

СОДЕРЖАНИЕ

Том 92, номер 2, 2022

Алкил-3-нитроакрилаты в реакции с замещенными гидразинами <i>В. В. Пелипко, И. С. Адюков, Р. И. Байчурин, С. В. Макаренко</i>	167
Синтез, строение и биологическая активность N-n-(диметиламино)-N'-(n-диметиламинобензилиден)-N,N''-дифенилбензогидразиногидразида <i>А. Л. Сталинская, З. Т. Шульгау, Ш. Д. Сергазы, А. Е. Гуляев, Д. М. Турдыбеков, К. М. Турдыбеков, И. В. Кулаков</i>	173
Кислотно-основные свойства 6-метилурацил-5-карбонитрила и его N-метилпроизводных <i>А. А. Ахияров, А. Н. Лобов, И. Б. Черникова, С. П. Иванов</i>	181
Реакция аминокеталей с C-нуклеофилами – новый метод синтеза производных ди(гет)арилметана с фрагментом таурина <i>А. В. Смолочкин, Л. Ж. Яхшиликова, Д. Д. Бекренёв, А. С. Газизов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик</i>	189
Синтез и антимикробная активность новых производных гидразонов и 1,2,4-триазол-3-тиона <i>А. Н. Янкин, Н. В. Носова, В. В. Новикова, В. Л. Гейн</i>	195
Синтез и противоопухолевая активность производных 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамида <i>А. О. Северин, С. Г. Пильо, Л. М. Потиха, В. С. Броварец</i>	204
7-арил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрилы: синтез и расчетная биологическая активность <i>А. А. Долганов, А. Г. Левченко, П. Г. Дахно, Д. Д. Гузь, А. Р. Чикава, В. В. Доценко, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова</i>	216
Селективный синтез фторзамещенных енаминонов бензофуранового ряда <i>Д. Е. Пугачёв, Г. В. Затонский, Н. В. Васильев</i>	230
Синтез и молекулярная структура 3-[N-ацетил-(3,5-диметилфенил)амино]-5,7-ди(трет-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]тропона <i>В. В. Ткачев, Ю. А. Саятин, Е. А. Гусаков, И. О. Тураева, Т. А. Красникова, Г. В. Шилов, В. Н. Комиссаров, С. М. Алдошин, В. И. Минкин</i>	238
Квантово-химическое моделирование комплексов с переносом заряда 2,4,7-тринитро-9H-флуорен-9-она с молекулами-донорами. Кристаллическая и молекулярная структура комплекса (1:1) 2,4,7-тринитро-9H-флуорен-9-она с антраценом <i>Р. В. Линко, М. А. Рябов, П. В. Страинов, В. В. Давыдов, П. В. Дороватовский, Н. Ю. Черникова, В. Н. Хрусталеv</i>	245
Внутримолекулярное гипервалентное взаимодействие N→Si в [метокси(метил)силил]производных 8-меркаптохинолина: структурные и спектральные критерии <i>В. В. Беляева, Ю. И. Болгова, О. М. Трофимова</i>	258
Физико-химические основы создания жидкофазных сенсорных материалов на основе тетраарилдитиапорфиринов <i>Ю. Б. Иванова, С. Г. Пуховская, А. Н. Киселев, С. А. Сырбу</i>	266
Глицин и гистидин в регулировании свободнорадикального дефосфорилирования глицерофосфата в присутствии ионов Cu ²⁺ (Fe ²⁺) <i>О. А. Милач, В. Э. Найденов, Е. Г. Каранкевич, И. Л. Юркова</i>	277
Взаимодействие полифенилсилсесквиоксана с бис(ацетилацетонатом) дихлорида олова в условиях механохимической активации <i>В. В. Либанов, А. А. Капустина, Н. П. Шапкин, А. А. Рюмина</i>	287

Изучение реакции металлообмена 5,15-динитро-2,3,7,8,12,13,17,18-октаэтилпорфирината Cd(II) с солями <i>d</i> -металлов в органических растворителях <i>С. В. Звездина, Н. В. Чиждова, Н. Ж. Мамардашвили</i>	294
Синтез и структура комплекса кобальта(III) с цианометиленовым лигандом и N,N'-этиленбис(3-метилсалицилиденимином) <i>М. В. Новожилова, Д. В. Спиридонова, М. П. Карушев, А. М. Тимонов</i>	300
Синтез и строение диарилкарбоксилатов и диаренсульфоната трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы <i>В. В. Шарутин, О. К. Шарутина, А. Н. Ефремов</i>	304
Образование наночастиц диборида ниобия при взаимодействии пентахлорида ниобия с боргидридом натрия в ионных расплавах галогенидов щелочных металлов <i>А. А. Винокуров, Н. Н. Дремова, С. Е. Надхина, А. В. Иванов, С. П. Шилкин</i>	312
Гидролиз смеси NiSO ₄ и FeSO ₄ в микрокаплях их водного раствора, нанесенных на поверхность раствора щелочи, и получение ваза-подобных микрокапсул со стенками из двойного гидроксида Ni(II) и Fe(III) <i>В. П. Толстой, А. А. Мелешко</i>	317
Композиционные сорбенты на основе кремнезема и многослойных углеродных нанотрубок <i>В. Н. Постнов, О. В. Родинков, Л. И. Кильдиярова, О. А. Крохина, Г. О. Юрьев, И. В. Мурин</i>	323

АЛКИЛ-3-НИТРОАКРИЛАТЫ В РЕАКЦИИ С ЗАМЕЩЕННЫМИ ГИДРАЗИНАМИ

© 2022 г. В. В. Пелипко, И. С. Адюков, Р. И. Байчурин, С. В. Макаренко*

*Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена,
наб. р. Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186 Россия
e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило в Редакцию 26 ноября 2021 г.

После доработки 6 января 2022 г.

Принято к печати 11 января 2022 г.

Изучено взаимодействие алкил-3-нитроакрилатов с представителями гидразидов арил(гетарил)карбоновых кислот и замещенных фенилгидразинов. Показано, что реакции протекают по пути образования аза-аддуктов Михаэля. Элиминирование азотистой кислоты под действием основания от этих аддуктов приводит к образованию N'-замещенных E-гидразонов алкилпируватов.

Ключевые слова: нитроакрилат, замещенный гидразин, гидразид, нуклеофильное присоединение, аза-аддукт Михаэля, гидразон

DOI: 10.31857/S0044460X22020019

Алкил-3-нитроакрилаты – высокоэлектрофильные субстраты, которые эффективно взаимодействуют с различными нуклеофильными реагентами [1–14]. Высокая реакционная способность этих соединений позволяет использовать их в синтезе практически значимых веществ: антибиотика оризоксимицина [15], противовирусного средства Tamiflu [16], а также β-аминокислот [3].

Взаимодействие алкил-3-нитроакрилатов с N-содержащими нуклеофильными реагентами представлено реакциями с аминами [17], семикарбазидом [18], нитроаминогуанидином [19], диаминобензолами [20, 21], 2-аминофенолами [22]. При этом реакции с семикарбазидом и нитроаминогуанидином приводят к образованию аза-аддуктов Михаэля, которые, в последнем случае, под действием основания претерпевают элиминирование азотистой кислоты [19].

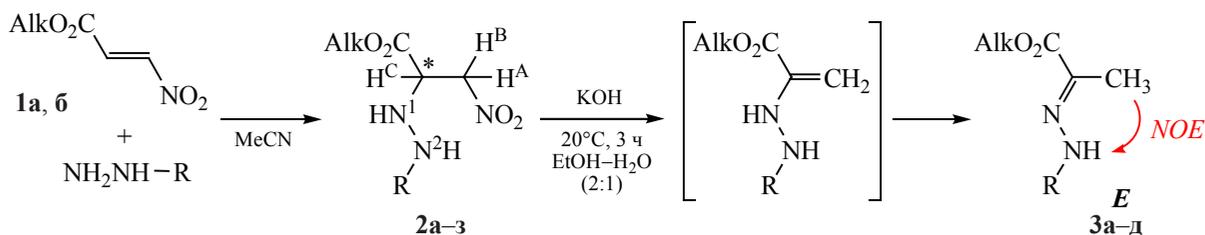
Взаимодействие алкил-3-нитроакрилатов **1a**, **6** с гидразидами арил(гетарил)карбоновых кислот успешно протекает в безводном ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1 ч и, закономерно, приводит к образованию аза-аддуктов Михаэля

2a–e с выходами до 97% (схема 1). В то же время реакции этил-3-нитроакрилата **1b** с 4-нитрофенилгидразином и 2,4-динитрофенилгидразином требуют кипячения исходных веществ в ацетонитриле в течение 1.5 ч, что, вероятно, является следствием невысокой растворимости нитрофенилгидразинов. В результате образуются этил-3-нитро-2-[2-(4-нитрофенил)- и [2-(2,4-динитрофенил)гидразинил]пропаноаты **2ж**, **з** с выходами до 97% (схема 1).

Полученные аза-аддукты, на примере соединений **2a–д**, элиминируют азотистую кислоту при комнатной температуре в водно-спиртовом растворе в присутствии эквимольного количества гидроксида калия с образованием соответствующих гидразонов алкилпируватов **3a–д** с выходами 57–93% (схема 1), аналогично реакциям с нитроаминогуанидином [19].

Наличие асимметрического атома углерода в структуре соединений **2a–з** приводит к проявлению в спектрах ЯМР ¹H эффекта диастереотопии [23] сигналами протонов CH₂NO₂ и CH₂OC(O) групп. Так, протоны CH₂NO₂-группы соединений

Схема 1.



Alk = Me (**1a**, **2в**, **2д**, **3в**, **3д**), Et (**1б**, **2а**, **2б**, **2г**, **2е**, **2ж**, **2з**, **3а**, **3б**, **3г**); R = C(O)Ph (**2а**, **3а**), C(O)-2-ОНС₆H₄ (**2б**, **3б**), C(O)-2-Fur (**2в**, **г**, **3в**, **г**), C(O)-3-Py (**2д**, **е**, **3д**), 4-NO₂C₆H₄ (**2ж**), 2,4-(NO₂)₂C₆H₄ (**2з**).

2б, **д**, **з** образуют в спектре ЯМР ¹H два дублета дублетов в области 4.83–4.88 м. д. (²J 14.4–14.6, ³J 4.2–6.7 Гц), а метиленовые протоны сложноэфирной группы соединений **2б**, **ж**, **з** проявляются двумя дублетами квартетов в области 4.29–4.40 м. д. (²J 10.7–10.8, ³J 7.1–7.2 Гц).

По данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C{¹H}, синтезированные гидразоны алкилпируватов **3а–д** стереоднородны. Результаты экспериментов ЯМР ¹H–¹H NOESY соединений **3а–д** свидетельствуют о наличии ядерного эффекта Оверхаузера (NOE) [24] у протонов СН₃- и NH-групп, что указывает на существование данных соединений в растворе ДМСО-*d*₆ в виде *E*-изомера.

Таким образом, взаимодействие алкил-3-нитроакрилатов с представителями замещенных гидразинов протекает по пути образования аза-аддуктов Михаэля, которые под действием основания превращаются в гидразоны алкилпируватов. На основе данных спектроскопии ЯМР ¹H–¹H NOESY установлена *E*-конфигурация последних.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C{¹H}, ¹H–¹H NOESY, ¹H–¹³C HMQC и HMBC зарегистрированы на спектрометре Jeol EСХ400А с рабочими частотами: 399.78 (¹H) и 100.53 (¹³C) МГц. В качестве стандарта использованы остаточные сигналы растворителя. Колебательные спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 (разрешение – 2 см⁻¹) в таблетках КВг или растворе СНСl₃ (с 20 мг/мл). Элементный анализ проведен на анализаторе EuroVector EA3000 (СНН Dual).

Алкил-3-нитроакрилаты **1а**, **б** получали по методике [8].

Этил-2-(2-бензоилгидразинил)-3-нитропропаноат (2а). К суспензии 0.56 г (4.1 ммоль) гидразида бензойной кислоты в 5 мл безводного ацетонитрила приливали раствор 0.6 г (4.1 ммоль) нитроакрилата **1б** в 5 мл безводного ацетонитрила. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч. После удаления растворителя получали аморфный остаток. Выход 0.69 г (60%), белый порошок, т. пл. 79–81°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3286 с, 3269 ср (NH), 1742 с (O=C=O), 1630 с (N=C=O), 1564 с [*v*_{as}(NO₂)], 1381 ср [*v*_s(NO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.30 т (3H, СН₃СН₂О, ³J 7.1 Гц), 4.27 д. к (1H, СН₃СН₂О, ²J 10.7, ³J 7.1 Гц), 4.31 д. к (1H, СН₃СН₂О, ²J 10.7, ³J 7.1 Гц), 4.30–4.34 м (1H, H^с), 4.84 д (2H, H^а, H^б, ³J 4.8 Гц), 5.48 т (1H, N¹H, ³J 4.2 Гц), 7.43 т (2H, H^м, ³J 7.5 Гц), 7.53 т (1H, H^н, ³J 7.5 Гц), 7.73 д (2H, H^о, ³J 7.5 Гц), 8.04 д (1H, N²H, ³J 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_с, м. д.: 14.13 (СН₃), 60.18 (СН^с), 62.63 (СН₂О), 74.63 (СН₂NO₂), 127.16 (С^о), 128.90 (С^м), 131.95 (С^{unc}), 132.50 (С^н), 168.33 (N=C=O), 168.66 (O=C=O). Найдено, %: С 51.25; Н 5.19; N 14.97. С₁₂Н₁₅Н₃О₅. Вычислено, %: С 51.24; Н 5.38; N 14.94.

Этил-2-[2-(2-гидроксibenzoил)гидразинил]-3-нитропропаноат (2б) получали аналогично соединению **2а** из 0.32 г (2.1 ммоль) гидразида салициловой кислоты и 0.3 г (2.1 ммоль) нитроакрилата **1б**. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали этанолом. Выход 0.26 г (42%), белый порошок, т. пл. 86–88°C (ССl₄). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3309 ср, 3298 ср (NH), 1733 с (O=C=O), 1595 с (N=C=O), 1551 с [*v*_{as}(NO₂)], 1374 ср [*v*_s(NO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.31 т (3H, СН₃СН₂О, ³J 7.1 Гц), 3.79 уш. с (1H, ОН),

4.29 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.7, ³J 7.1 Гц), 4.33 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.7, ³J 7.1 Гц), 4.26–4.30 м (1H, H^C), 4.83 д. д (1H, H^A, ²J 14.5, ³J 4.4 Гц), 4.86 д. д (1H, H^B, ²J 14.5, ³J 5.2 Гц), 6.86 д. д. д (1H, H^{S'}, ³J 7.2, ³J 8.0, ⁴J 1.0 Гц), 6.98 д. д (1H, H^{3'}, ³J 8.4, ⁴J 1.0 Гц), 7.36 д. д (1H, H^{6'}, ³J 8.0, ⁴J 1.4 Гц), 7.42 д. д. д (1H, H^{4'}, ³J 7.2, ³J 8.4, ⁴J 1.4 Гц), 8.20 с (1H, N¹H), 11.49 уш. с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.11 (CH₃), 60.22 (CH^C), 62.86 (CH₂O), 74.46 (CH₂NO₂), 112.46 (C^{1'}), 118.81 (C^{3'}), 119.28 (C^{5'}), 125.47 (C^{6'}), 135.22 (C^{4'}), 161.35 (C^{2'}), 168.67 (O–C=O), 170.49 (N–C=O). Найдено, %: С 48.31; Н 4.92; N 14.19. C₁₂H₁₅N₃O₆. Вычислено, %: С 48.48; Н 5.09; N 14.14.

Метил-3-нитро-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)-гидразинил]пропаноат (2в) получали аналогично соединению **2а** из 0.6 г (4.6 ммоль) нитроакрилата **1а** и 0.58 г (4.6 ммоль) фуран-2-карбогидразида. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали метанолом. Выход 1.13 г (95%), белый порошок, т. пл. 86–89°C (MeOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3290 с, 3127 сл (NH), 1738 ср (O–C=O), 1658 с (N–C=O), 1573 с [ν_{as}(NO₂)], 1383 ср [ν_s(NO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.84 с (3H, CH₃O), 4.29 уш. с (1H, N¹H), 4.32 т (1H, H^C, ³J 4.9 Гц), 4.83 д (2H, H^A, H^B, ³J 4.9 Гц), 6.51 д. д (1H, H^{4'}, ³J 3.5, ³J 1.7 Гц), 7.16 д. д (1H, H^{3'}, ³J 3.5, ⁴J 0.7 Гц), 7.46 д. д (1H, H^{5'}, ³J 1.7, ⁴J 0.7 Гц), 8.04 уш. с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 53.29 (CH₃), 60.25 (CH^C), 74.22 (CH₂NO₂), 112.34 (C^{4'}), 116.00 (C^{3'}), 144.91 (C^{5'}), 146.00 (C^{2'}), 159.01 (N–C=O), 169.01 (O–C=O). Найдено, %: С 41.63; Н 4.13; N 16.37. C₉H₁₁N₃O₆. Вычислено (%): С 42.03; Н 4.31; N 16.34.

Этил-3-нитро-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)-гидразинил]пропаноат (2г) получали аналогично соединению **2а** из 0.3 г (2.1 ммоль) нитроакрилата **1б** и 0.27 г (2.1 ммоль) фуран-2-карбогидразида. После удаления растворителя маслообразный остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – CHCl₃). Выход 0.55 г (97%), светло-желтое масло. ИК спектр (CHCl₃), ν, см⁻¹: 3426 сл, 3309 сл (NH), 1744 с (O–C=O), 1676 с (N–C=O), 1563 о. с [ν_{as}(NO₂)], 1377 ср [ν_s(NO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.31 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 4.02 уш. с (1H, N¹H), 4.28 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.6, ³J 7.1 Гц), 4.32 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.6, ³J 7.1 Гц), 4.28–4.32 м (1H, H^C), 4.84 д (2H, H^A, H^B,

³J 4.9 Гц), 6.51 д. д (1H, H^{4'}, ³J 3.5, ³J 1.7 Гц), 7.16 д. д (1H, H^{3'}, ³J 3.5, ⁴J 0.7 Гц), 7.46 д. д (1H, H^{5'}, ³J 1.7, ⁴J 0.7 Гц), 8.05 уш. с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.09 (CH₃), 60.29 (CH^C), 62.68 (CH₂O), 74.28 (CH₂NO₂), 112.34 (C^{4'}), 116.02 (C^{3'}), 144.92 (C^{5'}), 146.00 (C^{2'}), 158.91 (N–C=O), 168.45 (O–C=O). Найдено, %: С 43.88; Н 4.68; N 15.09. C₁₀H₁₃N₃O₆. Вычислено, %: С 44.28; Н 4.83; N 15.49.

Метил-3-нитро-2-[2-(пиридин-3-илкарбонил)гидразинил]пропаноат (2д) получали аналогично соединению **2а** из 0.6 г (4.6 ммоль) нитроакрилата **1а** и 0.63 г (4.6 ммоль) пиридин-3-карбогидразида. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали метанолом. Выход 1.07 г (87%), светло-желтый порошок, т. пл. 125–127°C (MeOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3269 с, 3241 ср (NH), 1744 с (O–C=O), 1631 с (N–C=O), 1555 с [ν_{as}(NO₂)], 1358 ср [ν_s(NO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.81 с (3H, CH₃O), 4.36 т (1H, H^C, ³J 4.8 Гц), 4.84 д. д (1H, H^A, ²J 14.5, ³J 5.2 Гц), 4.88 д. д (1H, H^B, ²J 14.5, ³J 4.3 Гц), 5.23 уш. с (1H, N¹H), 7.43 д. д (1H, H^{5'}, ³J 4.8, ³J 7.9 Гц), 8.17 д. т (1H, H^{4'}, ³J 7.9, ⁴J 1.7 Гц), 8.72 д. д (1H, H^{6'}, ³J 4.8, ⁴J 1.4 Гц), 8.94 уш. с (1H, N²H), 9.05 д (1H, H^{2'}, ⁴J 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 53.33 (CH₃), 60.11 (CH^C), 74.47 (CH₂NO₂), 124.02 (C^{5'}), 128.34 (C^{3'}), 136.22 (C^{4'}), 147.69 (C^{2'}), 152.25 (C^{6'}), 166.27 (N–C=O), 169.11 (O–C=O). Найдено, %: С 44.38; Н 4.37; N 21.09. C₁₀H₁₂N₄O₅. Вычислено, %: С 44.78; Н 4.51; N 20.89.

Этил-3-нитро-2-[2-(пиридин-3-илкарбонил)гидразинил]пропаноат (2е) получали аналогично соединению **2а** из 0.3 г (2.1 ммоль) нитроакрилата **1б** и 0.29 г (2.1 ммоль) пиридин-3-карбогидразида. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали этанолом. Выход 0.21 г (36%), белый порошок, т. пл. 75–79°C (EtOH:CCl₄ = 1:4). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3294 сл, 3233 сл (NH), 1727 о. с (O–C=O), 1670 с (N–C=O), 1563 с [ν_{as}(NO₂)], 1377 ср [ν_s(NO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.27 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 4.23 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.6, ³J 7.1 Гц), 4.28 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.6, ³J 7.1 Гц), 4.31 т (1H, H^C, ³J 4.8 Гц), 4.82 д. д (1H, H^A, ²J 14.8, ³J 5.0 Гц), 4.87 д. д (1H, H^B, ²J 14.8, ³J 4.7 Гц), 7.38 д. д. д (1H, H^{5'}, ³J 4.9, ³J 7.9, ⁵J 0.3 Гц), 8.12 д. т

(1H, H⁴, ³J 7.9, ⁴J 1.8 Гц), 8.69 д. д (1H, H⁶, ³J 4.9, ⁴J 1.6 Гц), 8.98 д (1H, H², ³J 1.6, Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.08 (CH₃), 60.14 (CH^C), 62.69 (CH₂O), 74.58 (CH₂NO₂), 123.87 (C^{5'}), 128.25 (C^{3'}), 135.73 (C^{4'}), 148.06 (C^{2'}), 152.68 (C^{6'}), 166.52 (N–C=O), 168.70 (O–C=O). Найдено, %: С 46.63; Н 4.83; N 19.83. С₁₁H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: С 46.81; Н 5.00; N 19.85.

Этил-3-нитро-2-[2-(4-нитрофенил)гидразинил]пропаноат (2ж). К суспензии 0.21 г (1.4 ммоль) 4-нитрофенилгидразина в 10 мл безводного ацетонитрила добавляли раствор 0.2 г (1.4 ммоль) нитроакрилата **1б** в 10 мл безводного ацетонитрила. Реакционную массу кипятили 1.5 ч и после удаления растворителя получали кристаллический остаток. Выход 0.4 г (97%), желтые кристаллы, т. пл. 83–85°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3374 ср, 3315 ср (NH), 1734 ср (O–C=O), 1561 с [ν_{as}(NO₂)], 1535 ср [ν_{as}(ArNO₂)], 1378 ср [ν_s(NO₂)], 1317 с [ν_s(ArNO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.32 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 4.30 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.8, ³J 7.1 Гц), 4.33 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.8, ³J 7.1 Гц), 4.21 д. т (1H, H^C, ³J 5.5, ³J 6.8 Гц), 4.67 д. д (1H, N¹H, J 6.8, J 0.9 Гц), 4.83 д (2H, H^A, H^B, ³J 5.5 Гц), 6.47 уш. с (1H, N²H), 6.82 д (2H, H^o, ³J 9.2 Гц), 8.05 д (2H, H^m, ³J 9.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.20 (CH₃), 60.69 (CH^C), 62.99 (CH₂O), 74.43 (CH₂NO₂), 111.48 (C^o), 126.16 (C^m), 140.05 (Cⁿ), 153.89 (C^{unco}), 169.97 (O–C=O). Найдено, %: С 43.88; Н 4.51; N 18.80. С₁₁H₁₄N₄O₆. Вычислено, %: С 44.30; Н 4.73; N 18.79.

Этил-3-нитро-2-[2-(2,4-динитрофенил)гидразинил]пропаноат (2з) получали аналогично соединению **2ж** из 0.2 г (1.4 ммоль) нитроакрилата **1б** и 0.27 г (1.4 моль) 2,4-динитрофенилгидразина в 20 мл безводного ацетонитрила. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали этанолом. Выход 0.25 г (53%), желто-оранжевые кристаллы, т. пл. 110–113°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3349 ср, 3303 ср (NH), 1728 ср (O–C=O), 1558 с [ν_{as}(NO₂)], 1520 с [ν_{as}(ArNO₂)], 1507 ср [ν_{as}(ArNO₂)], 1379 ср [ν_s(NO₂)], 1341 с [ν_s(ArNO₂)], 1313 с [ν_s(ArNO₂)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.38 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.2 Гц), 4.37 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.8, ³J 7.1 Гц), 4.41 д. к (1H, CH₃CH₂O, ²J 10.8, ³J 7.1 Гц), 4.25 д. д. д (1H,

H^C, ³J 4.2, ³J 6.7, ³J 7.9 Гц), 4.84 д. д (1H, H^A, ²J 14.6, ³J 6.7 Гц), 4.88 д. д (1H, H^B, ²J 14.6, ³J 4.2 Гц), 4.88 уш. с (1H, N¹H), 7.62 д (1H, H⁶, ²J 9.5 Гц), 8.28 д. д. д (1H, H^{5'}, ³J 9.5, ⁴J 2.6, ⁵J 0.7 Гц), 9.08 д (1H, H^{3'}, ⁴J 2.6 Гц), 9.86 уш. с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.16 (CH₃), 60.93 (CH^C), 63.51 (CH₂O), 74.22 (CH₂NO₂), 115.52 (C^{6'}), 123.68 (C^{3'}), 130.07 (C^{2'}), 130.42 (C^{5'}), 137.75 (C^{4'}), 149.29 (C^{1'}), 169.17 (O–C=O). Найдено, %: С 38.86; Н 3.71; N 20.44. С₁₁H₁₃N₅O₈. Вычислено, %: С 38.49; Н 3.82; N 20.40.

Этил-(2E)-2-(2-бензоилгидразинилиден)пропаноат (3а). К раствору 0.22 г (0.8 ммоль) соединения **2а** в 20 мл этанола добавляли раствор 0.043 г (0.8 ммоль) гидроксида калия в 10 мл воды. Реакционную смесь выдерживали 3 ч при комнатной температуре, затем упаривали до минимального количества растворителя и отфильтровывали осадок. Выход 0.107 г (57%), белый порошок, т. пл. 153–156°C (H₂O). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3246 ср (NH), 1714 с (O–C=O), 1674 с (N–C=O), 1615 ср (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 1.22 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 2.14 с (3H, CH₃), 4.18 к (2H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 7.47 т (2H, H^m, ³J 7.5 Гц), 7.57 т (1H, Hⁿ, ³J 7.5 Гц), 7.83 д (2H, H^o, ³J 7.5 Гц), 10.92 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ_C, м. д.: 13.67 (CH₃), 14.61 (CH₃CH₂O), 61.63 (CH₂O), 128.75, 129.18, 132.46, 133.79 (Ph), 144.82 (C=N), 160.06 (N–C=O), 165.08 (O–C=O). Найдено, %: С 61.32; Н 5.86; N 12.01. С₁₂H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: С 61.53; Н 6.02; N 11.96.

Этил-(2E)-2-[2-(2-гидроксибензоил)гидразинилиден]пропаноат (3б) получали аналогично соединению **3а** из 0.35 г (1.2 ммоль) соединения **2б** и 0.066 г (1.2 ммоль) гидроксида калия. Выход 0.28 г (93%), белый порошок, т. пл. 129–132°C (H₂O). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3421 сл (OH), 2979 сл (NH), 1721 с (O–C=O), 1649 ср (N–C=O), 1601 ср (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 1.25 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 2.05 с (3H, CH₃), 4.20 к (2H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 6.64 д. д. д (1H, C₆H₄, ³J 7.7, ³J 7.0, ⁴J 0.6 Гц), 6.79 д. д (1H, C₆H₄, ³J 8.2, ⁴J 0.5 Гц), 7.21 д. д. д (1H, C₆H₄, ³J 8.4, ³J 6.9, ⁴J 1.9 Гц), 7.83 д. д (1H, C₆H₄, ³J 7.8, ⁴J 1.6 Гц), 13.90 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ_C, м. д.: 13.43 (CH₃), 14.72 (CH₃CH₂O), 61.35 (CH₂O), 116.19, 118.58, 119.07, 130.81, 133.53, 165.66 (C₆H₄), 141.75

(C=N), 163.25 (N=C=O), 165.54 (O=C=O). Найдено, %: C 57.72; H 5.90; N 11.31. C₁₂H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: C 57.59; H 5.64; N 11.19.

Метил-(2E)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)-гидразинилиден]пропаноат (Зв) получали аналогично соединению **За** из 0.46 г (1.8 ммоль) соединения **Зв** и 0.1 г (1.8 ммоль) гидроксида калия. Выход 0.232 г (62%), белый порошок, т. пл. 157–159°C (H₂O). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3187 ср (NH), 1717 с (O=C=O), 1675 с (N=C=O), 1622 ср (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2.09 с (3H, CH₃), 3.75 с (3H, CH₃O), 6.68 д.д (1H, H⁴, ³J 3.5, ⁴J 1.7 Гц), 7.60 уш.с (1H, H³), 7.95 д.д (1H, H⁵, ³J 1.7, ⁴J 0.7 Гц), 10.98 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ_C, м.д.: 13.16 (CH₃), 52.98 (CH₃O), 112.74 (C⁴), 120.03 (C³), 145.81 (C²), 147.33 (C⁵), 142.16 (C=N), 158.01 (N=C=O), 165.35 (O=C=O). Найдено, %: C 51.06; H 4.62; N 13.37. C₉H₁₀N₂O₄. Вычислено, %: C 51.43; H 4.80; N 13.33.

Этил-(2E)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]пропаноат (Зг) получали аналогично соединению **За** из 0.2 г (0.8 ммоль) соединения **Зг** и 0.043 г (0.8 ммоль) гидроксида калия. Выход 0.108 г (60%), белый порошок, т. пл. 158–160°C (H₂O). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3181 сл (NH), 1717 с (O=C=O), 1667 с (N=C=O), 1628 ср (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1.26 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 2.08 с (3H, CH₃), 4.20 к (2H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 6.68 д.д (1H, H⁴, ³J 3.5, ⁴J 1.7 Гц), 7.66 уш.с (1H, H³), 7.95 д.д (1H, H⁵, ³J 1.7, ⁴J 0.8 Гц), 11.03 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ_C, м.д.: 13.00 (CH₃), 14.58 (CH₃CH₂O), 61.68 (CH₂O), 112.66 (C⁴), 120.43 (C³), 145.81 (C²), 147.32 (C⁵), 142.03 (C=N), 158.25 (N=C=O), 164.83 (O=C=O). Найдено, %: C 53.58; H 5.31; N 12.62. C₁₀H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 53.57; H 5.39; N 12.49.

Метил-(2E)-2-[2-(пиридин-3-илкарбонил)-гидразинилиден]пропаноат (Зд) получали аналогично из 0.42 г (1.6 ммоль) соединения **Зд** и 0.088 г (1.6 ммоль) гидроксида калия. Выход 0.207 г (60%), белый порошок, т. пл. 151–155°C (H₂O). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3237 ср (NH), 1722 с (O=C=O), 1672 с (N=C=O), 1616 ср (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2.14 с (3H, CH₃), 3.71 с (3H, CH₃O), 7.51 д.д (1H, H⁵, ³J 4.9, ³J 7.7 Гц), 8.16 д (1H, H⁴, ³J 7.7), 8.71 д (1H, H⁶, ³J 3.6), 8.96 с (1H, H²), 11.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C

(DMCO-d₆), δ_C, м.д.: 13.80 (CH₃), 52.91 (CH₃O), 123.84 (C⁵), 129.74 (C³), 137.00 (C⁴), 149.95 (C²), 152.75 (C⁶, N=C=O), 145.85 (C=N), 165.43 (O=C=O). Найдено, %: C 53.89; H 4.80; N 19.23. C₁₀H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: C 54.30; H 5.01; N 19.00.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пелипко Василий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1885-7005>

Адюков Иван Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7904-4302>

Байчурин Руслан Измаилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2737-1448>

Макаренко Сергей Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7284-5147>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Физико-химические исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования факультета химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения России (проект № FSZN-2020-0026).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ono N. The Nitro Group in organic synthesis. New-York: John Wiley and Sons, 2001. 373 p.
2. Макаренко С.В., Садиков К.Д., Смирнов А.С., Берестовицкая В.М. // Изв. Рос. гос. пед. унив. им. А.И. Герцена. 2009. № 95. С. 169.
3. Ballini R., Gabrielli S., Palmieri A. // Curr. Org. Chem. 2010. Vol. 14. N 1. P. 65. doi 10.2174/138527210790226429
4. Yoshida M., Masaki E., Ikehara H., Hara S. // Org. Biomol. Chem. 2012. Vol. 10. N 27. P. 5289. doi 10.1039/C2OB25413A
5. Anderson J.C., Horsfall L.R., Kalogirou A.S., Mills M.R., Stepney G.J., Tizzard G.J. // J. Org. Chem. 2012. Vol. 77. N 14. P. 6186. doi 10.1021/jo301000r

6. *Gautam L.N., Wang Q., Akhmedov N.G., Petersen J.L., Shi X.* // *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11. N 12. P. 1917. doi 10.1039/C3OB27452G
7. *Li Y., Ibsen L., Jørgensen K.A.* // *Org. Lett.* 2017. Vol. 19. N 5. P. 1200. doi 10.1021/acs.orglett.7b00254
8. *Пелипко В.В., Макаренко С.В., Байчури Р.И., Берестовицкая В.М., Коваленко К.С.* // *ЖОрХ.* 2017. Т. 53. Вып. 12. С. 1765; *Pelipko V.V., Makarenko S.V., Baichurin R.I., Berestovitskaya V.M., Kovalenko K.S.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. N 12. P. 1799. doi 10.1134/S107042801712003X
9. *Grünstein E., Sellmer A., Mahboobi S.* // *Archiv Pharm.* 2019. Vol. 352. N 6. art. no. 1900026. doi 10.1002/ardp.201900026
10. *Gabrielli S., Chiurchiù E., Palmieri A.* // *Adv. Synth. Catal.* 2019. Vol. 361. N 4. P. 630. doi 10.1002/adsc.201800709
11. *Пелипко В.В., Байчури Р.И., Макаренко С.В.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. № 10. С. 1821; *Pelipko V.V., Baichurin R.I., Makarenko S.V.* // *Rus. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 10. P. 1821. doi 10.1007/s11172-019-2631-z
12. *Пелипко В.В., Курицына М.А., Байчури Р.И., Макаренко С.В.* // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 8. С. 1184; *Pelipko V.V., Kuritsyna M.A., Baichurin R.I., Makarenko S.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 8. P. 1398. doi 10.1134/S1070363220080034
13. *Gao F., Guo Y., Sun M., Wang Y., Yang C., Wang Y., Wang K., Yan W.* // *Org. Lett.* 2021. Vol. 23. N 7. P. 2584. doi 10.1021/acs.orglett.1c00497
14. *Kimura M., Mohri T., Enomoto M., Meguro Y., Ogura Y., Kuwahara S.* // *J. Org. Chem.* 2021. Vol. 86. N 17. P. 12475. doi 10.1021/acs.joc.1c01663
15. *Bunnage M.E., Ganesh T., Masesane I.B., Orton D., Steel P.G.* // *Org. Lett.* 2003. Vol. 5. N 3. P. 239. doi 10.1021/ol0269704
16. *Ishikawa H., Suzuki T., Hayashi Y.* // *Angew. Chem.* 2009. Vol. 121. N 7. P. 1330. doi 10.1002/ange.200804883
17. *Anderson J.C., Kalogirou A.S., Tizzar G.J.* // *Tetrahedron.* 2014. Vol. 70. N 49. P 9337. doi 10.1016/j.tet.2014.10.042
18. *Пелипко В.В., Адюков, И.С., Байчури Р.И., Макаренко, С.В.* // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 3. С. 490; *Pelipko V.V., Adyukov I.S., Baichurin R. I., Makarenko S.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 3. P. 493. doi 10.1134/S1070363220030251
19. *Озерова О.Ю.* Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Санкт-Петербург, 2016, 21 с.
20. *Пелипко В.В., Макаренко С.В., Берестовицкая В.М., Байчури Р.И.* // *ХГС.* 2016. Т. 52. №8. С. 574; *Pelipko V.V., Makarenko S.V., Berestovitskaya V.M., Baichurin R.I.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. Vol. 52. N 8. P. 574. doi 10.1007/s10593-016-1934-3
21. *Ballini R., Gabrielli S., Palmieri A.* // *Synlett.* 2009. N 6. P. 965. doi 10.1055/s-0028-1088197
22. *Пелипко В.В., Байчури Р.И., Кустин Р.П., Виноградов А.П., Макаренко С.В.* // *ХГС.* 2018. Т. 54. № 7. С. 729; *Pelipko V.V., Baichurin R.I., Kustin R.P., Vinogradov A.P., Makarenko S.V.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54. N 7. P. 729. doi 10.1007/s10593-018-2339-2
23. *Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д.* Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 557 с.
24. *Воловенко Ю.М.* Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков. М.: МБФНП, 2011. 704 с.

Alkyl 3-Nitroacrylates in Reactions with Substituted Hydrazines

V. V. Pelipko, I. S. Adyukov, R. I. Baichurin, and S. V. Makarenko*

Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Received November 26, 2021; revised January 6, 2022; accepted January 11, 2022

The reactions of alkyl 3-nitroacrylates with representatives of aryl(hetaryl) carboxylic acid hydrazides and substituted phenylhydrazines were studied. It was shown that the reactions proceed along the path of the formation of aza-Michael adducts. Elimination of nitrous acid by the action of a base from aza-adducts leads to the formation of *N'*-substituted *E*-hydrazones of alkylpyruvates.

Keywords: nitroacrylates, substituted hydrazine hydrazides, nucleophilic addition, aza-Michael adduct, hydrazone

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *N*-*n*-(ДИМЕТИЛАМИНО)-*N'*-(*n*-ДИМЕТИЛАМИНОБЕНЗИЛИДЕН)-*N,N''*-ДИФЕНИЛБЕНЗОГИДРАЗОНОГИДРАЗИДА

© 2022 г. А. Л. Сталинская^а, З. Т. Шульгау^б, Ш. Д. Сергазы^{б,*},
А. Е. Гуляев^б, Д. М. Турдыбеков^с, К. М. Турдыбеков^д, И. В. Кулаков^а

^а Тюменский государственный университет, ул. Переконская 15а, Тюмень, 625003 Россия

^б Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии»
Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, Нур-Султан, 010000 Казахстан

^с Карагандинский технический университет, Караганда, 100010 Казахстан

^д Карагандинский университет имени Е. А. Букетова, Караганда, 100024 Казахстан

*e-mail: Shynggys.sergazy@gmail.com

Поступило в Редакцию 13 октября 2021 г.

После доработки 3 декабря 2021 г.

Принято к печати 9 декабря 2021 г.

Трехкомпонентной реакцией 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина, *n*-*N*-диметиламинобензальдегида и фенилгидразина в присутствии КОН в этаноле получен продукт конденсации двух молекул *n*-*N*-диметиламинобензальдегида и фенилгидразина – бис(биарилгидразон). Строение полученного производного доказано данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и рентгеноструктурного анализа. Показано, что производное бисбиарилгидразона обладает высокой антирадикальной и цитопротекторной активностью.

Ключевые слова: 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридин, производные 4,5-дигидро-1*H*-пиразола, бис(биарилгидразон), рентгеноструктурный анализ, антирадикальная и цитопротекторная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22020020

3,5-Диацетил-2,6-диметилпиридин **1**, получаемый окислением соответствующего 1,4-дигидропиридина [1, 2], является лабораторно доступным и весьма привлекательным синтоном для синтеза различных моно- и биспроизводных. Наличие двух реакционноспособных ацетильных групп позволяет проводить разнообразные химические модификации, включая конденсацию Кляйзена–Шмидта, сложноэфирную конденсацию Кляйзена [3] и т. д., продукты реакции которых можно с успехом и далее использовать в синтетических превращениях, включая синтезы различных гетероциклов. Например, получаемые по реакции Кляйзена–Шмидта халконы [4, 5] являются перспективными синтонами для синтеза различных гетероциклов, в том

числе и производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола [6–11], которые обладают антибактериальными, антитуберкулезными, анальгетическими и другими свойствами.

В работе [12] описан синтез на основе бисазахалонов типа **2** производных 3,5-бис[1-ацетил-5-(4-арил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]-2,6-диметилпиридина **3** с фенильным, 2-, 3-, 4-хлор- и 2,4-дихлорфенильными, 2-фторфенильным, 4-нитрофенильным заместителями. В работе [13] нами была показана возможность синтеза аналогичных биспроизводных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола **3** с иными заместителями (фурильный, тиофеновый, 4-диметиламинофенильный) (схема 1).

Схема 1.

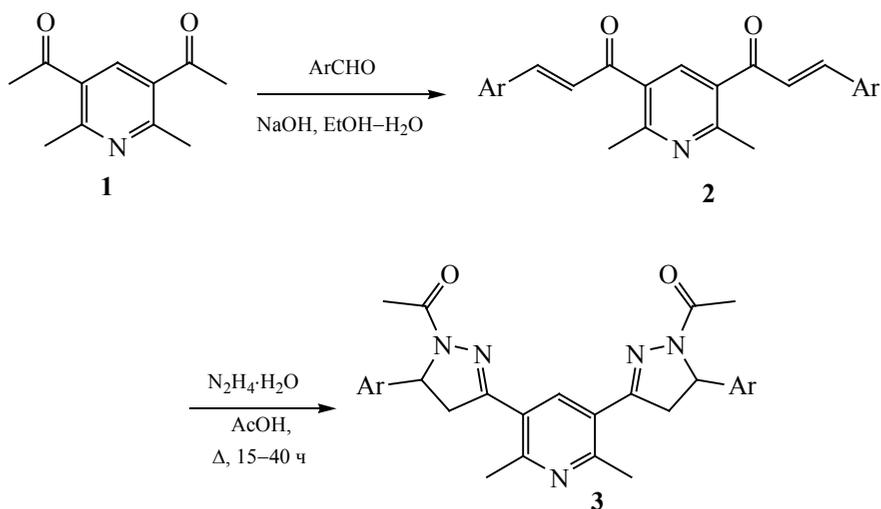
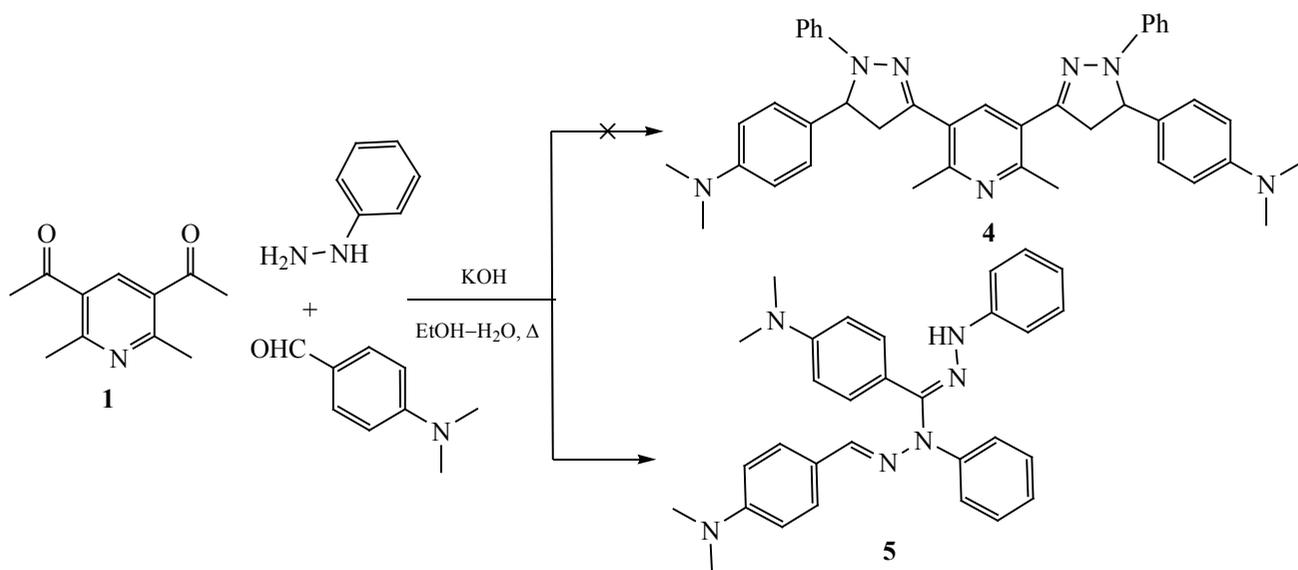


Схема 2.

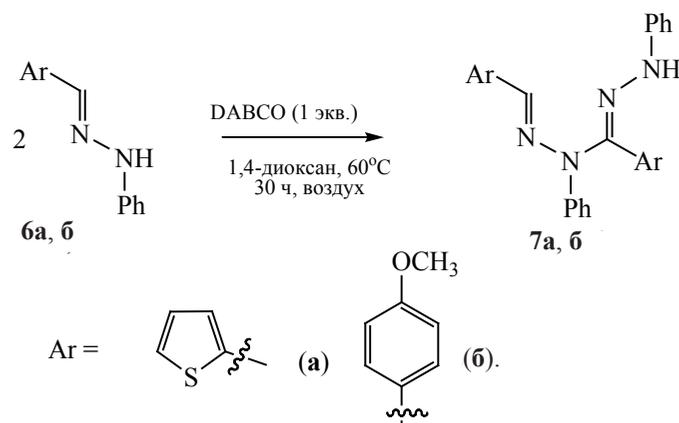


Представляло интерес исследовать на примере 3,5-диацетилпиридина **1** возможность одностадийного синтеза бис(фенилпиразолина) **4** по методике [14] (схема 2). Однако при проведении трехкомпонентной реакции 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина **1**, *n*-N-диметиламинобензальдегида и фенилгидразина в спирто-щелочной среде при кипячении в течение 8–10 ч был выделен с небольшим выходом кристаллический продукт с четкой

температурой плавления. Выделить еще какой-либо продукт не представлялось возможным ввиду сильного осмоления реакционной смеси.

Анализ выделенного продукта реакции с помощью спектроскопии ЯМР ¹H показал, что в спектре отсутствуют протоны пиридинового фрагмента, т. е. в состав выделенного продукта он не вошел. Вместо этого в спектре зарегистрированы две пары N-диметильных протонов (два синглета

Схема 3.



по шесть протонов) в области 2.94 и 2.98 м. д. Также обнаружены дублеты 18 неэквивалентных ароматических протонов с близкими КССВ при 6.63 (J 8.2 Гц), 6.68 (J 8.7 Гц), 7.14 (J 8.7 Гц), 7.52 (J 8.70 Гц), 7.56 м. д. (J 7.3 Гц), а также два мультиплета в области 6.82–6.93 и 7.22–7.31 м. д. Оставшиеся два синглета в области 7.38 и 7.91 м. д. принадлежат протонам при двойной связи и NH-группы. Таким образом, анализ спектра ЯМР ^1H показал, что выделенное соединение **5** является продуктом конденсации двух молекул *n*-N-диметиламинобензальдегида и двух молекул фенилгидразина.

Рентгеноструктурный анализ (рис. 1) позволил установить строение образовавшегося продукта реакции и окончательно подтвердить структуру бис(биарилгидразона) **5**. Установлено, что длины связей и валентные углы в соединении **5** близки к стандартным [15]. Атом N^5 диметиламинной группы принимает плоско-тригональную конфигурацию (сумма валентных углов 359.5°), конфигурация атома N^6 другой диметиламинной группы несколько отличается от идеальной плоско-тригональной (сумма валентных углов 355.6°). Конфигурация атома N^3 , соединяющего через связь $\text{N}^3\text{--C}^1$ две части молекулы **5**, также несколько отклонена от идеальной плоско-тригональной (сумма валентных углов 357.4°). Разворот других частей структуры **5** по связи $\text{N}^3\text{--C}^1$ близок к перпендикулярному. Двугранный угол между плоскостями, составленными атомами C^1 , N^3 , N^4 и C^{15}

($\pm 0.0498 \text{ \AA}$) и атомами N^3 , C^1 , N^1 и C^2 ($\pm 0.0003 \text{ \AA}$), составляет 98.2° .

