu.G., Kozyukhin S.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2015. Vol. 60. N 2. P. 151. doi 10.1134/S0036023615020060
- Tran D.T., Chernova N.A., Chu D., Oliver A.G., Oliver S.R.J. // Cryst. Growth & Design. 2010. Vol. 10. N 2. P. 874. doi 10.1021/cg901222k
- Williams C.A., Blake A.J., Wilson C., Hubberstey P., Schröder M. // Cryst. Growth & Design. 2008. Vol. 8. N 3. P. 911. doi 10.1021/cg700731d
- Gunderman B.J., Kabell I.D., Squattrito Ph.J., Dubey S.N. // Inorg. Chim. Acta. 1997. Vol. 258. N 2. P. 237. doi 10.1016/S0020-1693(96)05534-X

- Shubnell A.J., Kosnic E.J., Squattrito Ph.J. // Inorg. Chim. Acta. 1994. Vol. 216. N 1–2. P. 101. doi 10.1016/0020-1693(93)03700-K
- Kosnic E.J., McClymont E.L., Hodder R.A., Squattrito Ph.J. // Inorg. Chim. Acta. 1992. Vol. 201. N 2. P. 143. doi 10.1016/s0020-1693(00)85325-6
- Ohki Y., Suzuki Y., Nakamura M., Shimoi M., Ouchi A. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1985. Vol 58. N 10. P. 2968. doi 10.1246/bcsj.58.2968
- Wang Sh., Zhang R., Wang J., Shen L., Zeng Y., Zhang D. // Chem. Res. Chin. Univ. 2014. Vol. 30. N 1. P. 9. doi 10.1007/s40242-014-3414-6
- Côté A.P., Shimizu G.K.H. // Coord. Chem. Rev. 2003. Vol. 245. N 1–2. P. 49. doi 10.1016/S0010-8545(03)00033-X
- Xie Zh.-L., Xie Y.-R., Xu G.-H., Du Z.-Y., Zhou Zh.-G., Lai W.-L. // Inorg. Chim. Acta. 2012. Vol. 384. P. 117. doi 10.1016/j.ica.2011.11.042
- Fang X.-Q., Deng Zh.-P., Huo L.-H., Wan W., Zhu Zh.-B., Zhao H., Gao Sh. // Inorg. Chem. 2011. Vol. 50. N 24. P. 12562. doi 10.1021/ic201589p
- Zhao J.-P., Hu B.-W., Liu F.-Ch., Hu X., Zeng Y.-F., Bu X.-H. // Cryst. Eng. Comm. 2007. Vol. 10. N 9. P. 902. doi 10.1039/b707622c
- Cai J. // Coord. Chem. Revs. 2004. Vol. 248. N 11–12.
 P. 1061. doi 10.1016/j.ccr.2004.06.014
- Cai J., Chen C.-H., Liao Ch.-Zh., Yao J.-H., Hu X.-P., Chen X.-M. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2001. N 7. P. 1137. doi 10.1039/b009851p
- Van Koningsbruggen P.J., Garcia Y., Codjovi E., Lapouyade R., Kahn O., Fournès L., Rabardel L. // J. Mater. Chem. 1997. Vol. 7. N 10. P. 2069. doi 10.1039/ A702690K
- Sundberg M.R., Sillanpää R., Liaaen-Jensen S., Weedon A.C., Jørgensen E., Coppens Ph., Buchardt O. // Acta Chem. Scand. 1993. Vol. 47. P. 1173. doi 10.3891/ acta.chem.scand.47-1173
- Кокшарова Т.В. // ЖОХ. 2011. Т. 81. № 2. С. 287; Koksharova T.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2011. Vol. 81. N 2. P. 385. doi 10.1134/S1070363211020174
- Кокшарова Т.В., Курандо С.В., Стоянова И.В. // ЖОХ. 2012. Т. 82. № 9. С. 1422; Koksharova T.V.,

Kurando S.V., Stoyanova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. N 9. P. 1481. doi 10.1134/ S1070363212090046

- Кокшарова Т.В. // ЖОХ. 2014. Т. 84. № 8. С. 1352; Koksharova T.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 8. P. 1573. doi 10.1134/S1070363214080234
- Сергиенко В.С., Кокшарова Т.В., Суражская М.Д., Скакун Т.С., Михайлов Ю.Н. // ЖНХ. 2018. Т. 63.
 № 1. С. 26; Sergienko V.S., Koksharova T.V., Surazhskaya M.D., Skakun T.S., Mikhailov Yu.N. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. Vol. 63. N 1. P. 22. doi 10.1134/ S0036023618010138
- Сергиенко В.С., Кокшарова Т.В., Суражская М.Д., Скакун Т.С. // ЖНХ. 2018. Т. 63. № 9. С. 1146; Sergienko V.S., Koksharova T.V., Surazhskaya M.D., Skakun T.S. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. Vol. 63. N 9. P. 1171. doi 10.1134/S0036023618090176.
- Кокшарова Т.В., Сергиенко В.С., Полякова И.Н., Скакун Т.С., Суражская М.Д. // ЖНХ. 2018.
 Т. 63. № 7. С. 845; Koksharova T.V., Sergienko V.S., Polyakova I.N., Skakun T.S., Surazhskaya M.D. // Russ.
 J. Inorg. Chem. 2018. Vol. 63. N 7. P. 887. doi 10.1134/ S0036023618070100
- Singh B., Singh R., Chaudhary R. V., Thakur K. P. // Ind. J. Chem. 1973. Vol. 11. N 2. P. 174.
- Perles J., Snejko N, Iglesias M., Monge M.Á. // J. Mater. Chem. 2009. Vol. 19. N 36. P. 6504. doi 10.1039/ b902954k
- Sun D., Zhang N., Wei Zh.-H., Yang Ch.-F., Huang R.-B., Zheng L.-S.// J. Mol. Struct. 2010. Vol. 981. N 1–3. P. 80. doi 10.1016/j.molstruc.2010.07.031
- Sun D., Liu F.-J., Hao H.-J., Li Y.-H., Zhang N., Huang R.-B., Zheng L.-S. // Cryst. Eng. Commun. 2011. Vol. 13. N 19. P. 5661. doi org/10.1039/c1ce05622k
- Кокшарова Т.В. // ЖОХ. 2015. Т. 85. № 1. С. 119; Koksharova T.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 1. P. 111. doi 10.1134/S1070363215010193

Coordination Compounds of 3*d*-Metals Naphthalene-2-sulfonates and Naphthalene-1,5-Disulfonates with Thiosemicarbazide

T. V. Koksharova^{*a*,*}, T. S. Skakun^{*a*}, and I. V. Stoyanova^{*b*}

^a Mechnikov Odessa National University, Odessa, 65082 Ukraine ^b Bogatskii Physicochemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, 65080 Ukraine

Received March 17, 2021; revised March 17, 2021; accepted March 31, 2021

Complexes of copper(II), nickel(II), zinc(II), and cobalt(III) naphthalene-2-sulfonates and naphthalene-1,5-disulfonates with thiosemicarbazide were synthesized. These compounds were characterized by elemental analysis, IR spectroscopy, diffuse reflection spectroscopy, and thermogravimetry.

Keywords: thiosemicarbazide, naphthalene-2-sulfonate, naphthalene-1,5-disulfonate

УДК 546.661:546.662:546.663:547.46'054.41:547.584

СИНТЕЗ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ Eu³⁺, Gd³⁺ И Tb³⁺ С НЕКОТОРЫМИ N-ЗАМЕЩЕННЫМИ ФТАЛАМОВЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2021 г. А. В. Чернышова^{*a*}, А. А. Николаев^{*a*}, Ф. А. Колоколов^{*b*}, В. В. Доценко^{*a,c,**}, Н. А. Аксенов^{*c*}, И. В. Аксенова^{*c*}

^а Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия ^b Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, 125047 Россия ^c Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия *e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

> Поступило в Редакцию 14 апреля 2021 г. После доработки 14 апреля 2021 г. Принято к печати 22 апреля 2021 г.

Синтезирован ряд координационных соединений европия(III), тербия(III) и гадолиния(III) с N-замещенными фталамовыми кислотами. Состав и структура лигандов и полученных комплексных соединений подтверждены методами ЯМР и ИК спектроскопии, термогравиметрическим анализом. Установлено, что наиболее выраженной люминесценцией обладают координационные соединения тербия(III) и европия(III) с N-фенилфталамовой кислотой.

Ключевые слова: лантаниды, фталамовые кислоты, комплексные соединения, люминесценция

DOI: 10.31857/S0044460X21060123

Получение новых люминесцентных материалов, обладающих высокой окислительной и температурной стабильностью, высокими квантовыми выходами, являются одной из приоритетных задач для развития современных технологий молекулярной электроники. Наиболее привлекательным классом соединений для этих целей представляются комплексные соединения лантанидов вследствие высоких квантовых выходов люминесценции, узких полос эмиссии и продолжительного свечения. За последние 10-15 лет в этой области был достигнут существенный прогресс, который нашел отражение в ряде обзорных работ [1-14]. Как было показано ранее [15-17], координационные соединения Gd^{3+} , Eu^{3+} и Tb^{3+} с карбоксилатными лигандами, содержащими в своей структуре ароматическое кольцо, имеют высокий квантовый выход люминесценции и перспективны для получения новых функциональных материалов.

Благодаря наличию нескольких донорных центров N-замещенные фталамовые кислоты (моноамиды фталевой кислоты) представляют собой перспективные би-/полидентатные лиганды. В литературе описаны методы получения и свойства ряда комплексов фталамовых кислот с катионами Cu^{2+} [18], Sn^{4+} [19, 20], Zn^{2+} , Cd^{2+} и Hg^{2+} [21], Co^{2+} [22], Ru^{3+} [23], Ru^{2+} [24], Ni^{2+} , Pd^{2+} и Fe^{3+} [25], Co^{3+} [26]. Также нам удалось обнаружить лишь две работы, посвященные комплексам фталамовых кислот с лантаноидами [27, 27]; отмечается, что полученные комплексы тербия и европия обладают эффективной люминесценцией.

Целью настоящей работы было изучение возможности получения комплексов тербия(III), гадолиния(III) и европия(III) с новыми лигандами ряда фталамовых кислот: N-(2-метоксифенил)фталамовой (1), N-гексадецилфталамовой (2), N-фенилфталамовой (3), а также изучение люминесцент-



ных свойств новых комплексных соединений. Помимо этого, комплексные соединения на основе N-гексадецилфталамовой кислоты могут представлять интерес для получения молекулярных пленок методом Ленгмюра–Блоджетт [29–32].

Исходные лиганды 1-3 были получены взаимодействием фталевого ангидрида с 1 экв. соответствующего амина в инертном растворителе (1,4-диоксане либо толуоле) при охлаждении (схема 1).

Лиганды 1–3 были охарактеризованы методами ИК и ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР лигандов обнаруживаются сигналы СООН-группы (очень уширенный синглет при $\delta_{\rm H}$ 12.86–13.03 м. д.,

Таблица 1. Отнесение	полос поглощения в ИК спен	трах лигандов 1–3	и комплексных соединени
----------------------	----------------------------	-------------------	-------------------------

					ν, cm ⁻¹					
Соединение	H–N	C=0	С=О (амид I)	δ(N-H)(амид II)	δ(C–N)(амид III)	v _{as} (C–O–C)	v _s (C-O-C)	v _{as} (COO ⁻)	v _s (COO ⁻)	$\Delta v_{as}(COO^{-}) - v_{s}(COO^{-})$
2-Метоксифенилфталамовая кислота (1)	3406	1715	1643	1523	1292	1249	1026	_	-	_
Метоксифенилфталамат Тb ³⁺	3446, 3394	_	1656	1545	1292	1249	1025	1523	1400	123
Метоксифенилфталамат Eu ³⁺	3450, 3396	_	1658	1545	1292	1257	1025	1523	1402	121
Метоксифенилфталамат Gd ³⁺	3446, 3394	1659	1656	1545	1292	1249	1025	1523	1400	123
Гексадецилфталамовая к-та (2)	3306	1709	1610	1562	1298	_	_	_	_	_
Гексадецилфталамат Тb ³⁺	_	1716	1614	1577	_	_	_	1562	1400	162
Гексадецилфталамат Eu ³⁺	_	1718	1643	1577	1295	_	_	1538	1394	144
Гексадецилфталамат Gd ³⁺	_	1718	1641	1577	1296	_	_	1539	1396	143
Фенилфталамовая кислота (3)	3315	1709	1649	1542	1298	—	_	—	_	_
Фенилфталамат Тb ³⁺	—	_	1653,	1610–1593	1296	—	_	1533	1414	119
			1641							
Фенилфталамат Еи ³⁺	—	_	1656,	1610–1591	1296	—	-	1539	1404	135
			1641							
Фенилфталамат Gd ³⁺	—	_	1656, 1641	1612–1591	1296	—	—	1539	1404	135

(2-C	Гексадецило ₁₆ H ₃₃ NHC(O	рталамат тербия)C ₆ H ₄ COO) ₂ Tb·4H ₂ O	Метоксифенилфталамат тербия [2-(2-MeOC ₆ H ₄)NHC(O)C ₆ H ₄ COO] ₃ Tb·5H ₂ O			
<i>T</i> , °C	$\Delta m, \%$	соответствие	<i>T</i> , °C	$\Delta m, \%$	соответствие	
77.6–102.2	1.55	0.94 H ₂ O (внешнесферная) ^а	161	7.05	4.66 H ₂ O (внутрисферная)	
178.9	5.22	3.15 H ₂ O (внутрисферная) ^а	220-520	75.49	Разложение комплекса и	
					сгорание лиганда	
220-570	73.05	Разложение комплекса и	—	_	_	
		сгорание лиганда				
	Остаток те	ербия – 14.63%	Остаток тербия – 13.36%			
	Соотноше	ние Tb:L = 1:2	Соотношение Tb:L = 1:3.3			

Паолица 2. Результаты анализа данных 11 для фталаматов терс	роия
--	------

^а Предположительно, происходит внутримолекулярная гетероциклизация свободного лиганда с выделением воды (при температуре 77.6–102.2°C) и образованием соответствующего фталимида; сгорание свободного лиганда при 178.9°C с изменением массы в 5.22%.

 $\delta_{\rm C}$ 167.5–168.3 м. д.) и C(O)NH-фрагмента ($\delta_{\rm NH}$ 8.27–10.32 м. д., $\delta_{\rm C}$ 167.3–168.0 м. д.). В ИК спектрах фталамовых кислот **1–3** (табл. 1) наблюдаются полосы валентных (3305–3406 см⁻¹) и деформационных (1523–1565 см⁻¹) колебаний NH-группы. Сильная полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям амидной группы C=O наблюдается при 1610–1649 см⁻¹ (амид I). В области 1709–1715 см⁻¹ наблюдается полоса валентных поглощений COOH-группы.