Анализ Кембриджской базы данных кристаллических структур показал, что из аналогичных соединений известны несколько подобных структур типа **7** [16]. В близком по строению соединении **7b** соответствующий двугранный угол равен 79.1° .

В работе [16] показано, что бис(биарилгидразоны) были выделены в качестве интермедиатов при получении целевых производных 1,2,4-триазолов конденсацией двух молекул арилгидразона **6** при 60°C в диоксане в присутствии DABCO и ацетата меди(II) (схема 3). Там же и приведен механизм реакции, предполагающий присоединение NH-группы одной молекулы арилгидразона **6** по Михаэлю к двойной связи $\text{C}=\text{N}$ второй молекулы арилгидразона **6** с последующим окислительным дегидрированием кислородом воздуха.

Помимо этого, в литературе описаны и другие примеры бис(биарилгидразонов) [17–22].

Проведение холостого опыта в отсутствие пиридина **1** показало, что конденсация *n*-N-диметиламинобензальдегида и фенилгидразина при кипячении в диоксане в присутствии 1 экв. KOH либо DABCO протекает также с образованием бис(биарилгидразона) **5** с выходом 45%.

Поскольку анализ литературы показал, что арилгидразоны типа **6**, являющиеся структурными аналогами нашего соединения, обладают ярко выраженной антирадикальной активностью [23], для

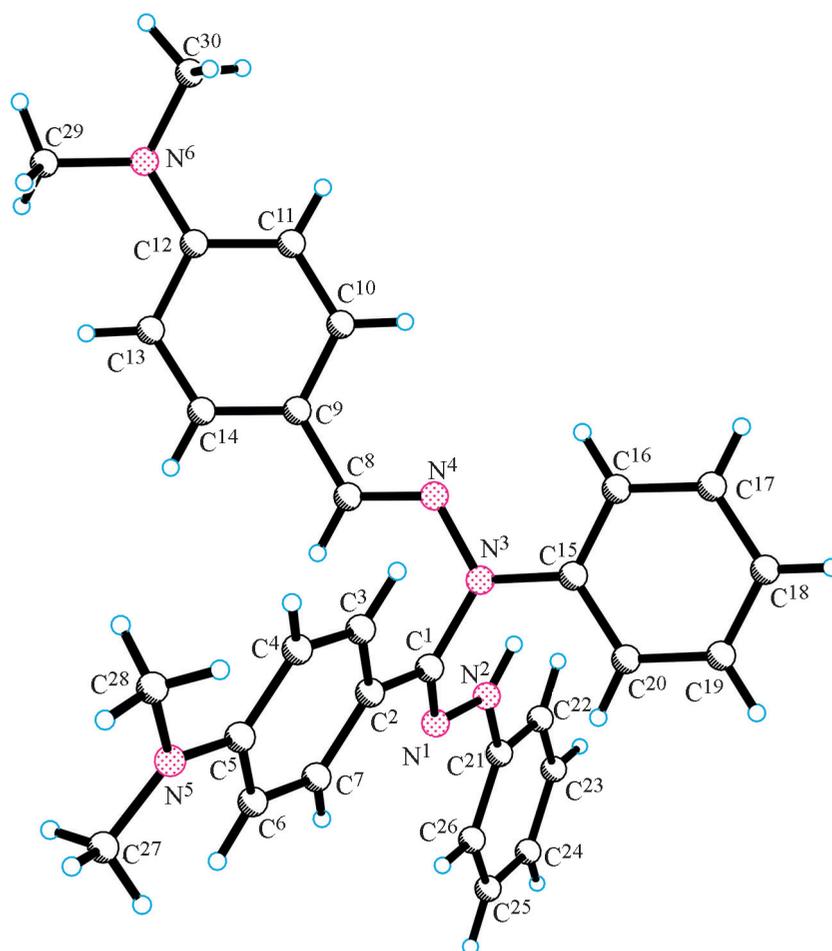


Рис. 1. Общий вид молекулы бис(биарилгидразона) **5** в кристалле.

нас представляло интерес изучение биологических свойств полученного производного **5**, а именно исследование антирадикальной и цитопротекторной активности.

Антирадикальное действие соединения **5** оценивали в отношении к радикалу 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (DPPH•) [24]. В качестве препарата сравнения использовали вещество с

Таблица 1. Значения оптической плотности раствора 100 мкМ. DPPH-радикала после 10-минутной инкубации с соединением **5** при различных концентрациях

Концентрация соединения 5 в реакционной смеси, мкМ.	Оптическая плотность
50	0.062
40	0.090
30	0.097
20	0.287
10	0.535
5	0.804
2.5	0.918
Контроль (раствор DPPH• без испытуемого образца)	1.031

Таблица 2. Значения оптической плотности раствора 100 мкМ. DPPH-радикала после 10-минутной инкубации с аскорбиновой кислотой при различных концентрациях

Концентрация аскорбиновой кислоты в реакционной смеси, мкМ.	Оптическая плотность
50	0.029
25	0.418
20	0.510
15	0.635
10	0.694
5	0.791
2.5	0.865
Контроль (раствор DPPH• без испытуемого образца)	1.028

Таблица 3. Влияние бис(биарилгидразона) **5** на жизнеспособность изолированных клеток MCF-7 в МТТ-тесте

Исследуемый образец	Оптическая плотность		$\Delta(A_{570} - A_{690})$	Живые клетки, %
	λ 570 нм	λ 690 нм		
Соединение 5	1.761	0.991	0.770	458
Контроль	0.363	0.194	0.168	100

Таблица 4. Влияние бис(биарилгидразона) **5** на жизнеспособность изолированных клеток в тесте с нейтральным красным

Исследуемый образец	Оптическая плотность		$\Delta(A_{540} - A_{690})$	Живые клетки, %
	λ 540 нм	λ 690 нм		
Соединение 5	0.198	0.624	0.074	391
Контроль	0.097	0.078	0.019	100

известными антирадикальными свойствами – аскорбиновую кислоту. На основании полученных данных (табл. 1) была построена калибровочная кривая, с помощью которой определили концентрацию бис(биарилгидразона) **5**, способную на 50% снизить оптическую плотность 100 мкМ. раствора DPPH-радикала. Для соединения **5** величина $IC_{50}(DPPH)$ оказалась равной 11.0 мкМ. Для аскорбиновой кислоты значение $IC_{50}(DPPH)$ оказалось равным 19.9 мкМ. (табл. 2).

Для многих соединений-антиоксидантов прослеживается прямая корреляция между наличием антиоксидантной активности и цитопротекторной активностью. В связи с этим было решено также изучить цитопротекторную активность соединения **5**, которую мы оценивали методом *in vitro* в

МТТ-тесте на клеточной линии рака молочной железы MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) [25]. Результаты исследования изменения жизнеспособности клеток MCF-7 в условиях *in vitro* под влиянием исследуемого соединения **5** в МТТ-тесте приведены в табл. 3. В таблице представлены показатели жизнеспособности клеток в % относительно взятой за 100% жизнеспособности клеток линии MCF-7 в контроле (клетки без добавления исследуемого соединения).

При инкубации клеток с соединением **5** выявлена его способность повышать жизнеспособность клеток линии MCF-7 до 458%, т. е. выживаемость клеток повысилась почти в 4.5 раза по сравнению с контролем.

Аналогичный эксперимент по исследованию цитопротекторной активности соединения **5** на жизнеспособность клеток MCF-7 в условиях *in vitro* был проведен также и в тесте с нейтральным красным [26]. В табл. 4 представлены показатели жизнеспособности клеток в %, относительно взятой за 100% жизнеспособности клеток линии MCF-7 в контроле (клетки без добавления исследуемого соединения).

Таким образом, нами установлено, что полученный *N-n*-(диметиламино)-*N'*-(*n*-диметиламинобензилиден)-*N,N''*-дифенилбензогидразоногидразид в тесте антирадикальной активности по отношению к радикалу DPPH превосходит по своей активности эталонный антиоксидант – аскорбиновую кислоту. Установлено также, что данное соединение обладает выраженной цитопротекторной активностью, способствуя лучшей выживаемости клеток линии MCF-7, определенной в МТТ-тесте и в тесте с нейтральным красным. Полученные результаты дают нам основания предполагать наличие высокого цитопротекторного потенциала у *N-n*-(диметиламино)-*N'*-(*n*-диметиламинобензилиден)-*N,N''*-дифенилбензогидразоногидразида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Jeol JNM-ECA 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр получен на хроматографе Agilent 1260 Infinity II сопряженным с масс-спектрометром высокого разрешения Agilent 6545 LC/Q-TOF с источником ионизации Dual AJS ESI, работающим в режиме регистрации положительных ионов. Температуру плавления определяли на приборе StuartTM Digital Melting Point Apparatus, SMP10 Model.

Рентгеноструктурное исследование бис(бисарилгидразона) **5** проведено на дифрактометре Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) ($\text{CuK}\alpha$, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $3.63 < \theta < 68.19^\circ$) при 293 К. Всего снято 5569 отражений, в том числе 3423 независимых (R_{int} 0.0395). Кристаллы моноклинные, a 15.8496(7), b 12.1446(4), c 15.2222(6) Å, β 112.009(5)°, V 2716.5(2) Å³, Z 4 ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6$), пространственная группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}}$ 1.160 г/см³, μ 0.553 мм⁻¹. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей и учет по-

глощения проводили по программе CrysAlisPro (T_{min} 0.868, T_{max} 1.000) [27]. Структура расшифрована прямым методом. Позиции неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК. Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и их позиции уточняли в изотропном приближении с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (модель *наездника*). В расчетах использовано 3423 отражений независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$, число уточняемых параметров 334. Окончательные факторы расхожимости: R_1 0.0540, wR_2 0.1353 [по отражениям с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0921, wR_2 0.1624 (по всем отражениям). Структура расшифрована и уточнена по с использованием программ SHELXS [28] и SHELXL-2018/3 [29]. Данные РСА депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC 2120361).

***N-n*-(Диметиламино)-*N'*-(*n*-диметиламинобензилиден)-*N,N''*-дифенилбензогидразоногидразид (**5**).** К раствору 0.19 г (1 ммоль) 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина **1**, 0.33 г (2 ммоль) *n*-диметиламинобензальдегида и 0.32 г (2 ммоль) фенилгидразина гидрохлорида в 20 мл этанола добавляли раствор 0.25 г (2 ммоль) КОН в 2 мл воды. Полученную смесь кипятили 8–10 ч. Осадок отфильтровывали, промывали спиртом и сушили на воздухе. После перекристаллизации из смеси метилен хлористый–петролейный эфир получили 0.18 г (38%) светло-коричневых игольчатых кристаллов, т. пл. 203–205°C. ИК спектр (КВг), ν , см⁻¹: 3306 (N–H), 3027–2802 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.94 с (6H, CH_3), 2.98 с (6H, CH_3), 6.63 д (2H, CH_{Ar} , J 8.2), 6.68 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7), 6.82–6.93 м (2H, CH_{Ar}), 7.14 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7), 7.22–7.31 м (6H, CH_{Ar}), 7.38 с (1H, =CH), 7.52 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7), 7.56 д (2H, CH_{Ar} , J 7.3), 7.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 40.38 (CH_3), 40.48 (CH_3), 112.11, 112.31, 113.30, 114.37, 119.99, 120.19, 120.81, 123.68, 127.61, 128.14, 129.29, 129.49, 133.51 (N–C=N), 139.46 (C–N), 144.25 (C–NH), 144.61 (Ar–C=N), 150.67 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\underline{\text{C}}$], 151.07 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\underline{\text{C}}$]. Найдено, %: C 75.41; H 6.96; N 17.79. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 75.60; H 6.77; N 17.63. Масс-спектр, m/z : 477.2326 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6^+$): 476.2688 [M]⁺.

Антирадикальное действие образцов исследовали в отношении радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH•) по методике [24]. Цитопротекторные свойства соединения **5** исследовали на клеточной культуре MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) – эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека. Клетки выращивали в среде DMEM с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 1%-ного гентамицина при 37°C в атмосфере CO₂ (5%). Через 48 ч клетки сеяли в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл клеточной суспензии на лунку (10⁴ клетки в каждой лунке), помещали в CO₂-инкубатор. К культуре клеток добавляли тестируемые соединения. 1 мг исследуемого образца растворяли в 1 мл ДМСО. 10 мкл растворенной субстанции добавляли в 100 мкл питательной среды с клетками линии MCF-7. В качестве контроля служили клетки в питательной среде без добавления исследуемых соединений. Клетки инкубировали в течение 24 ч в среде, содержащей исследуемые вещества. Для каждого эксперимента проведены четыре повторности. После инкубации клеток с исследуемыми объектами определяли их жизнеспособность в МТТ-тесте, используя наборы *In Vitro Toxicology Assay Kit*, МТТ based (Sigma) и *In Vitro Toxicology Assay Kit*, Neutral Red based. Степень цитотоксичности рассчитана по следующей формуле: уровень подавления (%) = $(1 - A_t/A_c) \times 100$, где A_t и A_c были значениями оптической плотности в лунках с исследуемыми веществами и контрольной лунке, соответственно.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сталинская Алена Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-074X>

Шульгау Зарина Токтамысовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-0816>

Сергазы Шынгыс Даулетханулы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>

Кулаков Иван Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5772-2096>

Гуляев Александр Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5098-4675>

Турдыбеков Дастан Мухтарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0245-022X>

Турдыбеков Кобланды Муборякович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-0919>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектрофотометрические исследования проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Рациональное природопользование и физико-химические исследования» Тюменского государственного университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант «Определение цитопротекторного потенциала у фармакологически активных соединений с ранее установленной высокой антиоксидантной активностью», ИРН AP09562310).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Palecek J., Vondra K., Kuthan J.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1969. Vol. 34. P. 2991.
2. *Құлаков И.В., Карбаинова А.А., Шульгау З.Т., Сеулханов Т.М., Гатиллов Ю.В., Фисюк А.С.* // ХГС. 2017. Т. 53. № 10. С. 1094; *Kulakov I.V., Karbainova A.A., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N. 10. P. 1094. doi 10.1007/s10593-017-2178-6
3. *Pi Y., Wang D.-J., Liu H., Hu Y.-J., Wei X.-H., Zheng J.* // Spectrochim. Acta (A). 2014. Vol. 131. P. 209. doi 10.1016/j.saa.2014.04.078
4. *Kozmik V., Lhotak P., Odlerova Z., Palecek J.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1998. Vol. 63. N 5. P. 698. doi 10.1135/cccc19980698
5. *Lhotak P., Kurfuerst A.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1992. Vol. 57. N 9. P. 1937. doi 10.1135/cccc19921937
6. *Десенко С.М., Орлов В.Д.* Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: Фолио, 1998. 148 с.
7. *Chebanov V.A., Desenko S.M., Gurley T.W.* Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 210 p.
8. *Abdel-Latif N. A., Sabry N.M., Mohamed A.M., Abdulla M.M.* // Monatsh. Chem. 2007. Vol. 138. N 7. P. 715. doi 10.1007/s00706-007-0656-8
9. *Stalinskaya A.L., Weber D.F., Seilkhanov T.M., Kulakov I.V.* // Monatsh. Chem. 2021. Vol. 152. N 3. P. 337. doi 10.1007/s00706-021-02751-5
10. *Lone I.H., Khan K.Z., Fozdar B.I.* // Med. Chem. Res. 2014. Vol. 23. N 1. P. 363. doi 10.1007/s00044-013-0643-z

11. Sowmya P.V., Poopathy B., Revanasiddappa B.C., Vijayakumar M., Nikil P., Kumar V. // Res. Chem. Intermed. 2017. Vol. 43. N 12. P. 7399. doi 10.1007/s11164-017-3083-4
12. Zhang J., Zhang M., Cao W., Song L., Qian Q., Tan J. // Heteroatom Chem. 2009. Vol. 20. N 3. P. 123. doi 10.1002/hc.20522
13. Олеицук А.Л., Карбаинова А.А., Криворучко Т.Н., Шульгау З.Т., Сеилханов Т.М., Кулаков И.В. // ХГС. 2019. Т. 55. № 1. С. 47; Oleshchuk A.L., Karbainova A.A., Krivoruchko T.N., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Kulakov I.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. N 1. P. 47. doi 10.1007/s10593-019-02417-5
14. Красовицкий Б.М., Афанасиади Л.М. Препаративная химия органических люминофоров. Харьков: Фолио, 1997. С. 117.
15. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1987. P. S1. doi 10.1039/p298700000s1
16. Guru M.M., Punniyamurthy T. // J. Org. Chem. 2012. Vol. 77. N 11. P. 5063. doi 10.1021/jo300592t
17. Milligan T.W., Minor B.C. // J. Org. Chem. 1962. Vol. 27. N 12. P. 4663. doi 10.1021/jo01059a517
18. Barton D.H.R., Ducker J.W., Lord W.A., Magnus P.D. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1976. Vol. 1. P. 38. doi 10.1039/P19760000038
19. Великородов А.В. // ЖОрХ. 2004. Т. 40. Вып. 10. С. 1539; Velikorodov A.V. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 10. P. 1490. doi 10.1007/s11178-005-0047-8
20. Бузыкин Б.И., Газетдинова Н.Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. Т. 7. С. 1616; Buzykin B.I., Gazetdinova N.G. // Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci. 1980. Vol. 29. N 7. P. 1159.
21. Жмурова И.Н., Юрченко Р.И. // ЖОХ. 1977. Т. 47. С. 1010; Zhmurova I.N., Yurchenko R.I. // J. Gen. Chem. 1977. Vol. 47. P. 927.
22. Woodward R.B., Wintner C. // Tetrahedron Lett. 1969. Vol. 10. N 32. P. 2697. doi 10.1016/S0040-4039(01)88246-0
23. Hegarty A.F., Kearney J.A., Scott F.L. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1973. Vol. 10. P. 1422. doi 10.1039/P29730001422
24. Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. // Lebensm. Wiss. Technol. 1995. Vol. 28. P. 25. doi 10.1016/S0023-6438(95)80008-5
25. Sergazy Sh., Gulyayev A., Amangeldiyeva A., Nurgozhina A., Nurgazyev M., Shulgau Z., Chulenbayeva L., Khassenbekova Z., Kushugulova A., Aljofan M. // Front. Pharmacol. 2021. Vol. 12. Article 687763. doi 10.3389/fphar.2021.687763
26. Bacanlı M., Anlar H.G., Basaran A.A., Basaran N. // Turk. J. Pharm. Sci. 2017. Vol. 14. N 2. P. 95. doi 10.4274/tjps.07078
27. CrysAlisPro. Yarnton, Oxfordshire, England: Agilent Technologies Ltd., 2014.
28. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
29. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis, Structure and Biological Activity of *N*-*p*-(Dimethylamino)-*N'*-(*p*-dimethylaminobenzylidene)- *N,N''*-diphenylbenzohydrazonohydrazide

A. L. Stalinskaya^a, Z. T. Shulgau^b, Sh. D. Sergazy^{b,*}, A. E. Gulyaev^b, D. M. Turdybekov^c,
K. M. Turdybekov^d, and I. V. Kulakov^a

^a Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

^b Republican State Enterprise "National Center for Biotechnology" of the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, 010000 Kazakhstan

^c Karaganda Technical University, Karaganda, 100010 Kazakhstan

^d E.A. Buketov Karaganda University, Karaganda, 100024 Kazakhstan

*e-mail: Shynggys.sergazy@gmail.com

Received October 13, 2021; revised December 3, 2021; accepted December 9, 2021

A three-component reaction of 3,5-diacetyl-2,6-dimethylpyridine, *p*-*N*-dimethylaminobenzaldehyde and phenylhydrazine in the presence of KOH in ethanol gave the condensation product of two *p*-*N*-dimethylaminobenzaldehyde and phenylhydrazine molecules, namely bis(biarylhydrazone). Structure of the obtained derivative was proved by the ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis data. It was shown that the bis(biarylhydrazone) derivative has high antiradical and cytoprotective activity.

Keywords: 3,5-diacetyl-2,6-dimethylpyridine, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole derivatives, bis(biarylhydrazone), X-ray diffraction analysis, antiradical and cytoprotective activity

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 6-МЕТИЛУРАЦИЛ-5-КАРБОНИТРИЛА И ЕГО N-МЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ

© 2022 г. А. А. Ахияров, А. Н. Лобов, И. Б. Черникова, С. П. Иванов*

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: ivanov_sp@anrb.ru

Поступило в Редакцию 18 октября 2021 г.

После доработки 17 ноября 2021 г.

Принято к печати 18 ноября 2021 г.

Спектрофотометрическим методом определены константы кислотно-основного равновесия 6-метилурацил-5-карбонитрила в воде. Впервые получены 1,6-диметилурацил-5-карбонитрил и 3,6-диметилурацил-5-карбонитрил, их строение доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N . На основе полученных значений pK_a всех трех соединений определена последовательность диссоциации в молекуле 6-метилурацил-5-карбонитрила в щелочных водных растворах.

Ключевые слова: производные урацила, кислотно-основное равновесие, 6-метилурацил-5-карбонитрил, алкилирование

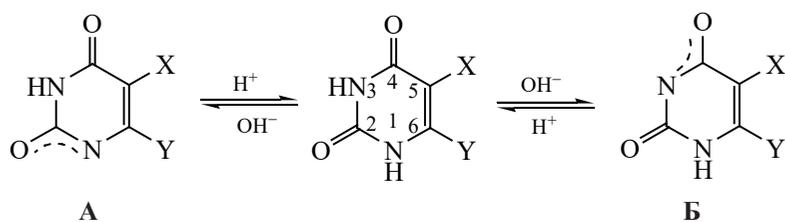
DOI: 10.31857/S0044460X22020032

6-Метилурацил – широко известное и применяемое лекарственное средство [1]. Его химическая модификация по положениям C^5 или C^6 гетероциклического кольца может привести к улучшению известных и появлению новых биологических свойств. Так, например, соединения с амино- или гидроксигруппой в положении C^5 6-метилурацила относятся к перспективным антиоксидантам [2–5]. Нитрильная группа [6] может быть использована

для картирования белков в качестве вибрационного зонда биомолекулы. Изучение производных 5-цианурацила [7, 8] показало, что нитрильная группа в пиримидиновом кольце может использоваться как вибрационный зонд в ИК спектроскопии при исследовании олигомеров ДНК.

Урацил и его C^5 и/или C^6 замещенные относятся к слабым двухосновным кислотам [9]. При их взаимодействии с основаниями в водных рас-

Схема 1.



X = Y = H – урацил; X = CH₃, Y = H – тимин; X = H, Y = CH₃ – 6-метилурацил; X = Br, Y = H – 5-бромуррацил; X = NO₂, Y = H – 5-нитроурацил; X = NO₂, Y = CH₃ – 6-метил-5-нитроурацил; X = OCH₃, Y = CH₃ – 5-метокси-6-метилурацил; X = H, Y = NH₂ – 6-аминоурацил; X = NH₂, Y = NH₂ – 5,6-диаминоурацил.

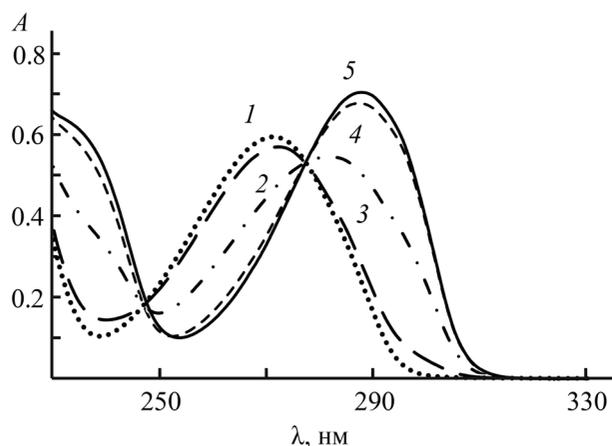


Рис. 1. УФ спектры водных растворов 6-метилурацил-5-карбонитрила 1 при pH 2.8 (1), 5.9 (2), 7.0 (3), 7.9 (4), 11.0 (5).

творях протон отрывается от атома N¹ или N³ (схема 1) с образованием анионов А или Б соответственно. Место депротонирования по первой ступени зависит от природы заместителей при атомах углерода C⁵ и C⁶ пиримидинового кольца [10–12].

Квантово-химическими методами изучено влияние природы заместителей в положениях C⁵ и C⁶ пиримидинового кольца на кислотно-основные свойства производных урацила в воде [12]. В щелочных водных растворах для большинства рассмотренных производных урацила вероятность образования аниона А больше, чем аниона Б. Ранее нами были исследованы кислотно-основные

свойства 5-фтор-, 5-хлор- и 5-бромурацилов [13] в разных растворителях. Методом ЯМР было показано, что в водно-щелочном растворе 5-фторурацила образуются преимущественно анионы Б, а из 5-хлор- и 5-бромурацилов – анионы А, однако в диметилсульфоксиде при взаимодействии всех 5-галогенопроизводных урацила с эквимолярным количеством КОН образуется анионная форма А.

Поскольку существует вероятность параллельного образования обеих анионных форм производных урацила, для понимания механизма диссоциации необходимо исключить одновременный отрыв протона от атомов N¹ и N³. Константы диссоциации по первой и второй ступени можно определить исходя из значений pK_a модельных соединений – производных урацила, в которых атом водорода при N¹ или N³ пиримидинового кольца замещен метильной группой.

В ряде работ были экспериментально определены константы диссоциации урацила, модельных соединений, метилированных по атомам N¹ и N³ пиримидинового кольца урацила, и его некоторых C⁵- и/или C⁶-замещенных (табл. 1). Как видно из табл. 1, у большинства соединений разница в значениях pK_a N¹- и N³-метилпроизводных менее 0.5 ед. Исходя из этого можно предположить, что в щелочных водных растворах этих производных урацила одновременно могут образоваться анионы А и Б.

Из 5-нитроурацила, 6-аминоурацила и 6-метил-5-нитроурацила преимущественно образует-

Таблица 1. Значения pK_a урацила и его производных в водных растворах (20–25°C)

Соединение	Метод ^a	pK _a		ΔpK _a	Ссылка
		N ¹ CH ₃	N ³ CH ₃		
Урацил	СТ	9.72	9.85	0.13	[9]
Тимин (5-метилурацил)	СТ	10.09	10.52	0.43	[14]
5-Нитроурацил	СТ	7.34	5.65	1.69	[15]
5-Бромурацил	СТ	8.30	8.30	0	[16]
6-Метилурацил	КТ	10.06	10.13	0.07	[17]
6-Аминоурацил	СТ	11.00	8.63	2.37	[18]
5-Метокси-6-метилурацил	ПТ	9.38	9.62	0.24	[19]
5-Нитро-6-метилурацил	СТ	7.40	6.78	0.62	[15]
5,6-Диаминоурацил	ПТ	9.50	8.75	0.75	[20]

^a Методы определения: СТ – спектрофотометрическое титрование; КТ – кондуктометрическое титрование; ПТ – потенциометрическое титрование.

Таблица 2. Химические сдвиги 6-метилурацил-5-карбонитрила **1** в нейтральном и щелочном водном растворе в сравнении с химическими сдвигами соли **2** из первой фракции

№ атома	Химический сдвиг, м. д.		
	1	1-NaOH	2
C ²	149.81	157.86	156.76
C ⁴	161.83	166.78	164.26
C ⁵	86.48	84.20	80.87
C ⁶	163.83	173.04	171.24
C ⁷	114.90	117.28	118.88
C ⁸	18.45	20.87	22.43
N ¹	148.55	197.20	215.06

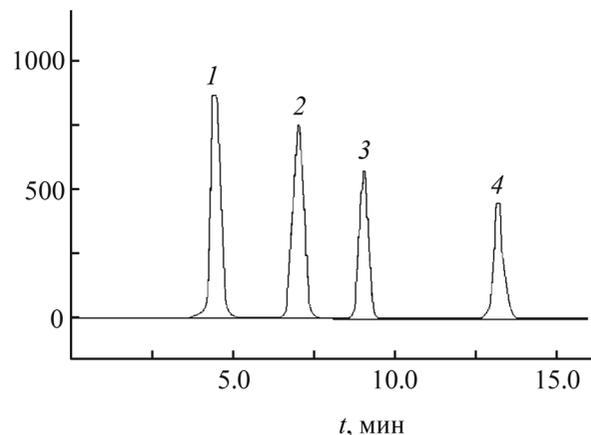


Рис. 2. Хроматограмма реакционной смеси после метилирования 6-метилурацил-5-карбонитрила **1** диметилсульфатом; пик **2** – исходное соединение **1**, **1** – его натриевая соль **2**, **3**, **4** – метилпроизводные **3**, **4**.

ся анион **A**, следовательно, введение различных функциональных групп в положения 5 и 6 пиримидинового кольца может существенно влиять на последовательность диссоциации производных урацила. Механизм диссоциации до конца не исследован, в связи с чем актуально изучение кислотно-основных свойств производных урацила.

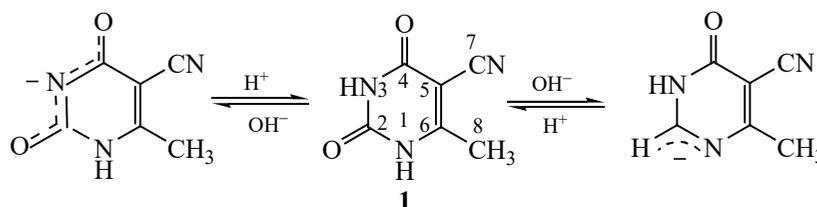
Для исследования кислотно-основных свойств 6-метилурацил-5-карбонитрила **1** были записаны спектры поглощения его водных растворов при различных значениях pH (рис. 1). При возрастании pH наблюдается увеличение интенсивности полосы поглощения при 271 нм с bathochromным смещением на 16 нм. Это обусловлено, вероятно, образованием анионных форм соединения **1** или его таутомерной перегруппировкой в водных растворах с pH > 7.

С целью изучения структурных изменений соединения **1** в щелочных водных растворах были

записаны спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N исходного соединения и образца **1-NaOH** в водном растворе. При добавлении к водному раствору соединения **1** гидроксида натрия в мольном соотношении 1:1 происходит существенное смещение в слабое поле сигналов атомов C², C⁴ и C⁶, а также N¹ (табл. 2). Такие изменения в спектрах ЯМР свидетельствуют, видимо, об образовании анионных форм с отрывом протонов от атомов N¹ и N³ пиримидинового кольца (схема 2).

Для изучения механизма депротонирования соединения **1** в водных растворах были синтезированы его N¹- и N³-метилпроизводные. Ход реакции контролировали методом ВЭЖХ. На рис. 2 приведена хроматограмма продуктов реакции метилирования. Как видно из рис. 2, образуются три новых соединения, при этом в реакционной смеси присутствует неизрасходованное исходное соединение.

Схема 2.



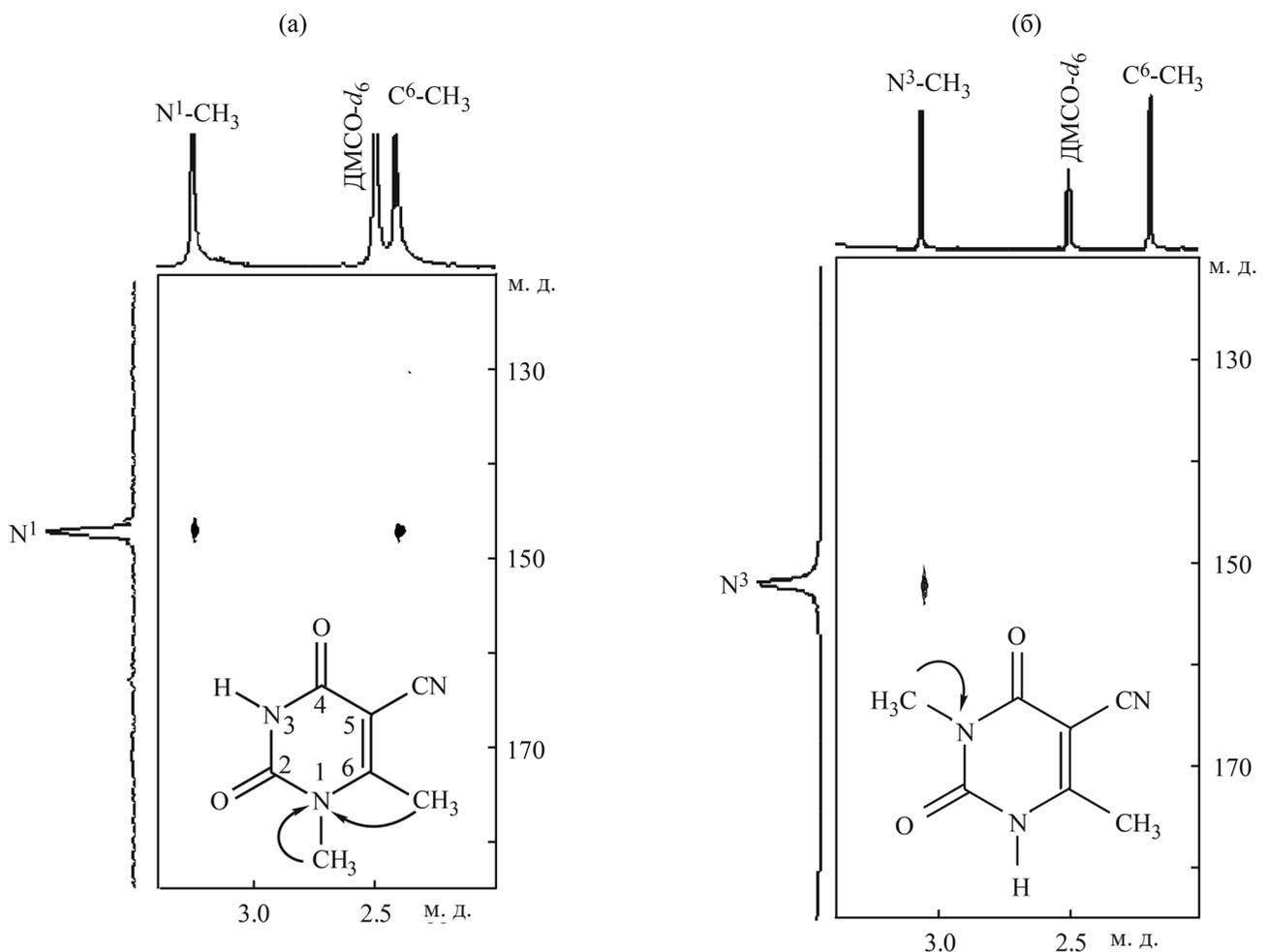


Рис. 3. Корреляционные спектры ЯМР $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ НМВС соединений из 3-й (а) и 4-й (б) фракций.

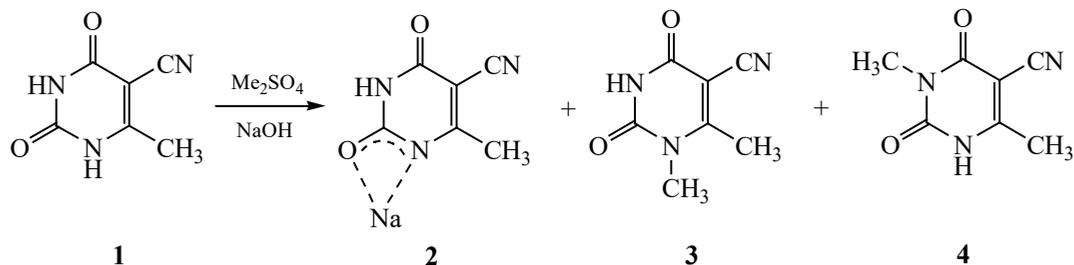
Синтезированные вещества фракционировали методом полупрепаративной ВЭЖХ. Номера фракций соответствуют пикам на хроматограмме (рис. 2). При идентификации соединений методом ЯМР спектроскопии установлено, что химические сдвиги атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C соединения из 1-й фракции близки по значениям с химическими сдвигами смеси соединения **1** с NaOH в соотношении 1:1 (табл. 2). По сравнению с нейтральной формой соединения **1** (фракция 2) в обоих спектрах наибольшие изменения происходят у сигналов атомов C², C⁶ и N¹, сигнал атома C⁴ изменяется в меньшей степени. Эти результаты свидетельствуют об образовании натриевой соли 6-метилурацил-5-карбонитрила **2** (фракция 1) с преимущественным отрывом протона от атома N¹

и в незначительной степени – с отрывом протона от атома N³ (табл. 2).

Данные спектров $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ НМВС 3-й фракции, в которых сигнал протонов метильной группы при 3.25 м. д. коррелирует с сигналами углеродных атомов C² (152.53 м. д.) и C⁶ (167.63 м. д.), свидетельствуют об образовании 1,6-диметурацил-5-карбонитрила **3**. Это подтверждается корреляциями в спектре $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ НМВС сигналов протонов обеих метильных групп (2.45 и 3.25 м. д.) с сигналом атома N¹ (147.06 м. д.) (рис. 3а).

Анализ 4-й фракции методом спектроскопии ЯМР показал в спектрах $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ НМВС взаимодействие между протонами метильной группы (3.05 м. д.) при атоме N³ и атомами углерода C² (154.05) и C⁴ (162.28 м. д.), а также протонов

Схема 3.



метильной группы при атоме C^6 (2.26 м. д.) с нитрильной группой (117.42 м. д.) и атомом C^5 (82.74 м. д.). В спектре ЯМР $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ НМВС наблюдается корреляция между протонами метильной группы (3.05 м. д.) и атомом N^3 (151.92 м. д.) (рис. 3б). Следовательно, в 4-й фракции находится 3,6-диметилурацил-5-карбонитрил **4**.

Образования соединения с метильными группами при атомах N^1 и N^3 не наблюдалось. Реакция алкилирования соединения **1** диметилсульфатом в щелочном водном растворе приведена на схеме 3.

Для изучения последовательности диссоциации соединения **1** необходимо определить pK_a его N-метилпроизводных. На рис. 4 представлены наиболее характерные для выделенных продуктов алкилирования УФ спектры в кислой, нейтральной и щелочной средах (растворитель – вода).

Максимум полосы поглощения в спектрах соединений **1** и **4** находится при 271 нм, при увеличении значений pH происходит смещение максимума на 16 и 17 нм соответственно (рис. 4а, в). В спектре водного раствора соединения **3** (рис. 4б), λ_{max} 279 нм, с увеличением pH интенсивность полосы поглощения уменьшается. Так как отрыв протона в соединении **4** возможен только от атома

N^1 , сходство УФ спектров соединений **1** и **4** при увеличении pH их водных растворов подтверждает образование анионной формы соединения **1** с отрывом протона от атома азота N^1 .

Методом спектрофотометрического титрования определены pK_a соединения **1** и его моно-N-метилзамещенных (табл. 3) в водных растворах. Поскольку константы диссоциации соединения **1** определены впервые, сравнить их с литературными данными не представляется возможным, однако у близкого соединения – 2'-дезоксигуанидин-5-карбонитрила – pK_a 6.47 [21], что немного меньше полученного нами значения pK_a для соединения **1**.

Исходя из полученных значений pK_a (табл. 3) можно предположить порядок диссоциации соединения **1**: отрыв протона по первой ступени происходит от атома N^1 , по второй – от атома N^3 , pK_a 7.23 и 7.87 соответственно.

Полученные константы диссоциации соединения **1** и его метилпроизводных можно использовать при определении соотношения анионных форм соединения **1** по системе уравнений (1) [22].

$$\begin{cases} \text{pK}_a(\mathbf{3})x_1 + \text{pK}_a(\mathbf{4})x_2 = \text{pK}_a(\mathbf{1}) \\ x_1 + x_2 = 1 \end{cases} \quad (1)$$

Здесь $\text{pK}_a(\mathbf{3})$, $\text{pK}_a(\mathbf{4})$ – константы диссоциации соединений **3** и **4** – метилированных форм соединения **1**; $\text{pK}_a(\mathbf{1})$ – константа диссоциации 6-метилурацил-5-карбонитрила; x_1 и x_2 – мольные доли анионных форм, образующиеся при диссоциации метилпроизводных. Рассчитанные доли анионных форм, образующиеся при отрыве протона от атомов N^1 и N^3 , составляют 0.64 и 0.36 соответственно.

Таблица 3. Значения pK_a соединений **1**, **3**, **4**, найденные спектрофотометрическим методом в воде при 25°C

Соединение	pK_a	$\lambda_{\text{max}}^{\text{HA}} \rightarrow \lambda_{\text{max}}^{\text{A}^-}$
1	7.00±0.02	271 → 287
3	7.87±0.04	279 → 279
4	7.23±0.06	271 → 288

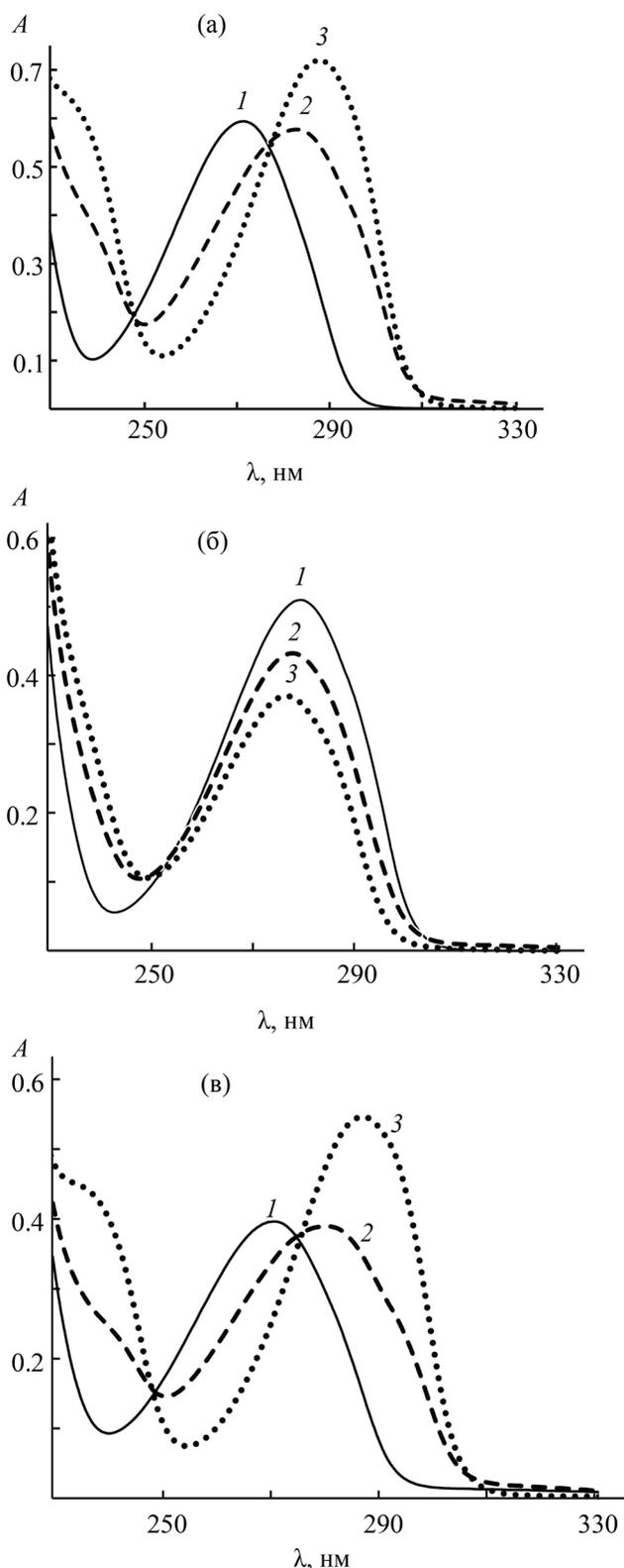


Рис. 4. УФ спектры водных растворов соединений: (а) 1, 1 – рН 3.1, 2 – рН 7.0, 3 – рН 11.1; (б) 3, 1 – рН 3.0, 2 – рН 7.9, 3 – рН 11.0; (в) 4, 1 – рН 3.1, 2 – рН 7.1, 3 – рН 11.2.

Таким образом, при исследовании кислотно-основного равновесия 6-метилурацил-5-карбонитрила в водно-щелочных растворах методами УФ и ЯМР спектроскопии с использованием синтезированных N-метилзамещенных производных было установлено, что по первой ступени происходит отрыв протона от атома азота N¹, по второй ступени – от атома азота N³. При этом соотношение анионных форм составляет 2:1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реактивы: NaOH (Ч, 1310-58-3, Реахим), фиксаальный 0.1 М. раствор HCl, KH₂PO₄ квалификации ХЧ (7778-77-0, ОАО «Реатэкс») и Na₂B₄O₇ (ХЧ, 12045-88-4, ОАО «Реатэкс»). 6-Метилурацил-5-карбонитрил 1 синтезирован по методике [23, 24] с чистотой более 95% (ВЭЖХ).

Алкилирование соединения 1 диметилсульфатом проводили в водно-щелочных растворах по методике [25]. За ходом реакции следили методом ВЭЖХ. После прекращения реакции продукты алкилирования фракционировали методом препаративной ВЭЖХ на хроматографе Стайер (Аквилон, Россия) с использованием колонки Pursuit C18 250×10.0 мм, 10 мкм. Элюент – CH₃CN–H₂O, 10:90 (об.), скорость потока – 3 мл/мин. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на импульсном спектрометре Bruker Avance III, рабочие частоты: 500.13 (¹H), 125.47 (¹³C) и 50.67 МГц (¹⁵N) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре (298 К) образца в ДМСО-*d*₆. Химические сдвиги приведены относительно сигналов растворителя. Химические сдвиги ЯМР ¹⁵N приведены относительно сигнала внешнего стандарта – жидкого аммиака. Спектры поглощения в водных растворах при различных рН записаны на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 в диапазоне 230–330 нм, кварцевые кюветы с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Значения рK_a определяли спектрофотометрическим методом [26] по формуле (2).

$$pK_a = pH + \lg \frac{A^{A^-} - A}{A - A^{HA}} \quad (2)$$

Здесь A – оптическая плотность смеси нейтральной молекулы и аниона; A^{A^-} – оптическая плотность анионной формы молекулы; A^{HA} – оптическая плотность нейтральной формы молекулы.

Для определения констант диссоциации использовали буферные растворы, приготовленные смешиванием 0.1 М. раствора KH_2PO_4 и 0.05 М. раствора $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$. Значения pH регистрировали на pH-метре pH-150МИ с использованием комбинированного стеклянного электрода ЭСК-10307. Настройку электрода проводили методом двухточечной калибровки с использованием фиксальных стандартных буферных растворов, pH 6.86 и 9.18 (ЗАО НПФ «Уралхиминвест»), растворитель – бидистиллят.

Натриевая соль 6-метилурацил-5-карбонитрила (2). Выход 0.011 г (11%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.26 с (3H, C^6CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 22.43 (C^6CH_3), 80.87 (C^5), 118.88 (C^7), 156.76 (C^2), 164.26 (C^4) 171.24 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6): δ_{N} 215.06 м. д. (N^1).

1,6-Диметилурацил-5-карбонитрил (3). Выход 0.005 г (5%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.45 с (3H, C^6CH_3), 3.25 с (3H, N^1CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.10 (C^6CH_3), 33.52 (N^1CH_3), 89.60 (C^5), 117.05 (C^7), 153.53 (C^2), 164.69 (C^4) 167.63 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6): δ_{N} 147.06 м. д. (N^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 163.9 (100) [M] $^-$.

3,6-Диметилурацил-5-карбонитрил (4). Выход 0.010 г (10%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.26 с (3H, C^6CH_3), 3.05 с (3H, N^3CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 20.81 (C^6CH_3), 26.82 (N^3CH_3), 82.74 (C^5), 117.42 (C^7), 154.05 (C^2), 162.28 (C^4) 166.28 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6): δ_{N} 151.92 м. д. (N^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 163.9 (100) [M] $^-$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахияров Айдар Айратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5852-8447>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

Черникова Инна Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1773-855X>

Иванов Сергей Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1918-7210>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования (№ АААА-А20-120012090029-0 и АААА-А20-120012090026-9) с использованием оборудования Центров коллективного пользования «Химия» и «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (Очерки экспериментальной фармакологии). Уфа: ДАР, 2001. 218 с.
2. Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. // Докл. АН. 2013. Т. 448. № 4. С. 484. doi 10.7868/S0869565213040294; Gimadieva A.R., Mustafin A.G., Chernyschenko Y.N., Fattakhov A.K., Abdrakhmanov I.B., Myshkin V.A., Tolstikov G.A. // Doklady Biol. Sci. 2013. Vol. 448. N 1. P. 7. doi 10.1134/S0012496613010110
3. Кабальнова Н.Н., Грабовский С.А., Нугуманов Т.Р., Иванов С.П., Муринов Ю.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2008. № 11. С. 2223; Kabalnova N.N., Grabovskiy S.A., Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Murinov Y.I. // Russ. Chem. Bull. 2008. Vol. 57. N 11. P. 2265. doi 10.1007/s11172-008-0318-y
4. Якупова Л.Р., Насибуллина Р.А., Гимадиева А.Р., Сафиуллин Р.Л. // Кинетика и катализ. 2019. Т. 60. № 6. С. 763; Yakupova L.R., Nasibullina R.A., Gimadieva A.R., Safullin R.L. // Kinet. Catal. 2019. Vol. 60. N 6. P. 783. doi 10.1134/S0453881119060169
5. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Абрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов, Уфа: Гилем, 2013. 176 с.
6. Suydam I.T., Boxer S.G. // Biochem. 2003. N 42. P. 12050. doi 10.1021/bi0352926
7. Watson M.D., Gai X.S., Gillies A.T., Brewer S.H., Fenlon E.E. // J. Phys. Chem. (B). 2008. Vol. 112. N 42. P. 13188. doi 10.1021/jp8067238

8. Schmitz A.J., Hogle D.G., Gai, X.S., Fenlon E.E., Brewer S.H., Tucker M.J. J. // *Phys. Chem.* (B). 2016. Vol. 120. N 35. P. 9387. doi 10.1021/acs.jpcc.6b07212
9. Jonas J., Gut J. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1962. Vol. 27. N 3. P. 716. doi 10.1135/cccc19620716
10. Ilyina M.G., Khamitov E.M., Ivanov S.P., Mustafin A.G., Khursan S.L. // *J. Phys. Chem. (A)*. 2018. Vol. 122. N 1. P. 341. doi 10.1021/acs.jpca.7b09330
11. Pfeiderer W., Deiss H. // *Isr. J. Chem.* 1968. N 6. P. 603. doi 10.1002/ijch.196800078
12. Ilyina M.G., Khamitov E.M., Mustafin A.G., Khursan S.L. // *J. Mol. Graph. Model.* 2018. Vol. 79. P. 65. doi 10.1016/j.jmgm.2017.11.007
13. Abdrakhimova G.S., Ovchinnikov M.Yu., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Khursan S.L., Ivanov S.P. // *J. Mol. Struct.* 2018. Vol. 1158. P. 51. doi 10.1016/j.molstruc.2018.01.013
14. Wittenburg E. // *Chem. Ber.* 1966. Bd 99. S. 2391. doi 10.1002/cber.19660990737
15. Blank H.U., Fox J.J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1970. Vol. 7. N 3. P. 735. doi 10.1002/jhet.5570070351
16. Berens K., Shugar D. // *Acta biochim. Pol.* 1963. Vol. 10. N 1. P. 25.
17. Wood J.K. // *J. Chem. Soc. Trans.* 1906. Vol. 89. P. 1831.
18. Станкевич Э.И., Попелис Ю.Ю., Гринштейн Э.Э., Озола А.Я., Дубур Г.Я. // *ХГС*. 1970. Т. 6 № 1. С. 122; Stankevich E.I., Popelis Yu.Yu., Grinshtein E.E., Ozola A.Ya., Dubur G.Y. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1970. Vol. 6. N 1. P. 116. doi 10.1007/BF00475441
19. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И., Иванов С.П. // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 895; Petrova S.F., Nugumanov T.R., Spirikhin L.V., Murinov Y.I., Ivanov S.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 6. P. 1076. doi 10.1134/S107036321806004X
20. Pfeiderer W. // *Lieb. Ann. Chem.* 1971. Bd 747. S. 111. doi 10.1002/jlac.19717470113
21. Ishikawa R., Kojima C., Ono A., Kainosho M. // *Magn. Res. Chem.* 2001. Vol. 39. P. 159. doi 10.1002/mrc.941
22. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р., Иванов С.П. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. Вып. 5. С. 690. doi 10.31857/S0044460X20050054; Petrova S.F., Nugumanov T.R., Khazimullina Y.Z., Gimadiyeva A.R., Ivanov S.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 5. P. 794. doi 10.1134/S1070363220050059
23. Wiley R.H., Yamamoto Yu. // *J. Org. Chem.* 1960. Vol. 25. N 11. P. 1906. doi 10.1021/jo01081a020
24. Черникова И.Б., Сагадатова И.З., Юнусов М.С., Талипов Р.Ф. // *ЖОрХ*. 2019. Т. 55. Вып. 3. С. 380; Chernikova I.B., Sagadatova I.Z., Yunusov M.S., Talipov R.F. // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55 N 3. P. 325. doi 10.1134/S1070428019030084
25. Кривоногов В.П., Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н., Исмагилова А.Ф., Волкова С.С., Сахаутдинова Г.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б., Хисамутдинов Р.А., Кривоногова И.И. // *Хим.-фарм. ж.* 1993. Т. 27. № 2. С. 38; Krivonogov V.P., Tolstikov G.A., Murinov Yu.I., Zarudii F.S., Lazareva D.N., Ismagilova A.F., Volkova S.S., Sakhautdinova G.M., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B., Krivonogova I.I. // *Pharm. Chem. J.* 1993. Vol. 27. N 2. P. 112. doi 10.1007/BF00781072
26. Albert A., Serjeant E.P. *Ionization constants of acids and bases*. London: Wiley, 1962. P. 179.

Acid-Basic Properties of 6-Methyluracil-5-carbonitrile and Its *N*-Methyl Derivatives

A. A. Akhiyarov, A. N. Lobov, I. B. Chernikova, and S. P. Ivanov*

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia
*e-mail: ivanov_sp@anrb.ru

Received October 18, 2021; revised November 17, 2021; accepted November 18, 2021

The constants of acid-base equilibrium of 6-methyluracil-5-carbonitrile in water were determined spectrophotometrically. For the first time, 1,6-dimethyluracil-5-carbonitrile and 3,6-dimethyluracil-5-carbonitrile were obtained, their structures were proved by ^1H , ^{13}C and ^{15}N NMR spectroscopy. Based on the $\text{p}K_{\text{a}}$ values obtained for all three compounds, the sequence of dissociation in the 6-methyluracil-5-carbonitrile molecule in alkaline aqueous solutions was determined.

Keywords: uracil derivatives, acid-base equilibrium, 6-methyluracil-5-carbonitrile, alkylation

РЕАКЦИЯ АМИНОАЦЕТАЛЕЙ С С-НУКЛЕОФИЛАМИ – НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ДИ(ГЕТ)АРИЛМЕТАНА С ФРАГМЕНТОМ ТАУРИНА

© 2022 г. А. В. Смолочкин^{а,*}, Л. Ж. Яхшиликowa^б, Д. Д. Бекренёв^б,
А. С. Газизов^а, А. Р. Бурилов^а, М. А. Пудовик^а

^а Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

^б Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 420015 Россия

*e-mail: smolochkin@iopc.ru

Поступило в Редакцию 11 ноября 2021 г.

После доработки 14 декабря 2021 г.

Принято к печати 16 декабря 2021 г.

На основе кислотно-катализируемой реакции функционализированных аминокеталей с С-нуклеофилами синтезирован ряд новых производных диарилметана с фрагментом таурина, структура которых установлена методами спектроскопии ЯМР.

Ключевые слова: таурин, диарилметаны, С-нуклеофилы

DOI: 10.31857/S0044460X22020044

Среди большого числа синтетических и природных органических соединений привлекают внимание производные диарилметана, что связано с их высокой биологической активностью и использованием целого ряда из них в качестве лекарственных препаратов, таких как фендилин – антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое, коронародилатирующее средство [1], антигистаминный препарат дифенгидрамин (димедрол) [2] и метадон, применяемый как анальгетик, а также при лечении наркотической зависимости [3, 4]. Производные диарилметана могут быть потенциальными средствами для лечения COVID-19 [5]. Диарилметаны с двумя фенольными фрагментами обладают противовоспалительной [6], противовирусной [7, 8], антипролиферативной [9], анти-ВИЧ [10], противораковой [11], антимикробной [12] активностью.

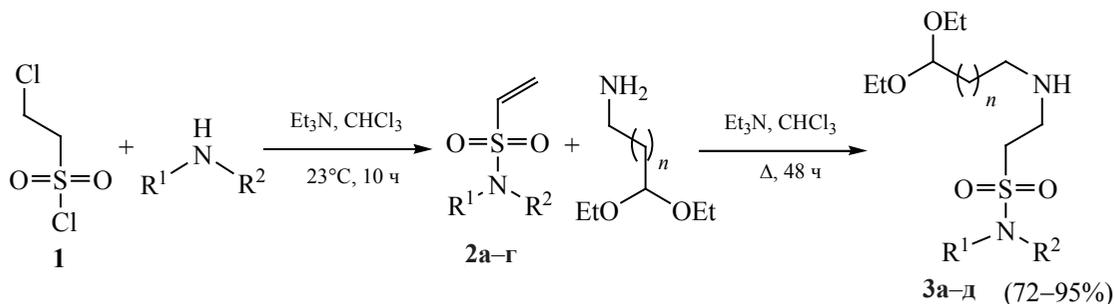
Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) в качестве фармакофорной группы входит в состав таурохолевой кислоты, которая участвует в эмульгировании жиров [13–15], и препарата нетобимин,

используемого при лечении гельминтозов у животных [16, 17].

Объединение в одной молекуле двух биологически активных фрагментов – перспективный путь синтеза соединений, обладающих новыми фармакологическими свойствами по сравнению с исходными структурами. Синтез гибридных структур, включающих в себя тауриновый и диарилметановый фрагмент, представляется актуальным.

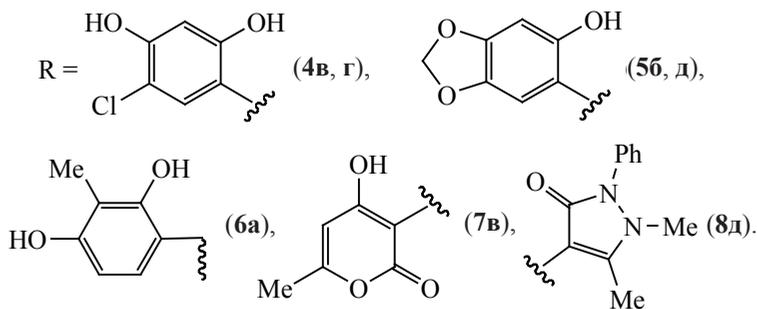
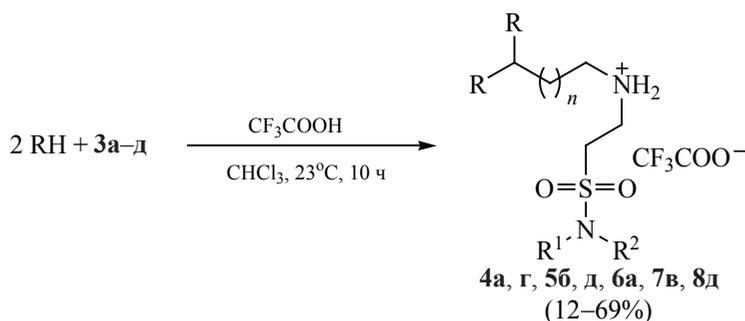
Ранее был разработан оригинальный метод получения производных диарилметана на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с резорцином и его производными [18]. Расширение границ этого метода позволяет получать неизвестные ранее производные диарилметана с фрагментом таурина. Синтез исходных ацеталей **3a–d** проводили в несколько стадий по ранее разработанным методикам [19]. Взаимодействие 2-хлорэтансульфонилхлорида **1** с аминами в дихлорметане в присутствии триэтиламина приводит к винилсульфохлаоридам **2a–г**.

Схема 1.



$n = 1$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ (**a**); $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_4-$ (**б**), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ (**в**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (**г**); $n = 2$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (**д**).

Схема 2.



Последующее присоединение 3,3-диэтоксипропан-1-амина либо 4,4-диэтоксипропан-1-амина к кратной связи (реакция аза-Михаэля) привело к образованию ацеталей **3а-д** (схема 1).

В качестве С-нуклеофилов нами были выбраны фенолы [4-хлоррезорцин, сезамол (1,3-бензодиоксол-5-ол), 2-метилрезорцин] и гетероциклы (антипирин, 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он), которые достаточно легко вступают в реакции электрофильного замещения и обладают биоло-

гической активностью. Взаимодействие ацеталей **3в, г** с 4-хлоррезорцином в хлороформе в присутствии избытка трифторуксусной кислоты при комнатной температуре привело к образованию производных диарилметана **4в, г** (схема 2). Аналогичным образом были получены соединения **5б, д** и **6а** при взаимодействии ацеталей **3** с сезамолом и 2-метилрезорцином соответственно. Соединение **6а** выделено с выходом всего 12%, что, вероятно, связано с образованием большого количества

олигомеров и полимеров. С использованием в качестве нуклеофилов 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она и антипирина получены новые представители дигетарилметанов **7в**, **8д**.

Таким образом, с использованием реакций функционализированных аминокеталей с С-нуклеофилами синтезированы новые производные ди(гет)арилметана, модифицированные фрагментом таурина. Предлагаемый путь синтеза этих соединений отличается простотой исполнения и позволяет в широких пределах варьировать заместители как в тауриновом, так и диарилметановом фрагменте.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (400 и 150 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$). ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

Общая методика синтеза аминокеталей 3а–д. К смеси 3.64 г (20 ммоль) 2-хлорэтансульфонилхлорида **1** и 6 мл Et_3N в 100 мл хлористого метилена при охлаждении (5–8°C) добавляли 20 ммоль амина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (3×10 мл). Органическую часть отделяли и концентрировали в вакууме. Полученные винилсульфонамиды **2а–г** без дополнительной очистки вводили в реакцию аза-Михаэля с 20 ммоль аминокетала (3,3-диэтоксипропан-1-амин, 4,4-диэтоксипропан-1-амин) в 30 мл хлороформа. Реакционную смесь кипятили 25 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукты реакции представляли собой коричневые смолообразные вещества.

2-[(3,3-Диэтоксипропил)амино]-*N,N*-диэтилэтан-1-сульфонамид (3а). Выход 5.77 г (93%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.09–1.14 м (12H, CH_3), 1.64–1.73 м (1H, CH_2), 2.55–2.63 м (1H, CH_2), 2.83–2.92 м (2H, CH_2), 3.09–3.23 м (8H, CH_2), 3.37–3.48 м (2H, CH_2), 3.50–3.69 м (2H,

CH_2), 4.55 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.90, 15.71, 33.65, 41.84, 43.60, 44.81, 50.82, 61.13, 101.24. Найдено, %: С 50.46; Н 9.90; N 8.88; S 10.37. $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 50.29; Н 9.74; N 9.02; S 10.33.

3,3-Диэтокси-*N*-[2-(пирролидин-1-илсульфонил)этил]пропан-1-амин (3б). Выход 5.36 г (87%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.18 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.72–1.82 м (2H, CH_2), 1.88–1.97 м (4H, CH_2), 2.61–2.74 м (2H, CH_2), 2.93–3.07 м (2H, CH_2), 3.08–3.19 м (2H, CH_2), 3.23–3.38 м (4H, CH_2), 3.40–3.54 м (2H, CH_2), 3.57–3.70 м (2H, CH_2), 4.56 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.28, 25.78, 33.82, 43.75, 45.26, 47.63, 49.17, 61.37, 101.73. Найдено, %: С, 50.41; Н, 8.91; N, 9.24; S, 10.24. $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 50.62; Н 9.15; N 9.08; S 10.40.

3,3-Диэтокси-*N*-[2-(морфолин-4-илсульфонил)этил]пропан-1-амин (3в). Выход 6.16 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.16 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.70–1.72 м (2H, CH_2), 2.61–2.73 м (2H, CH_2), 2.99–3.15 м (4H, CH_2), 3.18–3.27 м (4H, CH_2), 3.41–3.53 м (2H, CH_2), 3.55–3.65 м (2H, CH_2), 3.68–3.75 м (4H, CH_2), 4.55 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ = 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.24, 33.63, 43.32, 45.13, 45.62, 48.59, 61.32, 66.41, 101.62. Найдено, %: С 48.24; Н 8.81; N 8.69; S 10.04. $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 48.13; Н 8.70; N 8.63; S 9.88.

2-[(3,3-Диэтоксипропил)амино]-*N*-гексилэтансульфонамид (3г). Выход 4.87 г (72%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.84 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.16 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.22–1.33 м (6H, CH_2), 1.46–1.56 м (2H, CH_2), 1.71–1.81 м (2H, CH_2), 2.60–2.73 м (2H, CH_2), 2.99–3.08 м (4H, CH_2), 3.09–3.16 м (2H, CH_2), 3.41–3.51 м (2H, CH_2), 3.56–3.65 м (2H, CH_2), 4.53 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.41, 14.81, 22.05, 25.92, 29.86, 30.97, 33.38, 42.55, 43.66, 44.69, 50.85, 60.53, 101.15. Найдено, %: С 53.34; Н 10.01; N 8.15; S 9.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 53.22; Н 10.12; N 8.28; S 9.47.

2-[(4,4-Диэтоксипропил)амино]-*N*-гексилэтансульфонамид (3д). Выход 5.28 г (75%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.80 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.10 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.16–1.31 м (6H, CH_2), 1.42–1.60 м (6H, CH_2), 2.50–2.58 м (2H,

CH₂), 2.93–3.05 м (4H, CH₂), 3.05–3.11 м (2H, CH₂), 3.36–3.47 м (2H, CH₂), 3.50–3.61 м (2H, CH₂), 4.39 т (1H, CH, ³J_{HH} 5.4 Гц). Найдено, %: С 54.76; Н 10.51; N 8.08; S 9.22. C₁₆H₃₆N₂O₄S. Вычислено, %: С 54.51; Н 10.29; N 7.95; S 9.10.

Общая методика синтеза Соединения 4в, 4г, 5б, 5д, 6а, 7в, 8д. К смеси 1.6 ммоль ацетала 3а–д в 10 мл хлороформа добавляли 3.2 ммоль фенола и 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 72 ч при комнатной температуре, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали 10 мл диэтилового эфира. Полученный белый порошок сушили при пониженном давлении.

3,3-Бис(2,4-дигидрокси-5-хлорфенил)-N-[2-(морфолин-4-илсульфонил)этил]пропан-1-аминий трифторацетат (4в). Выход 0.70 г (69%), т. пл. 187–188°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1504, 1680, 3056, 3130. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.09–2.20 м (2H, CH₂), 2.77–2.83 м (4H, CH₂), 2.84–2.88 м (2H, CH₂), 3.14–3.19 м (2H, CH₂), 3.21–3.26 м (2H, CH₂), 3.36–3.46 м (4H, CH₂), 4.27 т (1H, CH, ³J_{HH} 7.6 Гц), 6.50 с (2H_{Ar}), 6.90 с (2H_{Ar}). Найдено, %: С 43.65; Н 4.48; Cl 11.01; N 4.54; S 4.87. C₂₃H₂₇Cl₂F₃N₂O₉S. Вычислено, %: С 43.47; Н 4.28; Cl 11.16; N 4.41; S 5.05.

3,3-Бис(2,4-гидрокси-5-хлорфенил)-N-[2-(N-гексилсульфамоил)этил]пропан-1-аминий трифторацетат (4г). Выход 0.30 г (29%), т. пл. 70–72°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1503, 1685, 3035, 3275, 3157. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 0.82–0.92 м (3H, CH₃), 1.17–1.35 м (6H, CH₂), 1.38–1.54 м (2H, CH₂), 2.05–2.22 м (2H, CH₂), 2.88–2.99 м (4H, CH₂), 3.14–3.26 м (4H, CH₂), 4.26–4.31 м (1H, CH), 6.48 с (2H_{Ar}), 6.91 с (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ _C, м. д.: 14.33, 22.46, 26.18, 29.94, 30.01, 30.14, 31.26, 34.37, 42.85, 47.54, 48.58, 104.26, 109.68, 117.05 к (¹J_{CF} 295.9 Гц) 122.15, 128.88, 152.12, 154.78, 158.84 к (²J_{CF} 33.3 Гц). Найдено, %: С 48.39; Н 5.60; Cl 10.79; N 4.16; S 5.12. C₂₆H₃₅Cl₂F₃N₂O₇S. Вычислено, %: С 48.23; Н 5.45; Cl 10.95; N 4.33; S 4.95.

3,3-Бис(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-N-[2-(пирролидин-1-илсульфонил)этил]пропан-1-аминий трифторацетат (5б). Выход 0.66 г (68%), т. пл. 106–107°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1504, 1682, 3076, 3136. Спектр ЯМР ¹H

(DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 0.86–0.93 м (4H, CH₂), 2.32–2.38 м (2H, CH₂), 2.65–2.71 м (2H, CH₂), 2.79–2.89 м (2H, CH₂), 3.18–3.24 м (6H, CH₂), 4.44 т (1H, CH, ³J_{HH} 6.6 Гц), 5.85 д (4H, CH₂, ³J_{HH} 6.4 Гц), 6.43 с (2H_{Ar}), 6.66 с (2H_{Ar}). Найдено, %: С 49.77; Н 4.99; N 4.76; S 5.41. C₂₅H₂₉F₃N₂O₁₀S. Вычислено, %: С 49.50; Н 4.82; N 4.62; S 5.29.

N-[2-(N-Гексилсульфамоил)этил]-4,4-бис(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)бутан-1-аминий трифторацетат (5д). Выход 0.64 г (59%), т. пл. 97–99°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1503, 1680, 3076, 3132. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.17 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.8 Гц), 1.17–1.32 м (8H, CH₂), 1.59–1.68 м (2H, CH₂), 2.23–2.41 м (2H, CH₂), 2.82–2.97 м (2H, CH₂), 3.02–3.12 м (2H, CH₂), 3.14–3.22 м (2H, CH₂), 3.98–4.12 м (2H, CH₂), 4.23 т (1H, CH, ³J_{HH} 6.7 Гц), 4.34–4.52 м (2H, CH₂), 5.84 д (4H, CH₂, ³J_{HH} 6.5 Гц), 6.38 с (2H_{Ar}), 6.68 с (2H_{Ar}). Найдено, %: С 51.89; Н 5.56; N 4.40; S 5.12. C₂₈H₃₇F₃N₂O₁₀S. Вычислено, %: С 51.69; Н 5.73; N 4.31; S 4.93.

N-[2-(N,N-Диэтилсульфамоил)этил]-3,3-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пропан-1-аминий трифторацетат (6а). Выход 0.11 г (12%), т. пл. 114–116°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1503, 1682, 3056, 3274, 3148. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.10 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.0 Гц), 1.98 с (3H, CH₃), 1.99–2.02 м (2H, CH₂), 2.05–2.23 м (2H, CH₂), 2.77–2.92 м (2H, CH₂), 3.16–3.30 м (2H, CH₂), 3.36–3.45 м (4H, CH₂), 4.46 т (1H, CH, ³J_{HH} 7.6 Гц), 6.32 д (2H_{Ar}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 6.73 д (2H_{Ar}, ³J_{HH} 8.4 Гц). Найдено, %: С 51.60; Н 5.89; N 4.89; S, 5.67. C₂₅H₃₅F₃N₂O₈S. Вычислено, %: С 51.72; Н 6.08; N 4.82; S 5.52.

3,3-Бис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пирран-3-ил)-N-[2-(морфолин-4-илсульфонил)этил]пропан-1-аминий трифторацетат (7в). Выход 0.46 г (48%), т. пл. 167–169°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1504, 1676, 3059, 3089. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.59–1.73 м (2H, CH₂), 2.10 с (6H, CH₃), 2.23–2.36 м (2H, CH₂), 2.48–2.70 м (2H, CH₂), 2.79–2.87 м (4H, CH₂), 2.94–3.03 м (2H, CH₂), 3.19–3.26 м (4H, CH₂), 4.29 т (1H, CH, ³J_{HH} 8.1 Гц), 5.88 с (2H, CH). Найдено, %: С 46.33; Н 4.98; N 4.79; S 5.18. C₂₃H₂₉F₃N₂O₁₁S. Вычислено, %: С 46.15; Н 4.88; N 4.68; S 5.36.

4,4-Бис(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-N-[2-(N-гексилсульфамойл)этил]бутан-1-аминий трифторацетат (8д). Выход 0.48 г (40%), т. пл. 93–94°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1501, 1685, 3035, 3117. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 1.22–1.39 м (6H, CH_2), 1.46–1.61 м (2H, CH_2), 1.74–1.92 м (2H, CH_2), 2.13–2.26 м (2H, CH_2), 2.45 с (6H, CH_3), 3.00–3.17 м (4H, CH_2), 3.32 с (6H, CH_3), 3.43–3.58 м (4H, CH_2), 3.79 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.35–7.43 м (4H_{Ar}), 7.44–7.60 м (6H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 10.93, 13.96, 22.50, 24.30, 26.19, 28.42, 29.10, 29.15, 29.70, 30.19, 31.32, 34.28, 42.79, 43.14, 47.72, 48.21, 107.32, 115.23 к ($^1J_{\text{CF}}$ 294.7 Гц), 126.78, 129.56, 129.76, 132.23, 149.80, 161.42 к ($^2J_{\text{CF}}$ 35.0 Гц), 161.94. Найдено, %: С 57.63; Н 6.65; N 11.04; S 4.45. $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 57.58; Н 6.58; N 11.19; S 4.27.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Газизов Альмир Сабирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9899-9606>

Бурилов Александр Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2938-7352>

Яхшиликова Лола Журабаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3206-0134>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования Спектрально-аналитического центра Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schäfer N., Belz G.G., Stauch M., Schneider B. // *Deutsch Medizinische Wochenschrift*. 2008. Vol. 105. P. 1253. doi 10.1055/s-2008-1070851
2. Albert K.S., Hallmark M.R., Sakmar E., Weidler D.J., Wagner J.G. J. // *Pharmacokinetic Biopharm.* 1975. Vol. 3. P. 159. doi 10.1007/BF01067905
3. Ferrari A., Coccia C., Bertolini A., Sternieri E. // *Pharmacol. Res.* 2004. Vol. 50. P. 551. doi 10.1016/j.phrs.2004.05.002
4. Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E. J. // *Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2005. Vol. 19. P. 13. doi 10.1080/J354v19n04_05
5. Hu X., Chen C.Z., Xu M., Hu Z., Guo H., Itkin Z., Shinn P., Ivin P., Leek M., Liang T.J., Shen M., Zheng W., Hall M.D. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 12. P. 1267. doi 10.1021/acsmchemlett.1c00263
6. Cardinal S., Paquet-Côté P.-A., Azelmat J., Bouchard C., Grenier D., Voyer N. // *Bioorg. Med. Chem.* 2017. Vol. 25. P. 2043. doi 10.1016/j.bmc.2017.01.050
7. Sumoto K., Mibu N., Yokomizo K., Uyeda M. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 2002. Vol. 50. P. 298. doi 10.1248/cpb.50.298
8. Mibu N., Yokomizo K., Miyata T., Sumoto K.J. // *Heterocycl. Chem.* 2010. Vol. 47. P. 1434. doi 10.1002/jhet.457
9. Pericherla K., Shirazi A.N., Kameshwara Rao V., Tiwari R.K., DaSilva N., McCaffrey K.T., Beni Y.A., González-Sarrías A., Seeram N.P., Parang K., Kumar A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 5329. doi 10.1016/j.bmcl.2013.07.058
10. Chauthe S.K., Bharate S.B., Sabde S., Mitra D., Bhutani K.K., Singh I.P. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 2029. doi 10.1016/j.bmc.2010.01.023
11. Chauthe S.K., Bharate S.B., Periyasamy G., Khanna A., Bhutani K.K., Mishra P.D., Singh I.P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. P. 2251. doi 10.1016/j.bmcl.2012.01.089
12. Bouthenet E., Oh K.-B., Park S., Nagi N.K., Lee H.-S., Matthews S.E. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 7142. doi 10.1016/j.bmcl.2011.09.072
13. Schuller-Levis G.B., Park E. // *FEMS Microbiol. Lett.* 2003. Vol. 226. P. 195. doi 10.1016/S0378-1097(03)00611-6
14. Brosnan J.T., Brosnan M.E. // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136. P. 1636S. doi 10.1093/jn/136.6.1636S
15. Ridlon J.M., Wolf P.G., Gaskins H.R. // *Gut Microbes.* 2016. Vol. 7. P. 201. doi 10.1080/19490976.2016.1150414
16. Martínez-Valladares M., Martín-Ramos E., Esteban-Ballesteros M., Balaña-Fouce R., Rojo-Vázquez F.A. // *Parasite.* 2021. Vol. 28. P. 71. doi 10.1051/parasite/2021068
17. Gokbulut C., McKellar Q.A. // *Vet. Parasitol.* 2018. Vol. 261. P. 27. doi 10.1016/j.vetpar.2018.08.002
18. Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. // *J. Chem.* 2019. P. 1. doi 10.1155/2019/3424319
19. Smolobochkin A.V., Muravyeva E.A., Vagapova L.I., Knyazeva I.R., Voronina J.K., Burilov A.R., Pudovik M.A., Gildebrant A.V., Sazykin I.S., Sazykina M.A., Gazizov A.S. // *Chem. Biodivers.* 2019. Vol. 16. P. e1800490. doi 10.1002/cbdv.201800490

Reactions of Aminoacetals with C-Nucleophiles as a New Method for the Synthesis of Di(het)arylmethane Derivatives with a Taurine Fragment

A. V. Smolobochkin^{a,*}, L. Zh. Yakhshilikova^b, D. D. Bekrenev^b, A. S. Gazizov^a,
A. R. Burirov^a, and M. A. Pudovik^a

^a *A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Kazan, 420088 Russia*

^b *Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia*

**e-mail: smolobochkin@iopc.ru*

Received November 11, 2021; revised December 14, 2021; accepted December 16, 2021

Based on the acid-catalyzed reaction of functionalized aminoacetals with C-nucleophiles, a series of new di-arylmethane derivatives with a taurine fragment were synthesized, the structure of which was established by NMR spectroscopy method.

Keywords: taurine, diarylmethanes, C-nucleophiles

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗОНОВ И 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

© 2022 г. А. Н. Янкин^а, Н. В. Носова^б, В. В. Новикова^б, В. Л. Гейн^{б,*}

^а Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

^б Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 12 ноября 2021 г.

После доработки 12 ноября 2021 г.

Принято к печати 28 ноября 2021 г.

Взаимодействие N¹,N³,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидами кислот и тиосемикарбазидом привело к образованию новых производных гидразонов и 1,2,4-триазол-3-тиона соответственно. Структура полученных соединений установлена с помощью ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Исследована антимикробная активность некоторых полученных соединений.

Ключевые слова: гидразиды кислот, тиосемикарбазид, гидразоны, 1,2,4-триазол-3-тион, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22020056

Синтез и установление практической ценности гидразонов актуальны, так как фрагмент гидразона присутствует в структуре ряда биологически активных соединений [1], обладающих антимикробной [2–5], противовоспалительной [6], анальгетической [7], антипротозойной [8], противотуберкулезной [9], противосудорожной [10] и кардиопротекторной активностью [11]. Комбинация различных функциональных групп в гидразонах приводит к большому количеству соединений с уникальными физическими и химическими свойствами. Некоторые из них могут применяться в лечении заболеваний центральной нервной системы [12], а также в молекулярно-таргетной терапии медикаментозного лечения рака [13, 14]. Структурные аналоги гидразонов показали хорошие результаты при исследовании их в качестве промоторов роста растений вида *Nicotiana tabacum L.* и *Arabidopsis thaliana* [15].

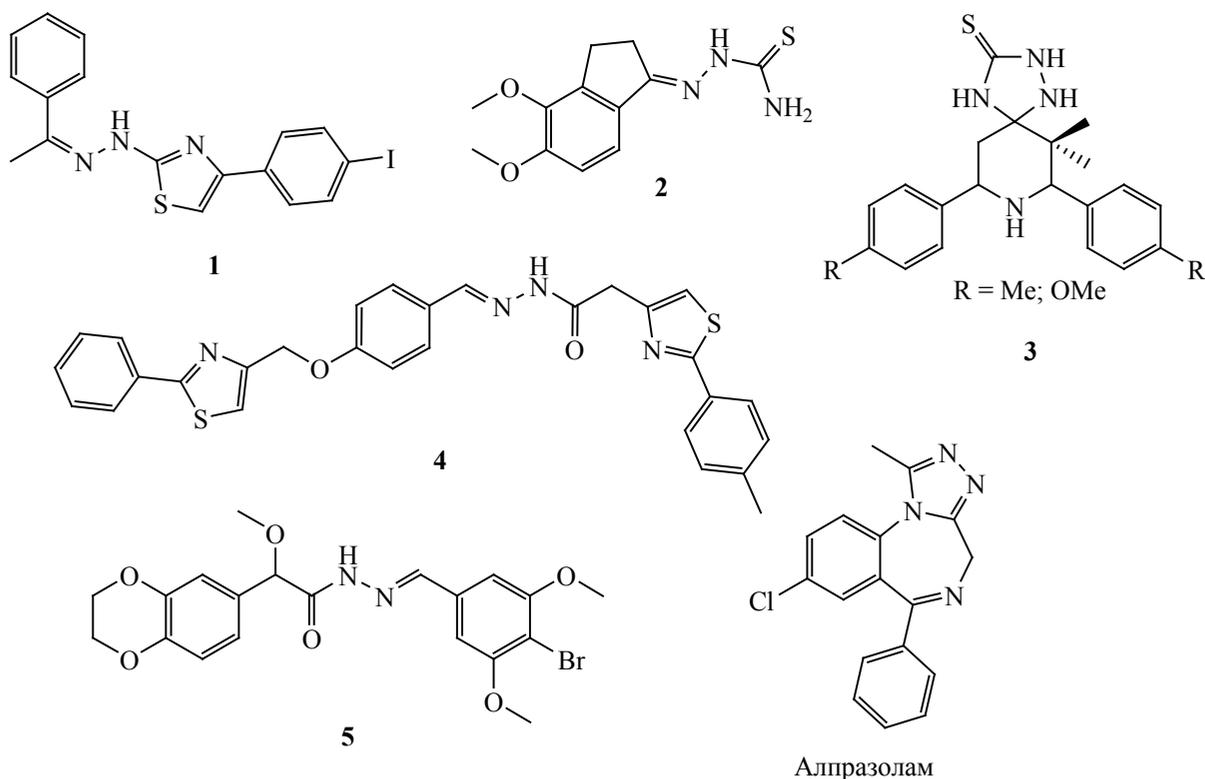
Фрагмент 1,2,4-триазола-3-тиона встречается в структуре многих природных и биологически

активных соединений [16, 17], например, в бициклических анксиолитических лекарственных средствах – эстазоламе, алпразоламе (схема 1), в триптановом препарате агониста 5-НТ1 (риза-триптанин) и в антимикробных препаратах на основе спиропиперидинил-1,2,4-триазолидин-3-тиона [18–22]. Для синтеза обладающих антимикробной активностью гетероциклических соединений с фрагментом 1,2,4-триазола-3-тиона используют реакцию кетонов с тиосемикарбазидом [23–27].

Таким образом, синтез соединений с фрагментами гидразонов и 1,2,4-триазола-3-тиона перспективен при получении биологически активных соединений и для создания на их основе новых лекарственных препаратов.

На схеме 1 приведены примеры биологически активных гидразонов и производного 1,2,4-триазол-3-тиона, обладающие антимикробной (1) [4], антипротозойной (2) [8], антимикробной (3) [21], противовоспалительной активностью (4) [6]. Гидразон 5 ингибирует фермент фосфодиэстеразу

Схема 1.



10А, ответственный за неврологические и психологические расстройства (шизофрения) [14].

Ранее нами были получены новые производные оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов конденсацией амидов ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии основного катализатора пиперидина в этаноле при комнатной температуре [28–31]. Были изучены реакции полученных соединений с N-нуклеофилами [29] и их окисление по Байеру–Виллигеру [33].

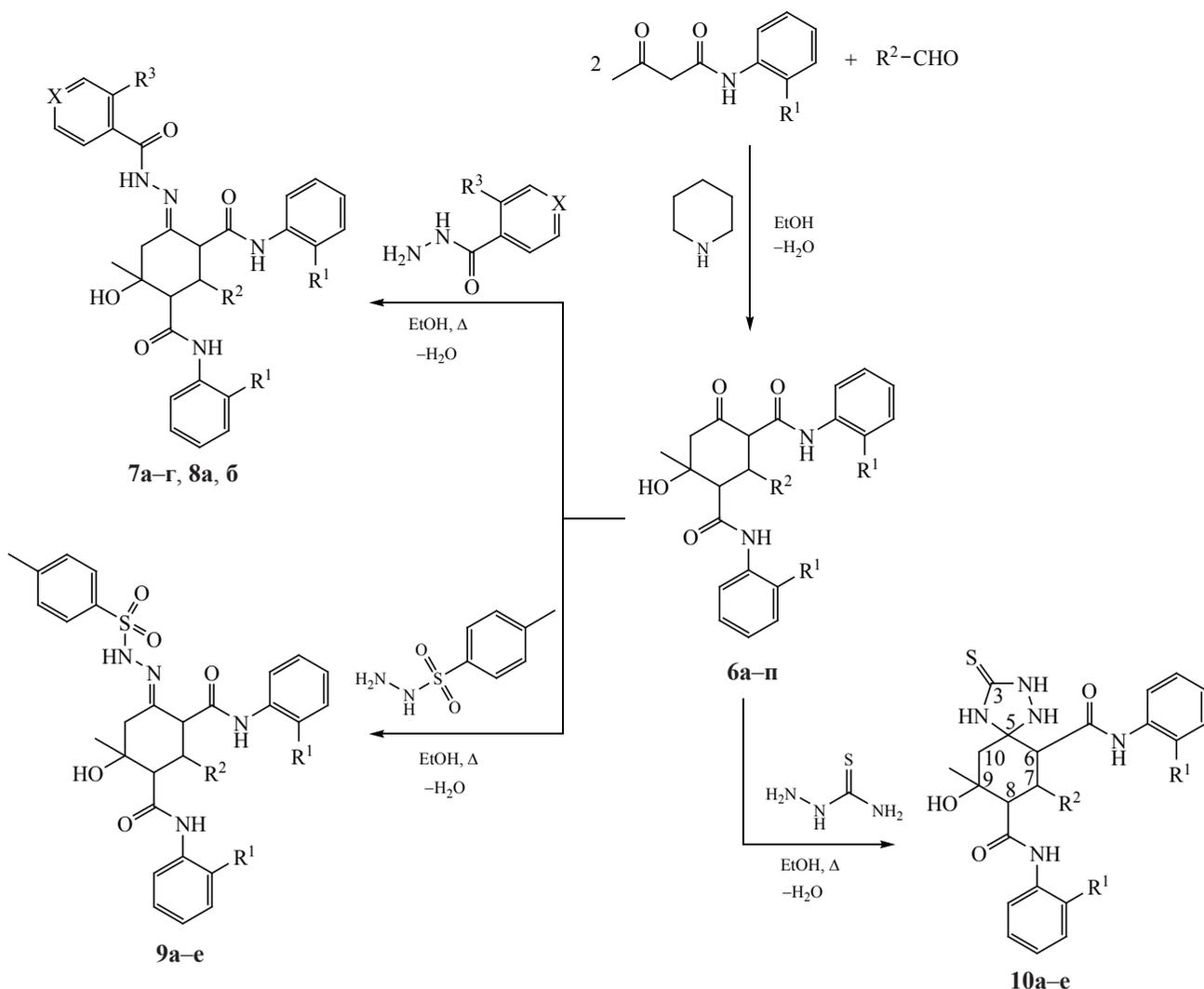
В продолжение изучения свойств производных циклогексанона [28–34] и с целью получения новых соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, мы исследовали взаимодействие N¹,N³,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидами кислот и с тиосемикарбазидом. Были получены новые производные гидразонов и 1,2,4-триазола-3-тиона соответственно. Взаимодействие эквимольных количеств 4-оксоцикло-

гексан-1,3-дикарбоксамидов **6а–м** с гидразидами салициловой, изоникотиновой и *n*-толуолсульфоновой кислот при кипячении в этаноле протекает по карбонильной группе алицикла с образованием соответствующих гидразонов **7а–г**, **8а**, **б**, **9а–е** (схема 2).

Гидразонная форма соединений **7–9** подтверждается присутствием в спектрах ЯМР данных соединений взаимодействия протона при атоме C³ цикла (3.65–4.42 м. д.) с протоном при атоме C² цикла (3.12–4.04 м. д.). Сигнал протона группы NH, не связанной с бензольным циклом, также доказывает предложенную структуру. Величины химических сдвигов синглетов протонов двух групп NH ариламидных заместителей сдвинуты в область более сильного поля по сравнению с химическими сдвигами исходных соединений **6а–п** [28–30].

Образование гидразонной формы в соединениях **7–9** можно объяснить ее стабилизацией за счет ме-

Схема 2.



$R^1 = H, R^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^3 = \text{OH}, X = \text{CH}$ (**6а, 7а**); $R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^3 = \text{OH}, X = \text{CH}$ (**6б, 7б**); $R^1 = \text{Me}, R^2 =$ пиридин-3-ил, $R^3 = \text{OH}, X = \text{CH}$ (**6в, 7в**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4, R^3 = \text{OH}, X = \text{CH}$ (**6г, 7г**); $R^1 = H, R^2 = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, R^3 = H, X = \text{N}$ (**6д, 8а**); $R^1 = \text{MeO}, R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_3, R^3 = H, X = \text{N}$ (**6е, 8б**); $R^1 = H, R^2 = \text{Ph}$ (**6ж, 9а**), $4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**6з, 9б**), $4\text{-Et}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**6и, 9в**); $R^1 = \text{MeO}, R^2 = \text{Ph}$ (**6к, 9г**), $4\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4$ (**6л, 9д**), $4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**6м, 9е**); $R^1 = H, R^2 = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (**6н, 10а**); $R^1 = \text{MeO}, R^2 =$ тиен-2-ил (**6о, 10б**), пиридин-3-ил (**6п, 10в**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**6г, 10г**).

жмолекулярных водородных связей. Гетероциклизация, по-видимому, не протекает из-за низкой нуклеофильности атомов азота в гидразидах кислот.

При взаимодействии производных циклогексана **6г, н-п** с тиосемикарбазидом в эквимольном соотношении в аналогичных условиях получены $N^6, N^8, 7$ -триарил-9-гидрокси-9-метил-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксамиды **10а-г**.

Отсутствие в ИК спектрах соединений **10а-г** валентных колебаний сопряженной группы CO алицикла, связи $\text{C}=\text{C}$ и присутствие полос валентных колебаний фрагмента $\text{N}(\text{C}=\text{S})\text{N}$ при $1336\text{--}1360\text{ см}^{-1}$, $\text{C}=\text{S}$ при $1592\text{--}1600\text{ см}^{-1}$, а также наличие сигналов протонов групп NH при атомах C^1 и C^2 (8.05–8.54 м. д.), C^4 (10.33–10.46 м. д.) и сигнала протона при атоме C^6 (3.54–4.46 м. д.), резонирующего с протоном при атоме C^7 (3.67–4.00 м. д.),

Таблица 1. Антимикробная активность соединений **7б**, **8б**, **9в**, **10а**, **10в**

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 6538-P	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653
7б	1000	1000	1000
8б	1000	1000	1000
9в	>1000	>1000	1000
10а	500	500	1000
10в	500	500	1000
Фурацилин	250	125	–
Диоксидин	62.5–1000	3.9–62.5	–
Флуконазол	–	–	8–31

в спектрах ЯМР ^1H подтверждают предложенную структуру спиросоединений **10а–г** и исключают возможные альтернативные енаминную и иминную структуры. При сравнении спектральных характеристик спиросоединений **10а–г** с исходными циклогесанонами **6г**, **н–п** обнаружено, что величина химического сдвига дублета протона при атоме C^8 цикла в спектрах соединений **10а–г** смещена в область более сильного поля (2.78–3.12 м. д., J 11.4–12.0 Гц) [29, 30].

Соединения **2б**, **3б**, **4в**, **5а**, **в** исследованы на проявление антимикробной активности к штаммам грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922) и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, низших грибов рода *Candida* – *Candida albicans* NCTC 885-653. Были установлены минимальные подавляющие концентрации (МПК), которые варьируются от 500 до 1000 мкг/мл (табл. 1).

Таким образом, взаимодействием замещенных 6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидами кислот и тиосемикарбазидом получены новые производные гидразонов и 1,2,4-триазол-3-тиона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометрах Bruker DRX 500 (500 МГц) и Bruker AVANCE III HD 400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – тетраметил-

силан. Масс-спектры сняты на спектрометре ультра-ВЭЖХ-МС (колонка Waters Acquity UPLC ВЕН С18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил и вода, скорость потока – 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Euro EA3028-НТ для одновременного определения С, Н, N. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

$\text{N}^1, \text{N}^3, 2$ -Триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **6а–п** получали по известным методикам [28–30].

Общая методика синтеза соединений 7–10.

Смесь 0.005 моль $\text{N}, \text{N}', 2$ -триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды и 0.005 моль гидразида салициловой (**7а–г**), изоникотиновой (**8а, и**), *n*-толуолсульфоновой кислоты (**9а–е**) или тиосемикарбазида (**10а–г**) в 25 мл этилового спирта кипятили 2.5 ч, затем охлаждали. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и кристаллизовали из этилового спирта.

2-(4-Бромфенил)-6-гидрокси-4-[2-(2-гидрокси-фенил)гидразинилиден]-6-метил- N^1, N^3 -дифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (7а). Выход 56%, т. пл. 200–201°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.33 с (3H, Me), 2.35 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.01 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.31 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.75 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.88 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 4.94 с (1H, OH), 6.77–7.87 м (18H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 9.55 с (1H, C^1CONH), 9.66 с (1H, C^3CONH), 11.21 уш. с

(2H, 2-НОС₆H₄CONH). Найдено, %: С 63.34; Н 4.87; N 8.81. С₃₃H₃₁BrN₄O₄. Вычислено, %: С 63.16; Н 4.98; N 8.93.

6-Гидрокси-4-[2-(2-гидроксифенил)гидразинилиден]-6-метил-N¹,N³-ди(2-метилфенил)-2-(4-хлорфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (7б). Выход 32%, т. пл. 245–247°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.40 с (3H, CH₃), 1.80 с (6H, (2-MeC₆H₄)₂), 2.05 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.48 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.10 д (1H, C¹H, *J* 12.0 Гц), 3.70 т (1H, C²H *J* 12.0 Гц), 3.90 д (1H, C³H, *J* 12.0 Гц), 5.10 с (1H, OH), 6.88–7.30 м (16H, 4C₆H₄), 7.86 с (1H, C¹CONH), 9.18 с (1H, C³CONH), 11.15 с (1H, C⁴=NNHCO), 11.70 с (1H, 2-НОС₆H₄). Найдено, %: С 67.62; Н 5.50; N 8.75. С₃₆H₃₅ClN₄O₅. Вычислено, %: С 67.65; Н 5.52; N 8.77.

6-Гидрокси-4-[2-(2-гидроксифенил)гидразинилиден]-6-метил-N¹,N³-ди(2-метилфенил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (7в). Выход 51%, т. пл. 234–235°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.41 с (3H, Me), 1.81 с (3H, 2-MeC₆H₄), 1.82 с (3H, 2-MeC₆H₄), 2.36 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.99 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.18 д (1H, C¹H, *J* 12.0), 3.90 д (1H, C³H, *J* 12.0), 3.95 т (1H, C²H, *J* 12.0), 5.11 с (1H, OH), 6.76–8.43 м (16H, 3C₆H₄, Py), 9.06 с (1H, C¹CONH), 9.23 с (1H, C³CONH), 11.12 с (1H, 2-НОС₆H₄CONH), 11.60 уш. с (1H, 2-ОНС₆H₄CONH). Найдено, %: С 70.86; Н 6.00; N 12.24. С₃₄H₃₅N₅O₄. Вычислено, %: С 70.69; Н 6.11; N 12.12.

6-Гидрокси-4-[2-(2-гидроксифенил)гидразинилиден]-6-метил-2-(4-диметиламинофенил)-N¹,N³-ди(2-хлорфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (7г). Выход 53%, т. пл. 203–204°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.37 с (3H, Me), 2.47 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.93 с [6H, 4-(Me)₂NC₆H₄], 3.04 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.69 д (1H, C¹H, *J* 12.0), 3.85 т (1H, C²H, *J* 12.0), 4.09 д (1H, C³H, *J* 12.0), 5.49 с (1H, OH), 6.46–7.87 м (16H, 4C₆H₄), 9.39 с (1H, C¹CONH), 9.41 с (1H, C³CONH), 11.21 уш. с (2H, 2-ОНС₆H₄CONH). Найдено, %: С 63.87; Н 5.41; N 10.43. С₃₅H₃₅Cl₂N₅O₄. Вычислено, %: С 63.64; Н 5.34; N 10.60.