Полученные лиганды далее переводили в триэтиламмониевые или натриевые соли, которые далее вводили в реакцию с хлоридами лантанидов в стехиометрическом соотношении лиганд:лантанид = 3:1 в системе диоксан-вода-этанол. Выделенные в виде аморфных белых порошков продукты были детально охарактеризованы методами ИК спектроскопии, ключевые соединения охарактеризованы методами термогравиметрии (ТГ) и дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК). Содержание металла определяли методом комплексонометрического титрования. Данные ТГ и ДСК для 2-метоксифенилфталамата и гексадецилфталамата тербия (табл. 2) свидетельствуют о неоднозначном протекании реакции. Так, для 2-метоксифенилфталамата тербия подтверждается ожидаемое соотношение лиганд:лантанид = 3:1, тогда как в случае N-гексадецилфталамата тербия лиганд и лантанид образуют комплекс состава 2:1 (схема 2). По нашему мнению, это может быть



связано с пространственными затруднениями, вызванными большим объемом гексадецильного заместителя. Во всех комплексных соединениях содержится переменное число сольватных молекул воды (от 4 до 8).

Отнесение полос поглощения в ИК спектрах лиганда и комплексов представлено в табл. 1. В ИК спектрах координационных соединений исчезает характеристическая полоса в области 1715-1709 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям карбоксильной группы. При депротонировании образуется резонансно-стабилизированный карбоксилат-ион, обнаруживаемый в ИК спектрах по двум полосам поглощения при 1560-1517 (асимметричные колебания) и 1424–1396 см⁻¹ (симметричные колебания). Для определения способа координации используют значение разности частот между валентными асимметричным и симметричным колебаниями депротонированной карбоксильной группы $\Delta = [v_{ac}(CO_2^-) - v_{c}(CO_2^-)] [33-35].$ В исследуемых комплексах эта разница составляет 119–162 см⁻¹ ($\Delta \ll 220$ см⁻¹), что свидетельствует в пользу бидентатной координации лиганда. В ИК спектрах комплексных соединений, полученных на основе N-(2-метоксифенил)фталамовой кислоты 1 наблюлается смешение полосы С=О амилной группы на 13–15 см⁻¹ относительно спектра лиганда, в связи с чем предполагается участие амидного атома кислорода в координации. По литературным данным (например, [36]), при участии амидной группы в координации ион лантанида, как жесткая кислота Льюиса, предпочтительно координируется по атому кислорода, а не азота. В то же время, смещения полос ассиметричных и симметричных колебаний С-О-С не наблюдается, что говорит о неучастии кислорода МеО-группы в координации.

В ИК спектрах комплексных соединений европия и гадолиния, полученных на основе N-(гексадецил)фталамовой кислоты **2**, наблюдается смещение полосы C=O амидной группы на 33 и 31 см⁻¹ соответственно, что указывает на вероятное участие амидного кислорода в координации. В то же время, для комплекса Tb³⁺ наблюдается лишь незначительное смещение полосы на 4 см⁻¹. В ИК спектрах комплексов имеется смещение полос, соответствующих колебаниям δ (N–H) (амид II), на 22 см⁻¹. В комплексе Tb³⁺ отсутствует полоса «амид III». Исходя из вышесказанного, можно предположить участие амидной группы N-(гексадецил)фталамовой кислоты **2** в координации с ионами европия(III), гадолиния(III) и тербия(III).

Менее однозначная картина представлена в ИК спектрах комплексных соединений, полученных с участием N-(фенил)фталамовой кислоты **3**: наблюдаемое раздвоение полосы колебаний v(C=O) (амид I) можно объяснить реализацией в комплексах различного способа координации амидной группы. Также в спектрах с лигандом **3** наблюдается смещение полосы δ (N–H) (амид II), однако определить величину смещения затруднительно из-за наложения с полосами С–С ароматических колец.

Идентифицировать в комплексах полосы колебаний связей Ln–O или Ln–N представляется трудноразрешимой задачей, так как эти колебания довольно слабы и находятся в интервале 300– 500 см⁻¹, где возможны наложения различных скелетных колебаний [18].

Для полученных комплексных соединений Gd³⁺ были записаны спектры фосфоресценции в твердом виде при температуре 77 К. Посредством дальнейшей обработки полученных спектров (деконволюция) были определены триплетные уровни используемых лигандов. Исходя из эмпирически выведенной закономерности, для эффективной люминесценции разница между триплетными уровнями лигандов и резонансными уровнями ионов лантанидов должна быть 2500-3500 см⁻¹ для иона Еи³⁺, 2500–4000 см⁻¹ для иона Тb³⁺ [37]. Исходя из полученных значений триплетных уровней, можно ожидать, что люминесценция исследуемых комплексных соединений европия(III) и тербия(III) будет эффективной, что и подтверждается экспериментальными спектрами люминесценции (рис. 1, 2). Полученные значения триплетных уровней лигандов T₁ и резонансных уровней ионов лантанидов приведены в табл. 3.

По имеющимся данным можно сделать заключение, что комплексные соединения с N-фенилфталамовой кислотой обладают наиболее выраженной люминесценцией, тогда как наимененьшей интенсивностью люминесценции обладают комплексы на основе N-гексадецилфталамовой кислоты. Возможным объяснением данного факта



Рис. 1. Спектры люминесценции комплексных соединений европия(III). *1* – N-(Гексадецил)фталамат, *2* – N-(2-метоксифенил)фталамат, *3* – N-(фенил)фталамат.

может служить рассеивание энергии возбуждения за счет тепловых/механических колебаний гексадецильного остатка.

Таким образом, на основе N-(гексадецил)фталамовой, N-(фенил)фталамовой и N-(2-метоксифенил)фталамовой кислот получены новые комплексные соединения европия(III), тербия(III) и гадолиния(III). По данным ИК спектроскопии установлен бидентатный характер координации лиганда с ионами лантанидов, при этом амидная группа дополнительно участвует в координации за счет атома кислорода. По данным ТГА/ДСК, полученные комплексы имеют различную стехиометрию лиганд-лантанид: комплексным соединениям N-арилфталамовых кислот соответствует стехиометрия 3:1 и состав [2-ArNHC(O)C₆H₄COO]₃Ln \cdot *n*H₂O (*n* = 4–8), тогда как для N-(гексадецил)фталамовой кислоты получено соотношение 2:1, что соответствует формуле (2-C₁₆H₃₃NHC(O)C₆H₄COO)₂Ln·4H₂O. Предположительно, данный факт связан с объемом гексадецильного заместителя, препятствующего



Рис. 2. Спектры люминесценции комплексных соединений тербия(III). *1* – N-(Фенил)фталамат, *2* – N-(2метоксифенил)фталамат, *3* – N-(гексадецил)фталамат.

вхождению третьей молекулы лиганда в координационную сферу. Установлено, что комплексы европия(III) и тербия(III) с N-фенилфталамовой кислотой обладают наиболее выраженной люминесценцией.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР (1H, 13С DEPTQ) фталамовых кислот 1-3 записаны на спектрометре Bruker Avance III HD NanoBay (400 МГц) в ДМСО-d₆, рабочая частота для ядер ¹Н и ¹³С – 400.17 и 100.62 МГц, соответственно. Внутренний стандарт – ТМС или остаточные сигналы растворителя. ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 в диапазоне волновых чисел 4000-350 см⁻¹ с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) на кристалле алмаза. Термогравиметрические исследования комплексных соединений проведены на термовеcax Netzsch TG 209F1 Iris и калориметре Netzsch DSC 204 F1 Phoenix при динамическом нагревании 10 град/мин до 800°С в атмосфере воздуха с использованием алундовых тиглей. Спектры воз-

Таблица 3. Значения энергий триплетных уровней анионов лигандов

	Durane T au-1	Разница между Т ₁ и резонансным уровнем, см ⁻¹			
Анион лиганда	Энергия 1 ₁ , см	$Eu^{3+}T_1-^5D_0$	$Tb^{3+}T_1-^5D_4$		
N-(2-Метоксифенил)фталамат	23100	5800	2600		
N-(Гексадецил)фталамат	23750	6450	3250		
N-(Фенил)фталамат	25450	8150	4950		

буждения и регистрации люминесценции записаны на спектрофлуориметре Флюорат-02 Панорама (Люмэкс) с использованием оптоволоконной приставки для измерения спектров твердых образцов при следующих параметрах: задержка – 20 мкс, длительность – 200 мкс. Для измерения спектров фосфоресценции при температуре 77 К образец с оптоволокном помещали в жидкий азот. Толуол, триэтиламин и 1,4-диоксан абсолютировали кипячением с натрием с последующей перегонкой. Контроль за чистотой полученных лигандов **1–3** осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Получение фталамовых кислот 1–3. Фталевый ангидрид (1.48 г, 10 ммоль) растворяли в 15–20 мл соответствующего растворителя (для кислоты 1 – толуол, для кислот 2, 3 – 1,4-диоксан), затем при перемешивании прибавляли 10 ммоль соответствующего первичного амина, при этом реакционную смесь охлаждали на бане с холодной водой. Смесь перемешивали 3–4 ч и выдерживали 20 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в эксикаторе над силикагелем при 25°С.

N-(2-Метоксифенил)фталамовая кислота (1). Выход 70%, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.78 c (3H, MeO), 6.93–6.96 м (1H, H⁵, 2-MeOC₆H₄), 7.04 μ (1H, H³, 2-MeOC₆H₄, ³J7.8 Γ µ), 7.10–7.13 м (1H, H⁴, 2-MeOC₆H₄), 7.52–7.56 м (2H, наложение сигналов H^2 , 2-MeOC₆H₄ и H^5 , C₆H₄), 7.60-7.64 м (1Н, Н⁴, С₆Н₄), 7.83 д (1Н, Н³, С₆Н₄, ³*J* 7.3 Гц), 7.97 д (1Н, Н⁶, С₆Н₄, ³*J* 7.6 Гц), 9.35 уш. с [1H, C(O)NH], 12.98 уш. с (1H, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³С (DEPTQ), δ_C, м. д.: 55.7 (OCH₃), 111.3 (C³. 2-MeOC₆H₄), 120.2 (C⁵, 2-MeOC₆H₄), 122.7 (C⁶, 2-MeOC₆H₄), 124.9 (C⁴, 2-MeOC₆H₄), 127.4* (C¹, 2-MeOC₆H₄), 127.7 (C³, C₆H₄), 129.3 (C⁵, C₆H₄), $129.4 (C^6, C_6H_4), 130.3* (C^1, C_6H_4), 131.5 (C^4, C_6H_4),$ 138.6* (C^2 , C_6H_4), 150.3* (C^2 , 2-MeOC₆H₄), 167.3* (CONH), 167.6* (CO₂H). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе.

N-(Гексадецил)фталамовая кислота (2). Выход 70%, белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 0.84 т (3H, CH₃), 1.20–1.31 м (26H, CH₂), 1.43–1.48 м (2H, CH₂), 3.12–3.17 м (2H, NCH₂), 7.37 д. д (1H, H³, C₆H₄, ³J 7.5, ⁴J 1.0 Гц), 7.45–7.49 м (1H, H⁵,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

С₆H₄), 7.51–7.55 м (1H, H⁴, C₆H₄), 7.72 д. д (1H, H⁶, C₆H₄, ³*J* 7.6, ⁴*J* 1.2 Гц), 8.27 т (1H, CONH, ³*J* 5.3 Гц), 12.86 уш. с (1H, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³С (DEPTQ), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 13.9* (CH₃), 22.1 (CH₂), 26.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.1 (наложение сигналов 8CH₂), 31.3 (CH₂), 39.0 (NCH₂), 127.6* (C³H, Ar), 128.9* (C⁵H, Ar), 129.1* (C⁶H, Ar), 130.9 (C¹, Ar), 131.0* (C⁴H, Ar), 138.7 (C², Ar), 168.0 (CONH), 168.3 (CO₂H).

N-(Фенил)фталамовая кислота (3). Выход 80%, белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 7.04–7.08 м (1H, H⁴, Ph), 7.30–7.34 м (2H, H³, H⁵, Ph), 7.52–7.58 м (2H, Ar), 7.63–7.69 м (3H, Ar), 7.87 д (1H, H⁶, C₆H₄, ³*J* 7.8 Гц), 10.32 уш. с [1H, C(O)NH], 13.03 уш. с (1H, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³С (DEPTQ), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 119.5 (C², C⁶, Ph), 123.3 (C⁴, Ph), 127.8 (C³, C₆H₄), 128.6 (C³, C⁵, Ph), 129.4 (C⁵, C₆H₄), 129.5 (C⁶, C₆H₄), 129.9* (C¹, C₆H₄), 131.7 (C⁴, C₆H₄), 138.9* (C², C₆H₄), 139.6* (C¹, Ph), 167.4* (CONH), 167.5* (CO₂H).

Общая методика синтеза комплексных соединений. Соответствующую фталамовую кислоту 1-3 (3 ммоль) растворяли при перемешивании в 15 мл 1,4-диоксана, затем прибавляли рассчитанное количество основания (3 ммоль Et₃N, или водный 10%-ный NaOH при получении комплексов лиганда 1 с Тb³⁺, 2 с Eu³⁺ и Gd³⁺). К полученному раствору натриевой или триэтиламмониевой соли лиганда прибавляли раствор хлорида лантанида (1 ммоль) в водно-спиртовой смеси (1:1) объемом не более 10 мл. Реакционную массу перемешивали 4 ч с последующим выдерживанием в течение 20 ч. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выходы комплексных соединений составили 20-25%. Данные ИК спектроскопии полученных комплексов представлены в табл. 1.