6-Гидрокси-4-(2-изоникотиноилгидразинилиден)-6-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-N¹,N³-дифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (8а). Выход 30%, т. пл. 231–232°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.30 с (3H, Me), 2.48 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.93 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.10 д (1H, C¹H, *J* 12.0), 3.58 с (3H, 2-MeOCC₆H₃), 3.60 с (3H, 2-MeOCC₆H₃), 3.90 т (1H, C²H, *J* 12.0), 4.42 д (1H, C³H, *J* 12.0), 4.88 уш. с (1H, OH), 6.70–7.50 м (17H, 2C₆H₅, C₆H₃, Py), 9.48 с (1H, C¹CONH), 9.67 с (1H, C³CONH), 10.80 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.60; Н 5.66; N 11.23. С₃₅H₃₅N₅O₆. Вычислено, %: С 67.62; Н 5.67; N 11.27.

6-Гидрокси-4-(2-изоникотиноилгидразинилиден)-6-метил-2-(4-метилфенил)-N¹,N³-ди(2-метоксифенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (8б). Выход 30%, т. пл. 231–232°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.31 с (3H, Me), 2.13 с (3H, 4-MeC₆H₄), 2.35 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.84 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.12 (1H, C¹H, *J* 12.0), 3.69 с (3H, 2-MeOCC₆H₄), 3.75 с (3H, 2-MeOCC₆H₄), 4.00 т (1H, C²H, *J* 12.0), 4.31 д (1H, C³H, *J* 12.0), 5.51 уш. с (1H, OH), 6.70–7.11 м (16H, 3C₆H₄, Py), 8.73 с (1H, C¹CONH), 9.12 с (1H, C³CONH), 10.78 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.00; Н 5.85; N 11.00. С₃₆H₃₇N₅O₆. Вычислено, %: С 68.02; Н 5.87; N 11.02.

6-Гидрокси-6-метил-4-(2-тозилгидразинилиден)-N¹,N³-2-трифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (9а). Выход 60%, т. пл. 235–236°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3400 (OH), 3342 (CONHAr), 3200 (NH), 1668 (CONHAr), 1552 (NH, C=N), 1344, 1168 (SO₂), 904 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.30 с (3H, Me), 2.18 с (3H, 4-MeC₆H₄SO₂), 2.49 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.81 д (1H, C⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.18 д (1H, C¹H, *J* 12.0 Гц), 3.86 д (1H, C³H, *J* 12.0 Гц), 3.97 т (1H, C²H, *J* 12.0 Гц), 5.03 с (1H, OH), 6.90–7.44 м (19H, 3C₆H₅, C₆H₄), 9.38 с (1H, C¹CONH), 9.56 с (1H, C³CONH), 10.12 с (1H, C⁴NNHSO₂). Найдено, %: С 66.62; Н 5.68; N 9.08. С₃₄H₃₄N₄O₅S. Вычислено, %: С 66.87; Н 5.61; N 9.17.

6-Гидрокси-6-метил-2-(4-диметиламинофенил)-4-(2-тозилгидразинилиден)-N¹,N³-дифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (9б). Выход 54%, т. пл. 213–214°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3440 (OH), 3344 (CONHAr), 3200 (NH), 1672

(CONHAr), 1552 (NH, C=N), 1344, 1168 (SO_2), 968 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.27 с (3H, Me), 2.18 с (3H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.48 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.72 с (6H, 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$), 2.90 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.11 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.65 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.78 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 4.80 с (1H, OH), 6.37–7.39 м (18H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 9.31 с (1H, C^1CONH), 9.42 с (1H, C^3CONH), 9.50 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: С 66.38; Н 5.94; N 10.60. $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 66.14; Н 6.01; N 10.71.

6-Гидрокси-6-метил-4-(2-тозилгидразинилиден)- N^1, N^3 -дифенил-2-(4-диэтиламинофенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (9в). Выход 64%, т. пл. 207–208°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (OH), 3344 (CONHAr), 3232 (NH), 1668 (CONHAr), 1552 (NH, C=N), 1380, 1168 (SO_2), 912 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.92 т [6H, 4-(CH_3CH_2) $_2\text{NC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц], 1.16 с (3H, Me), 1.92 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.18 с (3H, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.74 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.12 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.13 к [4H, 4-(CH_3CH_2) $_2\text{NC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц], 3.41 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.74 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 4.80 с (1H, OH), 6.39–7.44 м (18H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 9.25 с (1H, C^1CONH), 9.41 с (1H, C^3CONH), 10.02 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: С 67.11; Н 6.27; N 10.41. $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 66.94; Н 6.36; N 10.27.

6-Гидрокси-6-метил- N^1, N^3 -ди(2-метоксифенил)-4-(2-тозилгидразинилиден)-2-фенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (9г). Выход 54%, т. пл. 227–228°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3450 (OH), 3352 (CONHAr), 3240 (NH), 1672 (CONHAr), 1540 (NH, C=N), 1336, 1168 (SO_2), 904 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.28 с (3H, Me), 2.19 с (3H, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.47 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.85 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.10 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.67 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.77 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.86 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 4.04 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 5.32 с (1H, OH), 6.59–8.25 м (17H, $3\text{C}_6\text{H}_4$, C_6H_5), 8.46 с (1H, C^1CONH), 9.12 с (1H, C^3CONH), 9.99 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: С 64.69; Н 5.62; N 8.24. $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 64.46; Н 5.71; N 8.35.

6-Гидрокси-2-(4-изопропилфенил)-6-метил- N^1, N^3 -ди(2-метоксифенил)-4-(2-тозилгидразинилиден)циклогексан-1,3-дикарбоксамид

(9д). Выход 58%, т. пл. 234–235°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3460 (OH), 3360 (CONHAr), 3254 (NH), 1660 (CONHAr), 1555 (NH, C=N), 1330, 1168 (SO_2), 910 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.08 д (6H, 4- $\text{Me}_2\text{CHC}_6\text{H}_4$, J 7.0), 1.26 с (3H, Me), 2.18 с (3H, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.47 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.63 м (1H, 4- $\text{Me}_2\text{CHC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц), 2.73 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.10 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.51 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 3.66 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.75 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 4.21 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 5.24 с (1H, OH), 6.58–8.16 м (16H, $4\text{C}_6\text{H}_4$), 8.48 с (1H, C^1CONH), 9.04 с (1H, C^3CONH), 10.01 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: С 70.49; Н 6.58; N 5.26. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.57; Н 6.66; N 5.14.

6-Гидрокси-6-метил-2-(4-диметиламинофенил)- N^1, N^3 -ди(2-метоксифенил)-4-(2-тозилгидразинилиден)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (9е). Выход 48%, т. пл. 241–242°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (OH), 3380 (CONHAr), 3304 (NH), 1664 (CONHAr), 1552 (NH, C=N), 1312, 1168 (SO_2), 912 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.25 с (3H, Me), 2.17 с (3H, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.47 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.73 с (6H, 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$), 2.84 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.27 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.78 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.94 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.95 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 4.00 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 5.32 с (1H, OH), 6.35–8.28 м (16H, $4\text{C}_6\text{H}_4$), 8.40 с (1H, C^1CONH), 9.07 с (1H, C^3CONH), 9.97 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: С 63.73; Н 6.14; N 9.92. $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 63.94; Н 6.07; N 9.81.

9-Гидрокси-9-метил-3-тиоксо- N^6, N^8 -дифенил-7-(4-этоксифенил)-1,2,4-триазаспиро[4.5]-декан-6,8-дикарбоксамид (10а). Выход 79%, т. пл. 180–181°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3460 (OH), 3360, 3240, 3200, 3080 (NH), 1664 (CONHAr), 1600 (C=S), 1376 (N-CS-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.19 т (3H, 4- $\text{MeCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц), 1.28 с (3H, CH_3), 2.14 д (1H, $\text{C}^{10}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.6 Гц), 2.89 д (1H, C^8H , J 12.0 Гц), 3.28 д (1H, $\text{C}^{10}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.6 Гц), 3.55 д (1H, C^6H , J 12.0 Гц), 3.89 к (2H, 4- $\text{MeCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц), 3.91 т (1H, C^7H , J 12.0 Гц), 4.87 с (1H, OH), 6.59–7.34 м (14H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_4), 8.05 с (1H, N^1H), 8.52 с (1H, N^2H), 9.42 с (1H, C^8CONH), 9.62 с (1H, C^6CONH), 10.46 уш. с (1H, N^4H). Масс-спектр, m/z : 559 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 64.56; Н 5.88; N 12.39. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 64.38; Н 5.94; N 12.51. M 558.

9-Гидрокси-9-метил-N⁶,N⁸-ди(2-метоксифенил)-7-(тиен-2-ил)-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксаимид (10б). Выход 74%, т. пл. 163–164°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3460 (OH), 3390, 3280, 3180, 3010 (NH), 1676 (C=O), 1604 (C=S), 1360 (N–CS–N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.33 с (3H, Me), 2.14 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.8 Гц), 2.78 д (1H, C⁸H, *J* 11.4 Гц), 3.23 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.8 Гц), 3.54 д (1H, C⁶H, *J* 11.4 Гц), 3.90 с (3H, 2-MeOC₆H₄), 3.93 с (3H, 2-MeOC₆H₄), 4.00 т (1H, C⁷H, *J* 11.4 Гц), 5.40 с (1H, OH), 6.71–7.76 м (13H, 2C₆H₅, тиен-ил), 8.20 с (1H, N¹H), 8.54 с (1H, N²H), 9.67 с (1H, C¹CONH), 9.71 с (1H, C³CONH), 10.33 уш. с (1H, N⁴H). Масс-спектр, *m/z*: 581 [M + H]⁺. Найдено, %: С 57.99; Н 5.45; N 11.90. C₂₈H₃₁N₅O₅S₂. Вычислено, %: С 57.81; Н 5.37; N 12.04. *M* 580.

9-Гидрокси-9-метил-N⁶,N⁸-ди(2-метоксифенил)-7-(пиридин-3-ил)-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксаимид (10в). Выход 81%, т. пл. 188–189°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3380 (OH), 3288, 3240, 3120, 3000 (NH), 1648 (C=O), 1592 (C=S), 1336 (N–CS–N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.42 с (3H, Me), 2.19 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.8 Гц), 3.12 д (1H, C⁸H, *J* 11.6), 3.46 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.8 Гц), 3.89 с (3H, 2-MeOC₆H₄), 3.91 с (3H, 2-MeOC₆H₄), 3.98 т (1H, C⁷H, *J* 11.6), 4.46 д (1H, C⁶H, *J* 11.6), 5.12 с (1H, OH), 6.87–7.76 м (12H, 2C₆H₄, Py), 8.41 с (1H, N¹H), 8.52 с (1H, N²H), 9.23 с (1H, C⁸CONH), 9.26 с (1H, C⁶CONH), 10.36 уш. с (1H, N⁴H). Масс-спектр, *m/z*: 576 [M + H]⁺. Найдено, %: С 60.21; Н 5.66; N 14.72. C₂₉H₃₂N₆O₅S. Вычислено, %: С 60.40; Н 5.59; N 14.57; *M* 575.

9-Гидрокси-7-(4-диметиламинофенил)-9-метил-3-тиоксо-N⁶,N⁸-ди(2-хлорфенил)-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксаимид (10г). Выход 71%, т. пл. 190–191°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3410 (OH), 3280, 3250, 3131, 3000 (NH), 1668 (C=O), 1552 (C=S), 1330 (N–CS–N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.35 с (3H, Me), 2.16 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.6 Гц), 2.81 с (6H, 4-Me₂NC₆H₄), 2.96 д (1H, C⁸H, *J* 11.6), 3.39 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.6 Гц), 3.67 т (1H, C⁷H, *J* 11.6), 4.26 д (1H, C⁶H, *J* 11.6), 5.45 с (1H, OH), 6.46–7.43 м (12H, 3C₆H₄), 8.13 с (1H, N¹H), 8.15 с (1H, N²H), 9.28 с (1H, C⁸CONH), 9.33 с (1H, C⁶CONH), 10.34

уш. с (1H, N⁴H). Найдено, %: С 57.62; Н 5.07; N 13.27. C₃₀H₃₂Cl₂N₆O₅S. Вычислено, %: С 57.41; Н 5.14; N 13.39.

Антимикробную активность соединений 7б, 8б, 9в, 10а, 10в по отношению к штаммам *Escherichia coli* ATCC 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC 25922 и *Candida albicans* NCTC 885-653 определяли методом последовательных разведений раствора исследуемых веществ в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке 250 тыс. микробных единиц на 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию соединения – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов сравнения использовали фурацилин и диоксидин для *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, флуконазол – для *Candida albicans* NCTC 885-653.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Янкин Андрей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4221-5619>

Носова Наталья Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Verma G., Marella A. Shaquiquzaman M., Akhtar M.R., Ali M.M., Alam M. // *Pharm. J. Bioall. Sci.* 2014. Vol. 6. N 2. P. 69. doi 10.4103/0975-7406.129170
2. Rollas S., Gulerman N., Erdeniz H. // *Il Farmaco.* 2002. Vol. 57. N 2. P. 171. doi 10.1016/S0014-827X(01)01192-2
3. Гейн В.Л., Зорина А.А., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенько А.П. // *Хим.-фарм. ж.* 2007. Т. 41. № 6. С. 31; Gein V.L., Zorina A.A., Nosova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Kriven'ko A.P. // *Pharm. Chem. J.* 2007. Vol. 41. N 6. P. 319. doi 10.1007/s11094-007-0072-8
4. Secci D., Bizzarri B., Bolasco A., Carradori S., D'Ascenzio M., Rivanera D., Mari E., Polletta L.,

- Zicari A.* // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 53. P. 246. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.006
5. Ibrahim M. N., Al-Difar H. A. // Der Chemica Sinica 2011. Vol. 2. N 1. P. 171.
 6. Moldovan C.M., Oniga O., Pârnu A., Tipericiu B., Verite P., Pîrnaçu A., Crișan O., Bojiță M., Pop R. // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. N 2. P. 526. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.032
 7. Dandawate P., Khan E., Padhye S., Gaba H., Sinha S., Deshpande J., Wamy K.V., Khetmalas M., Ahmad A., Sarkar F.H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 9. P. 3104. doi 10.1016/j.bmcl.2012.03.060
 8. Caputto M.E., Ciccarelli A., Frank F., Moglioni A.G., Moltrasio G.Y., Vega D., Lombardo L., Finkiel-sztejn L.M. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. P. 155. doi 10.1016/j.ejmech.2012.07.013
 9. El-Husseiny W.M., Magda A.A., Abdel-Aziz N.I., El-Azab A.S., Asiri Y.A., Alaa A.M. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 158. P. 134. doi 10.1016/j.ejmech.2018.09.007
 10. Jain J., Kumar Y., Sinha R., Kumar R., Stables J. // Med. Chem. 2011. Vol. 7. N 1. P. 56. doi 10.2174/157340611794072689
 11. Leal C.M., Pereira S.L., Kümmeler A.E., Leal D.M., Tesch R., de Sant'Anna C.M., Fraga C.D.M., Barreiro E.J., Sudo R. T., Zapata-Sudo G. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. P. 49. doi 10.1016/j.ejmech.2012.06.056
 12. Cutshall N.S., Onrust R., Rohde A., Gragerov S., Hamilton L., Harbol K., Shen H.-R., McKee S., Zuta C., Graderova G., Florio V., Wheeler T.N., Gage J.L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 17. P. 5595
 13. Wahbeh J., Milkowski S. // SLAS TECHNOL.: Transl. Life Sci. Innovat. 2019. Vol. 24. N 2. P. 161. doi 10.1177/2472630318822713
 14. Kucukguzel I., Rollas S., Cevikbas A. // Drug Metab. Drug Interact. 1995. Vol. 12. N 2. P. 151. doi 10.1515/DMDI.1995.12.2.151
 15. Chuprov-Netochin R., Neskorodov Y., Marusich E., Mishutkina Y., Volynchuk P., Leonov S., Skryabin K., Ivashenko A., Palme K., Touraev A. // BMC Plant Biology 2016. Vol. 16. N 1. doi 10.1186/s12870-016-0875-4
 16. Islam M.R., Huda Q.N., Duddeck H. // Indian J. Chem. 1990. Vol. 298. P. 376.
 17. Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. // Lancet. 2001. Vol. 358. N 9294. P. 1668. doi 10.1016/S0140-6736(01)06711-3
 18. Chemistry of the Alkaloids / ed. by S. W. Pelletier. New York: Van Nostrand Reinhold, 1970. P. 503.
 19. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals / Ed. M.J. O'Neil. New Jersey: Merck & Co, Inc. Whitehouse Station, 2006. 2564 p.
 20. Gopalakrishnan M., Thanusu J., Kanagarajan V., Govindaraju R. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2009. Vol. 24. N 2. P. 406. doi 10.1080/14756360802188099
 21. Thanusu J., Kanagarajan V., Gopalakrishnan M. // ХГС. 2011. Т. 47. № 5. С. 696. Thanusu J., Kanagarajan V., Gopalakrishnan M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. Vol. 47. N 5. P. 575. doi 10.1007/s10593-011-0801-5
 22. Hussein A.Q., Herzberger S., Jochims J.C. // Chem. Ber. 1979. Bd 112. N 4. S. 1102. doi 10.1002/cber.19791120406
 23. Ramesh R., Lalitha A. // RSC Adv. 2015. Vol. 5. N 63. P. 51188. doi 10.1039/c5ra07726e
 24. Arai I., Abe S., Hagitani A. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1973. Vol. 46. N 2. P. 677. doi 10.1246/bcsj.46.677
 25. Щелочкова О.А., Григорьева Э.А., Кривенько А.П. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2006. Т. 49. № 11. С. 139.
 26. Kanagarajan V., Thanusu J., Gopalakrishnan M. // Med. Chem. Res. 2011. Vol. 21. N 12. P. 3965. doi 10.1007/s00044-011-9949-x
 27. Patil P.B., Patil J.D., Korade S.N., Kshirsagar S.D., Govindwar S.P., Pore D.M. // Res. Chem. Intermed. Vol. 42. N 5. P. 4171. doi 10.1007/s11164-015-2267-z
 28. Гейн В.Л., Левандовская Е.В., Носова Н.В., Антонова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенко А.П. // Хим.-фарм. ж. 2007. Т. 41. № 12. С. 21; Gein V.L., Levandovskaya E.V., Nosova N.V., Antonova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Kriven'ko A.P. // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 12. P. 643. doi 10.1007/s11094-008-0043-8
 29. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 1. С. 51; Gein V.L., Odegova T.F., Yankin A.N., Nosova N.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 1. P. 46. doi 10.1134/S1070363215010089
 30. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В. // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. № 4. С. 36; Gein V.L., Odegova T.F., Yankin A.N., Nosova N.V. // Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49. N 4. P. 245. doi 10.1007/s11094-015-1264-2
 31. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. N 24. P. 1592. doi 10.1016/j.tetlet.2019.05.023
 32. Гейн В.Л., Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 3. С. 400; Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 3. P. 379. doi 10.1134/S1070428016030143
 33. Гейн В.Л., Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Насакин О.Е. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 1. С. 63; Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V., Nasakin O.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 1. P. 58. doi 10.1134/S1070363216010114
 34. Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V., Slepukhin P.A. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. N 22. P. 2441. doi 10.1016/j.tetlet.2016.04.082

Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Hydrazone and 1,2,4-Triazole-3-thione Derivatives

A. N. Yankin^a, N. V. Nosova^b, V. V. Novikova^b, and V. L. Gein^{b,*}

^a National Research University ITMO, St. Petersburg, 197101 Russia

^b Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received November 12, 2021; revised November 12, 2021; accepted November 28, 2021

Novel hydrazone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives were obtained via the reaction of N¹,N³,2-triaryl-6-hydroxy-6-methyl-4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with acid hydrazides and thiosemicarbazide, respectively. Structure of the products was proved using IR and ¹H NMR spectroscopy methods. Some of the synthesized compounds were tested for antimicrobial activity

Keywords: acid hydrazides, thiosemicarbazide, hydrazones, 1,2,4-triazole-3-thiones, antimicrobial activity

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФЕНИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-4-СУЛЬФОАМИДА

© 2022 г. А. О. Северин^а, С. Г. Пильо^а, Л. М. Потиха^{а,б}, В. С. Броварец^{а,*}

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

^б Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская 60, Киев, 01601 Украина
*e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило в Редакцию 9 декабря 2021 г.

После доработки 16 декабря 2021 г.

Принято к печати 20 декабря 2021 г.

Разработан метод синтеза 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонилхлорида, который базируется на циклизации этил 2-{{1-(бензилсульфанил)-2-оксо-2-фенилэтил}амино}-2-оксоацетата, полученного из доступных реагентов, под действием реагента Лоуссона и окислительном хлорировании промежуточного бензил 5-фенил-1,3-тиазол-4-илсульфида. Полученный сульфони́лхлорид преобразован в серию производных 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамида, для которых были проведены скрининговые исследования противоопухолевой активности *in vitro* на 60 линиях раковых клеток.

Ключевые слова: 1,3-тиазол, сульфони́лхлорид, сульфонамид, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22020068

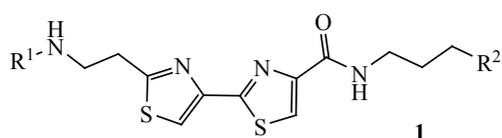
Злокачественные заболевания широко распространены и считаются основной проблемой этого века, которая беспокоит медицинское сообщество во всем мире [1]. Развитие устойчивости к противоопухолевым препаратам, приводящее к их неэффективности, обуславливает необходимость в поиске новых высокоактивных и менее токсичных химиотерапевтических средств. Среди стратегий разработки лекарств особое внимание уделяется молекулам, содержащим в своей структуре гетероциклы с атомом серы, и, в частности, тиазольное кольцо, так как его производные обладают превосходными фармакологическими характеристиками [2–4]. Тиазольный цикл присутствует в более чем 18 препаратах, одобренных FDA [4].

Модификация тиазола карбоксильными, сульфони́л- или сульфонамидными фармакофорами существенно расширяет спектр биологической активности, что делает такие гибриды идеальными кандидатами для разработки более эффективных и

безопасных лекарств. Среди них наиболее изучены производные тиазол-4- и тиазол-5-карбоновой кислоты [2, 5, 6], к которым относятся известные противоопухолевые препараты блеомицин **1** и дазатиниб **2** (схема 1). Среди амидов тиазол-2-карбоновой кислоты **3** найдены эффективные ингибиторы убиквитинспецифической пептидазы 7 (USP7) [7].

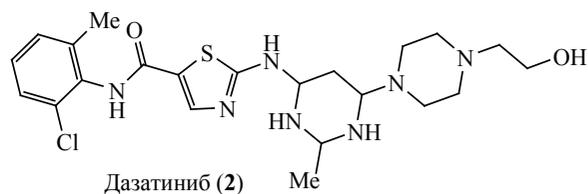
Сульфони́льные гибриды широко исследуют на предмет их противораковой активности, так как характеризуются минимальным побочным действием наряду с обнадеживающими показателями возможного развития лекарственной устойчивости, связанной с их многократным применением [8–10]. Тиазолсульфонамиды обладают широким спектром фармакологической активности, среди которых ряд тиазол-4- (**4**) и тиазол-5-сульфонамидов (**5**) предложены для профилактики или лечения онкологических заболеваний в качестве ингибиторов ATM и DNA-ПК [11], PI3K α [12], Raf [13] киназ и ATG4B протеазы [14].

Схема 1.

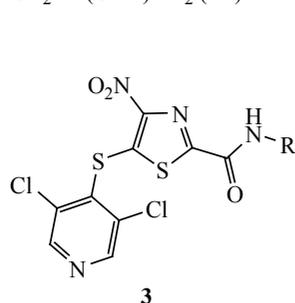


Блеомицин A2, B2 (1)

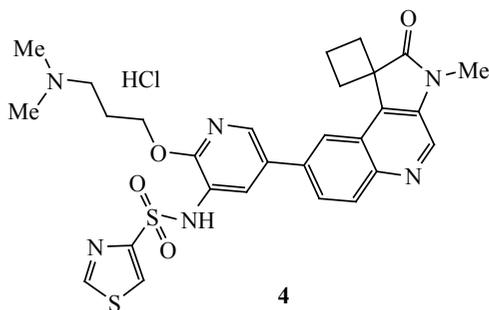
R^1 = гликопротеин; R^2 = $S^+Me_2 X^-$ (A2),
 $CH_2NH(CNH)NH_2$ (B2).



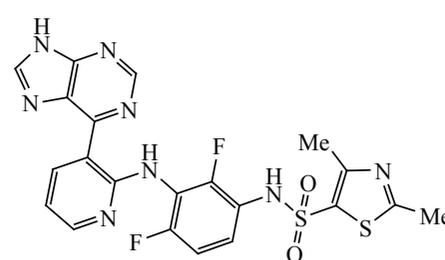
Дазатиниб (2)



USP7-ингибитор
(IC_{50} 1.35–40.49 мкМ)



ATM, DNA-РК-ингибитор
(IC_{50} < 0.1 мкМ.)



ATG4B-ингибитор
(IC_{50} 0.16 мкМ.)

Данная работа является продолжением наших исследований по синтезу тиазол-4-сульфонамидов [15] с целью поиска эффективных противораковых агентов, и основана на идее создания неизвестных ранее сульфонильных гибридов тиазолкарбоновых кислот.

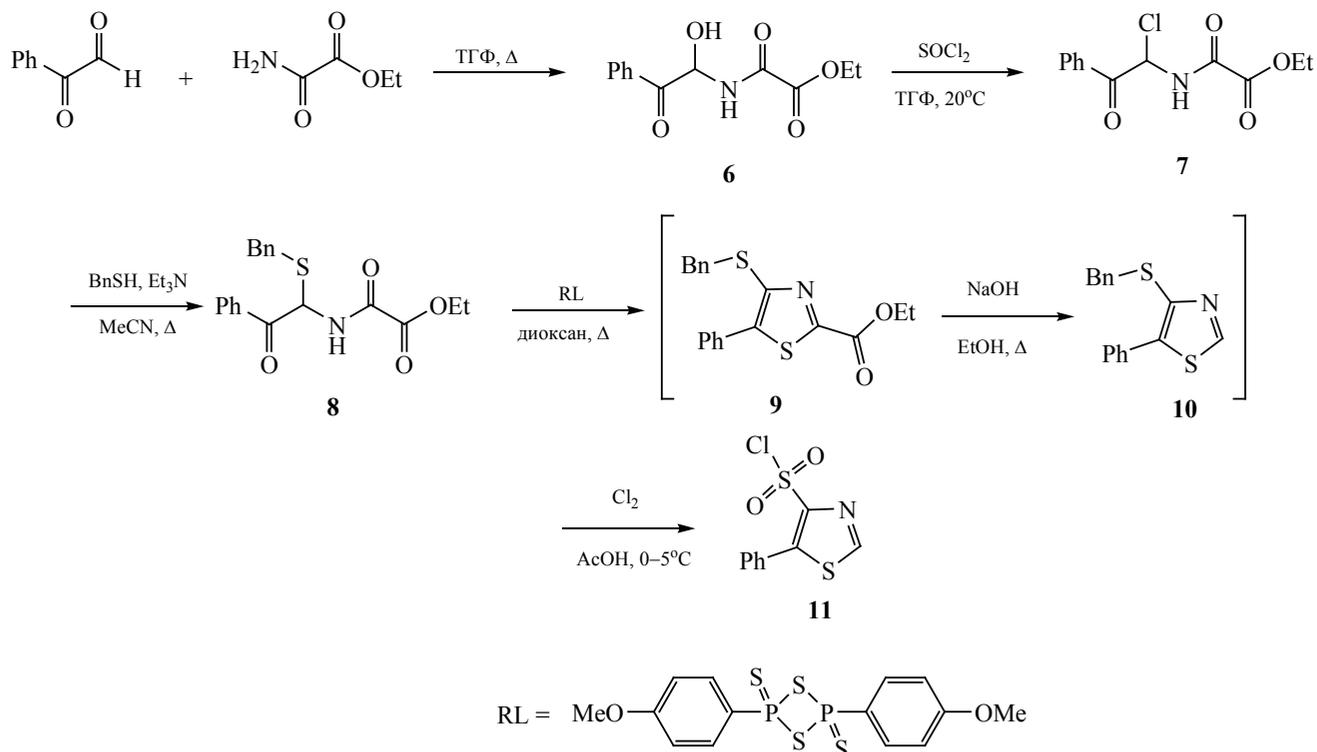
Для реализации указанной задачи мы использовали разработанную нами ранее [15–17] схему, базирующуюся на циклизации N-(2-оксо-2-арилэтил)амидов под действием 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфтан-2,4-дитиона (реагента Лоуссона) и окислительном хлорировании бензилсульфанил-1,3-тиазолов. В качестве исходного субстрата для синтеза ключевого 2,5-дизамещенного 4-бензилсульфанил-1,3-тиазола **9** были использован аддукт этил-2-амино-2-оксоацетата и фенолглиоксала – этил-2-[(1-гидрокси-2-оксо-2-фенилэтил)-амино]-2-оксоацетат **6**, полученный при нагревании смеси реагентов в тетрагидрофуране (схема 2). Далее, с помощью простой последовательности **6**→**7**→**8** карбинол **6** был превращен в этил-2-[[1-(бензилсульфанил)-2-оксо-2-фенилэтил]-амино]-2-оксоацетат **8**. 1-Замещенные производные 2-[(2-фенил-2-оксоэтил)амино]-2-оксоацетата **6**–**8** получены впервые. Их спектральные харак-

теристики полностью соответствуют ожидаемым и согласуются с данными для описанных ранее близких по структуре N-(2-арил-1-R-2-оксоэтил)-карбоксамидов [15, 17].

Тионирование оксоацетата **8** реагентом Лоуссона проводили в безводном диоксане, в результате чего происходит циклизация в производное 1,3-тиазола. Для выделения продукта **9** применяли методику, хорошо зарекомендовавшую себя в синтезах 4-замещенных 1,3-тиазолов – обработку реакционной смеси водным раствором NaOH с последующей экстракцией продукта хлороформом [15–17]. Однако, вместо ожидаемого этил 4-(бензилсульфанил)-5-фенил-1,3-тиазол-2-карбоксилата **9**, согласно данным ИК спектроскопии (отсутствие сильных валентных колебаний группы CO_2Et), оказался продукт декарбоксилирования – бензил-5-фенил-1,3-тиазол-4-илсульфид **10**. Следует отметить что синтез 4-незамещенных этил-5-арил-1,3-тиазол-2-карбоксилатов был успешно осуществлен ранее в аналогичных условиях [18].

Поскольку соединение **10** не удалось выделить в чистом виде, мы попытались получить его другим путем, исходя из аддукта формамида и фенолглиоксала. Однако, в отличие от 4-хлорфенил- и 4-метилфенилглиоксала, для которых успешно

Схема 2.



синтезированы аддукты с формамидом [17, 19], реакция фенолгликоксила с формамидом сопровождалась существенным смолообразованием независимо от условий ее проведения (при нагревании или при комнатной температуре, в бензоле или ТГФ).

Для получения 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонилхлорида **11** был использован неочищенный продукт **10**. Синтез соединения **11** осуществлен окислительным хлорированием в уксусной кислоте.

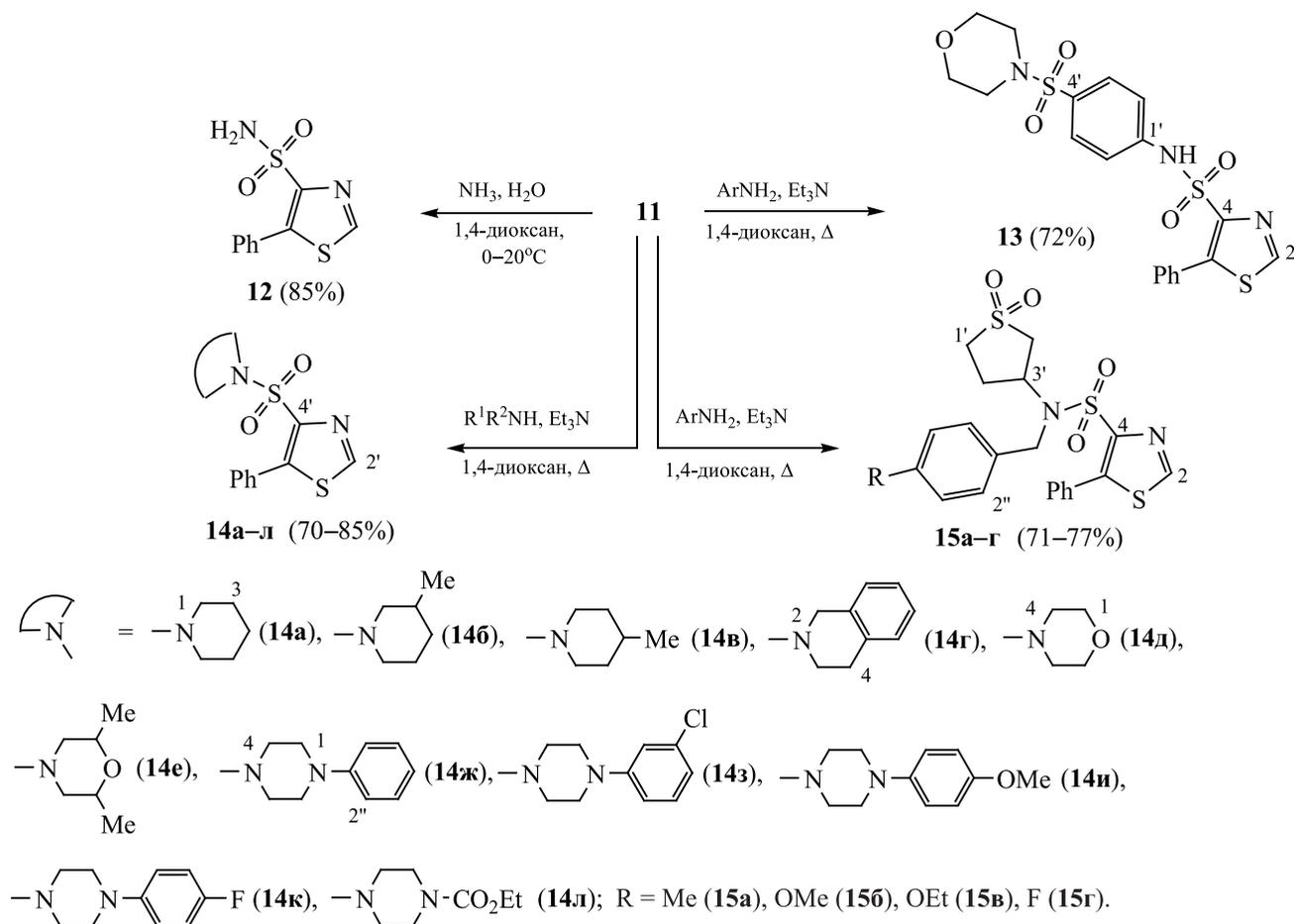
Аминирование сульфонилхлорида **11** аммиаком и аминами проводили при нагревании в диоксане (схема 3), что позволило получить серию сульфонамидов **12–15** для дальнейшего тестирования на противораковую активность. Следует отметить, что перечень 2-незамещенных 1,3-тиазол-4-сульфонилхлоридов и 4-сульфонамидов, описанных ранее, ограничен 5-незамещенными производными и соединениями с неароматическими заместителями в положении 5 [11, 20, 21]. Для проведения реакций были выбраны амины, содержащие фармакофорные фрагменты, – пиперидин, морфо-

лин, пиперазин или тетрагидротиофен-1,1-дион, поскольку такие структурные фрагменты присутствуют в ряде сульфонамидов азолов, проявляющих высокий уровень противораковой активности [22, 23].

Продукт аминирования **12** образуется при взаимодействии сульфонилхлорида **11** с водным аммиаком при комнатной температуре. N-Замещенные сульфонамиды **13–15** получали нагреванием смеси реагентов с триэтиламинем в диоксане. Выходы продуктов аминирования практически не зависят от строения амина, все сульфонамиды получены с высокими выходами (70–85%).

Состав и структура новых производных тиазола **11–15** подтверждены элементарным анализом, данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии. На образование азольного цикла указывают отсутствие в ИК и ЯМР спектрах сигналов NH и карбонильных групп, характерных для исходного нециклического соединения **9**. Валентные колебания группы SO_2 в ИК спектрах соединений **11–15** наблюдаются в виде

Схема 3.



двух сильных полос в области 1143–1193 и 1332–1382 см⁻¹. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H тиазолов **11–15** является наличие в слабом поле (9.11–9.29 м. д.) синглета ароматического протона тиазольного цикла С²H. В спектрах ЯМР ¹³C резонанс третичного углерода С² тиазольного цикла наблюдается в более слабом поле (153.5–155.1 м. д.) в сравнении с сигналом четвертичного углерода С⁴ (143.6–150.1 м. д.).

В рамках международной научной программы Национального института здоровья США было проведено тестирование противоопухолевой активности тиазол-4-сульфонамидов **12–15**. Скрининговые исследования проводились *in vitro* на 60 линиях раковых клеток, которые охватывают актуальные типы онкологических заболеваний

человека (линии рака легких, почек, ЦНС, яичников, простаты, молочной железы, эпителиального рака, а также лейкемии и меланомы) при действии вещества в концентрации 1×10⁻⁵ М., в результате которых определяли процент роста (GP) клеток линий рака в сравнении с контролем (контроль – 100%) [24–27].

Установлено, что уровень противоопухолевой активности 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамидов **12–15** определяет строение фрагмента амина. Соединения **13**, **14г** и **15а–г**, в структуре которых присутствуют объемные сульфонамидные группы, показали наименьшую активность – меньше 20% ингибирования роста раковых клеток (GP > 80%). Несколько выше активность производных пиперазина **14ж–л**, за исключением 1-(4-метоксифенил)-

Таблица 1. Данные тестирования противоопухолевой активности тиазол-4-сульфонамидов **12** и **14** ($c 1 \times 10^{-5}$ М.)

Соединение (код NSC)	Средняя величина GP, %	Диапазон величин GP, %	Значения GP для наиболее чувствительных линий клеток, %
12 (829993)	100.55	от 77.85 до 109.32	77.85 (SNB-75/ЦНС)
14в (829989)	81.99	от 9.28 до 116.16	66.75 (MOLT-4/лейкемия) 25.52 (RPMI-8226/лейкемия) 55.69 (SR/лейкемия) 30.71 (SF-295/ЦНС) 44.27 (SF-539/ЦНС) 55.64 (SNB-75/ЦНС) 57.90 (U251/ЦНС) 30.81 (786-0/рак почек) 9.28 (RXF 393/рак почек) 40.25 (HS 578T/рак молочной железы)
14е (829988)	101.08	от 73.26 до 119.77	73.26 (SNB-75/ЦНС) 79.28 (UO-31/рак почек)
14ж (829991)	99.73	от 77.67 до 123.06	77.67 (SNB-75/ЦНС)
14з (829997)	91.97	от 68.13 до 116.71	73.24 (K-562/лейкемия) 77.05 (MOLT-4/лейкемия) 78.04 (PRMI-8226/лейкемия) 77.63 (EKVX/рак легких) 73.77 (HCT-116/рак толстой кишки) 75.94 (HCT-15/рак толстой кишки) 68.13 (HT29/рак толстой кишки) 73.90 (T-47D/рак молочной железы)
14к (829992)	96.09	от 70.00 до 116.18	70.00 (SNB-75/ЦНС) 73.43 (A498/рак почек)
14л (829990)	99.83	от 77.48 до 118.12	77.48 (SNB-75/ЦНС)

пиперазина **14и** (табл. 1). При этом к действию соединений **14ж**, **з** и **14к**, **л** оказались умеренно чувствительными ($GP < 80\%$) лишь некоторые клеточные линии. Наилучший показатель в этой группе тиазол-4-сульфонамидов обнаружен для производного 1-(3-хлорфенил)пиперазина **14з**, который снизил рост клеток линии HT29 рака толстой кишки до 68.13%.

Незамещенный по аминогруппе тиазол-4-сульфонамид **12** и 2,6-диметилморфолинилпроизводное **14е** оказали умеренный ингибирующий эффект ($GP < 80\%$) на рост клеток линии SNB-75 (ЦНС) и UO-31 (рак почек, **14е**).

Наибольшую активность среди тестированных тиазол-4-сульфонамидов показал 4-метил-1-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперидин **14в** (табл. 1). Так, обнаружено заметное уменьше-

ние роста большинства раковых клеток лейкемии ($GP 25.52-66.75\%$) и ЦНС ($GP 30.71-57.90\%$). По отношению к субпанелям рака почек и рака молочной железы соединение **14в** оказалось более селективным. При этом показатель ингибирования почечной линии RFX 393 превысил 90% ($GP 9.28\%$). Также высокую чувствительность к тиазолу **14в** имеют почечная линия 786-0 ($GP 30.81\%$) и HS 578T ($GP 40.25\%$) рака молочной железы.

Таким образом, предложен метод синтеза 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонилхлорида и 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамидов – новых перспективных противоопухолевых агентов, высокий уровень активности которых подтвержден экспериментально на 60 линиях опухолевых клеток. Метод базируется на синтетической последовательности, включающей циклизацию полученного

из доступных реагентов этил 2-{{1-(бензилсульфанил)-2-оксо-2-фенилэтил}амино}-2-оксоацетата под действием реагента Лоуссона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты и растворители, используемые в синтетических процедурах, были приобретены у Aldrich и использовались без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury 400 (400 и 126 МГц). Внутренний стандарт – ТМС. Сигналы атомов ^{13}C (метильные, метиленовые, метиновые и четвертичные атомы углерода) были отнесены с использованием метода АРТ с учетом известного диапазона химических сдвигов атомов углерода, входящих в функциональные группы. ИК спектры (таблетки в KBr) зарегистрированы на приборе Bruker VERTEX 70. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 1200 LCMCD SL [химическая ионизация (APCI), ионизация электрораспылением (ESI)]. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns. Элементные анализы выполнены в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря НАН Украины. Содержание углерода и водорода определено гравиметрическим методом Прегля, азота – гравиметрическим микрометодом Дюма, серы – титриметрическим методом Шенигера, хлора – меркурометрическим методом.

Этил-2-[[1-(1-гидрокси-2-оксо-2-фенилэтил)-амино]-2-оксоацетат (6). К раствору 67.0 г (0.5 моль) свежеперегнанного фенилглиоксаля в 250 мл ТГФ прибавляли 58.5 г (0.5 моль) этил-2-амино-2-оксоацетата. Полученный раствор кипятили 6 ч и далее выдерживали 12 ч при 20–25°C. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 500 мл воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в эксикаторе над P_2O_5 . Соединение **6** очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 94.26 г (75%), бежевые кристаллы, т. пл. 99–101°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 703, 751, 1283 cm^{-1} (C–O), 1400 cm^{-1} (C–O), 1579 cm^{-1} (C=O), 1687 cm^{-1} (C=O), 3364 cm^{-1} (NH), 3422 cm^{-1} (OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.26 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 4.24 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 6.30 д (1H, C^1H , $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 6.83 уш. с (1H, OH), 7.54 т (2H, C^3H , C^5H ,

$^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.66 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.97 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 9.45 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.8 (CH_3), 62.3 (OCH_2), 73.0 (C(H)OH), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 133.7, 133.8, 157.1 (COCO_2Et), 160.4 (COCO_2Et), 194.0 (COPh). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252.1 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 57.43; H 5.20; N 5.54. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 57.37; H 5.22; N 5.58.

Этил-2-[[1-(1-хлор-2-оксо-2-фенилэтил)амино]-2-оксоацетат (7). К раствору 100.4 г (0.4 моль) соединения **6** в 250 мл безводного ТГФ прибавляли 32.6 мл (0.45 моль) хлористого тионила. Раствор перемешивали 24 ч при 20–25°C. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 200 мл безводного гексана. Твердое вещество отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 86.3 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 48–50°C (гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 611, 688, 805, 1181 cm^{-1} (C–O), 1289 уш. с (C–O), 1506, 1687 cm^{-1} (C=O), 1710 cm^{-1} (C=O), 1743 cm^{-1} (C=O), 2995, 3343 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.43 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 4.43 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.07 д (6.47 д (1H, CHCl , $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 7.56 т (2H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.70 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.10 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.68 уш. д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.5 (CH_3), 59.1 (OCH_2), 63.4 (CHCl), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 131.1, 134.6, 155.4 (COCO_2Et), 158.5 (COCO_2Et), 186.7 (COPh). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270.5 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 53.50; H 4.45; Cl 13.26; N 5.16. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: C 53.44; H 4.49; Cl 13.15; N 5.19.

Этил-2-[[1-(бензилсульфанил)-2-оксо-2-фенилэтил]амино]-2-оксоацетат (8). К раствору 80.7 г (0.3 моль) соединения **7** в 200 мл безводного ацетонитрила прибавляли 37.2 г (0.3 моль) бензилмеркаптана и 42 мл (0.3 моль) триэтиламина. Раствор нагревали до кипения и оставляли на 12 ч при 20–25°C, затем прибавляли 500 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Соединение **8** очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 83.6 г (78%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 109–111°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 704, 766, 977, 1194 cm^{-1} (C–O), 1285 cm^{-1} (C–O), 1679 cm^{-1} (C=O), 1704 cm^{-1} (C=O), 1735 cm^{-1} (C=O), 3348 cm^{-1} (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.29 т

(3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.5 Гц), 3.81 д (1H, SCH_AH_B, ²J_{HH} 14.0 Гц), 3.94 д (1H, SCH_AH_B, ²J_{HH} 14.0 Гц), 4.26 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.5 Гц), 6.47 д (1H, C¹H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.28–7.31 м (5H, SCH₂Ph), 7.47 т (2H, C³H, C⁵H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.65 т (1H, C⁴H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.86 д (2H, C²H, C⁶H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 9.32 д (1H, NH, ³J_{HH} 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 13.8 (CH₃), 33.9 (SCH₂Ph), 56.1 (SC(H)NH), 62.3 (OCH₂), 127.2, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 133.4, 133.9, 137.1, 157.1 (COCO₂Et), 160.1 (COCO₂Et), 190.9 (COPh). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 358.1 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 63.92; Н 5.34; N 3.89; S 9.01. C₁₉H₁₉NO₄S. Вычислено, %: С 63.85; Н 5.36; N 3.92; S 8.97.

5-Фенил-1,3-тиазол-4-сульфонилхлорид (11). Смесь 89.2 г (0.25 моль) оксоацетата **8** и 101 г (0.25 моль) реагента Лоуссона в 200 мл безводного диоксана кипятили 8 ч. Далее смесь выдерживали 12 ч при 20–25°C. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 100 мл 5%-го водного раствора NaOH. Продукт реакции экстрагировали из образовавшегося масла хлороформом (2×100 мл), экстракт сушили CaCl₂. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в 100 мл этанола. К раствору, содержащему этил-4-(бензилсульфанил)-5-фенил-1,3-тиазол-2-карбоксилат **9** прибавляли 100 мл 10%-го водного раствора NaOH, кипятили 1 ч и оставляли на 2 ч при 20–25°C. Далее к раствору добавили соляную кислоту (конц.) до значения рН 2 и кипятили 1 ч. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 200 мл воды. Продукт экстрагировали хлороформом (2×100 мл), экстракт сушили CaCl₂. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 80 мл уксусной кислоты (95%) и через раствор, содержащий бензил-5-фенил-1,3-тиазол-4-илсульфид **10**, барботировали газообразный Cl₂ в течение 30 мин, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 0–5°C. Далее выдерживали раствор 2 ч при 0–5°C и выпливали на лед (500 г). Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Соединение **11** очищали перекристаллизацией из толуола. Выход 42.2 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–116°C (толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 555, 571, 756, 1193 с (SO₂), 1382 с (SO₂), 1424, 3096. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.51–7.55 м (3H, H-Ar), 7.58 д (2H, C²H, C⁶H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 8.89 с

(1H, C²H). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 7.37–7.39 м (3H, 5-Ph), 7.73–7.76 м (2H, 5-Ph), 9.11 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 126.3, 128.2 (2C), 29.8 (2C), 130.2, 146.0 (C⁴), 152.0 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 260.6 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 41.68; Н 2.32; N 5.35; S 24.72. C₉H₆ClNO₂S₂. Вычислено, %: С 41.62; Н 2.33; N 5.39; S 24.69.

5-Фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (12). Раствор 2.59 г (0.01 моль) сульфониохлорида **11** в 30 мл безводного диоксана прибавили по каплям при перемешивании и охлаждении (0°C) к 25%-ному водному раствору аммиака (70 мл). Образовавшуюся суспензию перемешивали 30 мин при 20–25°C. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой. Соединение **12** очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 2.04 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 166–168°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 515, 603, 655, 696, 759, 1147 с (SO₂), 1183, 1275, 1344 с (SO₂), 1425, 1556, 3150 ср (NH₂), 3342 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 7.45–7.46 м (3H, 5-Ph), 7.58–7.60 м (2H, 5-Ph), 7.65 с (2H, NH₂), 9.20 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 128.2 (2C), 129.0, 129.2, 130.2 (2C), 139.5, 150.1 (C⁴), 153.5 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 240.0 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 45.03; Н 3.34; N 11.65; S 26.72. C₉H₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 44.98; Н 3.36; N 11.66; S 26.69.

Общая методика синтеза производных 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамида 13–15. К раствору 2.59 г (0.01 моль) сульфониохлорида **11** в 30 мл безводного диоксана прибавляли 0.01 моль соответствующего анилина или диалкиламина и 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина. Смесь кипятили 2 ч и оставляли при 20–25°C на 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 50 мл воды. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и очищали кристаллизацией из этанола.

N-[4-(4-Морфолинилсульфонил)фенил]-5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (13). Выход 3.35 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 181–183°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 533, 585, 603, 741, 831, 935, 1109 ср (C–O–C), 1142 с (SO₂), 1165 с (SO₂), 1345 с (SO₂), 1596, 3236 с (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 2.80 т (4H, NCH₂, ³J_{HH} 4.0 Гц), 3.61 т (4H, OCH₂, ³J_{HH} 4.0 Гц), 7.24 д (2H, C²H, C⁶H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.50 уш. с (5H, 5-Ph), 7.60

д (2H, C³H, C⁵H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 9.19 с (1H, C²H), 11.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 45.9 (2C, NCH₂), 65.2 (2C, OCH₂), 118.5 (2C), 128.4 (3C), 128.5, 129.1 (2C), 129.7, 130.1 (3C), 142.5, 143.6, 154.8 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 466.3 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 49.07; H 4.09; N 9.05; S 20.71. C₁₉H₁₉N₃O₅S₃. Вычислено, %: C 49.02; H 4.11; N 9.03; S 20.66.

1-[(5-Фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперидин (14а). Выход 2.41 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 117–119°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 586, 719, 826, 938, 1051, 1143 с (SO₂), 1158, 1189, 1348, 1361 с (SO₂), 2930, 3049. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.45–1.52 м (6H, C³H₂–C⁵H₂), 3.17–3.19 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 7.46–7.48 м (3H, 5'-Ph), 7.53–7.54 м (2H, 5'-Ph), 9.25 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 23.1 (C⁴H₂), 25.0 (2C, C³H₂, C⁵H₂), 46.8 (2C, NCH₂), 128.2, 128.6 (2C), 129.4, 130.2 (2C), 142.7, 146.3 (C⁴), 154.5 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 309.2 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 54.58; H 5.20; N 9.11; S 20.75. C₁₄H₁₆N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 54.52; H 5.23; N 9.08; S 20.79.

3-Метил-1-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперидин (14б). Выход 2.74 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 105–107°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 594, 745, 1145 с (SO₂), 1350 с (SO₂), 1425, 2934. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 0.84 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 8.0 Гц), 0.93–0.99 м (1H, C⁴H_AH_B), 1.38–1.47 м (1H, C⁴H_AH_B), 1.54–1.58 м (1H, C³H), 1.65–1.69 м (2H, C⁵H₂), 2.41–2.50 м (1H, C⁶H_AH_B), 2.67–2.76 м (1H, C⁶H_AH_B), 3.50–3.56 м (2H, C²H₂), 7.47–7.48 м (3H, 5'-Ph), 7.53–7.55 м (2H, 5'-Ph), 9.25 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.0 (CH₃), 24.4 (C⁵H₂), 30.4 (C⁴H₂), 31.6 (C³H), 46.4 (NC⁶H₂), 53.0 (NC²H₂), 128.2 (2C), 128.6, 129.4, 130.2 (2C), 141.4, 142.7 (C⁴), 154.5 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323.1 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 55.93; H 5.59; N 8.67; S 19.92. C₁₅H₁₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 55.87; H 5.63; N 8.69; S 19.89.

4-Метил-1-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперидин (14в). Выход 2.58 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 92–94°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 583, 726, 919, 1144 с (SO₂), 1185, 1347 с (SO₂), 1359, 1420, 2925. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 0.88 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 8.0 Гц), 1.02–1.13 м (2H, C³H_AH_B, C⁵H_AH_B), 1.38–1.47 м

(1H, C⁴H), 1.62–1.67 м (2H, C³H_AH_B, C⁵H_AH_B), 2.73–2.80 м (2H, C²H_AH_B, C⁶H_AH_B), 3.59–3.64 м (2H, C²H_AH_B, C⁶H_AH_B), 7.46–7.48 м (3H, 5'-Ph), 7.53–7.55 м (2H, 5'-Ph), 9.25 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.4 (CH₃), 29.6 (C⁴H), 33.1 (2C, C³H₂, C⁵H₂), 46.2 (2C, NCH₂), 128.2 (2C), 128.6, 129.4, 130.2 (2C), 142.7, 146.2 (C⁴), 154.5 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323.0 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 55.92; H 5.60; N 8.66; S 19.93. C₁₅H₁₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 55.87; H 5.63; N 8.69; S 19.89.

2-[(5-Фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (14г). Выход 2.50 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 129–131°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 591, 701, 728, 758, 827, 960, 1024, 1073, 1147 с (SO₂), 1332 с (SO₂), 1413, 1449, 2836, 3076. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 2.85 т (2H, C⁴H₂, ³J_{HH} 6.0 Гц), 3.54 т (2H, C³H₂, ³J_{HH} 6.0 Гц), 4.45 с (2H, C¹H₂), 7.14–7.17 м (4H, C⁵H–C⁸H), 7.48–7.50 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.59 м (2H, 5'-Ph), 9.21 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 28.4 (C⁴H₂), 44.0 (NC³H₂), 47.3 (NC¹H₂), 126.2, 128.3, 128.5 (2C), 128.7, 129.6, 130.2 (2C), 131.8, 133.3, 143.0, 146.2 (C⁴), 154.7 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 357.0 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 60.71; H 4.50; N 7.81; S 18.04. C₁₈H₁₆N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 60.65; H 4.52; N 7.86; S 17.99.

4-[(5-Фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]-морфолин (14д). Выход 2.36 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 585, 726, 951, 1110 с (C–O–C), 1151 с (SO₂), 1258, 1353 с (SO₂), 1421, 1445, 2972, 3063. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 3.18–3.21 м (4H, C³H₂, C⁵H₂), 3.60–3.63 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 7.45–7.56 м (5H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 46.2 (2C, NCH₂), 65.7 (2C, OCH₂), 128.3 (2C), 128.4, 129.5, 130.2 (2C), 143.5, 145.5 (C⁴), 154.8 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 311.0 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 50.37; H 4.51; N 9.00; S 20.71. C₁₃H₁₄N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 50.30; H 4.55; N 9.03; S 20.66.

2,6-Диметил-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]морфолин (14е). Выход 2.84 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 594, 1013, 1082 с (C–O–C), 1154 с (SO₂), 1351 с (SO₂), 1421, 2870, 2971, 3081. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.07 д (6H, CH₃,

$^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 2.49–2.54 м (2H, C³H_AH_B, C⁵H_AH_B), 3.48–3.51 м (2H, C³H_AH_B, C⁵H_AH_B), 3.55–3.57 м (2H, C²H, C⁶H), 7.47–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.55–7.57 м (2H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 18.4 (CH₃), 50.8 (2C, NCH₂), 70.9 (2C, OCH), 128.3 (2C), 128.4, 129.6, 130.2 (2C), 143.3, 145.8 (C⁴), 154.8 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 157.0 (40), 339.0 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 53.29; Н 5.33; N 8.25; S 18.99. C₁₅H₁₈N₂O₃S₂. Вычислено, %: С 53.23; Н 5.36; N 8.28; S 18.95.

1-Фенил-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперазин (14ж). Выход 3.12 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 145–147°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 549, 585, 755, 947, 1150 с (SO₂), 1241, 1349 с (SO₂), 1504, 1598, 2823, 3082. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.17–3.20 м (2H, C³H, C⁵H), 3.34–3.36 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 6.82 т (1H, C⁴H, ³*J*_{HH} 6.0 Гц), 6.94 д (2H, C²H, C⁶H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.22 т (2H, C³H, C⁵H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.48–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.59 м (2H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 46.0 (2C, SO₂NCH₂), 48.3 (2C, PhNCH₂), 116.2 (2C), 119.6, 128.3 (2C), 128.4, 129.0 (2C), 129.5, 130.2 (2C), 143.4, 145.7 (C⁴), 150.5, 154.8 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 386.2 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 59.28; Н 4.93; N 10.85; S 16.69. C₁₉H₁₉N₃O₂S₂. Вычислено, %: С 59.20; Н 4.97; N 10.90; S 16.64.

1-(3-Хлорфенил)-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперазин (14з). Выход 3.28 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 154–156°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 586, 731, 952, 1150 с (SO₂), 1240, 1355 с (SO₂), 1490, 1593, 2839, 3087. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.23–3.26 м (4H, C³H₂, C⁵H₂), 3.32–3.34 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 6.82 д (1H, C⁶H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 6.90 д (1H, C⁴H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 6.96 с (1H, C²H), 7.22 т (1H, C⁵H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.48–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.58 м (2H, 5'-Ph), 9.27 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 45.9 (2C, SO₂NCH₂), 47.7 (2C, ArNCH₂), 114.3, 115.3, 118.8, 128.3 (2C), 128.4, 129.6, 130.2 (2C), 130.5, 133.8, 143.4, 145.6 (C⁴), 151.7, 154.8 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 421.0 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 54.41; Н 4.35; N 9.94; S 15.32. C₁₉H₁₈ClN₃O₂S₂. Вычислено, %: С 54.34; Н 4.32; N 10.01; S 15.27.

1-(4-Метоксифенил)-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперазин (14и). Выход 3.16 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 151–

153°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 585, 733, 823, 948, 1150 с (SO₂), 1248 с (C–O), 1355 с (SO₂), 1514, 2833, 3082. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.05–3.06 м (4H, C³H₂, C⁵H₂), 3.33–3.34 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 3.68 с (3H, OCH₃), 6.82 д (2H, C³H, C⁵H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 6.90 д (2H, C²H, C⁶H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.47–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.58 м (2H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 46.2 (2C, SO₂NCH₂), 49.7 (2C, ArNCH₂), 55.2 (OCH₃), 114.3 (2C), 118.3 (2C), 128.3 (2C), 128.4, 129.5, 130.2 (2C), 143.0, 1144.9, 145.6 (C⁴), 153.6, 154.8 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 416.2 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 57.90; Н 5.04; N 10.08; S 15.48. C₂₀H₂₁N₃O₃S₂. Вычислено, %: С 57.81; Н 5.09; N 10.11; S 15.43.

1-(4-Фторфенил)-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперазин (14к). Выход 3.35 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 121–123°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 585, 699, 730, 830, 945, 1150 с (SO₂), 1189, 1233, 1352 с (SO₂), 1508, 2820, 3082. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.12–3.14 м (4H, C³H₂, C⁵H₂), 3.32–3.34 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 6.94–6.98 м (2H, C²H, C⁶H), 7.04–7.08 м (2H, C³H, C⁵H), 7.48–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.59 м (2H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 46.1 (2C, SO₂NCH₂), 49.1 (2C, ArNCH₂), 115.4 д (2C, C³, C⁵, ²*J*_{CF} 23.0 Гц), 118.1 д (2C, C², C⁶, ³*J*_{CF} 7.5 Гц), 128.3 (2C), 128.4, 129.5, 130.2 (2C), 143.4 д (C¹, ⁴*J*_{CF} 3.5 Гц), 145.6, 147.5 (C⁴), 154.8 (C²), 156.5 д (C⁴, ¹*J*_{CF} 237.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 404.3 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 56.62; Н 4.47; N 10.39; S 15.93. C₁₉H₁₈FN₃O₂S₂. Вычислено, %: С 56.56; Н 4.50; N 10.41; S 15.89.

Этил-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]-1-пиперазинкарбоксилат (14л). Выход 2.90 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 109–111°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 588, 723, 950, 1150 с (SO₂), 1253 с (C–O), 1353 с (SO₂), 1422, 1440, 1696 с (C=O), 2869, 3093. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.17 т (3H, OCH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.5 Гц), 3.19–3.22 м (4H, C³H₂, C⁵H₂), 3.42–3.45 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 4.02 к (2H, OCH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.5 Гц), 7.47–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.55–7.56 м (2H, 5'-Ph), 9.26 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.6 (CH₃), 46.0 (2C, SO₂NCH₂), 49.1 (OCH₂), 61.1 (2C, CO–NCH₂), 128.3 (2C), 129.6, 129.7, 130.2 (3C), 154.4, 154.9 (C²), 165.2 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 382.3 (100) [*M* +

$\text{H}]^+$. Найдено, %: С 50.44; Н 4.98; N 11.03; S 16.83. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.38; Н 5.02; N 11.02; S 16.81.

N-(1,1-Диоксотетрагидроотиофен-3-ил)-N-(4-метилбензил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (15a). Выход 3.56 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–162°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 598, 753, 1113 с (SO_2), 1139 с (SO_2), 1315 с (SO_2), 1346 с (SO_2), 1426, 3011. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6), δ , м. д.: 1.99–2.04 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.13–2.16 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.27 с (3H, CH_3), 3.02–3.16 м (4H, $\text{O}_2\text{SC}^5\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 4.42 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.56 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.74–4.76 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}$), 7.13 д (2H, $\text{C}^{2''}\text{H}$, $\text{C}^{6''}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.21 д (2H, $\text{C}^{3''}\text{H}$, $\text{C}^{5''}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.46–7.49 м (3H, 5-Ph), 7.53–7.55 м (2H, 5-Ph), 9.26 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO- d_6), δ_{C} , м. д.: 20.7 (CH_3), 27.5 (C^4H_2), 47.7 (C^5H_2), 50.4 (C^2H_2), 51.4 (C^3H), 54.1 (NCH_2), 127.0 (2C), 128.3 (3C), 129.0 (3C), 129.6, 130.2 (3C), 135.2, 136.5, 155.1 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 463.5 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 54.58; Н 4.74; N 6.04; S 20.83. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$. Вычислено, %: С 54.52; Н 4.79; N 6.06; S 20.79.

N-(1,1-Диоксотетрагидроотиофен-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (15б). Выход 3.54 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 147–149°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 598, 753, 944, 1035, 1112 с (SO_2), 1138 с (SO_2), 1314 с (SO_2), 1345 с (SO_2), 1515, 2959, 3008. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6), δ , м. д.: 2.00–2.05 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.12–2.16 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 3.03–3.17 м (4H, $\text{O}_2\text{SC}^5\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 3.73 с (3H, OCH_3), 4.39 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 16.0 Гц), 4.53 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 16.0 Гц), 4.73–4.77 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}$), 6.89 д (2H, $\text{C}^{2''}\text{H}$, $\text{C}^{6''}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.25 д (2H, $\text{C}^{3''}\text{H}$, $\text{C}^{5''}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.46–7.48 м (3H, 5-Ph), 7.53–7.56 м (2H, 5-Ph), 9.29 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.5 (C^4H_2), 47.5 (C^5H_2), 50.5 (C^2H_2), 51.4 (C^3H), 54.1 (NCH_2), 55.1 (OCH_3), 113.9 (2C), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.6, 129.9, 130.2 (2C), 143.0, 144.9, 146.5, 155.1 (C^2), 158.5 ($\text{C}^4''\text{-OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 479.4 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 52.79; Н 4.60; N 5.89; S 20.11. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: С 52.70; Н 4.63; N 5.85; S 20.10.

N-(1,1-Диоксотетрагидроотиофен-3-ил)-N-(4-этоксибензил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-суль-

фонамид (15в). Выход 3.60 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 171–173°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 598, 753, 845, 1043, 1113 с (SO_2), 1140 с (SO_2), 1177, 1253 с (C-O), 1290, 1318 с (SO_2), 1349 с (SO_2), 1515, 1613, 2975, 3081. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6), δ , м. д.: 1.31 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 1.99–2.05 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.12–2.16 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 3.02–3.17 м (4H, $\text{O}_2\text{SC}^5\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 3.99 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 4.39 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.52 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.72–4.77 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}$), 6.87 д (2H, $\text{C}^{2''}\text{H}$, $\text{C}^{6''}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.23 д (2H, $\text{C}^{3''}\text{H}$, $\text{C}^{5''}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.46–7.48 м (3H, 5-Ph), 7.53–7.54 м (2H, 5-Ph), 9.29 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.7 (CH_3), 27.5 (C^4H_2), 47.5 (C^5H_2), 50.5 (C^2H_2), 51.5 (C^3H), 54.1 (NCH_2), 63.0 (OCH_2), 114.3 (2C), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.6, 129.7, 130.2 (2C), 143.0, 146.5, 149.3, 155.0 (C^2), 157.8 ($\text{C}^4''\text{-OEt}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 493.5 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 53.66; Н 4.87; N 5.65; S 19.58. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: С 53.64; Н 4.91; N 5.69; S 19.53.

N-(1,1-Диоксотетрагидроотиофен-3-ил)-N-(4-фторбензил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (15г). Выход 3.31 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 115–117°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 598, 751, 844, 1034, 1114 с (SO_2), 1138 с (SO_2), 1230, 1313 с (SO_2), 1347 с (SO_2), 1430, 1510, 1605, 2957, 3010. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6), δ , м. д.: 1.93–2.04 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.13–2.20 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 3.04–3.21 м (4H, $\text{O}_2\text{SC}^5\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 4.47 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.60 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.73–4.82 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}$), 7.14–7.18 м (2H, $\text{C}^{2''}\text{H}$, $\text{C}^{6''}\text{H}$), 7.35–7.38 м (2H, $\text{C}^{3''}\text{H}$, $\text{C}^{5''}\text{H}$), 7.47–7.48 м (3H, 5-Ph), 7.53–7.54 м (2H, 5-Ph), 9.29 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.5 (C^4H_2), 47.2 (C^5H_2), 50.4 (C^2H_2), 51.3 (C^3H), 54.1 (NCH_2), 115.2 д (2C, $\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{5''}$, $^2J_{\text{CF}}$ 21.4 Гц), 128.2, 128.3 (2C), 129.0 д (2C, $\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{6''}$, $^3J_{\text{CF}}$ 8.8 Гц), 129.7, 130.2 (2C), 134.4, 143.2, 146.3, 155.1 (C^2), 160.3 д (C^4'' , $^1J_{\text{CF}}$ 238.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 467.2 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 51.54; Н 4.07; N 5.97; S 20.68. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}_3$. Вычислено, %: С 51.48; Н 4.10; N 6.00; S 20.62.

Изучение противоопухолевой активности. Методология противоопухолевого скрининга *in vitro*, а также правила интерпретации данных

подробно описаны на сайте NCI Development Therapeutics Program [28].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Северин Александр Олегович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3943-5063>

Пильо Степан Григорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-2990>

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Национальному институту рака (США) за исследование противоопухолевой активности и компании «Enamine Ltd.» за материальную и техническую поддержку.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда исследований Украины (конкурс «Наука для безопасности человека и общества» №2020.01/0075).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao B., Soerjomataram I., Bray F. The global cancer burden. In: World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. / Ed. C.P. Wild, E. Weiderpass, B.W. Stewart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
2. Ramos-Inza S., Aydilho C., Sanmartín C., Plano D. Thiazole Moiety: An Interesting Scaffold for Developing New Antitumoral Compounds. In: Heterocycles – Synthesis and Biological Activities / Ed. B.P. Nandeshwarappa. IntechOpen, 2020. doi 10.5772/intechopen.82741
3. Alizadeh S.R., Hashemi S.M. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. N 4. P. 771. doi 10.1007/s00044-020-02686-2
4. Petrou A., Fesatidou M., Geronikaki A. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 11. P. 3166. doi 10.3390/molecules26113166
5. Wang Y.-J., Patel B.A., Anreddy N., Zhang Y.-K., Zhang G.-N., Alqahtani S., Singh S., Shukla S., Kaddoumi A., Ambudkar S.V., Talele T.T., Chen Z.-S. // Sci. Rep. 2017. Vol.7. Art. 42106. doi 10.1038/srep42106
6. Lu H., Rogowsky J., Yu W., Venkatesh A., Khan N., Nakagawa S., Goossens N., Koh A.P., Higashi T., Gunasekaran G., Schwarz M.E., Hiotis S.P., Xu X., Kinney W., Hoshida Y., Block T., Cuconati A., Du Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26. N 23. P. 5819. doi 10.1016/j.bmcl.2016.10.015
7. Chen C., Song J., Wang J., Xu C., Chen C., Gu W., Sun H., Wen X. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 4. P. 845. doi 10.1016/j.bmcl.2017.01.018
8. Rakesh K.P., Wang S.M., Leng J., Ravindar L., Asiri A.M., Marwani H.M., Qin H.L. // Anticancer Agents Med. Chem. 2018. Vol. 18. N 4. P. 488. doi 10.2174/1871520617666171103140749
9. Zhao C., Rakesh K.P., Ravidar L., Fang W.-Y., Qin H.-L. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 162. P. 679. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.017
10. Yurttaş L., Çiftçi G.A., Temel H.E. // Turk. J. Biochem. 2021. Vol. 46. N 5. P. 533. doi 10.1515/tjb-2020-0238
11. Wang Y., Fu J., Sun Y., Wu G., Lu A., Zhang S., Goodnow R., Gilmer T., Kastan M., Kirsch D. Pat. 2019201283 (2019). WO
12. Dong J., Huang J., Zhou J., Tan Y., Jin J., Tan X., Wang B., Yu T., Wu C., Chen S., Wang T.-L. // ACS Med. Chem. Lett. 2020. Vol. 11. N 7. P. 1463. doi 10.1021/acsmchemlett.0c00239
13. Shim E.K., Kim N.D., Shim T.B., Kim S.Y. Pat. EP 2647637 (2013).
14. Young R., Bosc D. Pat. WO 2017027984 (2017).
15. Корниенко А.Н., Пильо С.Г., Прокopenko В.М., Броварец В.С. // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 4. С. 607; Kornienko A.N., Pil'o S.G., Prokopenko V.M., Brovarets V.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 4. P. 686. doi 10.1134/S1070363214040148
16. Demydchuk B.A., Kondratyuk K.M., Korniyenko A.N., Brovarets V.S., Vasylyshyn R.Y., Tolmachev A., Lukin O. // Synth. Commun. 2012. Vol. 42. N 19. P. 2866. doi 10.1080/00397911.2011.571356
17. Бельюга А.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // ЖОХ. 2004. Т. 74. Вып. 9. С. 1529; Belyuga A.G., Brovarets V.S., Drach B.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2004. Vol. 74. N 9. P. 1418. doi 10.1007/s11176-005-0024-5
18. Mori M., Stelitano G., Chiarelli L.R., Cazzaniga G., Gelain A., Barlocco D., Pini E., Meneghetti F., Villa S. // Pharmaceuticals. 2021. Vol. 14. N 2. P. 155. doi 10.3390/ph14020155
19. Matthies D., Bartsch B., Richter H. // Arch. Pharm. 1981. Vol. 314. N 3. P. 209. doi 10.1002/ardp.19813140305
20. Skulnick H.I., Johnson P.D., Aristoff P.A., Morris J.K., Lovasz K.D., Howe W.J., Watenpaugh K.D., Janakiraman M.N., Anderson D.J., Reischer R. // J.

- Med. Chem. 1997. Vol. 40. N 7. P. 1149. doi 10.1021/jm960441m
21. Hay J.V., Wolf A.D. Pat. 4943312 (1990). US
22. Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Demydchuk B.A., Prokopenko V.M., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. // Int. J. Curr. Res. 2018. Vol. 10. N 5. P. 69410.
23. Pilyo S.G., Kozachenko O.P., Zhirnov V.V., Kachaeva M.V., Kobzar O.L., Vovk A.I., Brovarets V.S. // Ukr. Bioorg. Acta. 2020. Vol. 15. N 2. P. 13. doi 10.15407/bioorganica2020.02.013
24. Alley M.C., Scudiero D.S., Monks P.A., Hursey M.L., Czerwinski M.J., Fine D.L., Abbott B.J., Mayo J.G., Shoemaker R.H., Boyd M.R. // Cancer Res. 1988. Vol. 48. N 3. P. 589.
25. Grever M.R., Scudiero R.H., Chabner B.A. // Semin. Oncol. 1992. Vol. 19. N 6. P. 622.
26. Boyd M.R., Paull K.D. // Drug Develop. Res. 1995. Vol. 34. N 2. P. 91. doi 10.1002/ddr.430340203
27. Shoemaker R.H. // Nature Rev. 2006, Vol. 6. N 10. P. 813. doi 10.1038/nrc1951
28. NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen. DTP Developmental Therapeutics Program, NIH website, March 20, 2020. https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm.

Synthesis and Antitumor Activity of 5-Phenyl-1,3-thiazol-4-sulfonamide Derivatives

A. O. Severin^a, S. G. Pilyo^a, L. M. Potikha^{a, b}, and V. S. Brovarets^{a,*}

^a Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 02094 Ukraine

^b Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 01601 Ukraine

*e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Received December 9, 2021; revised December 16, 2021; accepted December 20, 2021

A method for the synthesis of 5-phenyl-1,3-thiazol-4-sulfonyl chloride was developed based on the cyclization of ethyl 2-[[1-(benzylsulfanyl)-2-oxo-2-phenylethyl]amino]-2-oxoacetate obtained from available reagents under the action of the Lawesson reagent and oxidative chlorination of the intermediate benzyl 5-phenyl-1,3-thiazol-4-ylsulfide. The resulting sulfonyl chloride was converted into a series of 5-phenyl-1,3-thiazol-4-sulfonamide derivatives for which *in vitro* antitumor activity screening studies were performed on 60 cancer cell lines.

Keywords: 1,3-thiazole, sulfonyl chloride, sulfonamide, antitumor activity

7-АРИЛ-3-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-5-ОКСО-1,2,3,5-ТЕТРАГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИН-6,8-ДИКАРБОНИТРИЛЫ: СИНТЕЗ И РАСЧЕТНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2022 г. А. А. Долганов^а, А. Г. Левченко^а, П. Г. Дахно^а, Д. Д. Гузь^а, А. Р. Чикава^а, В. В. Доценко^{а,б,*}, Н. А. Аксенов^б, И. В. Аксенова^б

^а Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^б Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 20 ноября 2021 г.

После доработки 12 декабря 2021 г.

Принято к печати 16 декабря 2021 г.

Аминометилирование 1,6-диамино-4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов под действием избытка формальдегида в этаноле приводит к образованию 7-арил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6,8-дикарбонитрилов. Для полученных соединений проведено предсказание параметров биодоступности *in silico*, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени.

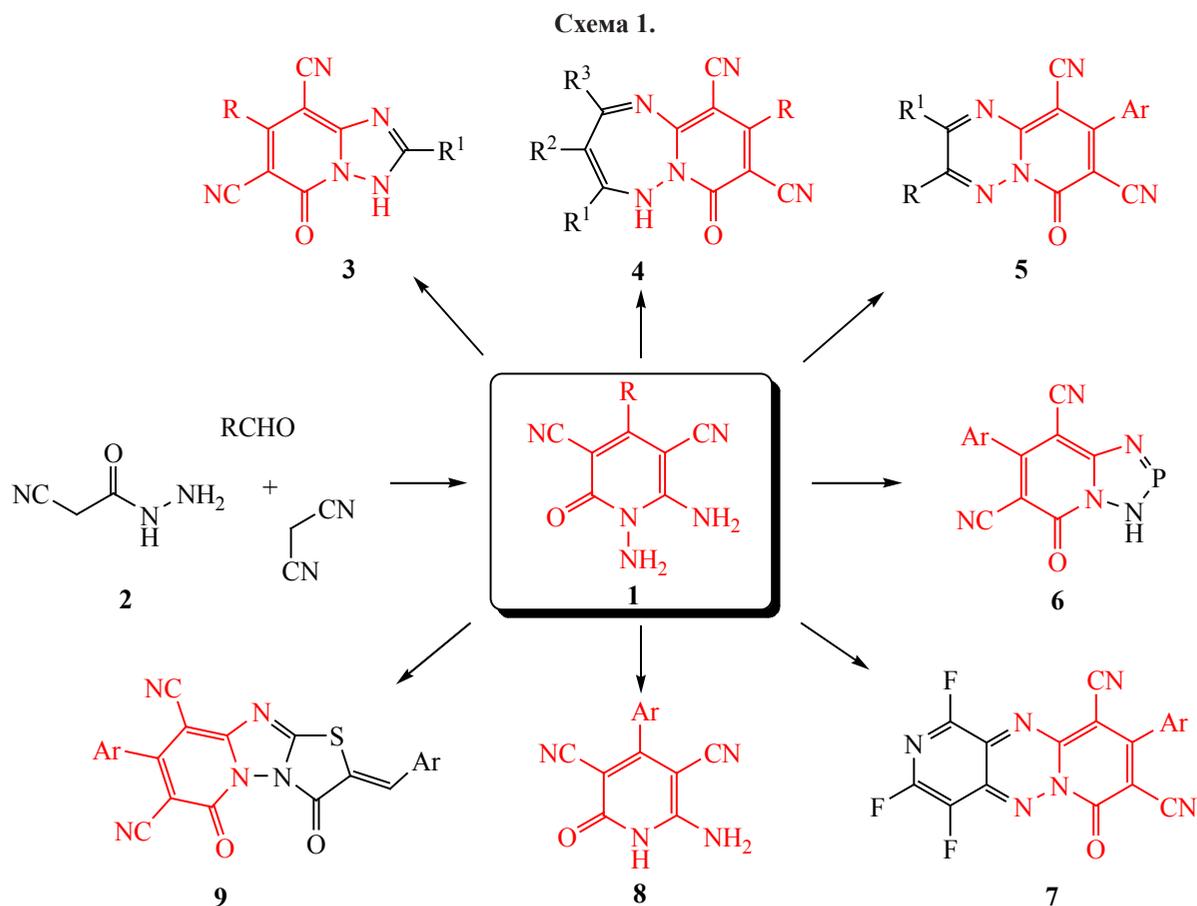
Ключевые слова: цианоацетогидразид, малононитрил, реакция Манниха, оксиметилирование, аминометилирование, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины

DOI: 10.31857/S0044460X2202007X

4-*R*-1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы **1**, легко доступные через трехкомпонентную конденсацию цианоацетогидразида **2** с малононитрилом и альдегидами (или продуктом их взаимодействия) [1–7], являются удобными исходными реагентами для получения широкого круга полиазетероциклов с мостиковым атомом азота [8]. Так, из соединений **1** получают производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **3** [9–14], пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазепины **4** [14–17], пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазины **5** [18–20], 1,2,4,3-триазафосфо[1,5-*a*]пиридины **6** [21], ди-пиридо[1,2-*b*:3',4'-*e*][1,2,4]триазины **7** [22], пиридоны **8** [1], тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины **9** [23] (схема 1) и др.

Наличие двух аминогрупп в структуре молекулы **1** открывает богатые синтетические возможности по использованию соединений в качестве субстрата в реакциях аминометилирования (об-

зорные работы по реакции Манниха см. [24–29]). Ранее было показано, что производные 6-амино-2-оксо-, 2-тиоксо- или 2-селеноксо-1,2-дигидропиридина выступают в реакцию Манниха с образованием, в зависимости от условий синтеза и строения субстрата, ряда новых азагетероциклов – пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов **10**, **11** [30–32], ди-пиридо[1,2-*a*:1'2'-*e*][1,3,5,7]тетразоцинов **12** [33], диазабициклононанов **13** [34], 3,5,7,11-тетрааза-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-енов **14** [35–39] либо цвиттер-ионных соединений **15** [40] (схема 2). Аминометилирование в аналогичных условиях тетрагидропиридинов **16**, близких по строению к 1,6-диаминопиридинам **1**, приводит к необычным производным биспирина **17** [41]. В то же время, аминометилирование соединений **1** протекает неоднозначно и дает продукты реакции без участия аминного компонента – например, продукт этокси-метилирования **18** [41] (схема 2).



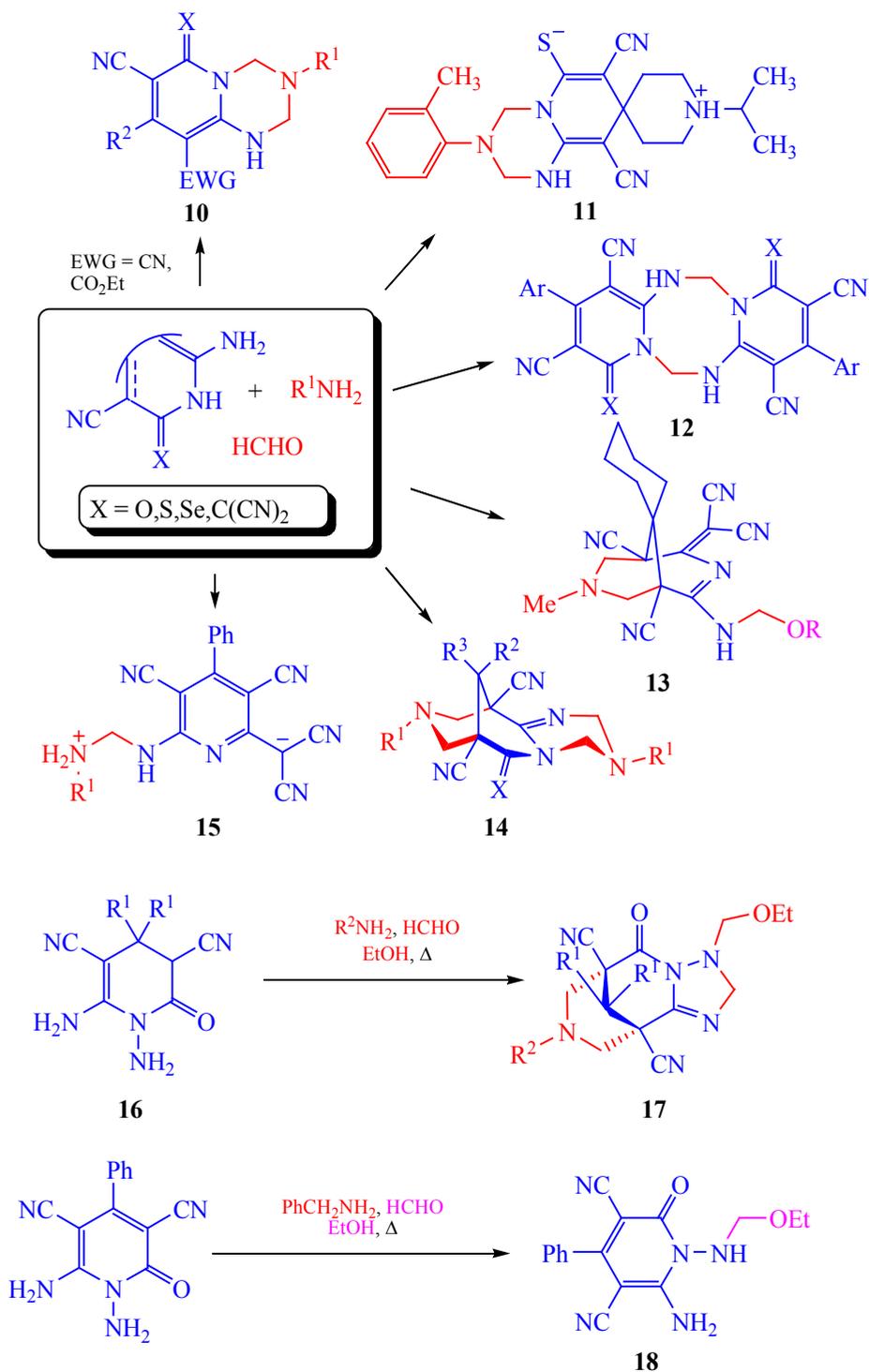
В настоящей работе мы решили изучить взаимодействие соединений **1** с избытком формальдегида в отсутствие аминов. Установлено, что длительное кипячение модельного соединения **1a** ($R = 3,4$ -диметоксифенил) с ~ 10 -кратным избытком формальдегида в этаноле приводит к образованию смеси соединений **19a** и **20**, которые удалось разделить перекристаллизацией из ацетона (схема 3). Образование продуктов реакции с участием молекул растворителя (этанола) в данном случае не наблюдалось.

Строение соединений **19a** и **20** установлено на основании анализа спектральных данных (ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C DEPTQ). Так, в спектрах ЯМР ^1H соединения **19a** присутствуют уширенные сигналы двух CH_2 -групп (4.50 и 4.94 м. д.), триплет протона ОН-группы (6.37 м. д., 3J 7.3 Гц) и уширенный синглет протона NH в области слабого поля (10.23 м. д.). В спектре ЯМР ^{13}C DEPTQ соединения **19a** наблюдается характерный набор сигна-

лов ароматического и пиридинового колец, а также сигналы двух CH_2 -групп (65.8 и 76.3 м. д.). В спектрах соединения **20** наблюдается удвоенный набор сигналов, принадлежащий двум магнитно-неэквивалентным фрагментам исходной молекулы **1a**. В спектре ЯМР ^1H также присутствуют сигналы двух CH_2 -групп в том же диапазоне (4.50 и 4.94 м. д.) и сигнал эндоциклической группы NH при 10.23 м. д., однако вместо сигнала ОН-группы обнаруживаются сигналы экзоциклического протона NH и NH_2 при 8.25 и 8.23 м. д.

Установлено, что использование большего избытка формальдегида позволяет получать соединения **19** в качестве основных продуктов реакции и с большими выходами. Так, взаимодействие соединений **1a–г** с ~ 25 – 30 экв. HCHO в кипящем этаноле приводит к образованию 7-арил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-1,2,3,4-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6,8-дикарбонитрилов **19a–г** с умеренными выходами (43–65%) (схема 3). Сое-

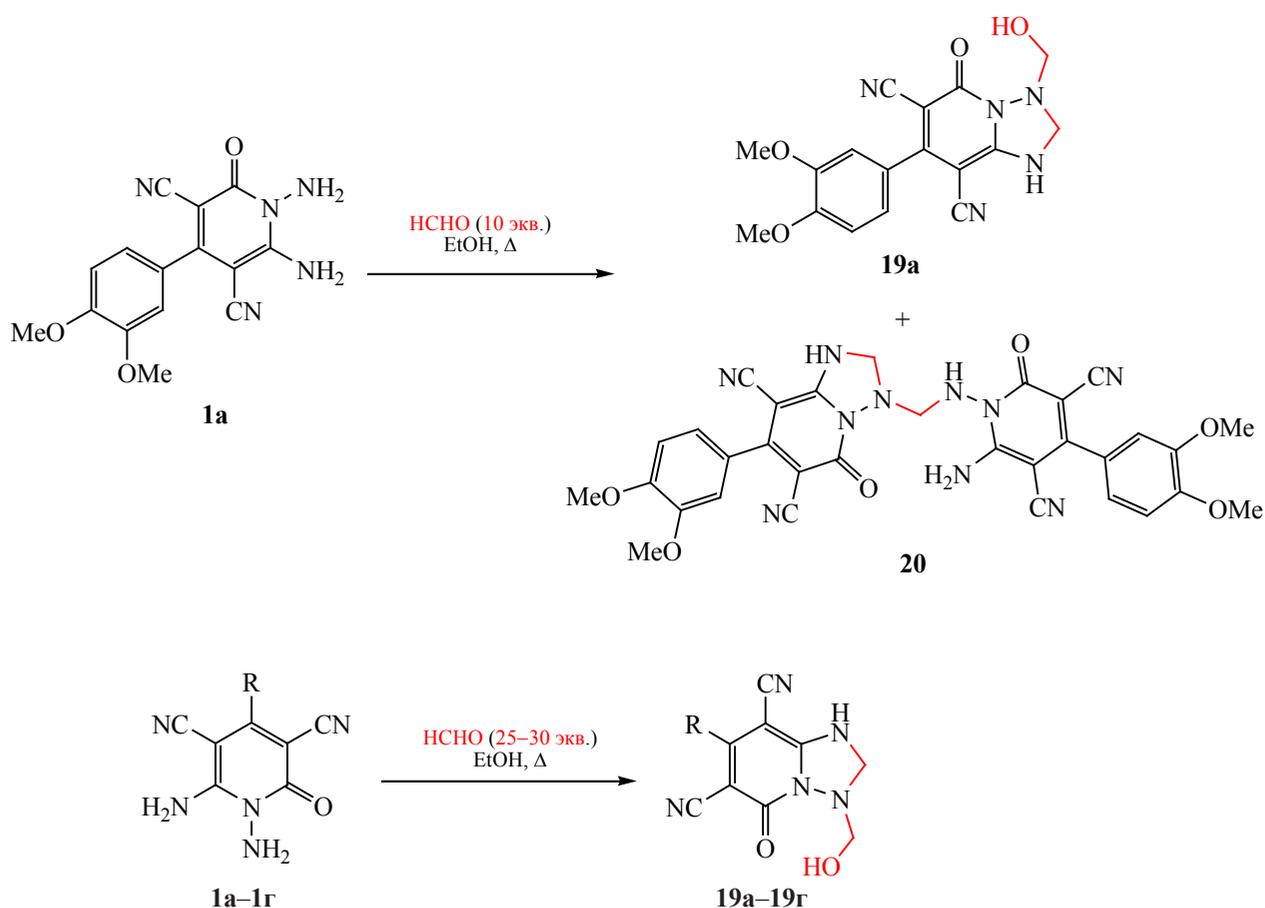
Схема 2.



динения **19a–г** представляют собой светло-желтые мелкокристаллические порошки, растворимые в водном этаноле при нагревании.

Следует отметить, что соединения группы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина представляют интерес вследствие обнаруживаемой ими биологиче-

Схема 3.

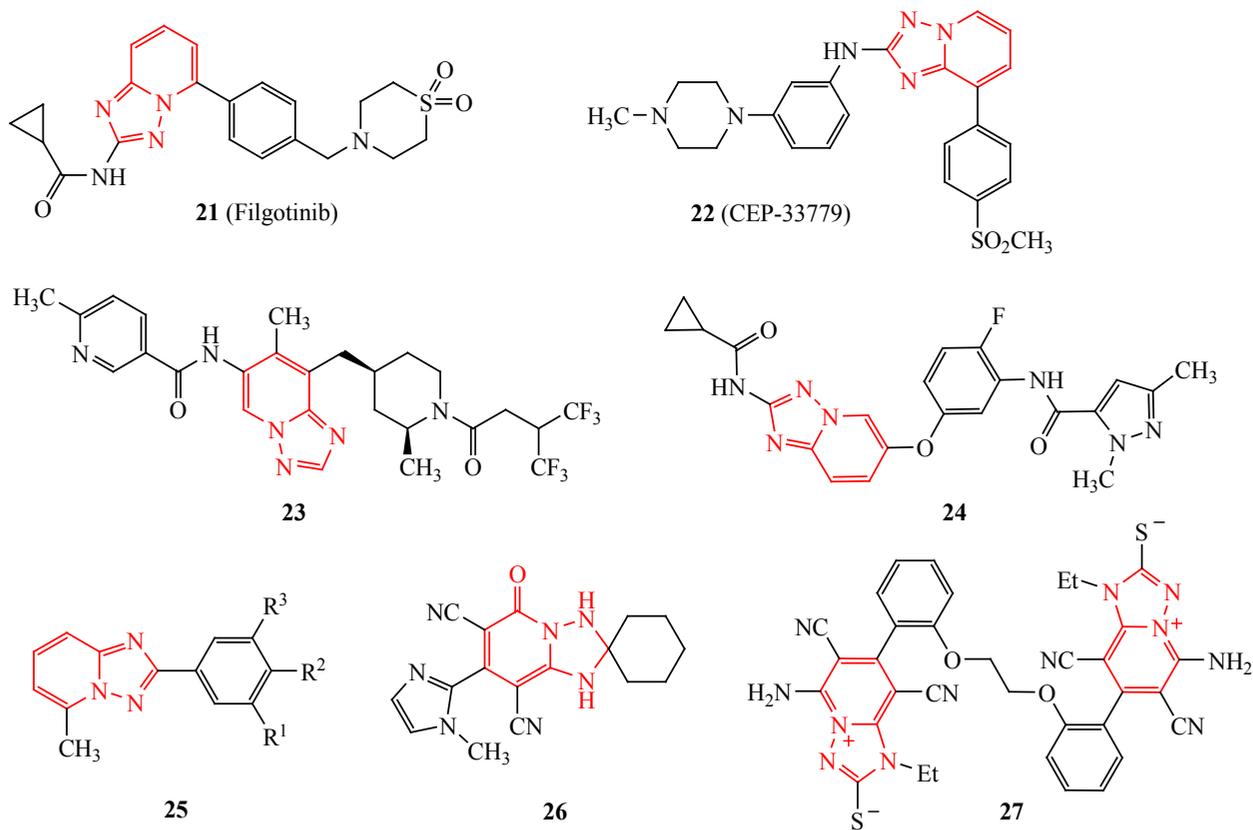


R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**б**), 4-ClC₆H₄ (**в**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**г**).

ческой активности [42, 43]. В числе наиболее перспективных представителей класса стоит указать препарат филготиниб **21** (Filgotinib, GLPG0634) – новый ингибитор янус-киназ JAK1, используемый для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний [44, 45], селективный JAK2-ингибитор CEP33779 **22** с выраженным противоопухолевым и антиартритным действием [46–48], обратный агонист ядерного рецептора ROR γ t **23** [49], ингибитор VEGFR2-киназы **24** с противоопухолевым действием [50], нестероидные препараты с антифертильным эффектом **25** [51], ингибиторы фосфодиэстеразы PDE4 **26** с антираковым действием [10], ингибиторы простагландина PGE₂ **27** с противовоспалительной активностью [52] и др. (схема 4).

В контексте перспективности изучения биологической активности производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина нами был проведен расчет параметров биодоступности для соединений **19a–г** *in silico*. Первичный анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [$c\text{Log}P \leq 5.0$, молекулярная масса (MW) ≤ 500 , TPSA $\leq 140 \text{ \AA}^2$, число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5] [53–55] сделан с использованием расчетного сервиса OSIRIS Property Explorer [56]. Были оценены параметры $c\text{Log}P$ (вычисленный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$), растворимости ($\log S$), площади топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных

Схема 4.

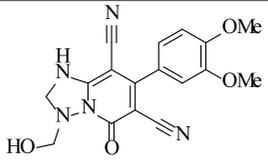
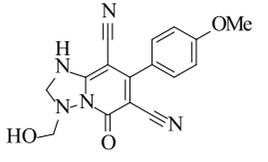
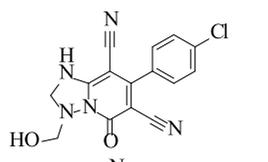
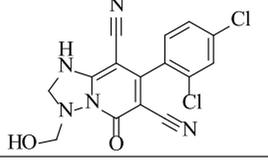


эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 1. При высоких значениях drug-likeness значение параметра drug score – невелико (не выше 0.10–0.13). Во всех случаях $c\text{Log}P \ll 5.0$, и значение показателей $\log S$ и молекулярной массы всех соединений **19a–г** соответствуют критериям пероральной биодоступности. Как показывает расчет, соединения **19a–г** имеют приемлемые значения показателя TPSA ($<140 \text{ \AA}^2$), что указывает на вероятную способность к проникновению через клеточную мембрану или гематоэнцефалический барьер. Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) использовались программные пакеты SwissADME [57] и admetSAR [58]. Согласно критериям US EPA, по острой перо-

ральной токсичности соединения **19a–г** можно отнести к III категории ($500 \text{ мг/кг} < LD_{50} < 5000 \text{ мг/кг}$) категориям. Для всех соединений прогнозируется высокая гастроэнтеральная абсорбция, а также преимущественное отсутствие ингибирующего действия в отношении цитохромов P450 (табл. 2). Оценка возможного мутагенного/канцерогенного действия в тесте Эймса указывает на вероятное отсутствие подобных эффектов.