Содержание иона лантанида(III) в комплексе определяли комплексонометрическим титрованием следующим образом: навеску комплексного соединения (50–300 мг) предварительно разрушали медленным нагреванием в воздушной среде до 800°С, полученные оксиды металлов растворяли в минимальном количестве концентрированной соляной кислоты и доводили дистиллированной водой до метки в колбе на 25 мл. Далее к аликвоте (5 мл) добавляли 2–3 капли 0.1%-ного раствора ксиленолового оранжевого в спирте, а затем по каплям 25%-ный раствор уротропина до перехода окраски в красно-фиолетовую. После этого к анализируемому раствору приливали еще 0.5-1 мл раствора уротропина, далее полученный раствор оттитровывали 0.05 М. раствором трилона Б до перехода окраски в желтую. Точность определения лантанида составила $\pm 0.4\%$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернышова Анна Валерьевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-0543-8047

Николаев Антон Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-7573-6395

Колоколов Федор Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3427-7759

Доценко Виктор Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-7163-0497

Аксенов Николай Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7125-9066

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8083-1407

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают признательность Р.Р. Хасбиуллину (Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН) за проведение термогравиметрических исследований. Исследования проведены с использованием оборудования Научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Кубанского государственного университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031, Н.А. Аксенов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21060123 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каткова М.А., Витухновский А.Г., Бочкарев М.Н. // Усп. хим. 2005. Т. 74. № 12. С. 1193; Katkova М.А., Bochkarev M.N., Vitukhnovsky A.G. // Russ. Chem. Rev. 2005. Vol. 74. N 12. P. 1089. doi 10.1070/ RC2005v074n12ABEH002481

- Kido J., Okamoto Y. // Chem. Rev. 2002. Vol. 102. N 6. P. 2357. doi 10.1021/cr010448y
- Eliseeva S.V., Bünzli J.C.G. // Chem. Soc. Rev. 2010. Vol. 39. N 1. P. 189. doi 10.1039/B905604C
- Wang L., Zhao Z., Wei C., Wei H., Liu Z., Bian Z., Huang C. // Adv. Opt. Mat. 2019. Vol. 7. N 11. Paper N 1801256. doi 10.1002/adom.201801256
- Bünzli J.C.G., Comby S., Chauvin A.S., Vandevyver C.D. // J. Rare Earths. 2007. Vol. 25. N 3. P. 257. doi 10.1016/ S1002-0721(07)60420-7
- Xu H., Sun Q., An Z., Wei Y., Liu X. // Coord. Chem. Rev. 2015. Vol. 293–294. P. 228. doi 10.1016/j. ccr.2015.02.018
- Кузьмина Н.П., Елисеева С.В. // ЖНХ. 2006. Т. 51. № 1. С. 80; *Kuz'mina N.P., Eliseeva S.V.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2006. Vol. 51. N 1. P. 73. doi 10.1134/ S0036023606010141
- Katkova M.A., Bochkarev M.N. // Dalton Trans. 2010. Vol. 39. N 29. P. 6599. doi 10.1039/C001152E
- de Bettencourt-Dias A. // Dalton Trans. 2007. Vol. 36. N 22. P. 2229. doi 10.1039/B702341C
- Feng J., Zhang H. // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42. N 1. P. 387. doi 10.1039/C2CS35069F
- Wei C., Ma L., Wei H., Liu Z., Bian Z., Huang C. // Sci. China Technol. Sci. 2018. Vol. 61. N 9. P. 1265. doi 10.1007/s11431-017-9212-7
- Armelao L., Quici S., Barigelletti F., Accorsi G., Bottaro G., Cavazzini M., Tondello E. // Coord. Chem. Rev. 2010. Vol. 254. N 5–6. P. 487. doi 10.1016/j. ccr.2009.07.025
- 13. *da Rosa P.P.F., Kitagawa Y., Hasegawa Y. //* Coord. Chem. Rev. 2020. Vol. 406. Paper N 213153
- Пушкарев А.П., Бочкарев М.Н. // Усп. хим. 2016. Т. 85. № 12. С. 1338; Pushkarev A.P., Bochkarev M.N. // Russ. Chem. Rev. 2016. Vol. 85. N 12. P. 1338. doi 10.1070/RCR4665
- Котлова И.А., Колоколов Ф.А., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 12.
 С. 1901. doi 10.1134/S0044460X1912014X; Kotlova I.A., Kolokolov F.A., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89.
 N 12. P. 2413. doi 10.1134/S1070363219120144
- Перетертов В.А., Колоколов Ф.А. // ЖНХ. 2018. Т. 63. № 5. С. 631; Peretertov V.A., Kolokolov F.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. Vol. 63. N 5. P. 661. doi 10.1134/S0036023618050169
- Назаренко М.А., Офлиди А.И., Николаев А.А., Панюшкин В.Т., Магомадова М.А. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 11. С. 1743; Nazarenko М.А., Oflidi A.I., Nikolaev A.A., Panyushkin V.T., Magomadova М.А. // Russ. J.

Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 11. P. 2115. doi 10.1134/ S1070363220110158

- Ravindar V., Swamy S.J., Srihari S., Lingaiah P. // Polyhedron. 1985. Vol. 4. N 8. P. 1511. doi: 10.1016/ S0277-5387(00)86991-0
- Sirajuddin M., Ali S., Tahir M.N. // J. Mol. Struct. 2020. Paper N 129600. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129600
- Chauhan H.P.S., Chourasia S., Agrawal N., Rao R.J. // Synth. React. Inorg. Metal-Org. Chem. 1994. Vol. 24. N 2. P. 325. doi 10.1080/00945719408000113
- Singh B.K., Mishra P., Garg B.S. // Spectrochim. Acta (A). 2008. Vol. 69. N 2. P. 361. doi 10.1016/j. saa.2007.04.007
- Singh B.K., Mishra P., Garg B.S. // Spectrochim. Acta (A). 2008. Vol. 69. N 3. P. 880. doi 10.1016/j. saa.2007.05.045
- 23. Prasad A.V.S.S., Reddy P.M., Ravinder V. // Spectrochim. Acta (A). 2009. Vol. 72. N 1. P. 204. doi 10.1016/j.saa.2008.07.035
- Ravindar V., Lingaiah P., Reddy K.V. // Inorg. Chim. Acta. 1984. Vol. 87. N 1. P. 35. doi 10.1016/S0020-1693(00)83617-8
- Sharma C.L., Narvi S.S., Arya R.S. // Acta Chim. Hung. 1983. Vol. 114. N 3–4. P. 349.
- 26. Angus P.M., Jackson W.G. // Inorg. Chim. Acta. 1998. Vol. 268. N 1. P. 85. doi 10.1016/S0020-1693(97)05723-X
- Singh B.K., Prakash A., Adhikari D. // Spectrochim. Acta (A). 2009. Vol. 74. N 3. P. 657. doi 10.1016/j. saa.2009.07.017
- Chen G., Sarris J.L., Wardle N.J., Bligh S.A., Chatterton N.P. // Chem. Commun. 2012. Vol. 48. N 72. P. 9026. doi 10.1039/C2CC34425D

- Соколов М.Е., Архипова И.Н., Колоколов Ф.А., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т. // ЖОХ. 2010. Т. 80.
 № 10. С. 1585; Sokolov M.E., Arkhipova I.N., Kolokolov F.A., Volynkin V.A., Panyushkin V.T. // Russ. J. Gen. Chem. 2010. Vol. 80. N 10. P. 1895. doi 10.1134/S1070363210100014
- Соколов М.Е., Репина И.Н., Райтман О.А., Колоколов Ф.А., Панюшкин В.Т. // ЖФХ. 2016. Т. 90.
 № 5. С. 817; Sokolov М.Е., Repina I.N., Raitman O.A., Kolokolov F.A., Panyushkin V.T. // Russ. J. Phys. Chem. 2016. Vol. 90. N 5. P. 1097. doi 10.1134/ S0036024416050320
- Shul'gin V., Pevzner N., Gusev A., Sokolov M., Panyushkin V., Devterova J., Kirillov K., Martynenko I., Linert W. // J. Coord. Chem. 2018. Vol. 71. N 24. P. 4228. doi 10.1080/00958972.2018.1536783
- Sokolov M.E., Repina I.N., Panyushkin V.T. // J. Phys. Chem. (C). 2012. Vol. 116. N 9. P. 5554. doi:10.1021/ jp204574w
- Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений. М.: Мир, 1991, С. 258.
- Deacon G.B., Phillips R.J. // Coord. Chem. Rev. 1980.
 Vol. 33. N 3. P. 227. doi 10.1016/S0010-8545(00)80455-5
- Sutton C.C.R., da Silva G., Franks G.V. // Chem. Eur. J. 2015. Vol. 21. N 18. P. 6801. doi 10.1002/ chem.201406516
- Yan X., Li Y., Wang Q., Huang X., Zhang Y., Gao C., Liu W., Tang Y., Zhang H., Shao Y. // Cryst. Growth Des. 2011. Vol. 11. N 9. P. 4205. doi 10.1021/cg200816f
- Bünzli, J.-C.G. In: Springer Series in Materials Science. Spectroscopic Properties of Rare Earths in Optical Materials. Berlin: Springer, 2005. Vol. 83. P. 477. doi 10.1007/3-540-28209-2_9

Synthesis and Luminescent Properties of Eu³⁺, Gd³⁺, and Tb³⁺ Complex Compounds with Some *N*-Substituted Phthalamic Acids

A. V. Chernyshova^{*a*}, A. A. Nikolaev^{*a*}, F. A. Kolokolov^{*b*}, V. V. Dotsenko^{*a,c,**}, N. A. Aksenov^{*c*}, and I. V. Aksenova^{*c*}

^a Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia ^b Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, 125047 Russia ^c North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia *e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received April 14, 2021; revised April 14, 2021; accepted April 22, 2021

A number of coordination compounds of europium(III), terbium(III), and gadolinium(III) with *N*-substituted phthalamic acids were synthesized. Composition and structure of the ligands and the obtained complex compounds were confirmed by NMR and IR spectroscopy, thermogravimetric analysis. It was found that the most pronounced luminescence is possessed by terbium(III) and europium(III) coordination compounds of with *N*-phenylphthalamic acid.

Keywords: lanthanides, phthalamic acids, complex compounds, luminescence

УДК 547.917

ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА

© 2021 г. Н. В. Кутяшева*, Г. И. Курочкина, В. В. Глушко, М. К. Грачёв

Московский педагогический государственный университет, Институт биологии и химии, ул. Кибальчича 6/2, Москва, 119021 Россия *e-mail: knatali1706@mail.ru

> Поступило в Редакцию 26 апреля 2021 г. После доработки 26 апреля 2021 г. Принято к печати 11 мая 2021 г.

При попытке получения соединений включения ряда монопроизводных β-циклодекстрина, содержащих сложные и простые эфирные связи, с некоторыми ароматическими и алифатическими карбоновыми кислотами неожиданно были получены соединения включения *гость*–*хозяин*, предположительно, вследствие предварительного включения *гостя* в полость β-циклодекстрина. Строение и состав комплексов включения подтверждены методом спектроскопии ЯМР ¹Н и ¹³С.

Ключевые слова: β-циклодекстрин, простые и сложные эфиры, гидролиз, соединения включения, *гость-хозяин*, спектроскопия ЯМР

DOI: 10.31857/S0044460X21060135

Важнейшая особенность циклодекстринов – способность к легкому образованию комплексов включения гость-хозяин – нашла самое широкое практическое применение в фармакологии, главным образом для применения циклодекстринов в качестве «контейнеров» лекарственных соединений (см., например, монографию [1]). При этом такие важные свойства циклодекстринов, как растворимость в воде и способность к образованию комплексов включения с различными органическими субстратами, могут быть направленно изменены путем селективной модификации их структуры [2].

Регионаправленная функционализация циклодекстринов представляет собой сложную в экспериментальном отношении задачу из-за присутствия в их молекулах трех типов различных по природе гидроксильных групп – два набора вторичных гидроксильных групп (при атомах C^2 и C^3) и один набор первичных гидроксильных групп (при атомах C^6). Ранее мы предложили удобные в практическом отношении методы получения монопроизводных β -циклодекстрина 1 с фрагментами сложных A [3] или простых B [4] эфиров при первичном атоме углерода C⁶ (схема 1).

Предполагается, что производные β-циклодекстрина с фармакологически важными монокарбоновыми кислотами могут быть потенциальными носителями (в виде соединений включения и конъюгатов) различных лекарственных соединений. Образование соединений включения гостьхозяин с гидрофобными гостями часто приводит к нарушению обычного хода реакций циклодекстринов [5-8]. Так, например, попытки более глубокого ацилирования β-циклодекстрина монокарбоновыми ароматическими кислотами оказались неудачными из-за того, что ацилированию предшествует предварительное включение (предорганизация) кислоты в гидрофобную полость циклодекстрина. Предполагается [3, 9], что у моноацилированного β-циклодекстрина его полость уже занята своим же заместителем (self-inclusion), как это отмечено и для некоторых других подобных случаев [10, 11], что препятствует его дальнейшему ацилированию.





Ряд современных лекарственных препаратов включает два лекарственных соединения, например, ибупрофен и парацетамол в соотношении 2:1 (препарат «НЕКСТ»), что приводит к более эффективному и разнообразному фармакологическому действию. Нами рассмотрена возможность образования соединений включения гость-хозяин β-циклодекстрином, конъюгированным (ковалентно связанным) с остатками 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты 2 – действующего соединения препарата ибупрофен – и никотиновой кислоты 3, с некоторыми монокарбоновыми ароматическими кислотами: бензойной кислотой 4 и 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой 5.

Образование соединений включения проводили по стандартной методике. К водному раствору

хозяина (монопроизводного β -циклодекстрина 2 или 3) прибавляли соответствующее количество гостя 4 или 5. Полученный раствор нагревали при 70°С и оставляли на сутки при 20°С. Состав и соотношение твердых продуктов реакции 6, 7 определяли методом спектроскопии ЯМР ¹Н и ¹³С (схема 2).

Неожиданно оказалось, что при обработке бензойной кислотой 4 соединений 2 и 3 происходит полный гидролиз сложноэфирной связи соединения 3 и частичный гидролиз соединения 2 с образованием соединений включения β -циклодекстрина с бензойной кислотой (1:1, комплекс 6). Обработка соединения 2 кислотой 5 в тех же условиях также приводит к полному гидролизу сложноэфирной связи, , при этом образуется соединение включе-





H

HO

7). Гидролиз сложноэфирной связи у соединений 2 и 3 подтверждается исчезновением в спектрах ЯМР ¹³С слабопольных сигналов атомов углерода С^{6' 1} при 65.3 м. д., связанных со сложноэфирным остатком у соединений 2 и 3 [3, 9]. Отдельным экспериментом было показано, что в аналогичных условиях гидролиз в отсутствие гостей 4 и 5 не происходит. Следовательно, легкий гидролиз сложноэфирных связей производных β-циклодекстрина 2 и 3 протекает после предварительного включения соответствующего гостя в полость циклодекстрина. Согласно данным работ [12–17], на включение в гидрофобную полость β-циклодекстрина молекулы гостя в спектрах ЯМР ¹Н сильнее всего реагируют протоны HC³ и HC⁵ глюкозидных фрагментов циклодекстриного каркаса, так как именно они ориентированы внутрь циклодекстриновой полости. Сигналы других протонов HC^1 , HC^2 , HC^4 и HC^6 практически не изменяют своих положений в спектрах ЯМР ¹Н соединений включения. Аналогичное смещение сигналов протонов положений HC³ и HC⁵ мы наблюдали в спектрах соединений включения 6 и 7 (схема 3).

Нами рассмотрено поведение в аналогичных условиях более прочных соединений – простых эфиров **Б** (схема 1). Монобутил- (8) и моногексилпроизводные (9) β -циклодекстрина [6] обрабатывали в тех же условиях ароматическими кислотами 4, 5, 10, 11 и валериановой кислотой 12 (схема 4). Несмотря на то, что простая эфирная связь в соединениях 8 и 9 намного прочнее, чем сложноэфирная связь в соединениях 2 и 3, также наблюдался легкий гидролиз простой эфирной связи с образованием соединений включения 6, 7 и подобных соединений включения 13, 15 с гостями 10 и 12 соответственно.

¹-Н

При обработке соединения 8 никотиновой кислотой 11 наблюдалось образование соединения

¹ Штрихом отмечены атомы углерода С⁶ углеводных фрагментов циклодекстрина, несущие заместитель.





включения 14 с соотношением гость:хозяин = 1:2.² Гидролиз простой эфирной связи у соединений 8 и 9 подтверждается исчезновением в спектрах ЯМР ¹³С слабопольных сигналов углеродов C^{6'} при 66.5 м. д., связанных с простым эфирным остатком [3]. Отдельным экспериментом мы показали, что в аналогичных условиях гидролиз простой эфирной связи без участия гостей 4, 5, 10–12 не происходит. Следовательно, гидролиз простой эфирной связи в производных β-циклодекстрина 8 и 9 также происходит в результате предварительного включения соответствующего гостя в полость циклодекстрина.

Таким образом, нами обнаружено, что при получении соединений включения монозамещенных β-циклодекстринов с ароматическими и алифатическими кислотами следует принимать во внимание возможность легкого гидролиза эфирных связей в производных циклодекстрина, что ограничивает возможности их практического использования в качестве *хозяев*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировали на приборе Jeol ECX–400 на частотах 399.78 и 100.52 МГц соответственно. Химические сдвиги ¹Н и ¹³С приведены относительно сигнала SiMe₄, растворитель – ДМСО-*d*₆. Для тонкослойной хроматографии применяли алюминиевые пластины с закрепленным слоем силикагеля (Silufol UV-254), элюент – ацетонитрил–хлороформ, 1:1. В работе использовали β-циклодекстрин фирмы «ООО Кемикал Лайн».

Гидролиз простых эфиров 2 и 3. К раствору 0.5 г (0.38 ммоль) сложного эфира 3 добавляли 5 мл воды и нагревали до 70°С. После полного растворения при перемешивании добавляли 0.0461 г (0.38 ммоль) бензойной кислоты 4. Полученный раствор перемешивали 4 ч при 70°С. Выпавший осадок, отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл), ацетоном (2×5 мл) и сушили в вакууме

² Ранее мы уже получили и охарактеризовали комплексы включения **6**, **7**, **16** и **14** незамещенного β-циклодекстрина **1** с бензойной кислотой **4**, с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой **5** и с никотиновой кислотой **11** (с таким же соотношением, 1:2) [18–20], но получены они были путем прямого взаимодействия β-циклодекстрина **1** с соответствующим *гостем*.

над P₂O₅ (1 мм рт. ст.). Выход комплекса **6** 0.40 г (73%), т. пл. 245–248°С (разл.)³, *R*_f 0.60.

Аналогично получали комплекс 7 из 0.5 г (0.38 ммоль) сложного эфира 2 и 0.0461 г (0.38 ммоль) кислоты 5. Выход 0.55 г (59%), т. пл. 281–284°С (разл.), R_f 0.62. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.82 с [6H, (CH₃)₂], 1.26 с (3H, CH₃), 1.77 с (1H, CH), 2.37 с (2H, CH₂), 3.27–3.31 м (28H, C⁶H₂), 3.54–3.59 м (56H, C²H–C⁵H), 4.43 уш. с (12H, C⁶OH), 4.74–4.79 м (14H, C¹H), 5.68 уш. с (28H, C²OH, C³OH), 7.01 т (2H, H°, *J* 7.0), 7.10 т (2H, H^{*n*}, *J* 7.0), 11.08 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C , м. д.: 22.7 (CH₃), 30.2 (CH), 44.7 (CH₂), 60.4 (C⁶), 72.5–73.6 м (C², C³, C⁵), 82.0 (C⁴), 102.5 (C¹), 127.4 (C^{3,5}_{Ar}), 127.6 (C^{2,6}_{Ar}), 129.5 (C¹_{Ar}), 140.0 (C⁴_{Ar}), 174.6 (COOH). Найдено, %: С 47.05; H 6.43.

Гидролиз простых эфиров 8 и 9. К раствору 0.5 г (0.4 ммоль) простого эфира 8 добавляли 5 мл воды и растворяли при 70°С. После полного растворения при перемешивании добавляли 0.0512 г (0.4 ммоль) бензойной кислоты 4. Раствор перемешивали 4 ч при 70°С. Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл) и ацетоном (2×5 мл), сушили в вакууме над P_2O_5 (1 мм рт. ст.). Выход комплекса 6 0.40 г (73 %), т. пл. 245–248°С (разл.), R_f 0.60.

Аналогично из 0.5 г (0.41 ммоль) простого эфира **9** и 0.0500 г (0.41 ммоль) кислоты **4** получали комплекс **6**. Выход 0.40 г (73%), т. пл. 245–248°С (разл.), *R*_f 0.60.

Аналогично из 0.5 г (0.42 ммоль) простого эфира **8** и 0.0756 г (0.42 ммоль) кислоты **10** получали комплекс **13**. Выход 0.09 г (16%), т. пл. 239–242°С (разл.), R_f 0.71. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.02 с (3H, CH₃), 3.03–3.31 м (14H, C⁶H₂), 3.57–3.59 м (28H, C²H–C⁵H), 4.43 уш. с (6H, C⁶OH), 4.78–4.79 м (7H, C¹H), 5.68 уш. с (14H, C²OH, C³OH), 6.89 м (1H, C^мH), 7.17 д (1H, C^мH, *J* 7.0), 7.75 м (1H, CⁿH), 7.89 д (1H, C^oH, *J* 7.0), 11.02 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C , м. д.: 21.4 (CH₃), 60.4 (C⁶), 72.5–73.6 м (C², C³, C⁵), 82.0 (C⁴), 102.5 (C¹), 113.5 (C^{1u}, C^{3m}), 117.6 (C^{5m}), 119.6 (C^{6o}), 130.8 (C⁴ⁿ), 136.1 (C^{2o}), 161.6

(СООН), 172.5 (<u>С</u>ОСН₃). Найдено, %: С 46.11; Н 5.92. С₅₁Н₇₈О₃₉. Вычислено, %: С 46.58; Н 5.98.

Аналогично из 0.5 г (0.42 ммоль) простого эфира **8** и 0.0517 г (0.42 ммоль) кислоты **11** получали комплекс **14**. Выход 0.29 г (52%), т. пл. 273–275°С (разл.), R_f 0.69 (А). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.03–3.31 м (14H, C⁶H₂), 3.57–3.59 м (28H, C²H–C⁵H), 4.39 уш. с (6H, C⁶OH), 4.78–4.79 м (7H, C¹H), 5.68 уш. с (14H, C²OH, C³OH), 7.51 м (1H, C^{*n*}H), 8.22 м (1H, C¹⁰H), 8.74 м (1H, C^{*n*}H), 9.02 м (1H, C⁴⁰H), 11.92 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C , м. д.: 60.4 (C⁶), 72.5–73.6 м (C², C³, C⁵), 82.0 (C⁴), 102.5 (C¹), 124.3 (С^{*m*}), 127.4 (С^{*u*}), 137.5 (C¹⁰), 150.7 (C⁴⁰), 153.7 (C^{*n*}), 166.9 (СООН). Найдено, %: С 44.72; H 6.05. С₉₀H₁₄₅NO₇₂. Вычислено, %: С 45.17; H 6.10.

Аналогично из 0.1920 г (0.16 ммоль) простого эфира **8** и 0.0164 г (0.16 ммоль) кислоты **12** получали комплекс **15**. Выход 0.04 г (19%), т. пл. 263– 266°С (разл.), R_f 0.59. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 0.84 г (3H, CH₃, J 7.0), 1.24 д (2H, CH₃CH₂, J 7.0), 1.43 д (2H, CH₂CH₂COOH, J 7.0), 2.17 д (2H, CH₂COOH, J 7.0), 3.30–3.58 м (14H, C⁶H₂), 3.59–3.62 м (28H, C²H–C⁵H), 4.44 уш. с (6H, C⁶OH), 4.78–4.79 м (7H, C¹H), 5.67 уш. с (14H, C²OH, C³OH), 11.95 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C , м. д.: 14.2 (CH₃), 22.2 (<u>C</u>H₂CH₃), 27.1 (<u>C</u>H₂CH₂COOH), 33.9 (<u>C</u>H₂COOH), 60.4 (C⁶), 72.5–73.6 м (C², C³, C⁵), 82.0 (C⁴), 102.4 (C¹), 175.1 (COOH). Найдено, %: С 45.17; H 6.45. С₄₇H₈₀O₃₇. Вычислено, %: С 45.63; H 6.52.

Аналогично из 0.3 г (0.25 ммоль) простого эфира **9** и 0.0507 г (0.25 ммоль) кислоты **5** получали комплекс **16**. Выход 0.23 г (77%), т. пл. 219–221°С (разл.), *R*_f 0.56.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушко Валентина Витальевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-2452-9414

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

 Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis. Inserious of Environmental Chemistry for a Sustainable World / Eds E. Lichtfouse, S. Fourmentin, G. Crini, Springer, 2018. 262 p. doi 10.1007/978-3-319-76159-6

³ Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С и температуры плавления (разл.) соединений включения **6**, **13** и **15** полностью совпадали с описанными нами ранее в работах [16–18].

- Khan A.R., Forgo P., Stine K.J., D'Souza V.T. // Chem. Rev. 1998. Vol. 98. N 5. P. 1977.
- Шипилов Д.А., Курочкина Г.И., Расадкина Е.Н., Васянина Л.К., Соболева Н.О., Грачев М.К. // ЖОХ.
 2015. Т. 85. Вып. 11. С. 1864 ; Shipilov D.A., Kurochkina G.I., Rasadkina E.N., Vasyanina L.K., Grachev M.K., Soboleva N.O. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 11. P. 2605. doi 10.1134/S107036321511016X
- Кутяшева Н.В, Курочкина Г.И., Соломатин Е.А., Грачев М.К. // ЖОрХ. 2021. Vol. 57. Вып. 1. Р. 121; Kutyasheva N.V., Kurochkina G.I., Solomatin E.A., Grachev M.K.// Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 1. P. 92. doi 10.31857/S0514749221010146
- Glazyrin A.E., Kurochkina G.I., Crachev M.K., Nifant'ev E.E. // Mendeleev Commun. 2001. N. 6. P. 218. doi 10.1070/MC2001v011n06ABEH001487
- 6. Грачев М.К., Глазырин А.Е., Курочкина Г.И., Нифантьев Э.Е. // ЖОХ. 2004. Т. 74. Вып. 5. С. 877; Grachev M.K., Glazyrin A.E., Kurochkina G.I., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2004. Vol. 74. P. 808.
- Глазырин А.Е., Сырцев А.Н., Курочкина Г.И., Кононов Л.О., Грачев М.К., Нифантьев Э.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 1. С. 225; Glazyrin A.E., Syrtsev A.N., Kurochkina G.I., Kononov L.O., Crachev M.K., Nifant'ev E.E. // Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52. P. 237. doi 10.1023/A:1022485407440
- Грачев М.К. // Усп. хим. 2013. Т. 82. № 11. С. 1034; Grachev M.K. // Russ. Chem. Rev. 2013. Vol. 82. P. 1034. doi 10.1070/RC2013v082n11ABEH004381
- Шипилов Д.А., Курочкина Г.И., Баталова Т.А., Грачев М.К. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 10. С. 1426; Shipilov D.A., Kurochkina G.I., Batalova T.A., Grachev М.К. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 10. P. 1395. doi 10.1134/S1070428015100061
- Грачев М.К., Едунов А.В., Курочкина Г.И., Соболева Н.О., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. Т. 61. № 1. С. 178; Grachev М.К.,

Edunov A.V., Kurochkina G.I., Soboleva N.O., Vasyanina L.K., Nifant'ev E.E. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 1. P. 181. doi 10.1007/S11172-012- 0025-6

- 11. Coates J.H., Easton C.J., Fryer N.L., Lincoln S.F. // Chem. Lett. 1994. P. 1153. doi 10.1246/cl.1994.1153
- Wood D.J., Hruska F.E., Saenger W. // J. Am. Chem. Soc. 1977. Vol. 99. P. 1735. doi 10.1021/ja00448a009
- Smith C.Z., Utley J.H.P. // Chem. Commun. 1981. P. 492. doi 10.1039/C39810000492
- Schneider H.-J., Hacket F., Rüdiger V. // Chem. Rev. 1998. Vol. 98. P. 1755. doi 10.1021/cr970019t
- Степанов А.А., Володин Ю.Ю., Грачев М.К., Курочкина Г.И., Сырцев А.Н., Гринберг В.А. // Электрохимия. 2002. Т. 38. № 12. С. 1487; Stepanov A.A., Volodin Yu.Yu., Grachev М.К., Kurochkina G.I., Syrtsev A.N., Grinberg V.A. // Russ. J. Electrochem. 2002. Vol. 38. N 12. P. 1346. doi 10.1023/A:1021629007747
- Курочкина Г.И., Кудрявцева Н.А., Грачев М.К., Лысенко С.А., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 3. С. 477; Kurochkina G.I., Kudryavtseva N.A., Grachev M.K., Lysenko S.A., Vasyanina L.K., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2007. Vol. 77. N 3. P. 442. doi 10.1134/ S1070363207030188
- Грачев М.К., Сенюшкина И.А., Курочкина Г.И., Лысенко С.А., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 10. С. 1501; Grachev М.К., Senyushkina I.A., Kurochkina G.I., Lysenko S.A., Vasyanina L.K., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 10. P. 1506. doi 10.1134/ S1070428010100118
- Сенюшкина И.А., Курочкина Г.И., Грачев М.К., Гринберг В.А., Баталова Т.А., Нифантьев Э.Е. // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 6. С. 995; Senyushkina I.A., Kurochkina G.I., Grachev М.К., Grinberg V.A., Batalova T.A., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. N 6. P. 1167. doi 10.1134/ S1070363209060231
Features of Formation of Inclusion Complexes of Mono-Substituted β-Cyclodextrin Derivatives

N. V. Kutyasheva*, G. I. Kurochkina, V. V. Glushko, and M. K. Grachev

Moscow State Pedagogical University, Institute of Biology and Chemistry, Moscow, 119021 Russia *e-mail: knatali1706@mail.ru

Received April 26, 2021; revised April 26, 2021; accepted May 11, 2021

In an attempt to obtain inclusion compounds of a number of mono derivatives of β -cyclodextrin containing ester and ether bonds with certain aromatic and aliphatic carboxylic acids, unexpected *guest-host* inclusion compounds were obtained, presumably due to the preliminary inclusion of the *guest* into the of β -cyclodextrin cavity. Structure and composition of the inclusion complexes were confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy.

Keywords: β-cyclodextrin, ethers, esters, hydrolysis, inclusion complexes, *guest–host* compounds, NMR spectroscopy

УДК 678.742.23:(544.72.023.221:544.032.76:621.319.2)

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА И СТРОЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОКСИДНЫХ НАНОСТРУКТУР, ПРИВИТЫХ К ПОВЕРХНОСТИ ПЛЕНКИ ПОЛИЭТИЛЕНА, НА ЭЛЕКТРЕТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМПОЗИЦИИ

© 2021 г. А. С. Ципанова^{*a*}, Е. А. Соснов^{*a*,*}, А. Е. Кузнецов^{*b*}, А. А. Рычков^{*b*}, А. А. Малыгин^{*a*}

^a Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург 190013 Россия ^b Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена, Санкт-Петербург, 191186 Россия *e-mail: sosnov@lti-gti.ru

> Поступило в Редакцию 27 апреля 2021 г. После доработки 27 апреля 2021 г. Принято к печати 11 мая 2021 г.

На поверхности пленок полиэтилена высокого давления методом молекулярного наслаивания при обработке полимера в заданной последовательности парами $TiCl_4$, $POCl_3$ и H_2O синтезированы элементоксидные двухкомпонентные наноструктуры, различающиеся составом и взаимным расположением фосфор- и титаноксидных групп. Методами атомно-силовой микроскопии и термостимулированной релаксации поверхностного потенциала установлено, что в двухкомпонентных системах последовательность формирования элементоксидных структур оказывает существенное влияние на стабильность электретного состояния в пленках полиэтилена.