Молекулярный докинг с целью поиска возможных протеиновых мишеней для полученных соединений **19a–г** проведен с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [59] на базе веб-сервера GalaxyWeb [60, 61]. Предварительно 3D-структуры соединений были оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using

Таблица 1. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **19а–г**, спрогнозированные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer

№	Соединение	Риск токсичности ^а				Физико-химические параметры					
		A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug-likeness	drug score
19а		±	+	+	+	-1.25	-3.85	353	121.8	1.51	0.13
19б		±	+	+	+	-1.18	-3.83	323	112.6	0.01	0.11
19в		±	+	+	+	-0.5	-4.55	327	103.3	1.21	0.12
19г		±	+	+	+	0.11	-5.28	361	103.3	1.01	0.10

^а Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «-» – отсутствие токсичности; А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Таблица 2. Расчетные параметры ADMET для соединений **19а–г**^а

№	Проникновение через ГЭБ	Гастроинтестинальная абсорбция	Ингибирование цитохромов P450					Тест Эймса	Острая токсичность (крысы) pLD ₅₀ , lg[1/(моль/кг)]
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
19а	- 0.6178	+	-	-	-	-	-	-	2.4525
19б	+ 0.6722	+	-	-	+	-	-	0.5995	2.4833
19в	+ 0.7841	+	-	-	+	-	-	0.5570	2.5615
19г	- -0.6178	+	-	-	-	-	-	0.5784	2.4525
			0.7438	0.6800	0.5135	0.7745	0.6070	0.5995	

^а Знаком «+» или «-» показано наличие или отсутствие эффекта, число означает вероятность эффекта в долях от единицы.

Таблица 3. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений **19а–г** с использованием протокола молекулярного докинга GalaxyWeb Sagittarius

№	Структура	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докингвая оценка протеин-лигандного взаимодействия	Свободная энергия связывания ΔG_{bind} , ккал/моль	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
19а		4g9r	P15056,P15056	0.113	-19.317	0.258
		3mpm	P06239	0.121	-17.622	0.254
		5w5o	O43353,O43353	0.111	-18.553	0.251
		3o9v	P27487	0.130	-15.230	0.245
		3u1l	Q9Y3Q4,Q9Y3Q4	0.077	-21.925	0.241
		3ggs	P00491,P00491	0.078	-21.423	0.239
		3u10	Q9UL51	0.087	-20.244	0.238
		1wbs	Q16539	0.087	-20.225	0.238
		5xst	P09874	0.097	-18.307	0.234
		6hx1	O75460	0.070	-21.844	0.234
		3b66	P10275	0.110	-20.874	0.266
19б		4hge	O60674	0.128	-16.520	0.252
		3u10	Q9UL51	0.104	-19.659	0.252
		4hhz	P09874	0.119	-17.420	0.249
		4g9r	P15056,P15056	0.111	-18.047	0.246
		3mpm	P06239	0.115	-17.524	0.246
		4bhn	Q99683	0.107	-18.301	0.244
		4z16	P52333,P52333	0.103	-17.888	0.237
		4xs2	Q9NWZ3	0.097	-18.622	0.236
		4k6z	P23458	0.108	-17.135	0.236
		4hge	O60674	0.123	-17.838	0.256
		5hcl	O60885	0.141	-15.278	0.256
19в		2ao6	P10275,Q15596	0.097	-20.530	0.251
		4bhn	Q99683	0.111	-18.162	0.247
		1uwj	P15056,P15056	0.099	-18.709	0.239
		4xs2	Q9NWZ3	0.101	-18.425	0.239
		5f1z	P29597	0.110	-16.811	0.236
		6gqo	P35968	0.094	-18.561	0.233
		5lvr	Q92831,Q92831	0.101	-17.410	0.231
		4mq2	Q13627,Q13627	0.088	-19.085	0.231
		4hge	O60674	0.137	-18.500	0.276
		5f1z	P29597	0.144	-17.473	0.275
		4ofu	P10275	0.094	-21.439	0.255
19г		4xs2	Q9NWZ3	0.116	-17.926	0.250
		5hcl	O60885	0.133	-15.566	0.250
		3t0h	P07900	0.127	-16.127	0.248
		4g9r	P15056,P15056	0.103	-18.509	0.242
		4bhn	Q99683	0.112	-17.160	0.241
		5uy6	Q96RR4	0.087	-20.095	0.237
		1wok	P09874	0.099	-18.184	0.235

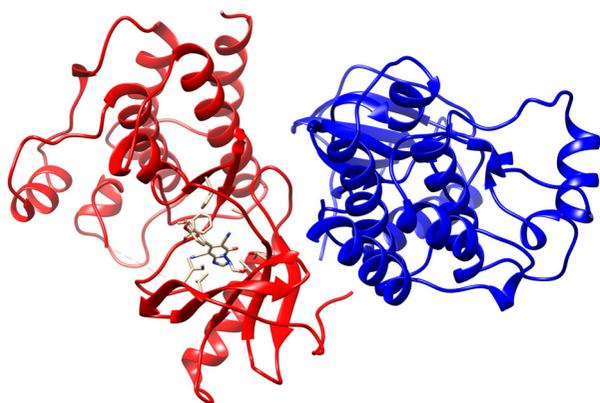


Рис. 1. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **19a** и серин-треониновой протеинкиназы B-raf V600E (PDB ID 4g9r).

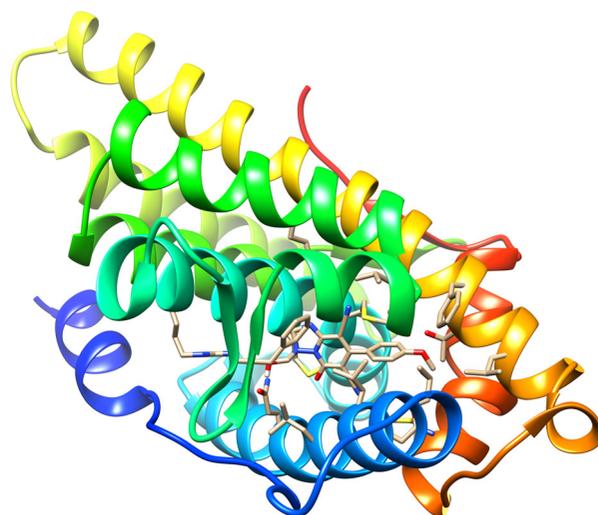


Рис. 2. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **19b** и связывающего домена андрогенного рецептора AR (PDB ID 3b66).

docking. В табл. 3 представлены результаты докинга (лучшие 10 результатов) по каждому из четырех соединений **19a–г** с указанием комплексов мишень–лиганд с минимальной свободной энергии связывания ΔG_{bind} (ккал/моль) 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. 3, полученные соединения обнаруживают сродство к широкой группе белков – киназ, трансфераз и гидролаз. Общими протеиновыми мишенями со значениями ΔG_{bind} порядка $-17 \div -20$ ккал/моль для соединений **19a–г** являются янус-киназа JAK2 (PDB ID 4hge, участвует в передаче сигналов цитокиновыми рецепторами типа II – рецепторами интерферона), мутантная серин-треониновая протеинкиназа B-raf V600E (PDB ID 4g9r, определяет чувствительность клеток к ингибиторам протеасом). Ингибиторы киназы BRAF V600E рассматриваются как возможная терапевтическая стратегия при колоректальном раке с мутацией BRAF V600E. Для соединений **19a, б** вероятными мишенями также являются транспортные белки из группы HCN-каналов (управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы) (PDB ID 3ul0). Трехмерная визуализация результатов докинга

реализована средствами программного комплекса UCSF Chimera [62, 63] и представлена на рис. 1–4.

Таким образом, нами изучено взаимодействие 4-R-1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропирidin-3,5-дикарбонитрилов с большим избытком формальдегида при продолжительном кипячении в среде этанола. Показано, что реакция протекает без вовлечения молекул растворителя, и в качестве основных продуктов дает ранее не описанные 7-арил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6,8-дикарбонитрилы. Результаты молекулярного докинга и экспериментов по оценке параметров ADMET и биодоступности *in silico* позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для дальнейшего скрининга с целью поиска противоопухолевых агентов, препаратов для лечения/терапии аутоиммунных заболеваний и новых нейрорегуляторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker 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 ,

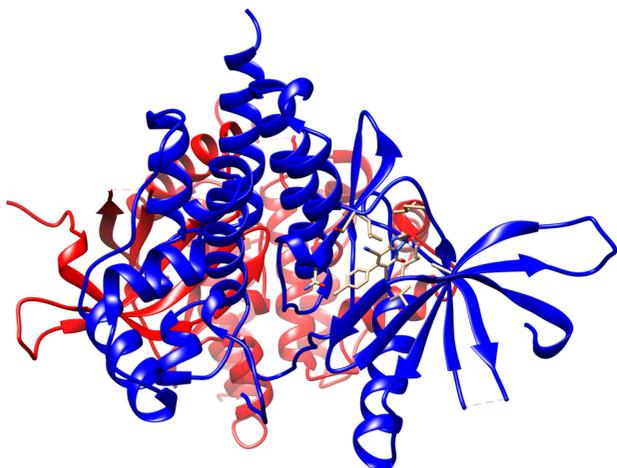


Рис. 3. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **19v** и янус-киназы JAK2 (PDB ID 4hge).

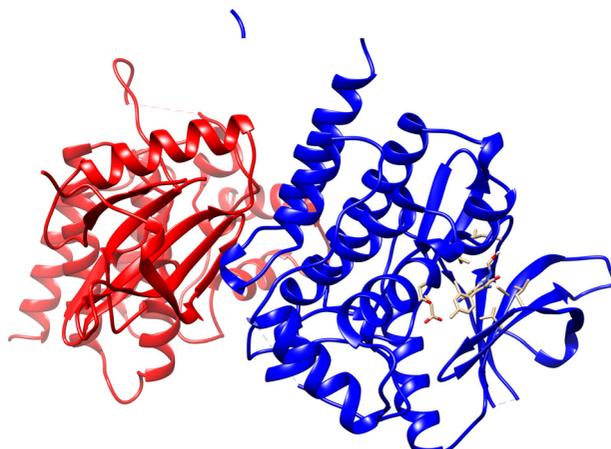


Рис. 4. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **19g** и янус-киназы JAK2 (PDB ID 4hge).

100.63 МГц – ^{13}C) в растворе $\text{DMSO-}d_6$, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Elementar Vario Microcube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент – ацетон либо этилацетат, проявитель – пары иода, УФ детектор.

Общая методика синтеза 1,6-диамино-4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов 1a–г. К раствору 2.0 г (30.3 ммоль) малонитрила и 30.3 ммоль соответствующего альдегида в 30 мл 96%-ного EtOH при перемешивании добавляли 3 капли морфолина. Полученный раствор перемешивали 5 мин до образования осадка арилиденмалонитрила, после чего к суспензии добавляли 1.5 г (15.14 ммоль) цианоацетогидрида [64]. Смесь доводили при перемешивании до кипения, при этом начиналось образование осадка целевого продукта. Суспензию перемешивали при нагревании ($50\text{--}60^\circ\text{C}$) в течение 3–4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, несколько раз промывали теплым этанолом, сушили при 60°C и получали соединения **1a** (84%), **1б** (83%), **1в** (89%), **1г** (91%) в аналитически чистом виде (выходы указаны в расчете на цианоацетогидрида). Результаты спектрального анализа со-

ответствуют литературным данным [1, 4, 10]. Из этанольного фильтрата при упаривании и охлаждении можно выделить побочный продукт – соответствующий замещенный бензилмалонитрил $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CN})_2$.

Взаимодействие 1,6-диамино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила 1a с формальдегидом (~10 экв). Смешивали 300 мг (0.96 ммоль) соединения **1a**, 15 мл этанола и 0.8 мл (10.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. При нагревании осадок соединения **1a** растворялся в течение ~4–5 мин, полученный раствор кипятили 8 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали и кипятили 1–2 мин в 50 мл ацетона. Нерастворимый в ацетоне осадок отфильтровывали. Получали 60 мг вещества, которое, по данным ЯМР и ИК спектроскопии, представляет собой чистый триазолопиридин **19a**. Упариванием ацетонового раствора получали 100 мг вещества, представляющего собой соединение **20**.

3-(Гидроксиметил)-7-(3,4-диметоксифенил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиридин-6,8-дикарбонитрил (19a). Выход 60 мг (18%), светло-желтый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3286, 3126 с, уш (O–H, N–H), 2214 с ($2\text{ C}\equiv\text{N}$), 1645 с ($\text{C}=\text{O}$), 1593 с ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.:

3.79 с (3H, MeO), 3.83 с (3H, MeO), 4.50 уш. с (2H, CH₂OH), 4.94 уш. с (2H, NCH₂N), 6.37 т (1H, OH, ³J 7.3 Гц), 7.05–7.09 м (2H, H² H⁵-Ar), 7.13 д (1H, H⁶ Ar, ³J 8.3 Гц), 10.23 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 55.6* (MeO), 55.7* (MeO), 65.8 (NCH₂), 70.5 (C⁸), 76.4 (NCH₂OH), 90.0 (C⁶), 111.5* (C⁵H-Ar), 111.8* (C²H-Ar), 115.2 (C≡N), 116.4 (C≡N), 121.2* (C⁶H-Ar), 126.0 (C¹-Ar), 148.2 (C³-Ar), 150.5 (C⁴-Ar), 154.6 (C⁷ или C^{8a}), 154.9 (C^{8a} или C⁷), 160.3 (C=O). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 57.75; H 4.40; N 19.75. C₁₇H₁₅N₅O₄. Вычислено, %: C 57.79; H 4.28; N 19.82. M 353.33.

3-({6-Амино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-оксо-3,5-дицианопиридин-1(2H)-ил}амино)метил)-7-(3,4-диметоксифенил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (20). Выход 100 мг (32% в расчете на соединение **1a**), светло-желтый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3286, 3132 с, уш (N–H), 2214 с (4C≡N), 1651 с (2 C=O), 1597 с (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.79 с (6H, MeO), 3.83 с (6H, MeO), 4.50 уш. с (2H, CH₂), 4.93 уш. с (2H, NCH₂N), 7.06–7.14 м (6H, H-Ar), 8.23 уш. с (2H, NH₂), 8.25 уш. с (1H, N–NHCH₂), 10.23 уш. с (1H, NH). Интегральная интенсивность сигналов аминогрупп занижена, вероятно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 55.49* (MeO), 55.58* (MeO), 55.61* (MeO), 55.67* (MeO), 65.8 (NCH₂), 70.5 (2 C⁸), 76.3 (NCH₂), 90.0 (2 C⁶), 111.3* (C⁵H-Ar), 111.5* (C⁵H-Ar), 111.8* (C²H-Ar), 112.6* (C²H-Ar), 115.3 (C≡N), 116.4 (C≡N), 117.1 (C≡N), 118.6 (C≡N), 121.2* (C⁶H-Ar), 121.4* (C⁶H-Ar), 126.0 (C¹-Ar), 128.0 (C¹-Ar), 148.0 (C³-Ar), 148.3 (C³-Ar), 149.6 (C⁴-Ar), 150.5 (C⁴-Ar), 154.6 (Py), 154.8 (Py), 154.9 (Py), 156.4 (Py), 160.3 (2C=O). Найдено, %: C 59.35; H 4.23; N 21.45. C₃₂H₂₆N₁₀O₆. Вычислено, %: C 59.44; H 4.05; N 21.66. M 646.61.

Общая методика синтеза 7-арил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрилов 19а–г. К суспензии 1 ммоль соответствующего 1,6-диаминопиридина **1a–г** в 10–12 мл EtOH добавляли избыток (2.0 мл, ~26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Смесь кипятили 8–12 ч (контроль по ТСХ), затем охлаждали. Осадок отфильтровывали и сушили при 60°C, при необходимости очищали перекристаллизацией из воды или водного диоксана.

3-(Гидроксиметил)-7-(3,4-диметоксифенил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (19а). Выход 65%, светло-желтый порошок. Спектральные характеристики идентичны описанным выше.

3-(Гидроксиметил)-7-(4-метоксифенил)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (19б). Выход 43%, светло-желтый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3290, 3125 с, уш (O–H, N–H), 2215 с (2 C≡N), 1649 с (C=O), 1597 с (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.83 с (3H, MeO), 4.52 уш. с (2H, CH₂OH), 4.92 уш. с (2H, NCH₂N), 6.40 т (1H, OH, ³J 7.3 Гц), 7.08 д (2H, H³ H⁵ Ar, ³J 8.8 Гц), 7.44 д (2H, H² H⁶ Ar, ³J 8.8 Гц), 10.20 уш. с (1H, NH). Интегральная интенсивность сигналов OH- и NH-групп занижена, вероятно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 55.8* (MeO), 66.0 (NCH₂), 71.1 (C⁸), 75.9 (NCH₂OH), 88.8 (C⁶), 114.5* (C³H C⁵H-Ar), 116.0 (C≡N), 116.9 (C≡N), 127.0 (C¹-Ar), 130.1* (C²H C⁶H-Ar), 155.0 (C⁷ или C^{8a}), 155.3 (C^{8a} или C⁷), 156.0 (C–OMe), 161.0 (C=O). Найдено, %: C 59.40; H 4.12; N 21.65. C₁₆H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: C 59.44; H 4.05; N 21.66. M 323.31.

3-(Гидроксиметил)-5-оксо-7-(4-хлорфенил)-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (19в). Выход 53%, желтый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3323, 3128 с, уш (O–H, N–H), 2214 с (2 C≡N), 1652 с (C=O), 1600 с (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.62 уш. с (2H, CH₂OH), 4.95 уш. с (2H, NCH₂N), 6.35 уш. т (1H, OH, ³J 6.8 Гц), 7.52 д (2H, H-Ar, ³J 8.0 Гц), 7.67 д (2H, H-Ar, ³J 8.0 Гц), 10.23 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 65.5 (NCH₂), 70.9 (C⁸), 76.1 (NCH₂OH), 89.4 (C⁶), 115.9 (C≡N), 117.0 (C≡N), 129.5* (C³H C⁵H-Ar), 130.7* (C²H C⁶H-Ar), 134.0 (C¹-Ar), 135.4 (C⁴-Ar), 155.1 (Py), 156.0 (Py), 160.9 (C=O). Найдено, %: C 54.87; H 3.21; N 21.31. C₁₅H₁₀ClN₅O₂. Вычислено, %: C 54.97; H 3.08; N 21.37. M 327.73.

3-(Гидроксиметил)-5-оксо-7-(2,4-дихлорфенил)-1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6,8-дикарбонитрил (19г). Выход 49%, светло-желтый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3315, 3120 с, уш (O–H, N–H), 2218 с (C≡N), 1647 с (C=O), 1592 с (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.54 уш. с (2H, CH₂OH), 4.90 уш. с (2H, NCH₂N), 6.30 уш. с (1H, OH), 7.67 д (1H, H Ar, ³J 8.4 Гц),

7.89 с (1H, H-Ar), 8.01 д (1H, H-Ar, 3J 8.4 Гц), 10.29 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 65.5 (NCH₂), 70.7 (C⁸), 76.0 (NCH₂OH), 90.0 (C⁶), 116.5 (C≡N), 117.5 (C≡N), 128.0* (CH-Ar), 129.6* (CH-Ar), 129.9 (C¹-Ar), 131.1* (CH-Ar), 135.1 (C-Cl), 136.5 (C-Cl), 154.6 (Py), 155.5 (Py), 161.2 (C=O). Найдено, %: С 49.67; Н 2.61; N 19.30. C₁₅H₉Cl₂N₅O₂. Вычислено, %: С 49.74; Н 2.50; N 19.34. M 362.17.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Долганов Алексей Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6811-722X>

Левченко Арина Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4787-7072>

Дахно Полина Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5581-0241>

Чикава Александра Руслановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8781-2631>

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

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и Эколого-аналитического центра Кубанского государственного университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и администрации Краснодарского края (проект № 20-43-235002 «р_Наставник_Краснодар»), а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soto J.L., Seoane C., Zamorano P., Cuadrado F.J. // *Synthesis*. 1981. N 7. P. 529. doi 10.1055/s-1981-29512
2. Al-Najjar A.A., Amer S.A., Raid M., Elghamry I., Elnagdi M.H. // *J. Chem. Res. (Synop.)*. 1996. P. 296
3. Bondock S., Tarhoni A.E.G., Fadda A.A. // *Arkivoc*. 2006. Vol. ix. P. 113. doi 10.3998/ark.5550190.0007.905
4. Hosseini H., Bayat M. // *RSC Adv*. 2018. Vol. 8. N 48. P. 27131. doi 10.1039/C8RA05690K.
5. Abdel Latif F.F., Mekheimer R., Ahmed E.K., Abdel Aleem T.B. // *Pharmazie*. 1993. Vol. 48. N 10. P. 736. doi 10.24355/dbbs.084-201901181427-0
6. Hussein A.H.M. // *Heteroatom Chem*. 1997. Vol. 8. N 1. P. 1. doi 10.1002/(SICI)1098-1071(1997)8:1<1::AID-HC1>3.0.CO;2-J
7. Kshiar B., Shangpliang O.R., Myrboh B. // *Synth. Commun*. 2018. Vol. 48. N 14. P. 1816. doi 10.1080/00397911.2018.1468467
8. Ibrahim M.A., El-Gohary N.M. // *Heterocycles*. 2014. Vol. 89. N 5. P. 1125. doi 10.3987/REV-13-790
9. Mohamed K.S., Tawfik E.H., Dardeer H.M., Fadda A.A. // *Acta Chim. Slov*. 2018 Vol. 65. N 4. P. 787. doi 10.17344/acsi.2018.4294
10. Keerthy H.K., Mohan S., Bharathkumar H., Rangappa S., Svensson F., Bender A., Mohan C.D., Rangappa K.S., Bhatnagar R. // *Chem. Biodiversity*. 2019. Vol. 16. N 9. Pap. N e1900234. doi 10.1002/cbdv.201900234
11. Mohamed M.S., Zaki M.E., Khalifa N.M., Zohny Y.M. // *Heterocycl. Commun*. 2008. Vol. 14. N 5. P. 345. doi 10.1515/HC.2008.14.5.345
12. Hadi A., Martin N., Seoane C., Soto J.L., Albert A., Cano F. // *J. Heterocycl. Chem*. 1992 Vol. 29. N 5. P. 1229. doi 10.1002/jhet.5570290531
13. Nossier E.S., El-Karim A., Somaia S., Khalifa N.M., El-Sayed A.S., Hassan E.S., El-Hallouty S.M. // *Molecules*. 2018. Vol. 23. N 12. P. 3074. doi 10.3390/molecules23123074
14. Ali T.E., Ibrahim M.A. // *J. Braz. Chem. Soc*. 2010. Vol. 21. N 7. P. 1007. doi 10.1590/S0103-50532010000600010
15. Abdel-Megid M. // *XГC*. 2009. № 12. С. 1888; Abdel-Megid M. // *Chem. Heterocycl Compd*. 2009. Vol. 45. N 12. P. 1523. doi 10.1007/s10593-010-0460-y
16. Ibrahim M.A., Abdel-Hamed M.A., El-Gohary N.M. // *J. Braz. Chem. Soc*. 2011. Vol. 22. N 6. P. 1130. doi 10.1590/S0103-50532011000600019
17. Abdel-Megid M., Ibrahim M.A., Gabr Y., El-Gohary N.M., Mohamed E.A. // *J. Heterocycl. Chem*. 2013. Vol. 3. P. 615. doi 10.1002/jhet.1608
18. Ibrahim M.A., Abdel-Rahman R.M., Abdel-Halim A.M., Ibrahim S.S., Allimony H.A. // *J. Braz.*

- Chem. Soc. 2009. Vol. 20. N 7. P. 1275. doi 10.1590/s0103-50532009000700012
19. *Khanzadeh M., Dehghanipour M., Darehkordi A., Rahmani F.* // *Can. J. Phys.* 2018. Vol. 96. N 12. P. 1288. doi 10.1139/cjp-2017-0840
 20. *Barsy M.A., El Rady E.A., Abd El Latif F.M.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2008. Vol. 45. N 3. P. 773. doi 10.1002/jhet.5570450322
 21. *Assiri M.A., Abdel-Kariem S.M., Ali T.E., Yahia I.S.* // *Arkivoc.* 2018. Vol. v. P. 240. doi 10.24820/ark.5550190.p010.478
 22. *Ranjbar Karimi R., Darehkordi A., Bahadornia F., Poorfreidoni A.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 11. P. 2516. doi 10.1002/jhet.3283
 23. *Suresh M., Jonnalagadda S.B., Rao C.V.* // *Orient. J. Chem.* 2011. Vol. 27. N 1. P. 127. doi
 24. *Tramontini M.* // *Synthesis.* 1973. N 12. P. 703. doi 10.1055/s-1973-22294
 25. *Karimi B., Enders D., Jafari E.* // *Synthesis.* 2013. Vol. 45. N 20. P. 2769. doi 10.1055/s-0033-1339479
 26. *Subramaniapillai S. G.* // *J. Chem. Sci.* 2013. Vol. 125. N 3. P. 467. doi 10.1007/s12039-013-0405-y
 27. *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
 28. *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
 29. *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 K.A., 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
 30. *Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И. С., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2014. № 1. С. 52; *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 1. P. 46. doi 10.1007/s10593-014-1447-x
 31. *Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОрХ.* 2014. Т. 50. № 12. С. 1823; *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. N 12. P. 1804. doi 10.1134/S107042801412015X
 32. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // *ХГС.* 2007. № 11. С. 1709; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007. Vol. 43. N 11. P. 1455. doi 10.1007/s10593-007-0224-5
 33. *Доценко В.В., Суйков С.Ю., Пехтерева Т.М., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2013. № 7. С. 1082; *Dotsenko V.V., Suikov S.Yu., Pekhtereva T.M., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 7. P. 1009. doi 10.1007/s10593-013-1339-5
 34. *Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербачков С.В., Овчаров С.Н., Кривоколыско Д.С., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 6. С. 847; *Kurskova A.O., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N., Krivokolysko D.S., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 6. P. 971. doi 10.1134/S1070363221060037
 35. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // *Изв. АН Сер. хим.* 2012. № 1. С. 134; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Bull.* 2012. Vol. 61. N 1. P. 136. doi 10.1007/s11172-012-0019-4
 36. *Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Зубатюк Р.И., Шишкин О.В.* // *ХГС.* 2013. № 3. С. 507; *Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 3. P. 472. doi 10.1007/s10593-013-1270-9
 37. *Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // *Изв. АН Сер. хим.* 2013. № 6. С. 1401; *Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2013. Vol. 62. N 6. P. 1401. doi 10.1007/s11172-013-0201-3
 38. *Хрусталева А.Н., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. № 9. С. 1367; *Khrustaleva A.N., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 9. P. 1368. doi 10.1134/S1070428016090232
 39. *Orlov A.A., Eletskaia A.A., Frolov K.A., Golinet A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I.* // *Arch. Pharm.* 2018. Vol. 351. N 6. Paper N 1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
 40. *Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско Б.С., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 8. С. 1198; *Kurskova A.O., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko B.S., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 8. P. 1471. doi 10.1134/S1070363221080089
 41. *Доценко В.В., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 1. С. 54; *Dotsenko V.V., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 1. P. 44. doi 10.1134/S1070363221010047

42. Jones G. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2002. Vol. 83. P. 1. doi 10.1016/S0065-2725(02)83003-3
43. Воробьев А.Ю. // ХГС. 2019. Т. 55. № 8. С. 695; Vorob'ev A.Y. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 8. P. 695. doi 10.1007/s10593-019-02522-5
44. Van Rompaey L., Galien R., van der Aar E.M., Clement-Lacroix P., Nelles L., Smets B., Lepescheux L., Christophe T., Conrath K., Vandeghinste N., Vayssiere B., De Vos S., Fletcher S., Brys R., van't Klooster G., Feyen J.H.M., Menet C. // *J. Immunol.* 2013. Vol. 191. N 7. P. 3568. doi 10.4049/jimmunol.1201348
45. Menet C.J., Fletcher S.R., Van Lommen G., Geney R., Blanc J., Smits K., Jouannigot N., Deprez P., van der Aar E.M., Clement-Lacroix P., Lepescheux L., Galien R., Vayssiere B., Nelles L., Christophe T., Brys R., Uhring M., Ciesielski F., Van Rompaey L. // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. N 22. P. 9323. doi 10.1021/jm501262q
46. Stump K.L., Lu L.D., Dobrzanski P., Serdikoff C., Gingrich D.E., Dugan B.J., Angeles T.S., Albom M.S., Ator M.A., Dorsey B.D., Ruggeri B.A., Seavey M.M. // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. N 2. Paper R68. doi 10.1186/ar3329
47. Seavey M.M., Lu L.D., Stump K.L., Wallace N.H., Hockeimer W., O'Kane T.M., Ruggeri B.A., Dobrzanski P. // *Mol. Cancer Ther.* 2012. Vol. 11. N 4. P. 984. doi 10.1158/1535-7163.MCT-11-0951
48. Cheon J.H., Kim K.S., Yadav D.K., Kim M., Kim H.S., Yoon S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 490. N 4. P. 1176. doi 10.1016/j.bbrc.2017.06.178
49. Nakajima R., Oono H., Sugiyama S., Matsueda Y., Ida T., Kakuda S., Hirata J., Baba A., Makino A., Matsuyama R., White R.D., Wurz R.P., Shin Y., Min X., Guzman-Perez A., Wang Z., Symons A., Singh S.K., Reddy Mothe S., Belyakov S., Chakrabarti A., Shuto S. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 11. N 4. P. 528. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00649
50. Oguro Y., Cary D.R., Miyamoto N., Tawada M., Iwata H., Miki H., Hori A., Imamura S. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. N 15. P. 4714. doi 10.1016/j.bmc.2013.04.042
51. Liu T., Hu Y. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. N 17. P. 2411. doi 10.1016/S0960-894X(02)00399-2
52. Girgis A.S., Barsoum F.F. // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 1972. doi 10.1016/j.ejmech.2008.09.049
53. 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
54. Lipinski C.A. // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
55. 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
56. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
57. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
58. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
59. 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
60. 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>
61. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
62. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
63. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>
64. Gorobets N.Y., Yousefi B.H., Belaj F., Kappe C.O. // *Tetrahedron.* 2004. Vol. 60. N 39. P. 8633. doi 10.1016/j.tet.2004.05.100

7-Aryl-3-(hydroxymethyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro[1,2,4]- triazolo[1,5-*a*]pyridine-6,8-dicarbonitriles: Synthesis and Predicted Biological Activity

A. A. Dolganov^a, A. G. Levchenko^a, P. G. Dakhno^a, D. D. Guz'^a, A. R. Chikava^a,
V. V. Dotsenko^{a,b,*}, N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

**e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

Received November 20, 2021; revised December 12, 2021; accepted December 16, 2021

Aminomethylation of 1,6-diamino-4-aryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles under the action of excess formaldehyde in ethanol leads to the formation of 7-aryl-3-(hydroxymethyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-6,8-dicarbonitriles. Bioavailability parameters were predicted for the obtained compounds *in silico*, and possible protein targets were predicted by protein-ligand docking.

Keywords: cyanoacetohydrazide, malononitrile, aminomethylation reaction, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridines

СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ ЕНАМИНОВ БЕНЗОФУРАНОВОГО РЯДА

© 2022 г. Д. Е. Пугачёв^{a,b,*}, Г. В. Затонский^{a,b}, Н. В. Васильев^{a,b}

^a Московский государственный областной университет, ул. В. Волошиной 24, Мытищи, 141014 Россия

^b Государственный научно-исследовательский институт биологического приборостроения, Москва, 125424 Россия

*e-mail: pugachovdmitry@gmail.com

Поступило в Редакцию 18 октября 2021 г.

После доработки 22 ноября 2021 г.

Принято к печати 29 ноября 2021 г.

Осуществлен селективный синтез региоизомеров фторзамещенных енаминов бензофуранового ряда по двухстадийной схеме из 1-(бензофуран-2-ил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диона. С ионами Eu^{3+} полученные енамины образуют в водных растворах зафиксированные люминесцентно-спектральным методом комплексы, которые постепенно гидролизуются, что установлено по изменению спектральных характеристик во времени.

Ключевые слова: фторзамещенные енамины, комплексы европия(III), производные бензофурана, флуоресценция

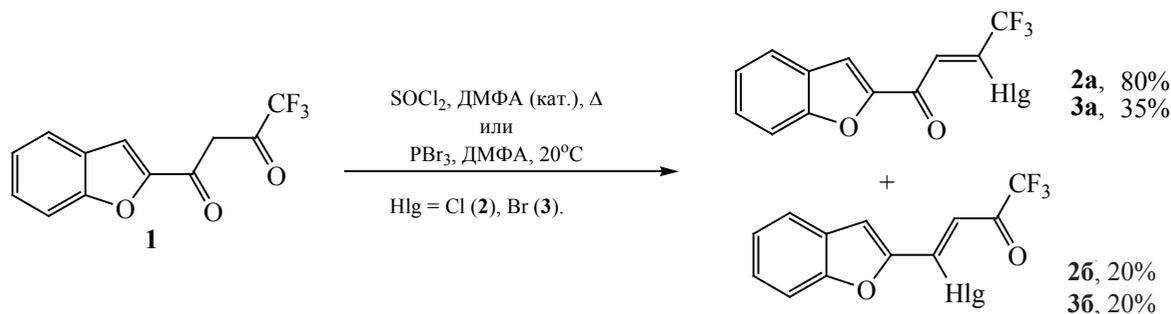
DOI: 10.31857/S0044460X22020081

Енамины – аналоги енольных форм β -дикетонов – используются в качестве синтонов при получении замещенных гетероциклических соединений, например, производных пиридина, пиррола, пиримидина, хинолина и других [1, 2]. Из бифункциональных фторзамещенных енаминов успешно получают фторзамещенные гетероциклические соединения – потенциально физиологически активные лекарственные препараты [3–5]. Получены различные комплексы енаминов с d -элементами с целью использования в качестве люминесцентных проб или для осаждения металлов из газовой фазы вместо применяемых β -дикетонов [6–8]. В качестве люминесцентной пробы часто используются лантаниды, в частности ионы европия [9–12]. Исследование фторзамещенных енаминов бензофуранового ряда обусловлено их комплексообразующими свойствами, спектральными характеристиками гетероароматического фрагмента и возможностями их использования в иммунофлуоресцентном медико-биологическом анализе.

Фторзамещенные енамины бензофуранового ряда описаны нами ранее [13], однако индиви-

дуальные региоизомеры не были получены из-за близости их физико-химических и спектральных свойств. В последующем было обнаружено, что региоселективность реакции существенно зависит от природы используемых реагентов. Исходный реагент для синтеза енаминов – 1-(бензофуран-2-ил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион **1** практически количественно получен по методу Кляйзена с гидридом лития в качестве основания [13]. Енамины в некоторых случаях образуются при прямом взаимодействии дикетонов с аминами [3]. Однако взаимодействие дикетона **1** с аминами приводило лишь к смолообразным веществам. В связи с этим синтез проведен нами в две стадии через галогенопроизводные еноны **2** и **3**, которые получали действием на исходный β -дикетон **1** хлористого тионила или трибромиде фосфора в диметилформамиде (схема 1). В зависимости от используемого реагента реакции протекают с различной направленностью. Смесь региоизомеров хлорзамещенного енона **2** разделяли перегонкой при пониженном давлении, а региоизомеры бромзамещенного енона **3** – хроматографированием на

Схема 1.



силикагеле. При хлорировании в смеси региоизомеров образуется преимущественно региоизомер **2a**, а при бромировании – региоизомер **3b**.

Структура полученных соединений (на примере соединения **2a**) установлена с использованием данных ЯМР ^{13}C по отсутствию расщепления сигналов карбонильного углерода C^1 от атомов фтора в области 170–180 м. д. (176.5 м. д. в спектре соединения **2a**). Сигнал атома углерода C^4 (квартет) находится в сильном поле в области 130–135 м. д. (132.2 м. д., **2a**).

Из результатов экспериментов по наблюдению гетероядерного эффекта Оверхаузера на ядрах ^1H

при селективной инверсии сигналов ^{19}F , $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ HOESY¹¹ (рис. 1) установлено, что изомеры галогенопроизводных енонов **2** и **3** имеют *цис*-конфигурацию [14]. При селективной инверсии сигнала группы CF_3 (–70.2 м. д., **2a**) наблюдается значительное (18%, **2a**) усиление сигнала, соответствующего винильному протону (7.70 м. д., **2a**), а также наблюдается незначительное усиление сигнала фуранового протона (0.6%, **2a**). Такая значительная величина гетероядерного эффекта Оверхаузера свидетельствует о *цис*-расположении винильного протона по отношению к трифторметильной группе и, соответственно, о *цис*-конфигурации изомера.

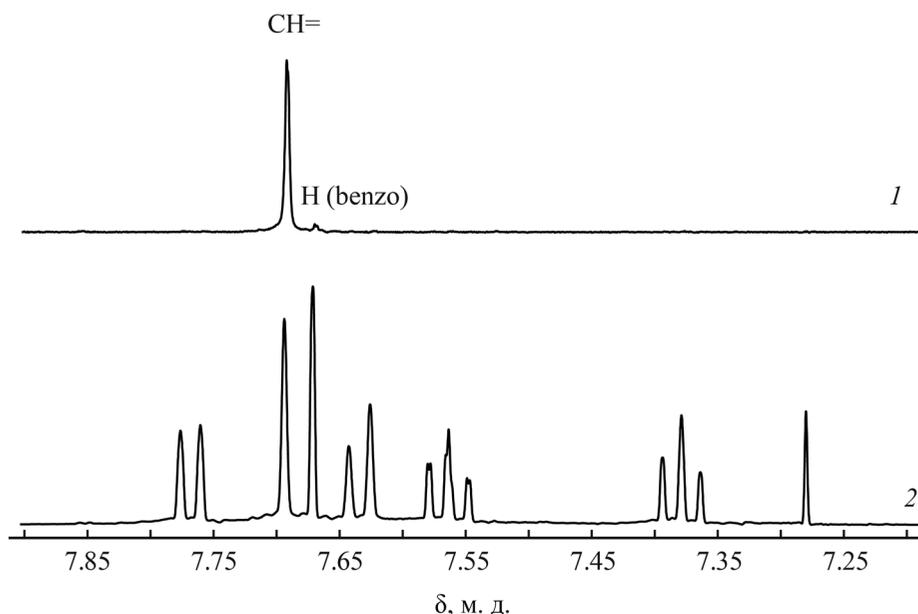
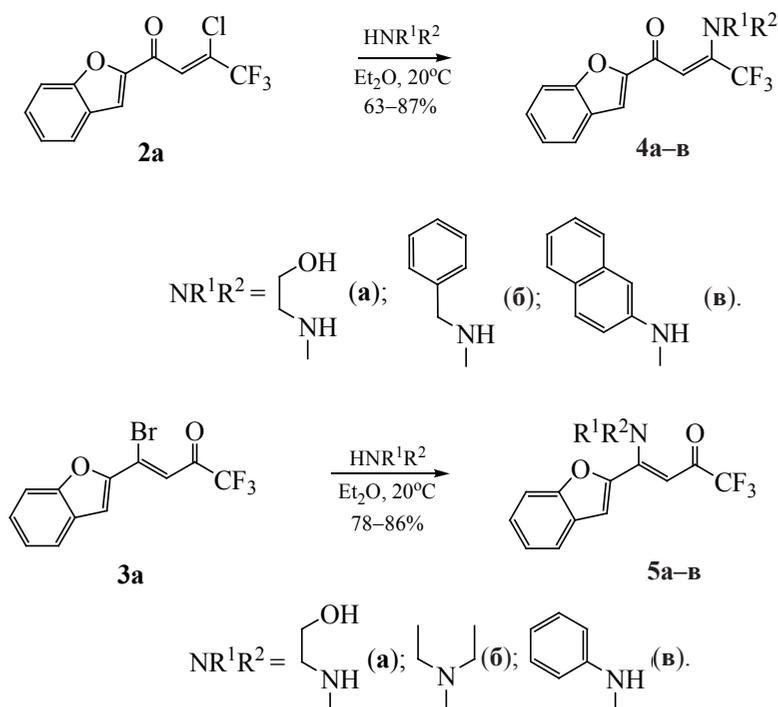


Рис. 1. Спектр $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ соединения **2a** (1) при селективной инверсии сигнала группы CF_3 при –70.2 м. д. (2).

Схема 2.



Дополнительное подтверждение *цис*-конфигурации синтезированных галогенозамещенных енонов было получено при анализе величин гетероядерных констант спин-спиновой взаимодействия $^3J(^1\text{H}, ^{13}\text{C})$. Величины наблюдаемых $\text{KCCB } ^3J(\text{H}_{\text{винил}}, \text{CF}_3)$ находятся в диапазоне 5.1–5.4 Гц (5.1 Гц, **2a**), что также свидетельствует о *цис*-расположении винильного протона по отношению к трифторметильной группе и, следовательно, о *цис*-конфигурации двойной связи.

Галогенопроизводные еноны **2a** и **3b** использовали для получения региоизомеров енаминов (схема 2). Енамины **4a–в** получали действием аминов на хлорзамещенный енон **2a** в среде абсолютного диэтилового эфира. В случае водорастворимых аминов (этаноламин, диэтиламин, бензиламин) замещение производили действием 2.2 экв. амина с последующим промыванием реакционной смеси водой. Ароматические амины вводили в эквивалентных количествах, а в качестве акцептора HCl использовали небольшой избыток безводного триэтиламина. Региоизомерные енамины **5a–в** были получены исходя из бромзамещенного енона **3b**.

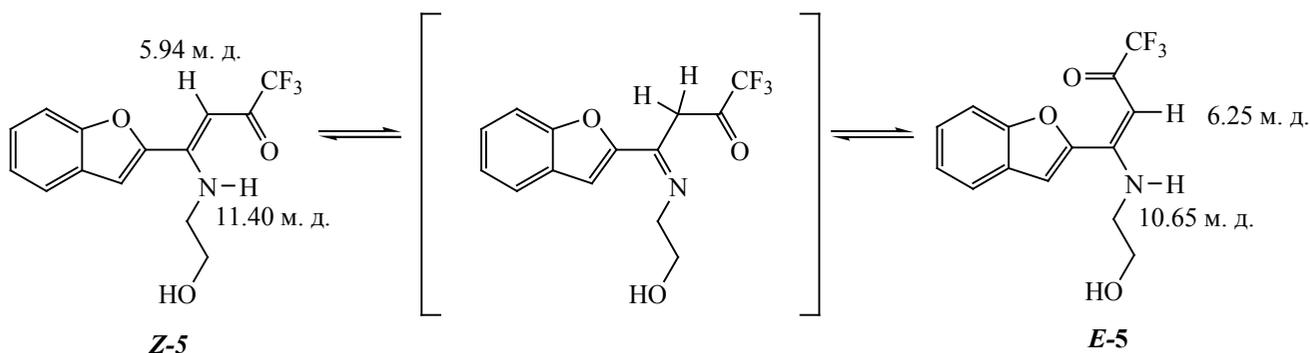
Енамины **4** и **5** охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F . В спектрах ^{19}F соединений **5** с аминной функцией в β -положении к группе CF_3 синглет трифторметильной группы находится в области –76 (–77) м. д., в спектрах енаминов **4** – при –66 (–67) м. д. В спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F производных этаноламина **4a** и **5a** наблюдается удвоение сигналов, что объясняется присутствием *Z*- и *E*-изомеров.

Протон при атоме азота в енаминах **4a–в** и **5a, в** проявляется в диапазоне 10.5–12.5 м. д. Как правило, протоны, участвующие в образовании внутримолекулярной водородной связи, проявляются в области более слабого поля [15] (схема 3).

Сигнал при 11.4 м. д. относится к протону *Z*-изомера, а сигнал при 10.6 м. д. – к протону *E*-изомера. Сигнал енольного протона минорного *E*-изомера находится при 6.25 м. д., а сигнал *Z*-изомера смещен в более сильное поле (5.94 м. д.). Иминная форма, по-видимому, малоустойчива и в спектрах не проявляется.

Енаминон **5в** почти на 100% имеет *Z*-конфигурацию, а в спектре енаминона **5б** однозначно

Схема 3.



определяется *E*-изомер, что согласуется с литературными данными о геометрии енаминонов, образованных вторичными аминами [15].

Электронные спектры поглощения соединений **4** и **5** снимали в водном растворе Трис-буфера (табл. 1). По сравнению с исходным 1,3-дикетоном **1**, максимум поглощения которого находится при 350 ± 2 нм, для полученных енаминонов, имеющих подвижный атом водорода, наблюдается основной максимум поглощения в области 360–390 нм. Максимум поглощения не имеющего подвижного протона диэтиламинопроизводного **5б** имеет небольшой гипсохромный сдвиг и находится при 337 ± 2 нм.

Для изучения комплексообразования спектральным методом к соединениям **1**, **4** и **5** добавля-

ли ионы европия в виде водного раствора нитрата европия(III) в соотношении лиганд–ион металла 3:1. В спектрах большинства соединений наблюдается батохромный сдвиг максимумов поглощения или изменение оптической плотности. Добавление в раствор триоктилфосфиноксида (ТОФО) увеличивает степень батохромного смещения полос поглощения, что свидетельствует об образовании смешанного комплекса.

Люминесценция комплексов енаминонов **4**, **5** в водных средах затухает в сравнении с комплексами исходного дикетона **1**, однако со временем интенсивность люминесценции возрастает, и происходит гипсохромный сдвиг максимумов поглощения (рис. 2).

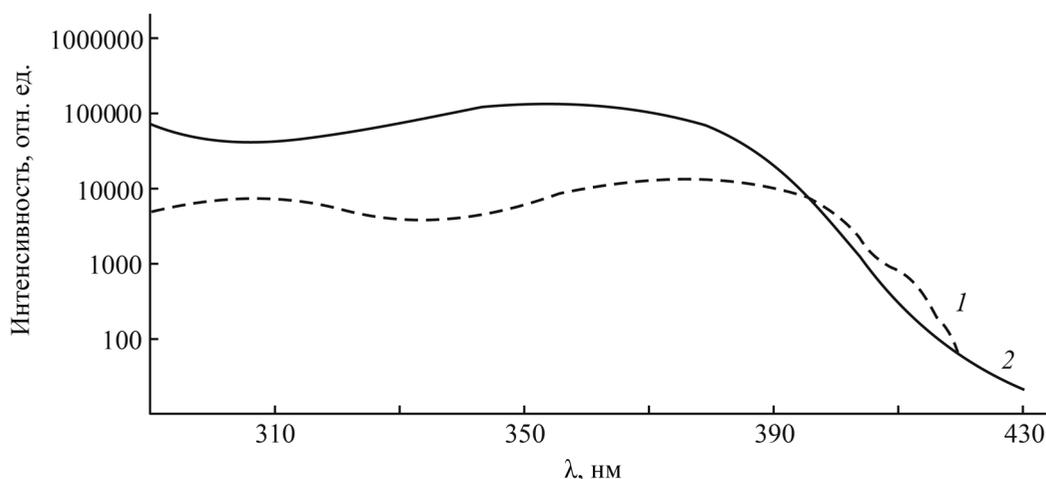
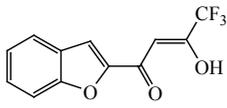
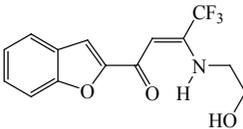
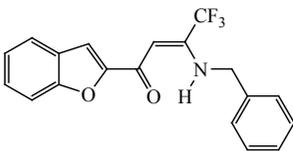
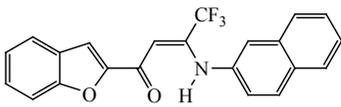
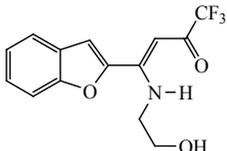
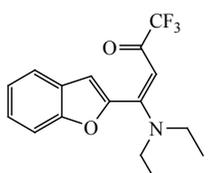
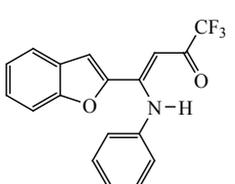


Рис. 2. Спектры возбуждения люминесценции комплекса енаминон **5a**– Eu^{3+} – триоктилфосфиноксид в момент смешения реагентов (1) и через 8 сут (2).