Ключевые слова: молекулярное наслаивание, полиэтилен высокого давления, поверхность, многокомпонентные оксидные наноструктуры, короноэлектреты

DOI: 10.31857/S0044460X21060147

К перспективному пути создания полимерных материалов с новыми или улучшенными характеристиками без изменения базовой технологии их производства относится формирование на их поверхности новых функциональных групп, которые могут влиять на смачиваемость, адгезионные, электретные характеристики, паропроницаемость и другие функциональные свойства полимеров [1–7].

Среди многообразия приемов химического модифицирования поверхности различных твердофазных материалов, включая полимерные, находит широкое применение метод молекулярного наслаивания, основные преимущества которого достаточно подробно представлены в научных публикациях [8, 9]. Формирование на поверхности различных по химической природе и геометрической форме полимерных материалов (пленки поливинилхлоридные, полиэтиленовые, полиимидные, фенолформальдегидные смолы, сферо-, пенопласты и др.) неорганических фосфор-, титан-, ванадийоксидных или кремнийорганических структур позволяет регулировать такие характеристики материалов, как поверхностная энергия, паропроницаемость, горючесть, термоокислительная стойкость и др. [9].

При облучении полимерных диэлектриков потоками заряженных частиц (ионы, электроны) на их поверхности накапливается заряд [10]. Заряженное состояние таких электретных материалов может длительное время (годы) сохраняться, что широко используется для создания электроакустических преобразователей, сенсоров, датчиков, а также нели-

Обозначение образца	Порядок обработки	Ті, ммоль/г	Р, ммоль/г
Полиэтилен–Р	POCl ₃ , H ₂ O	_	0.265
Полиэтилен-Ті	TiCl ₄ , H ₂ O	0.013	-
Полиэтилен-Р-Ті	POCl ₃ , H ₂ O, TiCl ₄ , H ₂ O	0.140	0.178
Полиэтилен-Ті-Р	TiCl ₄ , H ₂ O, POCl ₃ , H ₂ O	0.015	0.010

Таблица 1. Условия синтеза и химический состав модифицированного полиэтилена высокого давления

нейно-оптических элементов [11]. Количественной мерой стабильности электретного состояния может служить глубина ловушки носителя заряда, т. е. энергия активации локализованных состояний, контролирующих релаксацию заряда в электретах. Поверхностные ловушки часто оказываются энергетически более глубокими, чем объемные [12]. В качестве центров, способствующих стабилизации поверхностного заряда, выступают различные дефекты: обрывы полимерных цепей, продукты частичного окисления полимера, хемосорбированные вещества различного состава [13, 14].

Химически прививаемые к полимерным материалам методом молекулярного наслаивания соединения фосфора [15] и титана [16] формируют на поверхности полимера высокоэнергетические ловушки. Прививка таких поверхностных группировок приводит к повышению термостабильности заряда полимерных электретов. Синтетические особенности метода молекулярного наслаивания предоставляют возможность исследовать усиление действия указанных добавок путем формирования на их основе двухкомпонентных структур, различающихся взаимным расположением атомов-модификаторов, и оценить перспективы «эффекта многокомпонентной системы» [9].

Нами проведена оценка влияния строения двухкомпонентных фосфор-титаноксидных наноструктур, привитых методом молекулярного наслаивания на поверхности полиэтилена высокого давления, на термостабильность заряда получаемых пленочных короноэлектретов. На поверхности пленок полиэтилена высокого давления проведен синтез двухкомпонентных элементоксидных структур. Последовательность обработки полимера реагентами и обозначения образцов приведены в табл. 1.

Анализ химического состава модифицированных образцов показал, что количество прививаемого в ходе первого цикла молекулярного наслаивания фосфора(V) в 18-20 раз превышает количество титана, хемосорбируемого в тех же условиях синтеза (табл. 1). При обработке полиэтилена высокого давления такими реагентами, как PCl₃ или VOCl₃, количество хемосорбируемого на поверхности полимера модификатора (0.11 и 0.19 ммоль/г фосфора(III) и ванадия(V) [17]) сопоставимо по величине с обнаруженным количеством P(V). Если разница в концентрации прививаемых атомов P(III), P(V) и ванадия(V) может быть связана с целым рядом факторов (например, с различиями в толщине полимерной матрицы, морфологии и проницаемости поверхностного слоя или с различиями химической активности используемых реагентов), то на порядок меньшее количество химически сорбируемого титана нуждается в более подробном анализе.

Основные химические дефекты строения полиэтилена (если исключить третичные атомы углерода, появившиеся вследствие разветвленности макромолекул) - это кислородсодержащие группировки: спиртовые или карбонильные группы (последние могут переходить в спиртовые в результате кето-енольной таутомерии), количество которых может достигать 0.1 на 1000 атомов углерода [1, 2], и остающиеся в составе полимера л-связи различного типа: R¹R²C=CH₂, RCH=CH₂ и R¹CH=CHR², количество которых может достигать 0.5 на 1000 атомов углерода [1, 2]. Количество титана, химически сорбируемого на поверхности полиэтилена титана (~ 0.2 атома на 1000 атомов углерода), с учетом недоступности для реагента части химических дефектов, расположенных в глубине пленки, сопоставимо с количеством реакционноспособных группировок на поверхности полиэтилена.

Соединения фосфора способны не только участвовать в реакциях с кислородпыми группами (1) и в реакциях присоединения к π -связям (2), но и могут вступать в обменные реакции (3) с полимерной цепью [17].

$$R^{1}CHCH_{2}R^{2} + POCl_{3} \longrightarrow R^{1}CHCH_{2}R^{2} + HCl$$

$$OH OPOCl_{2} (1)$$

$$R^{1}CH=CHR^{2} + POCl_{3} \longrightarrow R^{1}CHCHR^{2}$$

$$Cl POCl_{2} (2)$$

$$R^{1}CH_{2}CH_{2}R^{2} + POCl_{3} \longrightarrow R^{1}CHCH_{2}R^{2} + HCl$$

$$POCl_{2} (3)$$

Образующиеся в результате парофазного гидролиза модифицированных образцов элементгидроксильные группы (Ті–ОН, Р–ОН) способны вновь вступать в химическое взаимодействие с парами POCl₃ или TiCl₄, в результате чего формируются двухкомпонентные центры титан–фосфор с различным взаимным расположением элементов-модификаторов.

Сопоставляя количество атомов титана и фосфора, химически сорбированных в ходе обработки вторым летучим галогенидом (табл. 1), следует отметить, что присоединение второй элементоксидной группировки происходит именно по группам ОН уже привитых структур. Количество фосфора в образце полиэтилен-Ті-Р показывает, что привитые ранее титаноксидные структуры, как установлено ранее на кристаллических оксидных носителях [18], изменяют активность реакционных центров поверхности исходного полимера. Электростатическое поле, создаваемое титаноксидной группой, по-видимому, препятствует протеканию обменных реакций и формированию монослойной двухкомпонентной системы, а также, возможно, экранирует диффузионные каналы полимера.

Обработка полиэтилена высокого давления галогенидами с различной химической активностью приводит к различным превращениям на поверхности модифицированных материалов, что и наблюдается в ходе исследований методом атомно-силовой микроскопии (рис. 1).

Сопоставляя морфологию исходной и модифицированных пленок полиэтилена, можно выделить резкое снижение контрастности изображения поверхности. Если на исходном полиэтилене проявляются отдельные сплавленные между собой гранулы с четкими границами контакта между ними (рис. 1а, б), то после газофазного модифицирования топография поверхности полимера сглаживается, отдельные элементы морфологии и границы между ними практически не видны (рис. 1в–е).

Обработка полиэтилена хлоридами и оксохлоридами элементов, не обладающими окислительными свойствами, несмотря на активное выделение HCl не приводит к травлению материала матрицы [17]. Формирование на поверхности титаноксидных структур «залечивает» структурные дефекты матрицы, а фосфороксидные группировки, обладающие высокой гидрофильностью, активно сорбируют воду из окружающей среды, создавая вокруг себя гидратную оболочку [17].

Формирование многокомпонентных группировок сопровождается частичной деструкцией поверхности полимера. Методом АСМ фиксируются участки поверхности, на которых наблюдается перенос материала при действии зонда микроскопа (рис. 1в-е). При формировании титан-фосфороксидных структур в образце полиэтилен-Ті-Р, в котором на первом цикле обработки происходит химическая сорбция TiCl₄, деструкция поверхности матрицы протекает локально на нанометровых участках, что отчетливо наблюдается на АСМ изображениях фазового контраста (рис. 1е). Подобное избирательное появление артефактов сканирования свидетельствует, что снижение прочностных характеристик поверхности модифицированных пленок, вызываемое, по-видимому, деструкцией полиэтилена при действии HCl, выделяющимся в ходе гидролиза элементхлоридных групп, наблюдается именно в области прививки элементов к поверхности полимерной матрицы.

Морфология образцов полиэтилен-Ті-Р и полиэтилен-Р-Ті принципиально различается. При первичной обработке поверхности полимера парами POCl₃ формирующиеся фосфороксидные группы, обладая высокой гидрофильностью, сорбируют воду из окружающей среды и образуют гидратированные структуры диаметром 20–45 нм. Химическая прививка к образцу полиэтилен-Р титаноксидных групп принципиального изменения в свойства фосфороксидных структур не вносит: наблюдаются аналогичные островки диаметром 50–80 нм с иными адгезионными характеристиками (рис. 1г). При наслоении фосфороксидных групп поверх титаноксидных (образец полиэтилен-



Рис. 1. АСМ-Изображения поверхности исходного полиэтилена (а, б), образцов полиэтилен–Р–Ті (в, г) и полиэтилен–Ті–Р (д, е). а, в, д – топография, б, г, е – режим фазового контраста. *Стрелками* указаны примеры областей деструкции поверхности полиэтилена.



Рис. 2. Термостимулированная релаксация поверхностного потенциала электретов на основе полиэтилена высокого давления. Образцы: полиэтилен–Р (1), полиэтилен–Ті (2), полиэтилен–Р-Ті (3), полиэтилен–Ті–Р (4) и исходный полиэтилен (5) непосредственно после синтеза (а) и после выдержки в среде с влажностью 0.02 мг/м³ (б).

Ti–P) активного образования гидратных оболочек вокруг привитых структур не происходит, что свидетельствует о перераспределении в этом образце электронной плотности и о снижении у фосфора акцепторных свойств.

После завершения химической модификации поверхности полимера (рис. 2а) образцы полиэтилен–Р, полиэтилен–Ті и полиэтилен–Р–Ті обладают достаточно близкими характеристиками: снижение поверхностного потенциала начинается при 50–60°С, а 50%-ное снижение потенциала достигается при 93–105°С (табл. 2). Термостабильность заряда всех образцов намного [на 25–40 и 60–75°С для температуры начала ($T_{0.99}$) и 50%ного снижения заряда ($T_{0.5}$) соответственно] выше термостабильности заряда немодифицированного полиэтилена. Последний обладает собственными ловушками заряда с различной энергией активации (E_A) [19]. Низкоэнергетические ловушки (E_A 0.15–0.3 эВ) обычно связывают с конформационной неупорядоченностью макромолекул полиэтилена в аморфной фазе и разветвленностью полимерных цепей [20], тогда как карбонильные группы и π -связи относят к ловушкам со средним уровнем захвата (E_A до 1 эВ [10]). В нашем случае центры захвата заряда имели энергию активации ~0.88 и 0.92 эВ (табл. 3).

Для полиэтилена с титан-фосфороксидными группировками на поверхности начало снижения потенциала наблюдается уже при 36°С, а 50%-ная релаксация заряда происходит при 76°С (рис. 2а, 4). Однако термостабильность заряда и в этой системе выше, чем в исходных пленках по-

Образец	Непосредственно после синтеза			После выдержки в среде с влажностью 0.02 мг/м ³		
	T _{0.99}	T _{0.5}	T _{0.1}	T _{0.99}	T _{0.5}	T _{0.1}
Полиэтилен высокого давления	21	32	51	_	_	_
Полиэтилен–Р	48	93	110	70	103	140
Полиэтилен–Ті	58	99	140	70	110	175
Полиэтилен-Р-Ті	60	105	200	130	191	205
Полиэтилен–Ті–Р	36	76	120	55	115	195

Таблица 2. Термостабильность поверхностного потенциала (T, °C) образцов полиэтилена высокого давления

Образец	Энергия активации центров захвата заряда, эВ						
	непосредственно после синтеза			после выдержки в среде с влажностью 0.02 мг/м ³			
Полиэтилен высокого давления	0.88	0.92	_	—	_	-	
Полиэтилен–Р	1.06	_	_	1.11	-	-	
Полиэтилен–Ті	1.06	1.14	_	1.09	1.20	_	
Полиэтилен-Р-Ті	1.08	1.18	—	1.22	1.36	1.38	
Полиэтилен–Ті–Р	0.96	1.10	_	1.02	1.13	1.32	

Таблица 3. Максимумы спектров распределения энергетических ловушек (эВ)

лиэтилена высокого давления. При увеличении температуры до 120–160°С образцы полиэтилен– Ті, полиэтилен–Р и полиэтилен–Ті–Р практически полностью теряют запасенный заряд, а в образце полиэтилен–Р–Ті электретное состояние сохраняется даже в вязкотекучем состоянии. Таким образом, в результате присоединения к полимерной цепи поверхностных группировок элементов образуются более глубокие уровни захвата, способные длительное время и при высоких температурах (вплоть до температуры плавления) удерживать захваченные носители заряда.

Расчет распределения центров захвата заряда по энергиям активации, выполненный на основании кривых термостимулированной релаксации поверхностного потенциала, показал, что в результате химического присоединения атомов иной (отличной от углерода) химической природы на поверхности вместо ловушек (E_A 0.88 и 0.92 эВ), характерных для дефектной структуры полиэтилена (табл. 3), формируются более глубокие ловушки, величина E_A которых (0.96–1.18 эВ) зависит от химического состава привитых групп.

Поскольку полиэтилен поглощает влагу в микропорах и на микродефектах, то по завершении гидролиза привитых элементхлоридных группировок парами H_2O и удаления низкомолекулярных продуктов взаимодействия вода может не полностью удаляться из внутренних областей полимерной пленки; молекулы воды могут мигрировать на поверхность и образовывать комплексы с координационно-ненасыщенными привитыми группировками. С целью удаления остатков H_2O из модифицированных пленок полиэтилена их выдерживали 30 сут при 25±2°C в среде с низкой влажностью (0.02 мг/м³ в эксикаторе с P_2O_5 [21]).

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

После выдержки модифицированных полимеров в среде с активным поглотителем влаги термостабильность электретного состояния повышается (рис. 26, табл. 2). Для образцов полиэтилен-Р, полиэтилен-Ті, полиэтилен-Ті-Р температуры начала $(T_{0.99})$ и 50%-ного снижения заряда $(T_{0.5})$ возрастают на 10-20°С (для образца полиэтилен-Ті–Р температура $T_{0.5}$ возрастает на 40°С, но достигает той же величины, что и для остальных рассмотренных образцов). При повышении температуры наблюдается закономерное снижение поверхностного потенциала. Но если образец полиэтилен-Р теряет 90% заряда при температуре 140°С ($T_{0,1}$), а к 160°С заряд электрета исчезает полностью, то функциональные группировки, в которых титан непосредственно контактирует с полимерной цепью (полиэтилен-Ті, полиэтилен-Ті-Р) поверхностный потенциал электрета снижается до нуля только при температуре выше 200°С.

Сопоставляя распределение центров захвата заряда до и после дегидратации модифицированных полимеров (табл. 3), у рассмотренных электретов можно констатировать сдвиг E_A ловушек в сторону больших значений на 0.03–0.06 эВ. Кроме того, у электрета с двухкомпонентной титан-фосфороксидной группировкой проявляются ранее не наблюдавшиеся ловушки, E_A 1.32 эВ. Такое изменение распределения свидетельствует о значительном влиянии сорбированной воды на глубину энергетических центров захвата носителей заряда.

Наибольшие изменения термостабильности электретного состояния в результате дегидратации полиэтилена наблюдаются в образце полиэтилен–Р–Ті (рис. 26, 3): температура начала снижения поверхностного потенциала повышается более чем в 2 раза (с 60 до 130°С), 50%-ное снижение заряда наблюдается при 191°С, электретные заряды сохраняются в образце до температуры ~205°С.

Анализ распределения центров захвата заряда (табл. 3) свидетельствует, что дегидратация полимера изменяет строение активных центров, сформировавшихся в цепи С–О–Р–О–Ті–ОН, повышает энергию активации, необходимую для релаксации заряда, до величин 1.2–1.4 эВ. Столь кардинальное отличие образца полиэтилен–Р–Ті от остальных образцов, включающих фосфор и титан, свидетельствует о проявлении синергизма; его синтез может быть положен в основу технологии получения новых электретных материалов с повышенной термостабильностью заряда.

Электретные свойства материала определяются не только строением привитых функциональных группировок, но и их количеством. При сопоставлении термической стабильности электретов на основе образцов полиэтилен–Р–Ті и полиэтилен–Ті–Р после высушивания (рис. 2б), в которых концентрация атомов-модификаторов (и, соответственно, функциональных группировок, образующих ловушки для заряда) различается на порядок (табл. 1), нами установлено, что доли заряда, сохраняющегося в электрете при переходе полиэтилена в вязкотекучее состояние, различаются всего в 5 раз ($V/V_0 = ~0.5$ и 0.1 соответственно).

Причиной такого поведения электретов могут быть различия в пространственном распределении центров хемосорбции различных хлоридов и области локализации поверхностного заряда. Хлориды фосфора могут легко проникать вглубь полиэтиленовой пленки [1] и взаимодействовать с различными реакционноспособными дефектами полиэтилена высокого давления [реакции (1-3)] во всей толщине пленки, тогда как TiCl₄ взаимодействует, по-видимому, только с кислородсодержащими группами (спиртовыми и карбонильными), расположенными на поверхности матрицы. Заряд же накапливается на поверхности диэлектрика, вследствие чего привитые группы, распределенные в толще полиэтиленовой пленки, в формировании электретных свойств полимера могут участвовать лишь частично.

В качестве центров захвата носителей заряда в электретных материалах выступают не только дефекты структуры или полярные связи, но и атомы (в том числе примесные), имеющие эффективный заряд [22]. В роли энергетических ловушек для носителей положительного заряда могут выступать атомы с частичным отрицательным зарядом.

В ходе анализа строения кристаллогидратов фосфатных солей (например, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$) установлено, что истинную структуру соединения следует представлять как $2[Na(H_2O)_5]^+ \cdot [HPO_4(H_2O)_2]^2 - [23]$, т. е. 2 молекулы воды из состава кристаллогидрата удерживаются кислотным остатком, повышая координационное число атомов фосфора до 6. О способности фосфора образовывать химические соединения, в которых атом фосфора существует в гексакоординированном состоянии, известно давно [24].

Как следует из результатов АСМ образца полиэтилен–Р–Ті (рис. 1в, г) фосфороксидные группы, формирующиеся на первом этапе синтеза, обладая высокой гидрофильностью, сорбируют воду из окружающей среды. Последующее нанесение титаноксидных группировок не изменяет свойств нижележащих фосфороксидных структур, что приводит к формированию вокруг привитых группировок гидратных оболочек. При этом атомы фосфора с молекулами воды образуют, как можно предполагать, координационные (как в кристаллогидратах) и водородные связи.

Дегидратация электретного материала в сухой атмосфере (над пентоксидом фосфора) при комнатной температуре приводит, в первую очередь, к удалению только физически сорбированной на поверхности полиэтилена воды, поскольку удаление воды, координационно связанной с атомом фосфора, затруднено и требует повышенных температур. При дегидратации фосфатов десорбция физически сорбированной воды с поверхности фосфатных кристаллогидратов протекает при 100°С, тогда как удаление координационно связанной воды обычно начинается при 150-180°С [25, 26]. При этом наблюдается ступенчатая дегидратация, свидетельствующая о неэквивалентности молекул воды в составе кристаллогидрата. В зависимости от химического состава фосфата полная дегидратация кристаллогидрата может протекать и при 900°С [26]. Таким образом, в результате дегидратации при комнатной температуре в среде с активным поглотителем влаги на поверхности полиэтилена должны оставаться группировки с атомами фосфо-



ра, в составе которых связаны 1–2 молекулы воды, образующие прочные координационные связи.

В системе полиэтилен-Р-Ті атом фосфора, окруженный четырьмя атомами кислорода, частично теряет электронную плотность, смещаемую в направлении атомов кислорода, и формирует примесную ловушку для заряда. Атом фосфора, обладая высокой электроотрицательностью, стягивает на себя часть электронной плотности как из полимерной цепи, так и по цепи функциональной группы с титаноксидной части группировки, частично компенсируя смещение электронной плотности к кислороду. При этом происходит существенный перенос электронной плотности от атомов кислорода двух координационно связанных электронодонорных молекул H₂O к атому фосфора, на котором появляется избыточный отрицательный заряд (схема 1), и возникает глубокая ловушка для положительного заряда.

При полной дегидратации образца полиэтилен–Р–Ті смещения электронной плотности от удаления координационно связанной воды не происходит, и глубина ловушки уменьшается (схема 1, **A**). Физически сорбированная вода взаимодействует с молекулами координационно связанной воды (**B**). Несмотря на энергетическую неравноценность связей молекул координационно-связанной воды друг с другом (слабая) и с $[PO_4]^{3-}$ (сильная) [27], образование водородных связей приводит к уменьшению электронной плотности, передаваемой атому фосфора, что снижает величину его отрицательного заряда и уменьшает глубину ловушки для положительного заряда.

В системе полиэтилен–Ті–Р атом фосфора аналогично стягивает электронную плотность ЖУРНАЛ ОБШЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021 с титаноксидной части группировки. Однако в этой структуре атом титана располагается между полимерной цепью и атомом фосфора и играет роль демпфера, препятствуя перераспределению электронной плотности полимерной цепи. Учитывая, что привитые титаноксидные группировки повышают преимущественно (до уровня ~80% от γ_s) дисперсионную составляющую поверхностной энергии модифицированного полиэтилена [28], титангидроксильные группировки не обладают выраженными полярными свойствами. Вследствие этого перераспределение электронной плотности затрагивает только функциональную группировку, что существенно уменьшает глубину формируемой ловушки для положительного заряда (схема 1, Γ).

Таким образом, исследование с использованием методов АСМ и термостимулированной релаксации поверхностного потенциала показало, что формирование на поверхности полиэтилена двухкомпонентных фосфор-титаноксидных (в указанной последовательности) группировок позволяет повысить термостабильность электретного состояния в таких материалах. Электреты из таких материалов могут сохранять заряд даже в вязкотекучем состоянии. Электретные свойства полимерных систем зависят не только от порядка расположения атомов в составе привитых элементоксидных структур, но также от наличия и типа присоединения молекул воды к группировке.

Присутствие на поверхности координационно-связанной с атомом фосфора воды повышает стабильность электретного состояния полиэтилена с фосфор-титаноксидной группировкой, тогда как физическая сорбция воды снижает его стабильность. Поэтому для создания полимерных материалов с повышенной стабильностью электретного состояния необходимо ограничить физическую сорбцию воды на привитых группировках.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования использовали пленочные образцы толшиной 50 мкм полиэтилена высокого давления марки ЕТ 311151 (LDPE, Goodfellow, Великобритания), предварительно очищенные от органических загрязнений последовательной отмывкой в этиловом спирте и дистиллированной воде. Синтез элементоксидных наноструктур на поверхности полиэтилена проводили по технологии молекулярного наслаивания на установке проточного типа в токе высушенного до точки росы (не выше -40°С) воздуха при 60°С с одним (при формировании титан- или фосфороксидных групп) или двумя (при формирования двухкомпонентных наноструктур) циклами. Каждый цикл обработки включает стадии осушки матрицы (исходной пленки полиэтилена) в потоке газа-носителя, хемосорбции соответствующего низкомолекулярного реагента (TiCl₄ или $POCl_3$), удаления из реакционной камеры избытка реагента и газообразных продуктов реакции, парофазного гидролиза элементхлоридных групп с последующей сушкой образца в потоке газа-носителя.

Элементный состав приповерхностного слоя образцов полиэтилена определяли методом рентгеновского микроспектрального химического анализа на растровом электронном микроскопе Supra 55VP-25-78 (Carl Zeiss, Германия), оснащенном микроанализатором INCA WAVE (Oxford Instrument, Великобритания), усредняя результаты на участках поверхности с площадью 20 мкм².

Морфологию поверхности полимерных пленок изучали на сканирующем зондовом микроскопе Solver P47 Pro (НТ-МДТ, Россия) методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) на воздухе в полуконтактном (tapping mode) режиме. Сканирование проводили с использованием кремниевых кантилеверов марки NSG01 в двух вариантах: отображения топографии поверхности и отображения фазового контраста, позволяющего из анализа изменений фазового сдвига амплитудно-частотной характеристики кантилевера выявить различия в адгезионном взаимодействии зонда микроскопа с участками поверхности образца.

Электретное состояние в полимерных пленках формировали, проводя зарядку образцов в коронном разряде при комнатной температуре в течение 30 с на установке с управляемым сетчатым электродом [12], позволяющую получать образцы с одинаковым значением начального поверхностного потенциала V₀. Электретные свойства пленок полиэтилена высокого давления исследовали методом термостимулированной релаксации поверхностного потенциала [12] бесконтактным способом в режиме линейного нагревания образцов с постоянной скоростью 5.9 град/мин, для чего использовали метод динамического конденсатора, в котором емкость между измерительным электродом и заряженной поверхностью электрета модулировалась с использованием перфорированного вращающегося диска.

Для оценки влияния строения поверхностных функциональных группировок на стабильность электретного состояния модифицированного полимера проводили зарядку поверхности полиэтилена в положительном коронном разряде до потенциала V_0 1000 В. Термостабильность заряда полимерных электретов оценивали по температурным точкам, соответствующим:

- началу снижения поверхностного потенциала $(V/V_0 = 0.99)$ ($T_{0.99}$);

– 50%-ному уменьшению заряда ($V/V_0 = 0.5$) ($T_{0.5}$);

- 90%-ному уменьшению заряда ($V/V_0 = 0.1$) ($T_{0.1}$).

Энергетический спектр поверхностных ловушек определяли из данных термостимулированной релаксации поверхностного потенциала с использованием компьютерной программы для численного моделирования релаксации заряда электризованных диэлектриков («Виртуальный эксперимент 2.5», рег. № RU 2016612794). Расчет базируется на теоретической модели Симмонса и Тама [29], позволяющей провести прямое определение параметров центров захвата заряда в полупроводниках и диэлектриках, содержащих широкое квазинепрерывное распределение ловушек, при незначительной рекомбинации свободных носителей. Лежащая в основе термостимулированной релаксации поверхностного потенциала релаксация зарядов

при постоянной скорости нагрева описывается выражением (4) [30]. Величина энергии активации ловушки определяется по формуле (5).

$$\frac{V(T)}{V_0} = 1 - \frac{1}{\beta} \int_{T_0}^T Df_0(E)N(E_A) dT,$$
(4)

$$E_A = T \left(\ln \frac{\omega_S}{\beta} + a \right) b - c. \tag{5}$$

Здесь $-f_0(E)N(E_A)$ – функция распределения занятых поверхностных ловушек заряда по энергиям активации; E_A – энергия активации ловушки; β – скорость нагрева; $D = (1.2 \ \beta E_A)/T$ – коэффициент, слабо зависящий от температуры; ω_S – частотный фактор поверхностных ловушек, который для полиэтилена составляет $1 \times 10^{13} \ c^{-1} \ [30]$; *a*, *b*, *c* – постоянные, значения которых зависят от выбранной системы единиц.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ципанова Анна Сергеевна, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-3510-5051

Соснов Евгений Алексеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-1639-9514

Кузнецов Алексей Евгеньевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-7435-2207

Рычков Андрей Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-0627-8594

Малыгин Анатолий Алексеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-1818-7761

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена с использованием оборудования Первого всероссийского инжинирингового центра технологии молекулярного наслаивания Санкт-Петербургского государственного технологического института (соглашение Министерства образования и науки России № 075-15-2021-028).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А.А. Малыгин является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сирота А.Г. Модификация структуры и свойств полиолефинов. Л.: Химия, 1984. 151 с.; Sirota A.G. Modifications of Structure and Properties of Polyole-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

fins. Jerusalem: Israel Program for Scientific Translations, 1985. 124 p.