Таблица 1. Поглощение соединений бензофуранового ряда **1**, **4**, **5** в водном 0.05 М. растворе Трис-буфера (рН 7.8)^a

№	Формула	$\lambda_{\text{погл.}}, \pm 2 \text{ нм}$	$\varepsilon \times 10^4, \text{ моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	$\lambda_{\text{погл.}}, \text{ комплекс с } \text{Eu}^{3+} \text{ и ТОФО}, \pm 2 \text{ нм}$	A, комплекс с Eu^{3+} и ТОФО
1		352	2.67±0.11	354	0.210±0.005
4a		307	0.73±0.03	307	0.136±0.004
		378	3.24±0.15	377	0.237±0.005
4б		357	2.08±0.12	310	0.116±0.005
		390	1.56±0.07	372	0.086±0.002
				396	0.095±0.002
4в		390	1.67±0.07	416	0.121±0.003
5a		305	0.93±0.05	303	0.115±0.003
		362	2.26±0.11	367	0.166±0.004
5б		338	2.7±0.10	338	0.223±0.005
5в		380	1.76±0.08	375	0.116±0.003

^a $c_{\text{лиганд}} 10^{-5}$ моль/л; соотношение [лиганд]:[Eu^{3+}]:[ТОФО] = 3:1:3 ($n = 3, P = 0.95$).

Такие изменения не характерны для водных комплексов европия и могут быть объяснены гидролизом комплексов европия с енаминонами **4** и **5** в водных растворах и их превращением в комплексы исходного дикетона **1**. Имеются литературные данные о возможных гидролитических превращениях енаминонов и дииминов в кислых средах.

Гидролиз характерен преимущественно для соединений с аминной функцией в *гем*-положении к электроноакцепторной перфторалкильной группе [16]. В присутствии европия, который, видимо, выполняет роль кислоты Льюиса, катализируется гидролиз енаминонов независимо от положения аминной группы.

Разработанные синтетические двухстадийные методики позволяют получать региоизомеры фторзамещенных енаминонов, строение которых подробно изучено спектральными методами. Возможность направленного получения региоизомеров увеличивает препаративную значимость этих соединений для последующей разработки методов синтеза гетероциклических соединений.

Фторзамещенные енаминоны образуют комплексы с ионами европия в присутствии триоктилфосфиноксида в водных растворах, что подтверждается батохромным смещением полос поглощения, а также появлением люминесценции европия. Хотя комплексы гидролитически неустойчивы, предполагается возможность дальнейшего их исследования в методиках, связанных с технологией получения биочипов в безводных условиях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C записаны на спектрометрах JEOL JNM-ECX400 (400, 376 и 100 МГц) и Bruker Avance III 500 (500, 470 и 125 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС при записи спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и CFCl_3 – для спектров ЯМР ^{19}F . Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F проведено при селективной инверсии сигналов ^{19}F , $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NOESY. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN PE 2400 SII. Температуру плавления определяли в стеклянных капиллярах на приборе Gallenkamp MPD350.BM3.5. Спектры поглощения в УФ и видимом диапазонах регистрировали на спектрофотометре UV-1650PC (Shimadzu) в кварцевой кювете (1 см). Люминесцентно-спектральные свойства комплексов полученных соединений с Eu^{3+} изучали в диапазоне длин волн 200–800 нм на люминесцентном спектрофотометре с временным разрешением люминесценции Perkin Elmer LS-5B и на микропланшетном ридере Varioscan Flash (ThermoFisher Scientific) с временной задержкой 100 мкс (td) и временем интегрирования 1000 мкс (tg) в присутствии кислорода воздуха.

В работе использовали стандартные промышленно производимые реагенты и исходные соединения, приобретенные в фирме Sigma-Aldrich. 1-(Бензофуран-2-ил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-ди-

он **1**, 1-(бензофуран-2-ил)-4,4,4-трифтор-3-хлорбут-2-ен-1-он **2a**, 1-(бензофуран-2-ил)-3-(бензиламино)-4,4,4-трифторбут-2-ен-1-он **4b** и 1-(бензофуран-2-ил)-3-(нафталин-2-иламино)-4,4,4-трифторбут-2-ен-1-он **4в** получали по ранее описанной методике [13]. Коммерческие реагенты и растворители, использованные в работе, очищали и подготавливали в соответствии с известными рекомендациями [17, 18].

1-(Бензофуран-2-ил)-3-бром-4,4,4-трифторбут-2-ен-1-он (3a) и 4-(бензофуран-2-ил)-4-бром-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (3б). К 20 мл ДМФА прибавляли по каплям при охлаждении PBr_3 (2.38 г, 8.79 ммоль), выпадал белый осадок. К полученной суспензии прибавляли при охлаждении раствор дикетона **1** (1.5 г, 5.86 ммоль) в 33 мл ДМФА. Оранжевую суспензию перемешивали 1 ч при 60°C , контролируя реакцию методом ТСХ (гексан– EtOAc , 3:1). Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу выливали в 240 мл смеси этилацетат–вода (1:1) со льдом. Органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические вытяжки промывали 5%-ным раствором NaCl (3×30 мл) и 30 мл воды и сушили Na_2SO_4 . После упаривания при пониженном давлении получили в остатке смесь региоизомеров практически с количественным выходом (~98%). Изомеры разделяли с помощью колоночной хроматографии, элюент – CHCl_3 . Первым выделяли изомер **3б**, 1.18 г (65%), желтый порошок, т. пл. $98\text{--}100^\circ\text{C}$, затем изомер **3a**, 0.64 г (35%), желтый порошок, т. пл. $77\text{--}79^\circ\text{C}$.

Соединение 3a. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.35 д. д. д (1H_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 9.2, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц), 7.54 д. д. д (1H_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 9.2, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц), 7.61 д. д (1H_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц), 7.65 уш. с (1H , $\text{CH}=\text{C}$), 7.67 д (1H_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 0.8 Гц), 7.75 д. д (1H_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 112.7, 115.3, 122.8 к (CF_3 , J_{CF} 272.1 Гц), 123.9, 124.1, 124.6, 126.9, 129.5, 132.3 к ($\text{C}-\text{Br}$, J_{CF} 38.2 Гц), 152.2, 156.1, 176.6 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} -75.23 м. д. (CF_3). Найдено, %: С 45.23; Н 1.96. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 45.17; Н 1.90.

Соединение 3б. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.2–7.3 м (1H_{Ar}), 7.44–7.52 м (1H_{Ar}), 7.61–7.68 м (1H_{Ar}), 7.77 д (1H_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.83 уш. с (1H ,

CH=C), 8.13 с (1H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 111.9, 112.3, 113.3 к (CF₃, J_{CF} 192.0 Гц), 122.4, 125.2, 127.5, 127.6, 147.2, 154.6, 178.1 к (C=O, J_{CF} 34.1 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ_F –80.30 м. д. (CF₃). Найдено, %: С 45.29; Н 1.98. C₁₂H₆BrF₃O₂. Вычислено, %: С 45.17; Н 1.90.

Общая методика синтеза алифатических енаминов 4 и 5. К раствору соответствующего амина (2.08 ммоль) в 5 мл абсолютного диэтилового эфира по каплям прибавляли соединение **2a** (0.22 г, 0.80 ммоль) или **3b** (0.26 г, 0.80 ммоль) в 10 мл абсолютного диэтилового эфира. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре ~5–8 ч, ход реакции контролировали методом ТСХ (CHCl₃–гексан, 3:1). После завершения реакции добавляли 20 мл H₂O, органический слой отделяли, промывали водой (2×10 мл), сушили Na₂SO₄ и отгоняли летучие компоненты в вакууме.

(E)-1-(Бензофуран-2-ил)-3-[(2-гидроксиэтил)-амино]-4,4,4-трифторбут-2-ен-1-он (4a). Остаток перекристаллизовывали из 80%-ного EtOH. Выход 0.15 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 105–106°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.65–3.73 м (2H, HNCH₂), 3.89–3.94 м (2H, CH₂OH), 5.92 с (1H, CH=C), 7.50–7.77 м (5H_{Ar}), 10.92 уш. с (NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ_F –76.35 м. д. (CF₃). Найдено, %: С 56.34; Н 4.17; N 4.75. C₁₄H₁₂F₃NO₃. Вычислено, %: С 56.19; Н 4.04; N 4.68.

(E,Z)-4-(Бензофуран-2-ил)-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (5a). К маслообразному остатку добавляли 20 мл 80%-ного этанола, при –18°C соединение **5a** кристаллизовалось. Выход 0.19 г (78%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 105–106°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 3.43 м (2H, E-CH₂CH₂OH), 3.57 м (2H, E-CH₂CH₂OH), 3.65 м (2H, Z-CH₂CH₂OH), 3.81 м (2H, Z-CH₂CH₂OH), 5.15 уш. с (1H, Z+E, OH), 5.92 с (1H, Z-CH=C), 6.26 с (1H, E-CH=C), 7.28–7.37 м (2H_{Ar}, Z+E), 7.43–7.52 м (2H_{Ar}, Z+E), 7.66–7.79 м (3H_{Ar}, Z+E), 7.89 с (1H_{Ar}, Z-изомер), 10.67 уш. с (E-NH), 11.40 уш. с (Z-NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –76.29 (E-CF₃), –76.40 (Z-CF₃). Найдено, %: С 56.34; Н 4.17; N 4.75. C₁₄H₁₂F₃NO₃. Вычислено, %: С 56.19; Н 4.04; N 4.68.

(E)-4-(Бензофуран-2-ил)-4-(диэтиламино)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (5b) осаждали из

хлороформа гексаном. Выход 0.20 г (82%), темно-желтые кристаллы, т. пл. 92–94°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.10 уш. с (3H, CH₂CH₃), 1.25 уш. с (3H, CH₂CH₃), 3.15 уш. с (1H, CH₂CH₃), 3.55 уш. с (1H, CH₂CH₃), 5.51 с (1H, CH=C), 7.09 с (1H, C_{Ar}H), 7.28 д. д. д (1H_{Ar}, ³J_{NH} 9.2, ³J_{NH} 8.0, ⁴J_{NH} 1.2 Гц), 7.35 д. д. д (1H_{Ar}, ³J_{NH} 9.2, ³J_{NH} 8.0, ⁴J_{NH} 1.2 Гц), 7.60 д. д (1H_{Ar}, J 8.0, 1.2 Гц), 7.67 д. д (1H_{Ar}, J 8.0, 1.2 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ_F –76.82 м. д. (CF₃). Найдено, %: С 61.56; Н 5.27; N 4.62. C₁₆H₁₆F₃NO₂. Вычислено, %: С 61.73; Н 5.18; N 4.50.

(Z)-4-(Бензофуран-2-ил)-4-(фениламино)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (5d) перекристаллизовывали из 95 %-ного этанола. Выход 0.20 г (74%), темно-желтый порошок, т. пл. 112–114°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 6.19 с (1H, CH=C), 7.12 с (1H_{Ar}), 7.2–7.3 м (4H_{Ar}), 7.31–3.39 м (3H_{Ar}), 7.49 д. д (1H_{Ar}, J 8.0, 1.2 Гц), 7.65 д. д (1H_{Ar}, J 8.0, 1.2 Гц), 12.00 уш. с (NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ_F –76.50 м. д. (CF₃). Найдено, %: С 64.97; Н 3.55; N 4.14. C₁₈H₁₂F₃NO₂. Вычислено, %: С 65.26; Н 3.65; N 4.23.

Растворы комплексов соединений 1, 4, 5 с Eu³⁺ и триоктилфосфиноксидом в водно-мицеллярном Трис-буфере. Растворяли необходимое количество соединения **1**, **4** или **5** в 2 мл ДМФА для получения 5×10^{–3} М. раствора. Отбирали аликвоту (100 мкл), разбавляли 0.05 М. Трис-буфером (рН 7.2) до концентрации соединения **1**, **4** или **5** 10^{–4} моль/л и к полученному раствору производных бензофурана добавляли свежеприготовленный 10^{–4} М. раствор Eu³⁺ в 10^{–5} М. HCl, 10^{–3} М. раствор триоктилфосфиноксида в этаноле и необходимое количество Трис-буфера. Получали раствор с соотношением лиганд–Eu³⁺–триоктилфосфиноксид (1.00:0.33:1.00)·10^{–5} моль/л, который для формирования комплекса оставляли на 2 ч в отсутствие освещения. Мицеллярный раствор готовили, добавляя в исходный раствор Трис-буфера 10%-ный раствор Тритона X-100 в этаноле до конечной концентрации ПАВ 0.1%. Из растворов комплексов отбирали 200 мкл для исследования люминесцентно-спектральных характеристик.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пугачёв Дмитрий Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2042-3911>

Васильев Николай Валентинович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-4146-3979>

Затонский Георгий Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7596>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lue P., Greenhill J.V. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1996. Vol. 67. P. 207. doi 10.1016/S0065-2725(08)60072-0
2. Druzhinin S.V., Balenkova E.S., Nenajdenko V.G. // *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63. P. 7753. doi 10.1016/j.tet.2007.04.029
3. Elassar A.-Z.A., El-Khair A.A. // *Tetrahedron.* 2003. Vol. 59. P. 8463. doi 10.1016/S0040-4020(03)01201-8
4. Welch J.T., Eswarakrishnan S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry.* New York: John Wiley & Sons, 1991. 261 p.
5. *Organofluorine Chemistry – Principle and Commercial Applications* / Eds R.E. Bank, B.E. Smart, J.C. Tatlow. New York: Plenum, 1994. 644 p.
6. Gehlen M.H., Simas E.R., Pereira R.V., Sabatini C.A. *Reviews in Fluorescence.* New York: Springer, 2012. P. 119.
7. Cosham S.D., Kociok-Köhn G., Johnson A.L., Hamilton J.A., Hill M.S., Molloy K.C., Castaing R. // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015. Vol. 26, P. 4362. doi 10.1002/ejic.201500536
8. Chopin N., Novitchi G., Médebielle M., Pilet G. // *J. Fluor. Chem.* 2015. Vol. 179. P. 169. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.06.023
9. Eliseeva S.V., Bünzli, J.C.G. // *Chem. Soc. Rev.* 2010. Vol. 39. P. 189. doi 10.1039/B905604C
10. Zhang T., Peng G., Li P. Xiang D., Yuan X. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. Vol. 65. P. 948. doi 10.1134/S0036023620060273
11. Кострюкова Т.С., Ивановская Н.П., Лямин А.И., Романов Д.В., Осин Н.С., Затонский Г.В., Васильев Н.В. // *ЖОХ.* 2012. Т. 82. Вып. 3. С. 462.; *Kostruykova T.S., Vasilev N.V., Ivanovskaya N.P., Lyamin A.I., Romanov D.V., Osin N.S., Zatonsky G.V., Vasil'ev N.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2012. Vol. 82. N 3. P. 455.
12. Стеблевская Н.И., Медков М.А., Белобелецкая М.В. // *ЖНХ.* 2020. Т. 65. № 3. С. 327; *Steblevskaya N.I., Medkov M.A., Belobeletskaia M.V.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. Vol. 65. P.329. doi 10.1134/S0036023620030171
13. Pugachov D.E., Zatonsky G.V., Vasil'ev N.V. // *Fluorine notes.* 2019. Vol. 4 (125). doi 10.17677/fn20714807.2019.04.05
14. Combettes L.E., Clausen-Thue P., King M.A., Odell B., Thompson A.L., Gouverneur V., Claridge T.D.W. // *Chem. Eur. J.* 2012. Vol. 18. P. 13133. doi 10.1002/chem.201201577
15. Zhuo J.-C. // *Magn. Res. Chem.* 1997. Vol. 35. P. 21. doi 10.1002/(SICI)1097-458X(199701)35:1<21::AID-OMR28>3.0.CO;2-I
16. Fustero S., García de la Torre M., Pina B., Fuentes A.S. // *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64. P. 5551. doi 10.1021/jo990392w
17. Gordon A.J., Ford R.A. *The Chemist's companion.* New York; London; Sydney; Toronto: Wiley-Interscience publication, 1972. 560 p.
18. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals.* Butterworth; Heinemann: Elsevier, 2009. 760 p.

Selective Synthesis of Fluorine-Containing Enaminones of Benzofuran Series

D. E. Pugachov^{a,b,*}, G. V. Zatonsky^{a,b}, and N. V. Vasil'ev^{a,b}

^a Moscow State Regional University, Mytishi, 141014 Russia

^b State Scientific and Research Institute of Biological Engineering, Moscow, 125424 Russia

* e-mail: pugachovdmitry@gmail.com

Received October 18, 2021; revised November 22, 2021; accepted November 29, 2021

Selective synthesis of regioisomers of fluorine-containing enaminones of the benzofuran series was carried out from benzofuranoyltrifluoroacetone according to a two-stage scheme. The possibility of targeted preparation of regioisomers, which were evaluated as Eu³⁺ complexones in aqueous solutions by the luminescence spectral method, was revealed in order to identify the prospects for their use in immunofluorescence analysis. The obtained enaminones form complexes with Eu³⁺ in aqueous solutions, however, over time, these complexes are hydrolyzed that was detected by the change of spectral characteristics through time.

Keywords: fluorine-containing enaminones, europium(III) complexes, benzofuran derivatives, fluorescence

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА 3-[N-АЦЕТИЛ-(3,5-ДИМЕТИЛФЕНИЛ)АМИНО]-5,7- ДИ(*трет*-БУТИЛ)-2-[5,8-ДИМЕТИЛ-4- (3,5-ДИМЕТИЛФЕНИЛАМИНО)ХИНОЛИН-2-ИЛ]- ТРОПОНА

© 2022 г. В. В. Ткачев^{a,*}, Ю. А. Саяпин^b, Е. А. Гусаков^c, И. О. Тупаева^c, Т. А. Красникова^c,
Г. В. Шилов^a, В. Н. Комиссаров^c, С. М. Алдошин^a, В. И. Минкин^c

^a Институт проблем химической физики Российской академии наук,
пр. Академика Н. Н. Семенова 1, Черноголовка, 142432 Россия

^b Федеральный исследовательский центр «Южный научный центр Российской академии наук»,
Ростов-на-Дону, 344006 Россия

^c Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Южный федеральный университет,
Ростов-на-Дону, 344090 Россия

*e-mail: vatka@icp.ac.ru

Поступило в Редакцию 11 ноября 2021 г.

После доработки 16 декабря 2021 г.

Принято к печати 19 декабря 2021 г.

Ацилирование 5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]-3-(3,5-диметилфениламино)тропона приводит к 3-[арил(ацетил)амино]тропону. Методом рентгеноструктурного анализа установлена структура 3-[N-ацетил-(3,5-диметилфенил)амино]-5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]тропона.

Ключевые слова: хинолины, 1,3-трополоны, внутримолекулярная водородная связь, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0044460X22020093

Высокая фармакологическая активность (противоопухолевая [1, 2], противовоспалительная [3], антибактериальная [4, 5] и др.) производных трополона стимулирует их исследование. Взаимодействие 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона с производными 2-метилхинолина приводит к производным 2-(хинолин-2-ил)-1,3-трополона, способных образовать внутримолекулярную водородную связь [6, 7]. Функционализация тропонового цикла основана на введении атома хлора в положение 3 с последующим нуклеофильным замещением первичными аминами [8]. Ацилирование производного 3-ариламино-5,7-ди(*трет*-бутил)-2-

[5,8-диметил-4-(пиперидин-1-ил)хинолин-2-ил]тропона **1** уксусным ангидридом приводит к соответствующему производному 3-[арил(ацетил)амино]тропона **2** (схема 1) [9]. Методом двумерной динамической спектроскопии установлено [9, 10] существование быстрых динамических процессов, связанных с изменением конформации молекул. Компьютерным моделированием вращения заместителей в соединении **2** показано, что наблюдаемая динамика спектров ЯМР определяется именно вращением ацетильной группы.

Нами получен и исследован методом РСА 3-[N-ацетил(3,5-диметилфенил)амино]-5,7-ди(*трет*-

Схема 1.

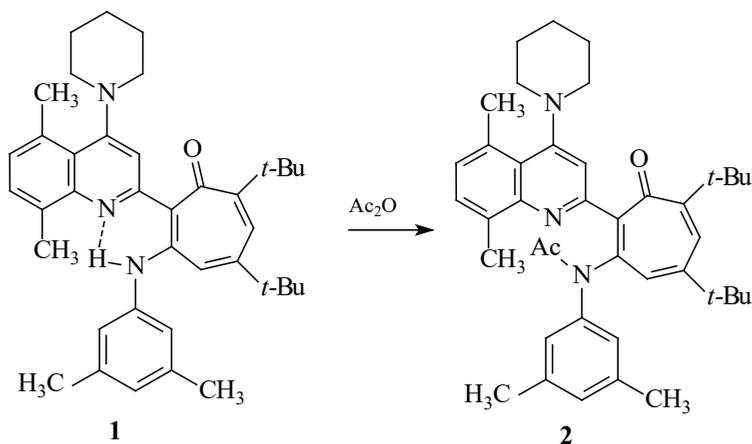
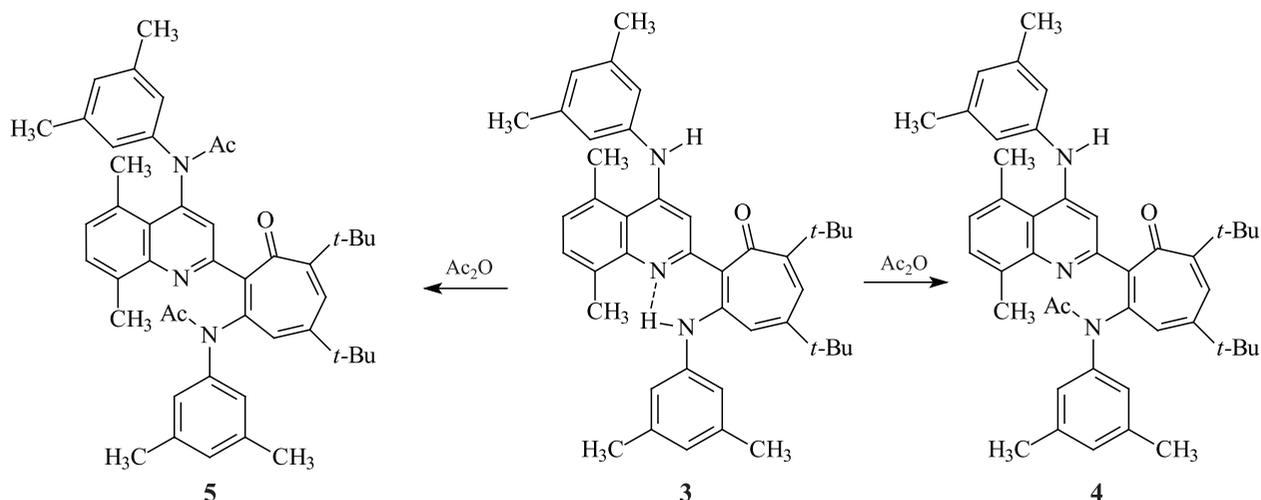


Схема 2.



бутил)-2-[5,8-диметил-4-(пиперидин-1-ил)хинолин-2-ил]тропон **2**, полученный ацилированием соответствующего ариламинотропона **1**. При кипячении 5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]-3-(3,5-диметилфениламино)тропона **3** в уксусном ангидриде происходит ацилирование аминогруппы в тропоновом цикле с образованием 3-[N-ацетил(3,5-диметилфениламино)-5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]тропона **4** с выходом 77 % (схема 2). Присутствие второй ариламиногруппы в положении **4** хинолинового цикла

тропона **3** предполагало возможность протекания более глубокого ацилирования с образованием диацетилпроизводного **5**, однако в реакционной смеси соединение **5** не обнаружено.

Структура соединения **4** установлена методом рентгеноструктурного анализа, подтверждена методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии и представлена на рис. 1 без атомов водорода в проекции на плоскость наименьшего перекрытия. Основные длины связей и величины углов приведены в табл. 1.

В хинолиновом фрагменте соединения **4** часть атомов разупорядочена в соотношении 1:2 по двум

Таблица 1. Длины связей и величины углов в молекуле соединения 4

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
N ¹ -C ⁸	1.323(2)	C ²⁷ -C ²⁸	1.401(3)	C ²⁹ -C ³⁹	1.514(4)
N ¹ -C ¹⁶	1.360(2)	C ¹⁹ -C ²⁴	1.523(3)	N ³ -C ³³	1.372(4)
N ² -C ⁴³	1.373(2)	C ¹⁹ -C ²⁶	1.529(3)	C ³³ -C ¹⁰	1.381(5)
N ² -C ²⁷	1.431(2)	C ¹⁹ -C ²⁵	1.544(3)	C ³⁶ -C ³⁵	1.400(4)
N ² -C ³	1.4464	C ¹⁶ -C ¹¹	1.424(3)	C ¹⁰ -C ³⁵	1.387(5)
C ³ -C ²	1.359(2)	C ¹⁶ -C ¹⁵	1.435(3)	C ³⁵ -C ⁴¹	1.509(6)
C ³ -C ⁴	1.437(2)	C ³² -C ³¹	1.394(3)	C ¹⁸¹ -C ¹²¹	1.508(6)
O ² -C ⁴³	1.222(2)	C ⁹ -C ³⁴	1.372(3)	C ¹²¹ -C ¹³¹	1.360(7)
C ² -C ¹	1.490(2)	C ²⁸ -C ²⁹	1.388(4)	C ¹³¹ -C ¹⁴¹	1.394(7)
C ² -C ⁸	1.492(2)	C ¹⁵ -C ¹⁴	1.377(6)	C ¹⁸ -C ¹²	1.531(11)
C ⁴ -C ⁵	1.363(2)	C ¹⁵ -C ¹⁴¹	1.388(4)	C ¹³ -C ¹²	1.370(11)
C ⁵ -C ⁶	1.446(2)	C ¹⁵ -C ¹⁷	1.485(3)	C ¹³ -C ¹⁴	1.382(10)
C ⁵ -C ²⁰	1.539(2)	C ³¹ -C ³⁰	1.393(4)	C ⁷¹ -C ⁷²	0.587(10)
C ²⁰ -C ²³	1.533(2)	C ³¹ -C ⁴⁰	1.496(4)	C ⁷¹ -O ⁷⁴	1.4016
C ²⁰ -C ²²	1.536(3)	C ³⁴ -N ³	1.390(3)	C ⁷¹ -C ⁷³	1.4788
C ²⁰ -C ²¹	1.537(3)	C ³⁴ -C ¹¹	1.417(3)	C ⁷¹ -C ⁷²	1.4831
C ⁶ -C ⁷	1.354(2)	C ³⁸ -C ³⁷	1.344(4)	C ⁷¹ -C ⁷¹	1.939(10)
C ⁸ -C ⁹	1.409(2)	C ³⁸ -C ³³	1.395(3)	C ⁷² -C ⁷¹	0.587(10)
C ⁷ -C ¹	1.480(2)	C ¹¹ -C ¹²	1.507(7)	C ⁷² -C ⁷²	1.153(12)
C ⁷ -C ¹⁹	1.540(2)	C ¹¹ -C ¹²¹	1.509(5)	C ⁷² -O ⁷⁴	1.477(11)
C ¹ -O ¹	1.224(2)	C ³⁰ -C ²⁹	1.386(5)	C ⁷² -C ⁷³	1.996(10)
C ⁴³ -C ⁴⁴	1.502(3)	C ³⁷ -C ³⁶	1.384(4)	C ⁷³ -C ⁷²	1.996(10)
C ²⁷ -C ³²	1.383(3)	C ³⁷ -C ⁴²	1.515(3)		
Угол	ω, град	Угол	ω, град	Угол	ω, град
C ⁸ N ¹ C ¹⁶	118.18(15)	C ²⁴ C ¹⁹ C ²⁵	108.26(15)	C ³⁷ C ³⁶ C ³⁵	120.7(3)
C ⁴³ N ² C ²⁷	122.69(14)	C ²⁶ C ¹⁹ C ²⁵	108.88(17)	C ¹⁰ C ³⁵ C ³⁶	119.2(3)
C ⁴³ N ² C ³	119.90(15)	C ⁷ C ¹⁹ C ²⁵	109.52(15)	C ³⁶ C ³⁵ C ⁴¹	119.6(3)
C ²⁷ N ² C ³	117.20(13)	N ¹ C ¹⁶ C ¹¹	123.18(17)	C ¹³¹ C ¹²¹ C ¹¹	118.3(3)
C ² C ³ C ⁴	128.14(14)	N ¹ C ¹⁶ C ¹⁵	115.94(16)	C ¹²¹ C ¹³¹ C ¹⁴¹	123.6(3)
C ² C ³ N ²	117.78(14)	C ¹¹ C ¹⁶ C ¹⁵	120.85(17)	C ¹² C ¹³ C ¹⁴	121.8(6)
C ⁴ C ³ N ²	113.86(13)	C ²⁷ C ³² C ³¹	120.5(2)	C ¹³ C ¹² C ¹⁸	118.0(6)
C ³ C ² C ¹	121.32(14)	C ³⁴ C ⁹ C ⁸	120.23(17)	C ¹⁵ C ¹⁴ C ¹³	124.1(5)
C ³ C ² C ⁸	121.46(14)	C ²⁹ C ²⁸ C ²⁷	119.4(3)	C ⁷² C ⁷¹ C ⁷³	146.8(11)
C ¹ C ² C ⁸	117.22(14)	C ¹⁴ C ¹⁵ C ¹⁴¹	25.5(3)	C ⁷² C ⁷¹ C ⁷²	45.7(12)
C ⁵ C ⁴ C ³	128.40(15)	C ¹⁴ C ¹⁵ C ¹⁶	115.9(3)	C ⁷³ C ⁷¹ C ⁷²	123.1
C ⁴ C ⁵ C ⁶	122.86(15)	C ¹⁴¹ C ¹⁵ C ¹⁶	119.4(3)	O ⁷⁴ C ⁷¹ C ⁷¹	111.9(3)
C ⁴ C ⁵ C ²⁰	120.28(15)	C ¹⁴ C ¹⁵ C ¹⁷	121.2(3)	C ⁷² C ⁷¹ C ⁷¹	12.5(4)
C ⁶ C ⁵ C ²⁰	116.49(14)	C ¹⁴¹ C ¹⁵ C ¹⁷	119.4(3)	C ⁷¹ C ⁷² O ⁷⁴	71.1(10)
C ²³ C ²⁰ C ²²	109.85(16)	C ¹⁶ C ¹⁵ C ¹⁷	120.35(17)	C ⁷¹ C ⁷² C ⁷¹	134.3(12)
C ²³ C ²⁰ C ²¹	107.31(15)	C ³⁰ C ³¹ C ³²	118.0(3)	O ⁷⁴ C ⁷² C ⁷¹	140.3(4)
C ²² C ²⁰ C ²¹	108.97(15)	C ³⁰ C ³¹ C ⁴⁰	122.1(3)	C ⁷² -C ⁷² C ⁷³	108.6(8)
C ²³ C ²⁰ C ⁵	109.90(14)	C ³² C ³¹ C ⁴⁰	120.0(3)	C ⁷¹ C ⁷² C ⁷³	127.6(3)
C ²² C ²⁰ C ⁵	108.69(14)	C ⁹ C ³⁴ N ³	121.2(2)	C ⁷¹ O ⁷⁴ C ⁷²	23.3(4)
C ²¹ C ²⁰ C ⁵	112.10(14)	C ⁹ C ³⁴ C ¹¹	118.85(18)	C ³³ C ¹⁰ C ³⁵	120.6(3)
C ⁷ C ⁶ C ⁵	129.52(16)	N ³ C ³⁴ C ¹¹	119.8(2)	C ¹⁰ C ³⁵ C ⁴¹	121.1(3)
N ¹ C ⁸ C ⁹	122.55(16)	C ³⁷ C ³⁸ C ³³	123.7(3)	C ¹³¹ C ¹²¹ C ¹⁸¹	118.2(4)
N ¹ C ⁸ C ²	116.19(14)	C ³⁴ C ¹¹ C ¹⁶	116.86(19)	C ¹⁸¹ C ¹²¹ C ¹¹	123.3(5)
C ⁹ C ⁸ C ²	121.23(15)	C ³⁴ C ¹¹ C ¹²	120.8(3)	C ¹⁵ C ¹⁴¹ C ¹³¹	120.1(4)
C ⁶ C ⁷ C ¹	121.30(16)	C ¹⁶ C ¹¹ C ¹²	115.7(3)	C ¹³ C ¹² C ¹¹	116.9(5)
C ⁶ C ⁷ C ¹⁹	122.26(16)	C ³⁴ C ¹¹ C ¹²¹	125.7(2)	C ¹¹ C ¹² C ¹⁸	124.3(6)
C ¹ C ⁷ C ¹⁹	116.28(15)	C ¹⁶ C ¹¹ C ¹²¹	116.0(3)	C ⁷² C ⁷¹ O ⁷⁴	85.5(11)
O ¹ C ¹ C ⁷	121.88(16)	C ¹² C ¹¹ C ¹²¹	37.1(3)	O ⁷⁴ C ⁷¹ C ⁷³	115.6
O ¹ C ¹ C ²	120.52(17)	C ²⁹ C ³⁰ C ³¹	122.3(2)	O ⁷⁴ C ⁷¹ C ⁷²	121.2
C ⁷ C ¹ C ²	117.20(14)	C ³⁸ C ³⁷ C ³⁶	118.1(2)	C ⁷² C ⁷¹ C ⁷¹	33.2(9)
O ² C ⁴³ N ²	121.53(19)	C ³⁸ C ³⁷ C ⁴²	123.2(3)	C ⁷³ C ⁷¹ C ⁷¹	132.1(3)
O ² C ⁴³ C ⁴⁴	121.49(17)	C ³⁶ C ³⁷ C ⁴²	118.7(2)	C ⁷¹ C ⁷² C ⁷²	112.9(16)
N ² C ⁴³ C ⁴⁴	116.98(14)	C ³⁰ C ²⁹ C ²⁸	119.1(2)	C ⁷² C ⁷² O ⁷⁴	145.6(10)
C ³² C ²⁷ C ²⁸	120.7(2)	C ³⁰ C ²⁹ C ³⁹	121.7(3)	C ⁷² C ⁷² C ⁷¹	21.4(5)
C ³² C ²⁷ N ²	118.96(16)	C ²⁸ C ²⁹ C ³⁹	119.2(3)	C ⁷¹ C ⁷² C ⁷³	24.0(8)
C ²⁸ C ²⁷ N ²	120.27(19)	C ³³ N ³ C ³⁴	126.8(3)	O ⁷⁴ C ⁷² C ⁷³	87.8(5)
C ²⁴ C ¹⁹ C ²⁶	108.25(17)	N ³ C ³³ C ¹⁰	121.6(2)	C ⁷¹ C ⁷³ C ⁷²	9.3(3)
C ²⁴ C ¹⁹ C ⁷	112.08(15)	N ³ C ³³ C ³⁸	120.7(3)		
C ²⁶ C ¹⁹ C ⁷	109.79(15)	C ¹⁰ C ³³ C ³⁸	117.6(3)		

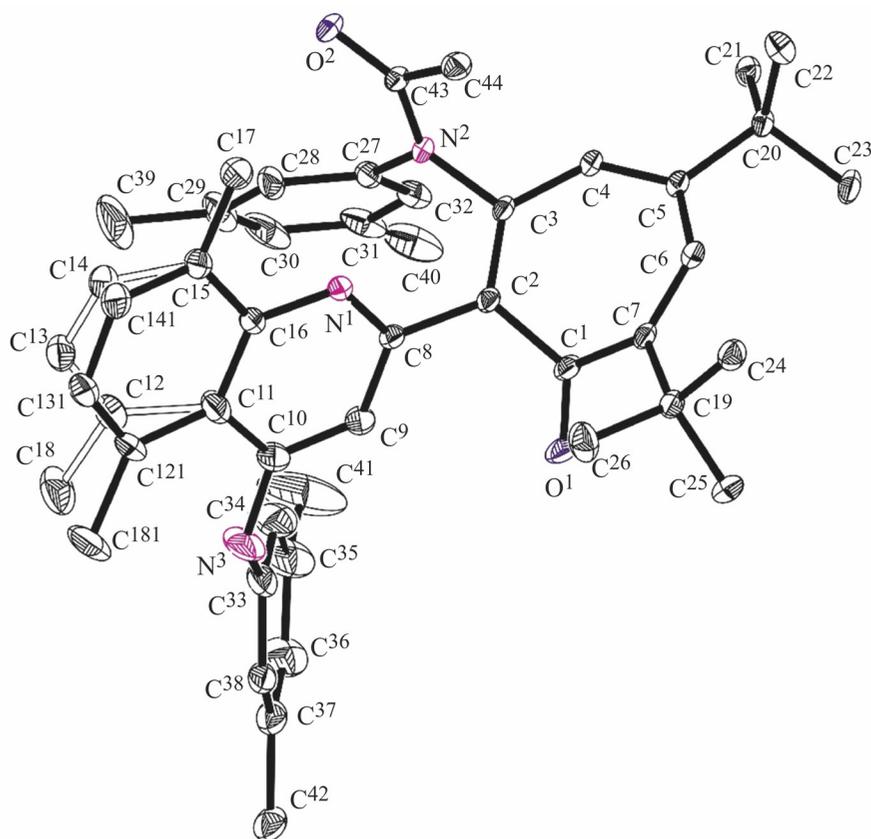


Рис. 1. Общий вид молекулы 3-[N-ацетил(3,5-диметилфенил)амино]-5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]тропона **4** в кристалле.

позициям, которые равноудалены от плоскости, образованной атомами N¹, C⁸–C¹¹, C¹⁶. Как установлено ранее для 3-арил-2-[(хинолин-2-ил)амино]тропонов [8], тропиновое кольцо в соединении **4** имеет традиционную форму *ванна*, в основании которой лежат атомы C², C³, C⁶ и C⁷, а плоскости атомов C¹, C², C⁷ и C³, C⁴, C⁵, C⁶ расположены к нему под углами 45.2 и 23.7°. Отсутствие внутримолекулярной водородной связи приводит к развороту двух фрагментов вокруг связи C²–C⁸ [торсионный угол C¹C²C⁸N¹ 125.24 (0.17)°].

Ранее было исследовано строение молекулярной структуры 3-[N-ацетил(3,5-диметилфенил)амино]-5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(пиперидин-1-ил)хинолин-2-ил]тропона **2** [10], центральная часть которой имеет схожее строение (рис. 2, лишние атомы удалены, номера структуры **2** увеличены на 50).

В монокристалле соединения **4** в пустотах между исследованными молекулами наблюдается группа связанных элементов симметрии атомов с очень низкой электронной плотностью (заданные как атомы углерода и кислорода, они имеют заселенность 0.12); идентифицировать их не удалось.

Таким образом, реакция ацилирования 5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]-3-(3,5-диметилфениламино)тропона протекает по аминогруппе тропона и приводит к моноацилзамещенному 3-[N-ацетил(3,5-диметилфенил)амино]-5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]тропону, структура которого установлена методом рентгеноструктурного анализа.

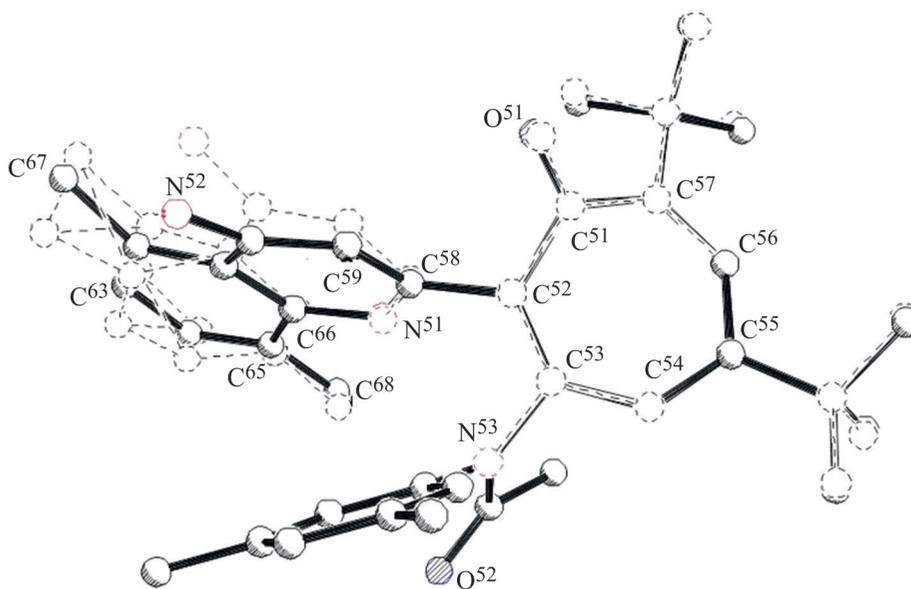


Рис. 2. Фрагмент молекулы соединения 2 в сравнении с соединением 4.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Varian Unity-300. Инфракрасные спектры образцов сняты на приборе Varian 3100FT-IR Excalibur Series в вазелиновом масле. Хроматографирование проводили на колонках с наполнителем Al_2O_3 П-III степени активности по Брокману. Температуру плавления измеряли на приборе Фишера–Джонса. ИК и ЯМР спектры регистрировали на оборудовании Центра коллективного пользования Южного федерального университета «Молекулярная спектроскопия».

5,7-Ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]-3-(3,5-диметилфениламино)тропон **3** получен по описанной методике [8].

3-[N-Ацетил(3,5-диметилфенил)амино]-5,7-ди(*трет*-бутил)-2-[5,8-диметил-4-(3,5-диметилфениламино)хинолин-2-ил]цилогепта-2,4,6-триен-1-он (**4**). Раствор 0.2 г (0.3 ммоль) замещенного тропона (цилогепта-2,4,6-триен-1-она) **3** в 5 мл ангидрида уксусной кислоты кипятили 4 ч. Охлажденный раствор разбавляли холодной водой, продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом (100 мл). Экстракт промывали водой (2×50 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , рас-

творитель отгоняли в вакууме. Остаток пропускали через хроматографическую колонку с Al_2O_3 (элюент – хлористый метилен). Собирали желтую фракцию, R_f 0.7. Отгоняли растворитель и остаток кристаллизовали из пропан-2-ола. Выход 0.16 г (77%), желтые кристаллы, т. пл. 204–205°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680, 1656, 1607, 1586, 1557, 1523, 1464, 1372, 1325, 1296, 1265, 1241, 1186, 1066, 1034, 983, 952, 920, 897, 862, 841, 827. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 с (9H, 7-*t*-Bu), 1.30 с (9H, 5-*t*-Bu), 1.75 с (1H, COCH_3), 1.98 с [6H, $\text{Ph}(\text{CH}_3)_2$], 2.23 с (2H, COCH_3), 2.25 с [6H, $\text{Ph}(\text{CH}_3)_2$], 2.50 с (1H, $\text{C}^8_{\text{хинолин}}-\text{CH}_3$), 2.58 с (2H, $\text{C}^8_{\text{хинолин}}-\text{CH}_3$), 2.92 с (3H, $\text{C}^5_{\text{хинолин}}-\text{CH}_3$), 6.17 с (1.4H, H^o , PhNAc), 6.36 с (0.6H, H^o , PhNAc), 6.58 с (2H, H^n , Ph), 6.63 с (2H, H^o , PhNH), 6.68 с (1H, $\text{H}^3_{\text{хинолин}}$), 6.77 с (1H, $\text{H}^4_{\text{тропон}}$), 6.96 с (1H, NH), 7.07 д (1H, $\text{H}^6_{\text{хинолин}}$, J 6.9 Гц), 7.15 д (1H, $\text{H}^6_{\text{тропон}}$, J 1.5 Гц), 7.33 д (1H, $\text{H}^7_{\text{хинолин}}$, J 6.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 18.78, 20.45, 20.75, 23.90, 24.29, 24.85, 29.97, 30.34, 36.78, 37.08, 106.28, 118.61, 119.00, 123.00, 124.85, 125.21, 125.89, 126.82, 127.96, 128.25, 129.07, 135.94, 136.85, 138.69, 139.70, 140.84, 142.41, 148.63, 149.08, 151.21, 152.51, 155.58, 170.45, 192.61. Найдено, %: С 80.64; Н 7.66; N 6.28. $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 80.82; Н 7.86; N 6.43; O 4.89.

Рентгеноструктурный анализ. Исследование кристалла соединения **4** выполнено на автоматическом дифрактометре XCalibur фирмы Agilent с координатным CCD детектором EOS (Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England). Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведено с использованием специализированного программного пакета CrysAlis PRO [11]. Рентгенодифракционные данные получены при температуре образца 100(1) К с использованием MoK_α -излучения (λ 0.71073 Å). Заполняемость экспериментального массива (2θ 68°) составляет 99.5%. После усреднения интенсивностей эквивалентных отражений рабочий массив измеренных $F^2(hkl)$ и $\sigma(F^2)$ составил 15273 отражения, из которых только 9132 с $F^2 > 4\sigma(F^2)$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) в анизотропном приближении для не водородных атомов. В кристаллической структуре атомы Н частично локализованы в синтезе Фурье разностной электронной плотности, остальные получены из геометрических соображений (для малозаселенных позиций растворителя атомы водорода не определены). Координаты и изотропные тепловые параметры всех атомов уточняли в модели *наездника*. Конечные параметры уточнения: R_1 0.0914 по наблюдаемым отражениям с $I \geq 2\sigma(I)$; GOF 1.039. Все расчеты выполнены с использованием комплекса программ SHELXTL [12]. Полная информация об исследованной структуре соединения **4** депонирована в Кембриджский банк кристаллоструктурных данных (CCDC 1970827).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ткачев Валерий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1348-1363>

Саяпин Юрий Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-1762>

Гусаков Евгений Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-1334>

Тушаева Инна Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-9512>

Красникова Татьяна Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1386-6490>

Шилов Геннадий Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5279-7283>

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 92 № 2 2022

orcid.org/0000-0001-5279-7283

Комиссаров Виталий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2087-1917>

Алдошин Сергей Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3555-7442>

Минкин Владимир Исаакович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6096-503X>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание в сфере научной деятельности, проект № 0852-2020-0031, Е.А. Гусаков и В.И. Минкин; государственная регистрация № АААА-А19-119092390076-7, В.В. Ткачев и С.М. Алдошин, а также в рамках реализации госзадания Южного научного центра Российской академии наук на 2022 год (Ю.А. Саяпин).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В.И. Минкин является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kai-Che W., Rui-Fang C., Yu-Fu C., Chia-Ho L. // *Toxicol. Appl. Pharm.* 2019. Vol. 366. P. 35. doi 10.1016/j.taap.2019.01.015
2. Зыонг Б.Н., Саяпин Ю.А., Хоанг Л., Данг Д.Н., Комиссаров В.Н. // ХГС. 2015. Т. 51. № 3. С. 291; Dyong N.B., Sayapin Yu.A., Hoang L., Dang D.N., Komissarov V.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 51. P. 291. doi 10.1007/s10593-015-1697-2
3. Ju-Hee L., Ji-Hong M., You-Jin L., Sang-Youel P. // *J. Invest. Dermatol.* 2017. Vol. 137. P. 1257. doi 10.1016/j.jid.2016.11.044
4. Саяпин, Ю.А., Гусаков Е.А., Дороган И.В., Тушаева И.О., Теймуразов М.Г., Фурсова Н.К., Овчинников К.В., Минкин В.И. // *Биоорг. хим.* 2016. Т. 42. С. 247; Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Dorogan I.V., Tushaeva I.O., Teimurazov M.G., Fursova N.K., Ovchinnikov K.V., Minkin V.I. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2016. Vol. 42. P. 224. doi 10.1134/S1068162016020114
5. Shih Y.-H., Chang K.-W., Hsia S.-M., Yu C.-C., Fuh L.-J., Chi T.-Y., Shieh T.-M. // *Microbiol. Res.* 2013. Vol. 168. P. 254. doi 10.1016/j.micres.2012.12.007
6. Минкин В.И., Алдошин С.М., Комиссаров В.Н., Дороган И.В., Саяпин Ю.А., Ткачев В.В., Стариков А.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2006. Т. 55. С. 1956; Minkin V.I.,

- Aldoshin S.M., Komissarov V.N., Dorogan I.V., Sayapin Yu.A., Tkachev V.V., Starikov A.G.* // Russ. Chem. Bull. 2006. Vol. 55. P. 2032. doi 10.1007/s11172-006-0547-x
7. *Sayapin Yu.A., Tupaeva I.O., Kolodina A.A., Gusakov E.A., Komissarov V.N., Dorogan I.V., Makarova N.I., Metelitsa A.V., Tkachev V.V., Aldoshin S.M., Minkin V.I.* // Beilstein J. Org. Chem. 2015. Vol. 11. P. 2179. doi 10.3762/bjoc.11.236
8. *Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Зыонг Б.Н., Тупаева И.О., Комиссаров В.Н., Дороган И.В., Ткачев В.В., Алдошин С.М., Минкин В.И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2013. Т. 62. С. 480; *Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Dyong N.B., Tupaeva I.O., Komissarov V.N., Dorogan I.V., Tkachev V.V., Aldoshin S.M., Minkin V.I.* // Russ. Chem. Bull. 2013. Vol. 62. P. 480. doi 10.1007/s11172-013-0067-4
9. *Ткачев В.В., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Колодина А.А., Дороган И.В., Шилов Г.В., Алдошин С.М., Минкин В.И.* // Кристаллография. 2018. Т. 63. С. 72; *Tkachev V.V., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Kolodina A.A., Dorogan I.V., Shilov G.V., Aldoshin S.M., Minkin V.I.* // Crystallogr. Rep. 2018. Vol. 63. P. 65. doi 10.1134/S1063774518010200
10. *Бородкина И.Г., Колодина А.А., Чепурной П.Б., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Дороган И.В., Бородкин Г.С., Шилов Г.В., Ткачев В.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2015. Т. 64. С. 650; *Borodkina I.G., Kolodina A.A., Chepurnoi P.B., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Dorogan I.V., Borodkin G.S., Shilov G.V., Tkachev V.V.* // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. P. 650. doi 10.1007/s11172-015-0913-7
11. CrysAlis PRO Version 171.35.19, Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England, 2011.
12. *Sheldrick G.M.* SHELXTL v. 6.14, Structure Determination Software Suite, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA, 2000.