- Поляков А.В., Дунтов Ф.И., Софиев А.Э., Тумаркин Н.Я. Полиэтилен высокого давления. Научно-технические основы промышленного синтеза. Л.: Химия, 1988. 200 с.
- Повстугар В.И., Кодолов В.И., Михайлова С.С. Строение и свойства поверхности полимерных материалов. М.: Химия, 1988. 189 с.
- Bergbreiter D.E. // Prog. Polym. Sci. 1994. Vol. 19. N 3. P. 529. doi 10.1016/0079-6700(94)90004-3
- Desai S.M., Singh R.P. // Adv. Polym. Sci. 2004. Vol. 169. P. 231. doi 10.1007/b13524
- Сирота А.Г., Бугоркова В.С. // Пластические массы. 2010. № 5. С. 6.; Sirota A.G., Bugorkova V.S. // Int. Polym. Sci. Technol. 2011. Vol. 38. N 7. P. 1. doi 10.1177/0307174X1103800701
- Asadinezhad A., Lehocky M., Saha P., Mozetic M. // Materials. 2012. Vol. 5. N 12. P. 2937. doi 10.3390/ ma5122937
- Алесковский В.Б. Химия надмолекулярных соединений. СПб: Изд. СПбГУ, 1996. 256 с.
- Малыгин А.А., Малков А.А., Соснов Е.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 11. С. 1939; Malygin A.A., Malkov A.A., Sosnov E.A. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 11. P. 1939. doi 10.1007/s11172-017-1971-9
- Сесслер Г.М. // Электреты. М.: Мир, 1983. С. 25; Sessler G.M. // Electrets . Heidelberg: Springer, 1980. P. 13. doi 10.1007/3540173358_10
- 11. Electrets / Ed. R.Gerhard-Multhaupt. Morgan Hill: Laplacian Press, 1999. Vol.2. 338 p.
- Рычков Д.А, Кузнецов А.Е., Рычков А.А. Стабилизация заряда полимерных электретов. СПб: РГПУ им. А.И. Герцена, 2013. 159 с.
- Лущейкин Г.А. // Усп. хим. 1983. Т. 52. № 8. С. 1410; Lushcheikin G.A. // Russ. Chem. Rev. 1983. Vol. 52. N 8. P. 804. doi 10.1070/RC1983v052n08ABEH002884
- Unge M., Törnkvist C., Christen T. // Proc. 2013 IEEE Int. Conf. Solid Dielectrics (ICSD 2013), Bologna, Italy, 2013. P. 935. doi 10.1109/ICSD.2013.6619874
- Рычков А.А., Трифонов С.А., Кузнецов А.Е., Соснов Е.А., Рычков Д.А., Малыгин А.А. // ЖПХ. 2007. Т. 80. Вып. 3. С. 463; Rychkov А.А., Trifonov S.A., Kuznetsov A.E., Sosnov E.A., Rychkov D.A., Malygin А.А. // Russ. J. Appl. Chem. 2007. Vol. 80. N 3. P. 461. doi 10.1134/ S1070427207030214
- Рычков А.А., Рычков Д.А., Дергачев В.Ф., Кузнецов А.Е. Пат. 2477540 (2013) Россия // Изобретения. Полезные модели. 2013. № 7.
- Трифонов С.А., Соснов Е.А., Малыгин А.А. // ЖПХ.
 2004. Т. 77. Вып. 11. С. 1872; Trifonov S.A., Sosnov E.A., Malygin A.A. // Russ. J. Appl. Chem. 2004. Vol. 77. N 11. P. 1854. doi 10.1007/s11167-005-0175-5

- Lobanov V.V., Chuiko A.A. // Physical Chemistry of Surfaces. 2001. N 4–6. P.6.
- Као К., Хуанг В. Перенос электронов в твердых телах: Электрические свойства органических полупроводников. М.: Мир, 1984. Ч. 1. 350 с.; *Kao K.C., Hwang W.* Electrical Transport in Solids, with Particular Reference to Organic Semiconductors. Oxford: Pergamon Press, 1981. 663 p.
- Meunier M., Quirke N., Aslanides A. // J. Chem. Phys. 2001. Vol. 115. N 6. P. 2876. doi 10.1063/1.1385160
- 21. *Ничуговский Г.Ф.* Определение влажности химических веществ. Л.: Химия, 1977. 200 с.
- Новиков Г.К. // Вестн. ИрГТУ. 2003. № 3-4 (15-16). С. 93.
- Рыщенко И.М., Русинов А.И., Блинков Н.А. // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2015. Т. 5. № 6 (77). С. 29. doi 10.15587/1729-4061.2015.51359
- 24. Чверткина Л.В., Хохлов П.С., Миронов В.Ф. // Усп. хим. 1992. Т. 61. № 10. С. 1839; Chvertkina L.V., Khoklov P.S., Mironov V.F. // Russ. Chem. Rev.

1992. Vol. 61. N 10. P. 1009. doi 10.1070/RC1992v-061n10ABEH001013

- Новиков Г.И., Маринова Л.А., Яглов В.Н. // ЖФХ. 1971. Т. 45. № 2. С. 479; Novikov G.I., Marinova L.A., Yaglov V.N. // Russ. J. Phys. Chem. USSR. 1971. Vol. 45. N 2. P. 268.
- Волков А.И., Комшилова О.Н., Новиков Г.И., Яглов В.Н. // Хим. и хим. технол. Минск: Вышэйшая школа, 1982. Вып. 17. С. 34.
- 27. Волков А.И., Яглов В.Н. // Хим. и хим. технол. Минск: Вышэйшая школа, 1977. Вып. 12. С. 17.
- Дьякова А.К., Трифонов С.А., Соснов Е.А., Малыгин А.А. // ЖПХ. 2009. Т. 82. Вып. 4. С. 628; D'yakova A.K., Trifonov S.A., Sosnov E.A., Malygin A.A. // Russ. J. Appl. Chem. 2009. Vol. 82. N 4. P. 622. doi 10.1134/S107042720904017X
- Simmons J.G., Tam M.C. // Phys. Rev. (B). 1973. Vol. 7. N 8. P. 3706. doi 10.1103/PhysRevB.7.3706
- Рычков А.А., Кузнецов А.Е., Иванов В.А. // Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения. 2015. Т. 15. № 2. С. 96.

Effect of Composition and Structure of Elementoxide Nanostructures Attached to Polyethylene Film Surface on Electret Characteristics Polymer

A.S. Tsipanova^a, E.A. Sosnov^{a,*}, A.E. Kuznetsov^b, A.A. Rychkov^b, and A.A. Malygin^a

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia
 ^b Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia
 *e-mail: sosnov@lti-gti.ru

Received April 27, 2021; revised April 27, 2021; accepted May 11, 2021

On the surface of high-pressure polyethylene films by the molecular layering method by treating the polymer in a given sequence with $TiCl_4$, $POCl_3$ and H_2O vapors, two-component elemental nanostructures of different compositions and with different mutual arrangement of phosphorus and titanium oxide groups were synthesized. Using atomic force microscopy in combination with method of thermally stimulated relaxation of the surface potential, it was shown that in two-component systems the sequence of formation of element-oxide structures has a significant effect on the stability of the polyethylene electret's properties.

Keywords: molecular layering, high-pressure polyethylene, surface, multicomponent oxide nanostructures, corona electrets

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2021, том 91, № 6, с. 977–980

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.022;544.18

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СПИРОПИРАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАТИОННЫЙ *ЗН*-ИНДОЛИЕВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

© 2021 г. В. В. Коваль*, А. С. Козленко, В. И. Минкин, Б. С. Лукьянов

Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 Россия *e-mail: vitvkoval@sfedu.ru

> Поступило в Редакцию 16 апреля 2021 г. После доработки 16 апреля 2021 г. Принято к печати 6 мая 2021 г.

При помощи квантово-химического моделирования исследовано геометрическое строение и энергетические характеристики различных форм катионных спиропиранов в зависимости от положения заместителей в 2*H*-хроменовом фрагменте. Выявлены структуры, энергетически предпочтительные для стабилизации в процессе изомеризации.

Ключевые слова: катионные спиропираны, мероцианиновая форма, молекулярные переключатели

DOI: 10.31857/S0044460X21060159

Спиропираны индолинового ряда являются эффективными молекулярными переключателями, принцип действия которых базируется на обратимой реакции с раскрытием пиранового цикла. При этом реакция изомеризации может инициироваться широким спектром воздействий: от электромагнитного излучения до приложения механической силы [1]. Закрытая спироциклическая и открытая мероцианиновая формы характеризуются значительно различающимися дипольными моментами, геометрическими характеристиками молекулы и оптическими свойствами, что делает их перспективными активными компонентами различных интеллектуальных материалов [2] и молекулярных машин [3]. Особый интерес вызывает возможность изменения свойств данных систем в широком диапазоне варьированием типа и положения заместителей. Ярким примером служит пара соединений 1 и 2, содержащих сопряженный катионный 3Н-индолиевый заместитель в бензопирановой части (схема 1). Ранее было показано, что соединение **1** кристаллизуется в спироциклической форме, в то время как кристаллизация соединения **2** происходит исключительно в мероцианиновой форме [4]. Настоящая работа посвящена квантово-химическому исследованию строения и энергетических характеристик различных изомерных форм соединений **1** и **2** с целью установления влияния положения заместителей в 2H-хроменовой части на изменение энергии соответствующих изомеров.

Квантово-химическое моделирование соединений 1 и 2 проводили с учетом аниона и без него для спироциклической, *цис*-мероцианиновой и *транс*-мероцианиновой форм. В качестве начальных приближений и данных для верификации полученных геометрических параметров служили результаты рентгеноструктурного анализа [4]. Было установлено, что на соответствующих по-





верхностях потенциальной энергии существуют стационарные точки, соответствующие как спироциклической форме, так и *цис-* и *транс-*изомерам мероцианиновой формы обоих соединений. Полученные энергетические характеристики приведены в таблице и проиллюстрированы на рисунке.

Для соединения 1 без учета аниона наименее энергетически выгодным является *цис*-изомер мероцианиновой формы, при этом энергия спироциклической формы отличается менее чем 1 ккал/ моль. Аналогичная ситуация наблюдается для соединения 2. Включение в модель аниона перхлората приводит к тому, что в обоих случаях возрастает разница в энергиях между *цис*-изомером и спироциклической формой, однако для соединения 2 она в 1.84 раза меньше (6.53 и 3.54 ккал/моль для соединений **1** и **2** соответственно). *транс*-Изомер во всех рассмотренных случаях более энергетически предпочтителен по отношению к *цис*-изомеру. Наиболее энергетически выгоден *транс*-изомер в случае соединения **2**, когда разница в энергиях достигает 11.22 ккал/моль.

Таким образом, во всех рассматриваемых случаях различные формы исследуемых соединений обладают энергией одного порядка. Наблюдение в эксперименте равновесия между формами в растворе и кристаллизации *транс*-изомера мероцианиновой формы соединения **2** [4] может быть обусловлено менее энергетически затрудненным переходом из спироциклической в *цис*-форму на

Структура	Изомерная форма	$\Delta E_{ m tot},$ ккал/моль	$\Delta E_0,$ ккал/моль	ΔH , ккал/моль
1 ClO-	Campoundation to the second	0.72	0.11	0.59
1-CIO ₄	Спироциклическая форма	0.72	0.11	0.38
	<i>цис</i> -Изомер мероцианиновой формы	0.00	0.00	0.00
	транс-Изомер мероцианиновой формы	7.37	7.49	7.22
1	Спироциклическая форма	6.53	5.57	6.20
	<i>цис-</i> Изомер мероцианиновой формы	0.00	0.00	0.00
	транс-Изомер мероцианиновой формы	7.43	7.46	7.33
$2 - ClO_{4}^{-}$	Спироциклическая форма	0.46	-0.07	0.39
	<i>цис-</i> Изомер мероцианиновой формы	0.00	0.00	0.00
	транс-Изомер мероцианиновой формы	6.69	6.37	6.29
2	Спироциклическая форма	3.54	2.90	3.39
	<i>цис</i> -Изомер мероцианиновой формы	0.00	0.00	0.00
	транс-Изомер мероцианиновой формы	11.22	10.84	10.77

Энергетические и термодинамические характеристики изомеров соединений 1 и 2 с учетом перхлорат-аниона и без него, рассчитанные методом B3LYP в базисе 6-311++G(d,p)^a

^аΔ*E*_{tot} – относительная электронная энергия; Δ*E*₀ – относительная электронная энергия системы с учетом энергии нулевых гармонических колебаний; Δ*H* – относительная энтальпия при стандартных условиях (298.15 K, 1.0 атм).



Спироциклическая форма *цис*-Изомер мероцианиновой формы *транс*-Изомер мероцианиновой формы Упрощенный схематический энергетический профиль реакций изомеризации соединений 1 (нормальный шрифт) и 2 (*курсив*).

первой стадии и большей относительной стабильностью *транс*-формы.

Квантово-химическое моделирование изомерных форм спиропиранов 1 и 2 выполняли при помощи программы Gaussian 16 [5] методом теории функционала плотности с использованием трехпараметрического корреляционного функционала Ли–Янга–Парра (B3LYP) [6] и базиса 6-311++G(d,p) [7]. Стационарные точки на поверхности потенциальной энергии идентифицировали путем расчета матрицы констант, проводившегося аналитически.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваль Виталий Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-9724-513X

Козленко Анастасия Сергеевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-2495-619X

Минкин Владимир Исаакович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-6096-503X

Лукьянов Борис Сергеевич, ORCID: http://orcid. org/0000-0001-9965-0828

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образова-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

ния РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (№ 0852-2020-0019).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В.И. Минкин является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kortekaas L., Browne W.R. // Chem. Soc. Rev. 2019. Vol. 48. P. 3406. doi 10.1039/c9cs00203k
- Klajn R. // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. P. 148. doi 10.1039/c3cs60181a
- Feringa B.L. // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. Vol. 56. P. 11060. doi 10.1002/anie.201702979
- Лукьянова М.Б., Ткачев В.В., Лукьянов Б.С., Пугачев А.Д., Ожогин И.В., Комиссарова О.А., Алдошин С.М., Минкин В.И. // ЖСХ. 2018. Т. 59. № 3. С. 582; Lukyanova М. В, Tkachev V.V., Lukyanov B.S., Pugachev A.D., Ozhogin I.V., Komissarova O.A., Aldoshin S.M., Minkin V.I. // J. Struct. Chem. 2018. Vol. 59. N 3. P. 565. doi 10.1134/S0022476618030095
- Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T.,

КОВАЛЬ и др.

Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A,. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. // Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

- Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
- Krishnan R., Binkley J. S., Seeger R., Pople J.A. // J. Chem. Phys. 1980. Vol. 72. P. 650. doi 10.1063/1.438955

Quantum Chemical Study of Structure and Energetical Characteristics of Spiropyrans Containing Cationic *3H*-Indolium Fragment

V. V. Koval*, A. S. Kozlenko, V. I. Minkin, and B. S. Lukyanov

Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia *e-mail: vitvkoval@sfedu.ru

Received April 16, 2021; revised April 16, 2021; accepted May 6, 2021

The geometrical structure and energy characteristics of various isomeric forms of cationic spiropyrans were investigated by quantum-chemical approach depending on substituents arrangement in *2H*-chromene moiety. The energetically preferred structures for stabilization during isomerization process were identified.

Keywords: cationic spiropyrans, merocyanine, molecular switches

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.721/729

ИЗОМЕРИЗАЦИЯ ПРОПАРГИЛОВЫХ ЭФИРОВ 2-ГИДРОКСИОКСИРАНОВ В ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА НА СЕРЕБРЯНЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ

© 2021 г. Г. М. Талыбов*

Азербайджанский технический университет, пр. Г. Джавида 2, Баку, AZ 1073 Азербайджан *e-mail: gtalibov61@gmail.com

> Поступило в Редакцию 25 марта 2021 г. После доработки 6 апреля 2021 г. Принято к печати 15 апреля 2021 г.

Показано, что пропаргиловые эфиры 2-гидроксиоксиранов в присутствии серебряной соли молибденовой гетерополикислоты в качестве катализатора приводит к образованию производных фурана с выходом до 69.3% с высокой региоселективностью.

Ключевые слова: пропаргиловые эфиры 2-гидроксиоксиранов, серебряная соль молибденовой гетерополикислоты, региоселективность

DOI: 10.31857/S0044460X21060160

Многие арилзамещенные фураны являются структурными фрагментами физи-ологически активных органических соединений, обладающих широким спектром биоло-гической активности, в частности, противотуберкулезной и антифунгицидной активностью [1–3]. Производные фурана также широко используются в органическом синтезе [4]. В связи с этим, разработка оригинальных методов синтеза соединений, содержащих фурановый фрагмент, представляется актуальной задачей.

Известны превращения алкинилоксиранов в замещенные фураны в присутствии каталитических количеств комплексных солей серебра, золота [5–7] и индия [8]. Использование данных катализаторов позволяет получать целевые продукты с высокой степенью регио- и диастереоселективности. Авторы [5] объясняют образование производных фуранов раскрытием оксиранового кольца и последующей внутримолекулярной циклизацией путем деалкоксилирования промежуточных продуктов. Данная реакция, как показано в работах [9–11], может успешно использоваться в синтезе шести-, семи- и восьмичленных гетероциклов с высокой степенью диастероселективности.

Нами показано, что полученные ранее [12, 13] пропаргиловые эфиры 2-гидрокси-оксиранов 1-5 могут быть использованы как исходные соединения для синтеза произ-водных фурана 6-10. В качестве эффективного катализатора была использована серебряная соль молибденовой гетерополикислоты (Ag₃PMo₁₂O₄₀). Данный катализатор получают реакцией солей серебра с фосфорномолибденовой гетерополикислотой. Он часто используется для синтеза кислородсодержащих гетероциклических соединений [14]. В нашем случае Ag₃PMo₁₂O₄₀ хорошо растворяется в реакционной среде (дихлорметане) и позволяет довести выход целевых продуктов до 69.3% (схема 1). Реакцию проводили при интенсивном перемешивании замещенных 2-оксиранолов 1-5 в присутствии катализатора и Et₃N в дихлорметане при 25°C в течение 17 ч. Целевые продукты реакции очищали с помощью колоночной хроматографии. Выходы пропаргиловых эфиров 2-гидроксиоксиранов 8-10



R¹= H (**3-5**, **8-10**), Ph (**1**, **2**, **6**, 7); R² = H (**1**, **6**), Me (**2**, 7); CH=CHMe (**3**, **8**), C(Ph)=CH₂ (**4**, **9**), C(Bu)=CH₂ (**5**, **10**).

Схема 2.



с кратными связами в боковой цепи оказались выше, чем в случае предельных аналогов 6, 7.

Вероятный механизм образования производных фуранов в изученных нами реакциях включает промежуточное образование продуктов раскрытия оксиранового цикла и последующую циклизацию за счет внутримолекулярного нуклеофильного присоединения атома кислорода к ацетилен-металлическому π -комплексу, активированному катализатором, через промежуточную алленовую форму (схема 2).

Строение и состав полученных целевых соединений **6–10** подтверждены данными ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии, элементного анализа. Так, в ИК спектрах соединения **6** наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний связи О–Н при 3338 см⁻¹, а также полосы поглощений валентных колебаний связи С–О при 1016 см⁻¹, характерных для вторичных спиртов. Две полосы деформационных колебаний связи О–Н при 1420 и 1330 см⁻¹ присутствуют в спектрах третичного спирта **7**.

В спектре ЯМР ¹Н сигналы фурановых протонов проявляются в виде дублета дублетов при ~5.93 (H³, ³J_{HH} 3.2, ⁵J_{HH} 1.0 Гц), ~6.25 (H⁴, ³J_{HH} 3.2, ⁴J_{HH} 1.8 Гц) и ~7.25 м. д. (H⁵, ⁴J_{HH} 1.8, ⁵J_{HH} 1.0 Гц).

Сигналы диастеротопных метиленовых *гем*-протонов регистрируются в области 5.76 (д, *J* 1.8), 6.07 м. д. (д, *J* 1.8) для 1-(фуран-2-ил)-2-фенилпроп-2-ен-1-ола 9 и при 5.74 (д, *J* 1.8), 6.08 м. д. (д, *J* 1.8) для 1-(фуран-2-ил)-2-метилиденгексан-1-ола **10**.

(Фуран-2-ил)(фенил)метанол (6). К раствору 0.12 г Ад₃РМо₁₂О₄₀ в 1.2 мл хлористого метилена при 25°С добавляли 0.043 г (0.25 ммоль) 1-фенил-1,2-эпокси-2-пропаргилоксиэтана 1 и 0.8 мл раствора Et₃N в 0.5 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 17 ч, затем удаляли растворитель в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-160, элюент - этилацетатгексан, 4:1). Выход 0.027 г (62.3%), бесцветное масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 700, 770, 850, 985, 1016 (C-O-C), 1450, 1600, 1645 (Ph), 3030 (Ph), 3080 (Ph), 3338 (O–H). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.92 уш. с (1Н, ОН), 5.11 с (1Н, СНО), 5.93 д. д (1H, H³-фуран, ³J_{HH} 3.2, ⁵J_{HH} 1.0 Гц), 6.25 д. д (1H, H⁴-фуран, ³J_{HH} 3.2, ⁴J_{HH} 1.8 Гц), 7.23 д. т (1H, Рh, ⁴*J*_{HH} 4.0, ³*J*_{HH} 7.2 Гц), 7.25д. д (1H, H⁵-фуран, ${}^{4}J_{\rm HH}$ 1.8, ${}^{5}J_{\rm HH}$ 1.0 Гц), 7.33 т (2H, Ph, ${}^{3}J_{\rm HH}$ 7.3 Гц), 7.45 д (2H, Ph, ³J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМ-

СО-*d*₆), δ_C, м. д.: 70.21 (СОН), 105.24 (С⁴-фуран), 110.52 (С³-фуран), 124.46 (2С, Ph), 126.45 (Ph), 128.21 (2С, Ph), 140.40 (С⁵-фуран), 145.43 (Ph), 146.57 (С²-фуран). Найдено, %: С 75.65; Н 5.83. С₁₁Н₁₀О₂. Вычислено, %: С 75.84; Н 5.79.

1-(Фуран-2-ил)-1-фенилэтан-1-ол (7) получали аналогично из 1-метил-1-фенил-1,2-эпокси-2-пропаргилоксиэтана 2. Выход 61.6%, бесцветное масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 685, 770, 850, 985, 1010, 1330, 1420, 1600, 1645 (Ph), 3030, 3065, 3080 (Ph), 3385 (O–H). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.04 с (3H, CH₃), 1.91 уш. с (1H, OH), 5.93 д. д (1H, H³-фуран, ³*J*_{HH} 3.2, ⁴*J*_{HH} 1.0 Гц), 6.25 д. д (1H, H⁴-фуран, ³*J*_{HH} 3.2, ⁴*J*_{HH} 1.8 Гц), 7.21 д. т (1H, Рh, ⁴*J*_{HH} 4.0, ³*J*_{HH} 7.2 Гц), 7.25 д. д (1H, H⁵-фуран, ³*J*_{HH} 1.8, ⁴*J*_{HH} 1.0 Гц), 7.33 т (2H, Ph, ³*J* 7.3 Гц), 7.45 д (2H, Ph, ³*J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.36 (СН₃), 71.15 (СОН), 105.29 (С⁴фуран), 110.50 (С³-фуран), 123.63 (2С, Ph), 125.57 (Ph), 128.26 (2C, Ph), 140.45 (С⁵-фуран), 146.54 (Ph), 152.87 (С²-фуран). Найдено, %: С 76.63; Н 6.31. C₁₂H₁₂O₂. Вычислено, %: С 76.57; Н 6.43.

(2E)-1-(Фуран-2-ил)бут-2-ен-1-ол (8) получали аналогично из 2-(проп-1-ен-1-ил)-3-[(проп-2ин-1-ил)окси]оксирана 3. Выход 68.6%, бесцветное масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 950, 1170, 1330, 1420, 1615 (С=С), 3031 (С=С), 3381 (О-Н). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: 1.71 д. д (3Н, СН₃, ³*J*_{НН} 6.8, ⁴*J*_{НН} 1.6 Гц), 1.98 уш. с (1Н, ОН), 3.41 д (1Н, НСО, ⁴*J*_{HH} 2.0 Гц), 5.41 д. д. к (1H, CH₃C<u>H</u>=CH, ³*J*_{HH} 15.6, ${}^{3}J_{\rm HH}$ 8.0, ${}^{4}J_{\rm HH}$ 1.6 Гц), 5.93 д. д (1H, H 3 -фуран, ${}^{3}J_{\rm HH}$ 3.2, ⁴*J*_{HH} 1.0 Гц), 6.08–6.22 м (1H, CH₃CH=C<u>H</u>), 6.25 д. д (1Н, Н⁴-фуран, J_{НН} 3.2, J_{НН} 1.8 Гц), 7.25 д. д (1Н, Н⁵-фуран, ³J_{HH} 1.8, ⁴J_{HH} 1.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 17.77 (СН₃), 73.22 (СОН), 110.14 (С⁴-фуран), 118.25 (=СН), 119.17 (C³-фуран), 134.47 (=CH), 140.54 (C⁵- фуран), 142.11 (С²-фуран). Найдено, %: С 69.51; Н 7.38. C₈H₁₀O₂. Вычислено, %: С 69.54; Н 7.30.

1-(Фуран-2-ил)-2-фенилпроп-2-ен-1-ол (9) получали аналогично из 2-[проп-2-ин-1-ил)окси]-3-(2-фенилпроп-1-ен-2-ил)оксирана 4. Выход 65.6%, бесцветное масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 703, 756, 845, 985, 1110 (С–О–С), 1253, 1330, 1349, 1420, 1490, 1600, 1625 (Ph), 1640 (Ph), 3010, 3030, 3065, 3080, 3085 (Ph), 3389 (О–Н). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.02 уш. с (1H, OH), 3.45 д (1H, HCO, ⁴*J*_{HH} 2.0 Гц), 5.76 д (1H, PhC=C<u>H</u>₂,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

² $J_{\rm HH}$ 1.8 Гц), 5.94 д. д (1H, H³-фуран, ³ $J_{\rm HH}$ 3.2, ⁴ $J_{\rm HH}$ 1.0 Гц), 6.07 д (1H, PhC=CH₂, ² $J_{\rm HH}$ 1.8 Гц), 6.26 д. д (1H, H⁴-фуран, ³ $J_{\rm HH}$ 3.2, ⁴ $J_{\rm HH}$ 1.8 Гц), 7.25 д. д (1H, H⁵-фуран, ⁴ $J_{\rm HH}$ 1.8, ⁵ $J_{\rm HH}$ 1.0 Гц), 7.31–7.47 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 97.24 (=CH₂), 104.24 (C⁴-фуран), 110.33 (C³-фуран), 118.72 (=C), 120.28 (2C, Ph), 126.30 (Ph), 128.43 (2C, Ph), 134.43 (=C), 140.47 (C⁵-фуран), 146.32 (Ph), 146.91 (C²-фуран). Найдено, %: С 78.11; H 6.12. С₁₃H₁₂O₂. Вычислено, %: С 77.98; H 6.04.

1-(Фуран-2-ил)-2-метилиденгексан-1-ол (10) получали аналогично из 2-(гепт-2-ен-3ил)-3-[(проп-2-ин-1-ил)окси]оксирана 5. Выход 69.3%, бесцветное масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 1110 (C-O-C), 1250, 1330, 1420, 2983, 3391 (O-H). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.91 т (3Н, СН₃, ³*J*_{нн} 7.2 Гц), 1.27–1.57м (4H, CH₂), 1.87–2.01 м (2H, CH₂C=C), 2.18 уш. с (1H, OH), 3.44 д (1H, HCO, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 2.0 Гц), 5.74 д (1H, PhC=C<u>H</u>₂, ${}^{2}J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 5.92 д. д (1Н, Н³-фуран, ³J_{НН} 3.2, ⁴J_{НН} 1.0 Гц), 6.08 д (1Н, PhC=C<u>H</u>₂, ²J 1.8 Гц), 6.26 д. д (1H, H⁴-фуран, ³*J*_{HH} 3.2, ⁴*J*_{HH} 1.8 Гц), 7.24 д. д (1H, Н⁵-фуран, ⁴*J*_{HH} 1.8, ⁵*J*_{HH} 1.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 13.85 (СН₃), 22.23 (СН₂), 22.49 (CH₂), 29.59 (CH₂), 71.40 (COH), 97.74 (=CH₂), 103.23 (С⁴-фуран), 110.44 (С³-фуран), 118.74 (С=), 140.43 (С⁵-фуран), 146.51 (С²-фуран). Найдено, %: С 73.22; Н 8.91. С₁₁Н₁₆О₂. Вычислено, %: С 73.30; H 8.95.

ИК спектры соединений в тонком слое сняты на приборе Specord 75 IR. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на приборе Bruker SF-300 [300.13 (¹H), 75 (¹³C) МГц], внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000. Контроль за протеканием реакций проведен на хроматографе Хромос 1000 [колонка 1 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°С, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Хроматографическое разделение соединений проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Талыбов Гюльахмед Мирахмед оглы, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6251-2974

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Flynn B. L., Hamel E., Katherine M.J. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. P. 2670. doi 10.1021/jm020077t
- Rahmathullah S.M., Hall J.E., Bender B.C., McCurdy D.R., Tidwell R.R., Boykin D.W. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. P. 3994. doi 10.1021/jm990237+
- Pour M., Spulak M., Buchta V., Kubanova P., Voprsalova M., Wsol V., Fa'kova H., Koudelka P., Pourova H., Schiller R. // J. Med. Chem. 2001. Vol. 44. P. 2701. doi 10.1021/jm010155x
- Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 10. С. 1626. doi 10.1134/S0044460X18100074; *Pevzner L.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 88. N 10/ P. 2072. doi 10.1134/ S1070363218100079
- Blanc A., Tenbrink K., Weibel J.-M., Pale P. // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. N 15. P. 5342. doi 10.1021/ jo900483m
- Dai L.Z., Qi M.J., Shi Y.L., Liu X.G., Shi M. // Org. Lett. 2007. Vol. 9. N 16. P. 3191. doi 10.1021/ol0713640

- Hashmi A.S.K., Sinha P. // Adv. Synth. Catal. 2004.
 Vol. 346. P. 432. doi 10.1002/adsc.200303201
- Kang J.Y., Connell B.T. // J. Org. Chem. 2011. Vol. 76. P. 2379. doi 10.1021/jo2001353
- McDonald F.E., Schultz C.C. // J. Am. Chem. Soc. 1994.
 Vol. 116. P. 9363. doi 10.1021/ja00099a077
- Banerjee B., Roy S.C. // Eur. J. Org. Chem. 2006.
 Vol. 2. P. 489. doi 10.1002/ejoc.200500483
- Mandal S.K., Roy S.C. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63.
 P. 11341. doi 10.1016/j.tet.2007.08.072
- Талыбов Г.М., Джафарова Н.В., Байрамова С.Т. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. № 7. С. 1045; Talybov G.M., Dzhafarova N.V., Bairamova S.T. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 7. P. 1028. doi10.1134/ S1070428015070234
- Талыбов Г.М. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 11. С. 1704; *Talybov G.M.* // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 11. P. 1742. doi 10.1134/S1070428017110239
- Katritzky A.R., Ramsden C.A., Joule J.A., Zhdankin V.V. Handbook of Heterocyclic Chemistry. Amsterdam: Elsevier Ltd., 2010, P. 981.

Isomerization of Propargyl Ethers of 2-Hydroxyoxiranes to Furan Derivatives on Silver Catalysts

G. M. Talybov*

Azerbaijan Technical University, Baku, AZ 1073 Azerbaijan *e-mail: gtalibov61@gmail.com

Received March 25, 2021; revised April 6, 2021; accepted April 15, 2021

It was shown that propargyl ethers of 2-hydroxyoxiranes in the presence of a silver salt of a molybdenum heteropoly acid as a catalyst leads to the formation of furan derivatives with a yield of up to 62.3% and high regioselectivity.

Keywords: 2-hydroxyoxiranes propargyl ethers, molybdenum heteropoly acid silver salt, regioselectivity