Synthesis and Molecular Structure of 3-[*N*-Acetyl-(3,5-dimethylphenyl)amino]-5,7-di(*tert*-butyl)-2-[5,8-dimethyl-4-(3,5-dimethylphenylamino)quinolin-2-yl]tropone

V. V. Tkachev^{a,*}, Yu. A. Sayapin^b, E. A. Gusakov^c, I. O. Tupaeva^c, T. A. Krasnikova^c, G. V. Shilov^a, V. N. Komissarov^c, S. M. Aldoshin^a, and V. I. Minkin^c

^a Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

^b Federal Research Center the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, 344006 Russia

^c Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

*e-mail: vatka@icp.ac.ru

Received November 11, 2021; revised December 16, 2021; accepted December 19, 2021

Acylation of 5,7-di(*tert*-butyl)-2-[5,8-dimethyl-4-(3,5-dimethylphenylamino)quinolin-2-yl]-3-(3,5-dimethylphenylamino)tropone leads to 3-[aryl(acetyl)amino]tropone. Structure of 3-[*N*-acetyl-(3,5-dimethylphenyl)amino]-5,7-di(*tert*-butyl)-2-[5,8-dimethyl-4-(3,5-dimethylphenylamino)quinolin-2-yl]tropone was established by single crystal X-ray diffraction method.

Keywords: quinolines, 1,3-tropolones, intramolecular hydrogen bond, X-ray diffraction

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ С ПЕРЕНОСОМ ЗАРЯДА 2,4,7-ТРИНИТРО-9Н-ФЛУОРЕН-9-ОНА С МОЛЕКУЛАМИ-ДОНОРАМИ. КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА (1:1) 2,4,7-ТРИНИТРО-9Н-ФЛУОРЕН-9-ОНА С АНТРАЦЕНОМ

© 2022 г. Р. В. Линко^{а,*}, М. А. Рябов^а, П. В. Страшнов^а, В. В. Давыдов^а,
П. В. Дороватовский^б, Н. Ю. Черникова^а, В. Н. Хрусталеv^{а,с}

^а Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая 6, Москва, 117198 Россия

^б Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

^с Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: linko-rv@rudn.ru

Поступило в Редакцию 18 ноября 2021 г.

После доработки 14 декабря 2021 г.

Принято к печати 19 декабря 2021 г.

В рамках приближения теории функционала плотности выполнены квантово-химические расчеты и получены данные о строении и свойствах комплексов с переносом заряда 2,4,7-тринитро-9Н-флуорен-9-она с восемью молекулами-донорами, различающимися размером и строением π-ароматической системы. Рассчитаны электронные и энергетические характеристики акцептора, доноров и комплексов, средние межплоскостные расстояния и величины переноса заряда в комплексах и установлены закономерности изменения этих величин. Методом РСА определена кристаллическая и молекулярная структура комплекса 2,4,7-тринитро-9Н-флуорен-9-она с антраценом (1:1).

Ключевые слова: 2,4,7-тринитро-9Н-флуорен-9-он, антрацен, комплексы с переносом заряда, квантово-химическое моделирование, рентгеноструктурный анализ

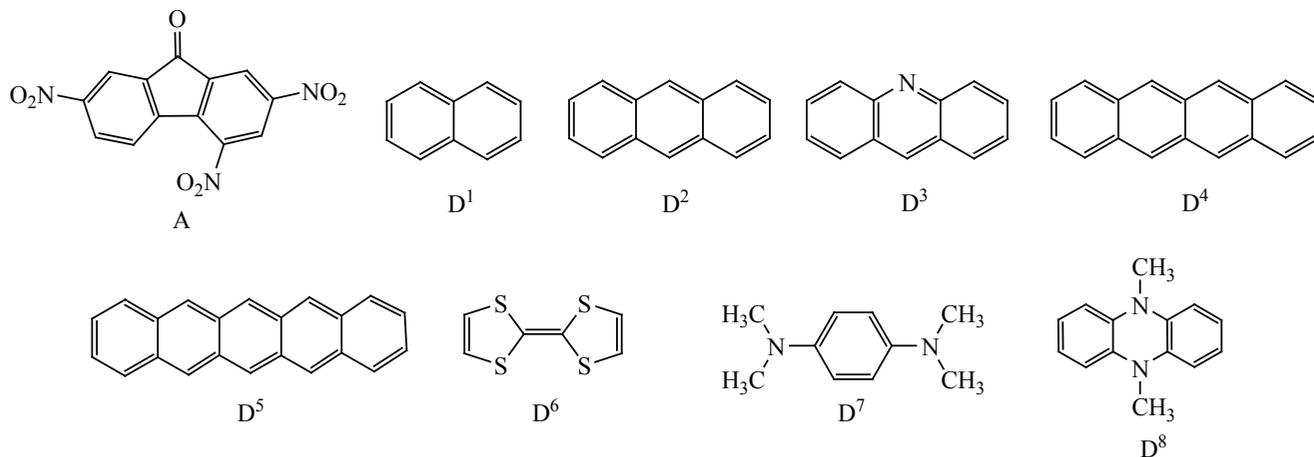
DOI: 10.31857/S0044460X2202010X

Комплексы с переносом заряда, образуемые при взаимодействии ароматических молекул π-доноров и π-акцепторов, достаточно широко изучены [1], однако продолжают интересовать исследователей как с научной, так и с прикладной точек зрения [2]. Комплексы обладают широким спектром уникальных физических свойств: им присущи свойства изолятора [3] и металла [4, 5], сверхпроводимость [6, 7] и фотопроводимость [8], ферромагнетизм [9], антиферромагнетизм [10, 11]

и сегнетоэлектричество [12, 13]. На основе комплексов с переносом заряда могут быть созданы электронные и оптоэлектронные устройства – полевые транзисторы [14–16], светоизлучающие диоды [16], фотовольтаические ячейки солнечных батарей [17, 18].

Поиск новых эффективных доноров и акцепторов, получение на их основе комплексов с переносом заряда и изучение их свойств актуальны

Схема 1.



и перспективны. Комплексы, полученные с участием полинитропроизводных 9H-флуорен-9-она, исследуются с целью создания преобразователей солнечной энергии [19–21], для глубокой десульфуризации дизельных топлив при обычных условиях [22], совершенствования рутениевых катализаторов для метатезиса олефинов [23].

Свойства комплексов с переносом заряда зависят от строения молекул доноров и акцепторов π -электронов, и в первую очередь, от разности энергий низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) акцептора и высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) донора [1, 24]. На свойства комплексов влияет их стехиометрический состав [25], полиморфная модификация [26] и взаимное расположение донора и акцептора в кристалле [27]. В кристаллическом состоянии комплексы, как правило, имеют два варианта взаимного расположения молекул донора и акцептора: стопки смешанного типа с чередующимися молекулами донора (D) и акцептора (A) $\{-D-A-D-A-\}_\infty$ или $\{-D-A-D-D-A-D-\}_\infty$ и сегрегированные стопки молекул донора и акцептора $\{-D-D-D-\}_\infty$ || $\{-A-A-A-\}_\infty$ [2, 24].

Расчетным методом нами получены данные о строении комплексов с переносом заряда одного акцептора – 2,4,7-тринитро-9H-флуорен-9-она (A) с рядом доноров: нафталин (D¹), антрацен (D²), акридин (D³), тетрацен (D⁴), пентацен (D⁵), тетра-тиофульвален (D⁶), N,N,N',N'-тетраметил-*n*-фенилендиамин (D⁷), 5,10-диметил-5,10-дигидрофена-

зин (D⁸) (схема 1) и установлены закономерности изменения свойств комплексов от числа бензольных колец в ряду ароматических углеводородов линейного строения и от введения гетероатома или другого заместителя в молекулу донора.

При образовании комплекса с акридином (D³) учтены разные варианты взаимного расположения молекулы донора над молекулой акцептора ($[A-D^3]$ и $[A-D^3]'$). Квантово-химический расчет выполнен для каждой из 9 моделей комплексов, приведенных на схеме 2.

Выполненные в рамках приближения теории функционала плотности (DFT) квантово-химические расчеты позволили получить электронные и энергетические характеристики молекул акцептора, доноров и комплексов 1–9 с переносом заряда (табл. 1).

Свойства комплексов определяются разностью (ΔE_{MO}) энергии НСМО молекулы акцептора ($E_{НСМО}^A$) и энергий ВЗМО молекул доноров ($E_{ВЗМО}^D$). Рассчитанная $E_{НСМО}^A$ одинакова для всех рассматриваемых комплексов (–4.15 эВ), а величины $E_{ВЗМО}^D$ в рассматриваемом ряду молекул доноров изменяются от –6.04 до –4.37 эВ; ΔE_{MO} изменяется от 1.89 до 0.22 эВ (табл. 1). Такое изменение $E_{ВЗМО}^D$ и ΔE_{MO} свидетельствует об увеличении донорных свойств молекул в ряду: D¹, D³, D², D⁴, D⁵, D⁶, D⁸, D⁷.

В составе комплексов ВЗМО и НСМО образуются преимущественно молекулярными орбиталями фрагментов D и A соответственно, что иллю-

Схема 2.

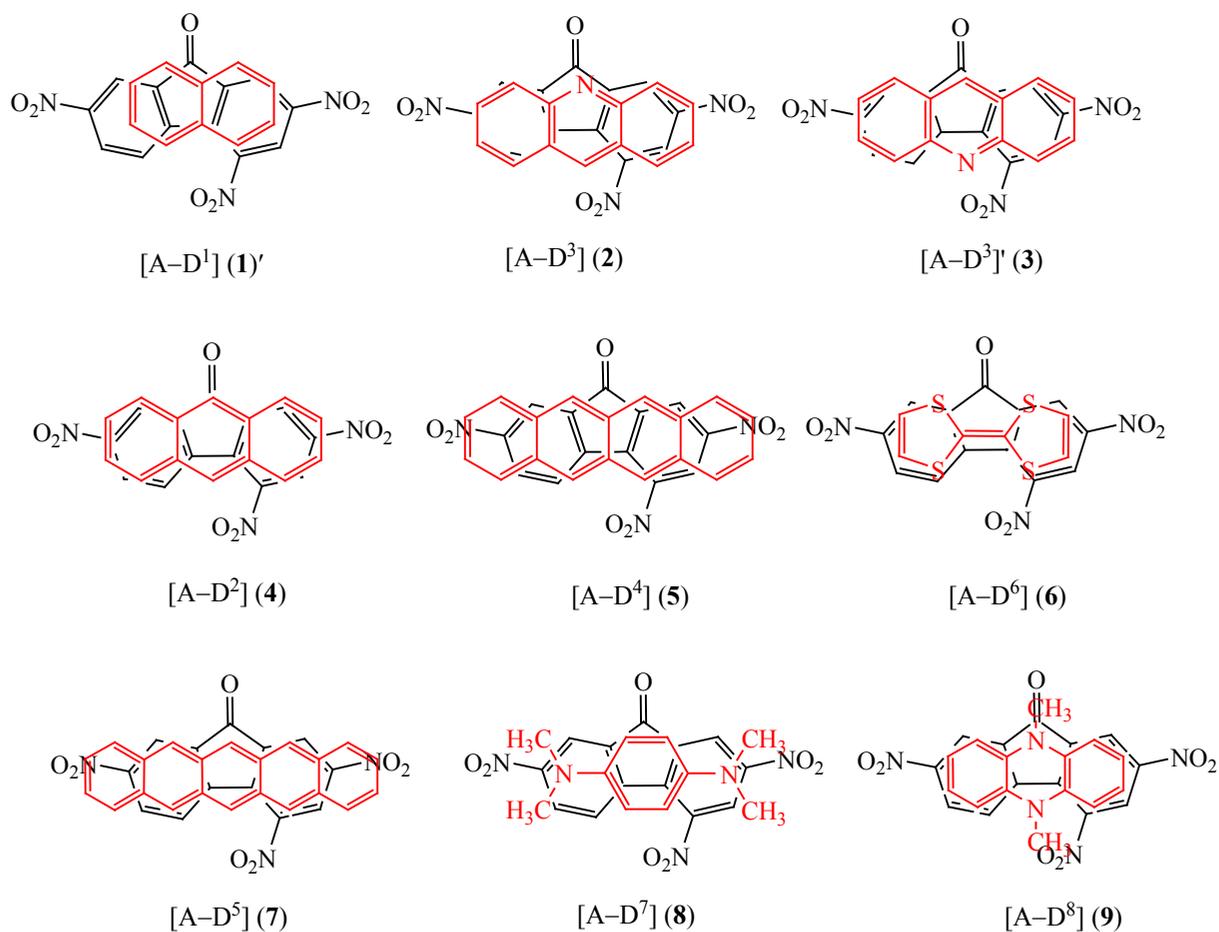


Таблица 1. Результаты расчетов комплексов 1–9 методом DFT^a

Комплекс	$E_{\text{ВЗМО}}^{\text{D}}$, эВ	$\Delta E_{\text{МО}}$, эВ	$E_{\text{НСМО}}^{\text{КПЗ}}$, эВ	$E_{\text{ВЗМО}}^{\text{КПЗ}}$, эВ	$\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$, эВ	λ , нм	$q_{\text{пра}}$, \bar{e}	$q_{\text{пра}}^*$, \bar{e}	ΔE_{f} , кДж/моль	R , Å
1	-6.04	1.89	-3.90	-6.67	2.77	447	0.042	0.993	-64.5	3.14
2	-5.92	1.77	-3.91	-6.42	2.51	493	0.028	0.989	-77.2	3.21
3	-5.92	1.77	-3.88	-6.45	2.57	482	0.034	0.995	-75.3	3.17
4	-5.47	1.32	-3.84	-6.04	2.20	562	0.057	0.995	-82.6	3.18
5	-5.10	0.95	-3.81	-5.56	1.76	706	0.041	1.007	-96.6	3.17
6	-4.52	0.37	-3.80	-5.31	1.52	817	0.160	1.053	-83.4	3.24
7	-4.85	0.70	-3.77	-5.22	1.45	853	0.071	1.003	-101.4	3.12
8	-4.37	0.22	-3.77	-5.18	1.41	877	0.115	1.026	-88.2	3.23
9	-4.39	0.24	-3.74	-5.07	1.34	925	0.188	1.043	-98.7	3.18

^a $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{D}}$ – энергии ВЗМО в молекулах доноров; $\Delta E_{\text{МО}}$ – разности энергии НСМО акцептора (-4.15 эВ) и энергий ВЗМО доноров; $E_{\text{НСМО}}^{\text{КПЗ}}$, $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{КПЗ}}$ и $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$ – энергии НСМО, энергии ВЗМО и их разности для комплексов (КПЗ); λ – рассчитанные длины волн; $q_{\text{пра}}$ и $q_{\text{пра}}^*$ – величины заряда на доноре в комплексе в основном и в первом возбужденном состоянии; ΔE_{f} – энергии образования комплексов; R – средние межплоскостные расстояния между молекулами донора и акцептора в комплексах.

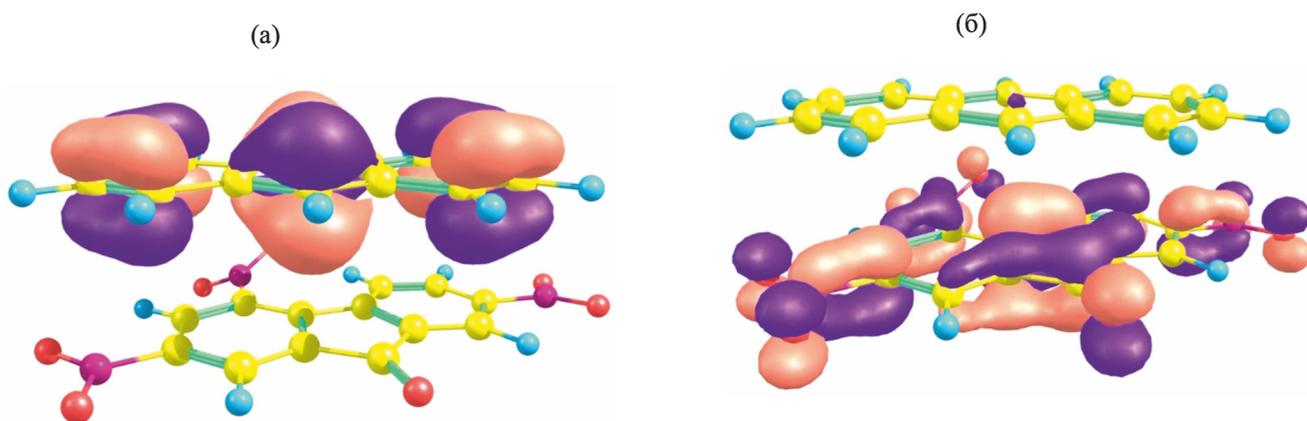


Рис. 1. Электронная плотность ВЗМО (а) и НСМО (б) в комплексе 4, по данным расчета методом DFT.

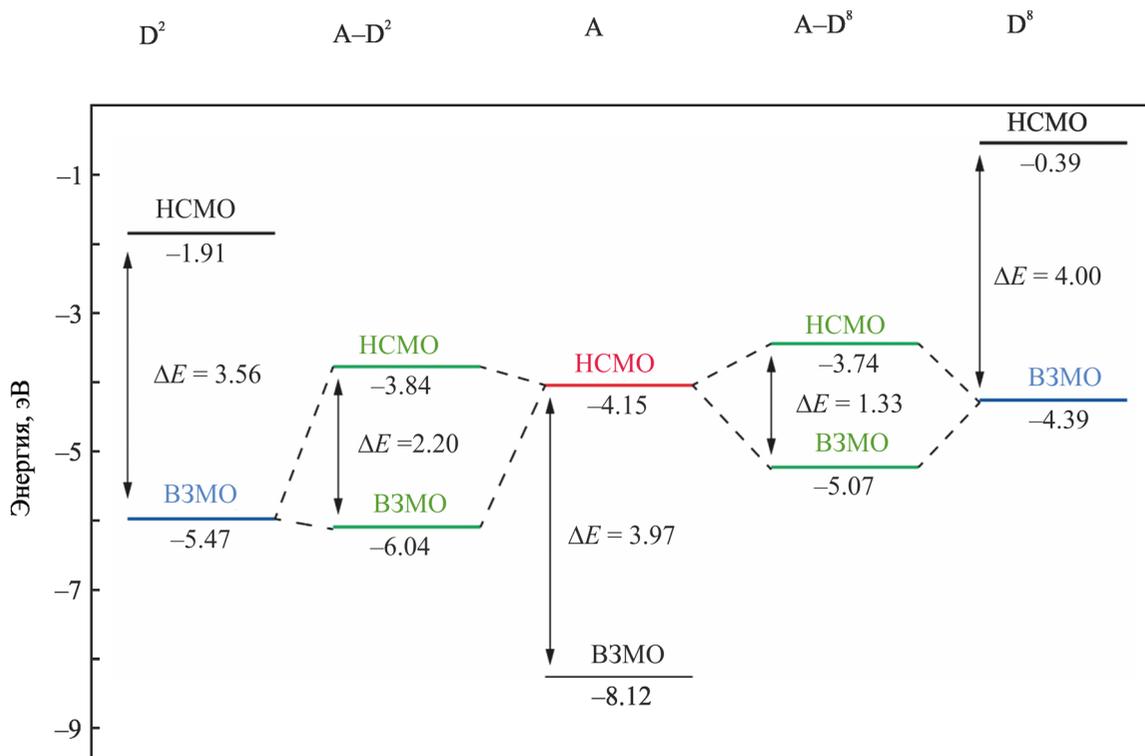


Рис. 2. Диаграмма энергий ВЗМО и НСМО акцептора – 2,4,7-тринитро-9H-флуорен-9-она (А), доноров: антрацен (D²), 5,10-диметил-5,10-дигидрофеназин (D⁸) – и образуемых ими комплексов: [A-D²] (4) и [A-D⁸] (9), по данным расчета методом DFT.

стрируется на примере комплекса 4 (рис. 1). Однако их энергии ($E_{\text{ВЗМО}}^{\text{КПЗ}}$ и $E_{\text{НСМО}}^{\text{КПЗ}}$) претерпевают изменения: $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{КПЗ}}$ расположены ниже соответствующих $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{D}}$ молекул доноров, а $E_{\text{НСМО}}^{\text{КПЗ}}$ – выше энергии $E_{\text{НСМО}}^{\text{A}}$ молекулы акцептора, равной –4.15 эВ (табл. 1, рис. 2). В результате значения

$\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$ существенно больше соответствующих величин $\Delta E_{\text{МО}}$. Эти изменения для комплексов 6, 8 и 9 достигают 1.15 (от 0.37 до 1.52), 1.19 (от 0.22 до 1.41) и 1.10 (от 0.24 до 1.34) эВ соответственно и максимальны для комплексов, образованных молекулами с наиболее выраженными донорными

свойствами (D^6 , D^7 , D^8). В этих комплексах наблюдается наибольший перенос электронной плотности с донора на акцептор: $q_{\text{пра}}$ 0.160, 0.115, 0.188 \bar{e} соответственно (табл. 1). Хотя величины $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$, лежащие в пределах от 2.77 до 1.34 эВ, заметно больше, чем соответствующие $\Delta E_{\text{МО}}$, однако, они меньше разности энергий НСМО и ВЗМО в акцепторе (3.97 эВ) и в ряду соответствующих доноров (рис. 2). В комплексах 1–9 соответствующие им величины $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$ уменьшаются с увеличением порядкового номера (табл. 1).

При поглощении кванта света происходит перенос электронной плотности с ВЗМО донора на НСМО акцептора, в результате чего в электронном спектре комплекса наблюдается новая полоса поглощения, которую называют полосой переноса заряда (ППЗ) [1]. Присутствие ППЗ в электронном спектре комплекса надежно подтверждает его образование. Для комплексов 1–9 рассчитаны длины волн λ электронных переходов исходя из значений $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$. Значения λ изменяются от 447 нм для комплекса 1 до 562, 877 и 925 нм для комплексов 4, 8 и 9 соответственно (табл. 1). Для комплекса 4 с антраценом полученные экспериментально λ_{max} ППЗ имеют значения 526 нм в CH_2Cl_2 и 535 нм в толуоле, что удовлетворительно согласуется с расчетными данными. Смещение ППЗ в длинноволновую область для комплексов 1–9 с постоянным акцептором свидетельствует об увеличении донорной способности в ряду молекул доноров: D^1 , D^3 , D^2 , D^4 , D^6 , D^5 , D^7 , D^8 .

Величины $q_{\text{пра}}$ переноса заряда с донора на акцептор в комплексах, вычисленные как разность сумм зарядов на атомах донора в свободном состоянии и в составе комплекса в основном состоянии, лежат в пределах от 0.028 до 0.188 \bar{e} (табл. 1). Аналогичные величины $q_{\text{пра}}^*$, вычисленные для комплексов в первом возбужденном состоянии, находятся в пределах от 0.989 до 1.053 \bar{e} (табл. 1). Из этого следует, что электронный переход в комплексе связан преимущественно с переносом электрона с донора на акцептор.

На примере комплекса 4 рассмотрим перераспределение электронной плотности между атомами молекул донора и акцептора в основном (4) и в возбужденном состоянии (4*). Ожидалось, что в ходе π -взаимодействия молекул донора и акцеп-

тора электронная плотность будет уменьшаться на атомах углерода донора и возрастать на атомах углерода акцептора. Однако напротив, при образовании комплекса 4 электронная плотность уходит с атомов водорода донора (0.127 \bar{e}), а на атомах углерода донора она увеличивается на 0.070 \bar{e} , обуславливая суммарный положительный заряд на атомах донора +0.057 \bar{e} . На атомах кислорода и азота акцептора электронная плотность возрастает суммарно на 0.065 \bar{e} , на атомах водорода акцептора возрастает на 0.011 \bar{e} , а на атомах углерода уменьшается на 0.019 \bar{e} . В результате – общий заряд акцептора –0.057 \bar{e} (табл. 1).

При переходе от основного состояния комплекса 4 к возбужденному состоянию 4* (π - π переход) электронная плотность уходит с атомов углерода донора (0.983 \bar{e}), а на атомах водорода электронная плотность изменяется мало, возрастая на 0.045 \bar{e} , т. е. в целом уходит 0.938 \bar{e} , и, суммируясь с имевшимся зарядом, заряд донора становится +0.995 \bar{e} (табл. 1). На атомах кислорода и азота акцептора электронная плотность увеличивается суммарно на 0.343 \bar{e} , на атомах углерода акцептора – на 0.597 \bar{e} , практически не изменяется на атомах водорода акцептора (уменьшается на 0.002 \bar{e}), и, с учетом имевшегося заряда, заряд акцептора –0.995 \bar{e} .

Энергии образования комплексов с переносом заряда (ΔE_f , кДж/моль), вычисленные как разность между полной энергией комплекса и суммой полных энергий донора и акцептора, изменяются от –64.5 (1) до –82.6 (4), –96.6 (5), –101.4 кДж/моль (7) (табл. 1). Можно утверждать, что возрастание E_f , увеличение донорных свойств и уменьшение $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$ обусловлены увеличением π -сопряженной системы молекул доноров в ряду полициклических ароматических углеводородов: нафталин, антрацен, тетрацен, пентацен. Введение атома азота в структуру ароматического цикла донора уменьшает его донорные свойства и энергию образования комплекса, что видно из сравнения $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$ и ΔE_f акридиновых комплексов 2 и 3 с аналогичными энергиями антраценового комплекса 4 (табл. 1). Прочность комплексов 6, 8 и 9, образованных с участием тетрагидрофульвалена, N,N,N',N'-тетраметил-*n*-фенилендиамина и 5,10-диметил-5,10-дигидрофеназина (–83.4, –88.2 и –98.7 кДж/моль) связана не с размерами π -арома-

Таблица 2. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнения структуры комплекса **4**

Параметр	Данная работа	Работа [23]
Брутто-формула	C ₂₇ H ₁₅ N ₃ O ₇	C ₂₇ H ₁₅ N ₃ O ₇
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>Z</i>	4	4
<i>a</i> , Å	7.1858(14)	7.1694(10)
<i>b</i> , Å	19.381(4)	19.255(3)
<i>c</i> , Å	15.698(3)	15.666(3)
β, град	102.32(3)	102.106(4)
<i>V</i> , Å ³	2135.9(8)	2114.5(6)
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.534	1.550
Излучение	Синхротронное	MoK _α
λ, Å	0.80246	0.71073
μ, мм ⁻¹	0.149	0.115
<i>T</i> , К	100(2)	100(1)
Размер образца, мм	0.25×0.05×0.03	0.210×0.090×0.015
Детектор	Rayonix SX165 CCD	APEX II CCD
<i>T</i> _{min} / <i>T</i> _{max}	0.954/0.987	
θ _{max} , град	30.96	
Пределы <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9; -24 ≤ <i>k</i> ≤ 24; -20 ≤ <i>l</i> ≤ 19	-9 < <i>h</i> < 7; -24 < <i>k</i> < 25; -20 < <i>l</i> < 20
Число отражений: измеренных/независимых (<i>N</i> ₁)	29502/4666	16157/3995
<i>R</i> _{int}	0.1168	0.1272
Число отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>) (<i>N</i> ₂)	3455	1968
Число параметров	335	
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ по <i>N</i> ₁	0.0983/0.1765	0.1731/0.2072
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ по <i>N</i> ₂	0.0712/0.1522	0.0734/0.1650
<i>S</i>	1.064	0.998
Δρ _{min} /Δρ _{max} , e/Å ³	-0.449/0.439	-0.343/0.624

тической системы молекул, а с присутствием атома серы или с введением донорных заместителей.

Расчитанные средние значения расстояний между плоскостями акцептора и донора (*R*, Å) в комплексах **1–9** находятся в достаточно узких пределах (3.12–3.24 Å, табл. 1).

Из раствора эквимольных количеств 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-она и антрацена были выделены темно-красные монокристаллы комплекса **4**. Согласно данным РСА, кристаллы относятся к моноклинной сингонии с пространственной группой *P*2₁/*c*, а комплекс образован молекулами акцептора и донора в соотношении 1:1 (табл. 2, рис. 3). Для комплекса такого же состава ранее выполнено рентгеноструктурное исследование [23], однако его кристаллическая и молекулярная структура не обсуждалась.

В кристаллической структуре соединения **4** молекулы акцептора и донора располагаются практически в параллельных плоскостях и образуют стопки смешанного типа {...-D-A-D-A-...}_∞ (рис. 4а). В каждой стопке молекулы 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-она и антрацена сохраняют свое положение, а их взаимное расположение обуславливает максимальное перекрытие трициклической π-системы антрацена с π-ароматической системой акцептора (рис. 4б). В соседних стопках кристалла комплекса **4** молекулы акцептора и донора располагаются двумя способами: параллельно или под углом около 30° (рис. 4а, в).

Среднее межплоскостное расстояние D...A в соединении **4**_{кр} (3.46 Å) близко к аналогичным величинам (3.4 Å) в таком же комплексе [23] и в комплексах 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинона

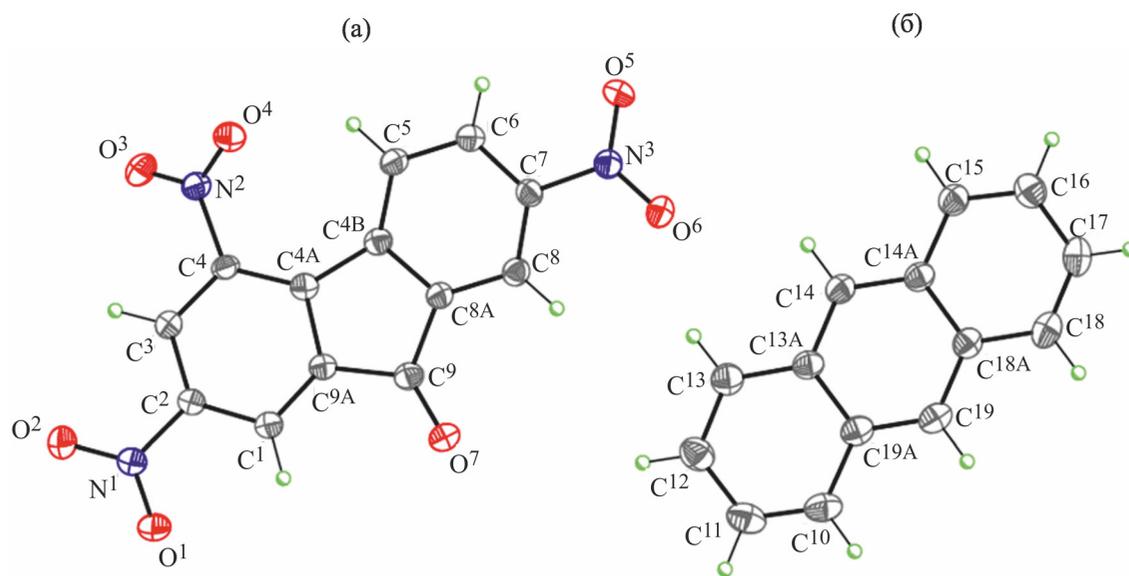


Рис. 3. Общий вид молекул акцептора (а) (2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-он, А) и донора (б) (антрацен, D²) в структуре кристаллического комплекса **4**, по данным РСА.

(3.35 Å) [28] и 1,3,6-тринитро-9,10-фенантренхинона (3.434(5) Å) [29] с антраценом, однако больше величины (3.18 Å), рассчитанной методом DFT для комплекса **4** (табл. 1).

Между молекулами 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-она (А) и антрацена (D) в выделенном комплексе **4** имеются укороченные контакты А...D в одной стопке и между соседними стопками, а также контакты А...А между соседними стопками, которые меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов (табл. 3, рис. 4а, б). В каждой стопке мо-

лекулы донора и акцептора имеют только три укороченных контакта С...С в узком диапазоне 3.371–3.377 Å. Каждая молекула акцептора образует межмолекулярные водородные связи О...Н–С (2.366–2.694 Å) с молекулами донора и акцептора из соседних стопок. Три вида контактов О...С, О...N и О...О существуют также между молекулами акцептора из соседних стопок. Возникновение 24 укороченных контактов и большое их разнообразие могут свидетельствовать о стабильности комплекса **4**.

Таблица 3. Некоторые укороченные контакты между молекулами акцептора (А) и донора (D²) в структуре комплекса **4**, по данным РСА (нумерацию атомов см. на рис. 3)

Контакт	<i>d</i> , Å	Контакт	<i>d</i> , Å
[A–D ²] (в одной стопке)		A...A (между стопками)	
C ⁸ ...C ^{13A}	3.371	O ¹ ...H ⁶ –C ⁶	2.366
C ⁹ ...C ^{14A}	3.375	O ⁵ ...H ³ –C ³	2.660
[A–D ²] ¹ (в одной стопке)		O ¹ ...C ⁶	3.048
C ² ...C ¹⁵	3.377	O ⁵ ...C ³	3.034
A...D ² (между стопками)		O ⁶ ...C ⁹	3.148
O ⁶ ...H ¹⁴ –C ¹⁴	2.694	O ⁵ ...N ²	2.910
O ⁶ ...H ¹³ –C ¹³	2.391	O ³ ...O ⁵	3.030
O ² ...H ¹¹ –C ¹¹	2.529	O ⁶ ...O ⁷	3.027
O ⁶ ...C ¹³	3.185		
C ³ –H ³ ...H ¹¹ –C ¹¹	2.384		

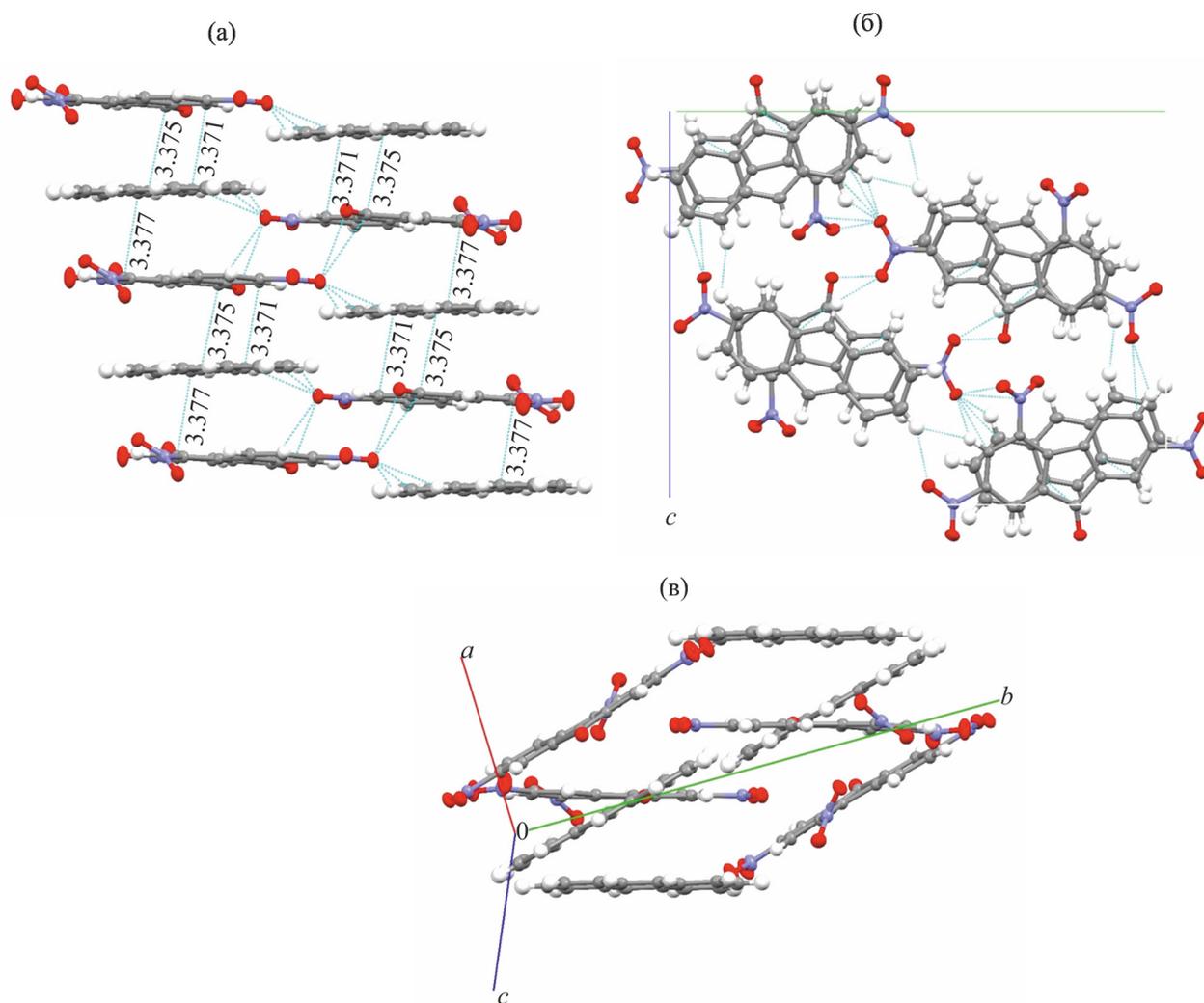


Рис. 4. Фрагменты кристаллической структуры комплекса **4**, по данным РСА: две соседние стопки с укороченными контактами (а), взаимное расположение молекул 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-она и антрацена в элементарной ячейке (б, в).

Основные геометрические характеристики молекулы 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-она в структуре комплекса **4** (табл. 4, рис. 3) существенным образом не отличаются от аналогичных параметров, обнаруженных в кристаллической структуре индивидуального 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-она [30]. Длина связи C=O в комплексе **4** 1.218(3) Å немного увеличена относительно аналогичной величины в индивидуальном акцепторе [1.19(1) Å] [30]. Валентные углы при атоме C⁹ в комплексе **4** и в молекуле акцептора [30] практически одинаковы или различаются в пределах погрешности. Атом O⁹ незначительно отклоняется от средней плоско-

сти центрального кольца акцептора в комплексе **4**, средняя величина торсионных углов при атоме O⁹ 4.1°.

Основные параметры групп NO₂ в комплексе **4**_{кр} [длины связей O–N 1.227(3)–1.241(3) Å, C–N 1.465(3)–1.470(3) Å; валентные углы ONO 123.1(2)–124.5(2)°, ONC 117.4(2)–118.9(2)°, табл. 4] находятся в достаточно узких пределах и незначительно отличаются от соответствующих величин индивидуального 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-она [30], в котором они имеют несколько больший разброс. Средние величины торсионных углов с участием групп NO₂ при атомах C², C⁴ и

Таблица 4. Основные длины связей и валентные углы в структуре комплекса **4**, по данным РСА (нумерацию атомов см. на рис. 3)

Связь	d , Å	Угол	ω , град
O ¹ -N ¹	1.227(3)	O ¹ N ¹ O ²	123.3(2)
O ² -N ¹	1.228(3)	O ¹ N ¹ C ²	117.8(2)
O ³ -N ²	1.230(3)	O ² N ¹ C ²	118.9(2)
O ⁴ -N ²	1.241(3)	O ³ N ² O ⁴	124.5(2)
O ⁵ -N ³	1.231(3)	O ³ N ² C ⁴	118.1(2)
O ⁶ -N ³	1.229(3)	O ⁴ N ² C ⁴	117.4(2)
O ⁷ -C ⁹	1.218(3)	O ⁵ N ³ O ⁶	123.1(2)
N ¹ -C ²	1.470(3)	O ⁵ N ³ C ⁷	118.6(2)
N ² -C ⁴	1.465(3)	O ⁶ N ³ C ⁷	118.3(2)
N ³ -C ⁷	1.468(3)	O ⁷ C ⁹ C ^{8A}	128.2(2)
C ^{4A} -C ^{4B}	1.493(4)	O ⁷ C ⁹ C ^{9A}	126.8(2)
C ^{8A} -C ⁹	1.486(4)	C ¹ C ² C ³	122.5(2)
C ⁹ -C ^{9A}	1.503(4)	C ³ C ² N ¹	118.5(2)
C ¹⁰ -C ¹¹	1.363(4)	C ¹ C ² N ¹	119.0(2)
C ¹⁰ -C ^{19A}	1.437(4)	C ³ C ⁴ N ²	115.5(2)
C ¹¹ -C ¹²	1.414(5)	C ^{4A} C ⁴ N ²	122.9(2)
C ¹² -C ¹³	1.368(4)	C ¹¹ C ¹⁰ C ^{19A}	121.3(3)
C ¹³ -C ^{13A}	1.439(4)	C ¹⁰ C ¹¹ C ¹²	121.0(3)
C ^{13A} -C ¹⁴	1.404(4)	C ¹⁰ C ^{19A} C ¹⁹	122.7(3)
C ^{13A} -C ^{19A}	1.438(4)	C ¹⁰ C ^{19A} C ^{13A}	118.1(3)

C⁷ в комплексе **4** – соответственно 7.6, 34.1 и 0.8°. Наибольший угол поворота имеет группа NO₂ при атоме C⁴, что обусловлено стерическим отталкиванием от атомов C⁵ и H⁵, однако наибольшее число укороченных контактов образуют атомы O⁵ и O⁶ группы NO₂ с наименьшим углом поворота.

Геометрические характеристики молекулы антрацена в комплексе **4**_{кр} [длины связей C–C 1.363(4)–1.439(4) Å, валентные углы 118.1(3)–122.7(3)°, табл. 4] в пределах погрешности совпадают с аналогичными величинами в индивидуальном антрацене [31] и в его комплексах с 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхиноном [28] и 1,3,6-тринитро-9,10-фенантренхиноном [29].

Длины связей, рассчитанные для комплекса **4**, с одной стороны, близки к длинам связей, рассчитанным для изолированных молекул 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-она и антрацена (табл. 5), а с другой, – близки к соответствующим длинам связей в комплексе **4**, найденным методом РСА (табл. 4).

Таким образом, на основании результатов квантово-химических расчетов методом DFT установлено: донорные свойства молекул в составе комплекса возрастают с увеличением числа бензольных колец в ряду нафталин, антрацен, тетрацен, пентацен, уменьшаются с введением N-гетероатома (в акридине), возрастают в молекулах с электронодонорными заместителями. Методом рентгеноструктурного анализа структуры комплекса 2,4,7-тринитро-9*H*-флуорен-9-он с антраценом установлено взаимное расположение донора и акцептора, средние межплоскостные расстояния в стопках, межмолекулярные укороченные контакты, а также длины основных связей, которые, при формировании достаточно большого массива данных, могут использоваться для оценки степени переноса заряда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2,4,7-Тринитро-9*H*-флуорен-9-он (A) получен окислением продукта нитрования флуорена по описанной методике [32]. Антрацен (D²) квалифи-

Таблица 5. Основные длины связей и валентные углы, рассчитанные методом DFT для комплекса **4** и для отдельных молекул акцептора (A) и донора (D²) (нумерацию атомов см. на рис. 3)

Связь	<i>d</i> , Å		Угол	ω, град	
	4	A или D ²		4	A или D ²
O ¹ -N ¹	1.219	1.218	O ¹ N ¹ O ²	125.3	125.8
O ² -N ¹	1.220	1.218	O ¹ N ¹ C ²	117.2	116.9
O ³ -N ²	1.217	1.216	O ² N ¹ C ²	117.5	117.3
O ⁴ -N ²	1.223	1.220	O ³ N ² O ⁴	125.0	125.5
O ⁵ -N ³	1.220	1.219	O ³ N ² C ⁴	117.5	117.2
O ⁶ -N ³	1.221	1.219	O ⁴ N ² C ⁴	117.5	117.3
O ⁷ -C ⁹	1.210	1.208	O ⁵ N ³ O ⁶	125.2	125.5
N ¹ -C ²	1.472	1.479	O ⁵ N ³ C ⁷	117.6	117.4
N ² -C ⁴	1.471	1.476	O ⁶ N ³ C ⁷	117.1	117.1
N ³ -C ⁷	1.475	1.480	O ⁷ C ⁹ C ^{8A}	120.6	128.4
C ⁹ -C ^{9A}	1.497	1.503	O ⁷ C ⁹ C ^{9A}	135.3	127.0
C ^{8A} -C ⁹	1.491	1.492	C ^{8A} C ⁹ C ^{9A}	104.0	104.6
C ^{9A} -C ^{4A}	1.419	1.418	C ¹ C ^{9A} C ^{4A}	123.6	123.8
C ^{8A} -C ^{4B}	1.416	1.417	C ⁸ C ^{8A} C ^{4B}	122.6	122.7
C ^{4A} -C ^{4B}	1.493	1.494	C ¹ C ^{9A} C ⁹	123.9	126.6
C ¹ -C ^{9A}	1.382	1.384	C ⁸ C ^{8A} C ⁹	129.7	127.4
C ⁸ -C ^{8A}	1.384	1.385	C ⁹ C ^{9A} C ^{4A}	112.6	109.6
C ¹¹ -C ¹²	1.425	1.428	C ⁹ C ^{8A} C ^{4B}	107.6	109.9
C ¹² -C ¹³	1.375	1.373	C ^{9A} C ^{4A} C ^{4B}	107.9	108.0
C ¹³ -C ^{13A}	1.430	1.431	C ^{8A} C ^{4B} C ^{4A}	107.9	107.9
C ^{13A} -C ¹⁴	1.403	1.402	C ^{9A} C ¹ C ²	117.3	117.1
C ^{13A} -C ^{19A}	1.446	1.446	C ^{8A} C ⁸ C ⁷	116.8	116.8

кации Ч использован без дополнительной очистки. Растворители (CH₂Cl₂ и толуол квалификации ХЧ) очищали по стандартной методике.

Для получения комплекса **4** в кристаллическом состоянии смешивали растворы эквимольных количеств акцептора A (0.4 ммоль в 10 мл CH₂Cl₂) и донора D² (0.4 ммоль в 5 мл CH₂Cl₂). В результате медленного испарения растворителя получены темно-красные монокристаллы комплекса **4**, которые использовали для PCA.

Электронные спектры поглощения растворов комплекса **4**, приготовленных добавлением антрацена (10 мг/мл) к раствору 2,4,7-тринитро-9H-флуорен-9-она в CH₂Cl₂ или в толуоле (*c* 10⁻³ моль/л), регистрировали на спектрометре Specord M-40 в кварцевых кюветках толщиной 1.0 см в интервале 400–900 нм с помещением в кювету сравнения раствора акцептора той же концентрации.

Рентгеноструктурное исследование комплекса **4** выполнено в Научно-исследовательском центре

«Курчатовский институт». Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений измерены на синхротронной станции «БЕЛОК» с использованием двухкоординатного детектора (λ 0.80246 Å, φ-сканирование с шагом 1.0°) Rayonix SX165 CCD (Rayonix LLC, 1880 Oak Ave UNIT 120, Evanston, IL 60201, USA). Структура комплекса определена прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для не водородных атомов с использованием программ iMOSFLM [33], CCP4 SCALA [34], SHELXL [35]. Атомы водорода включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для групп CH₃ и $1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп]. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры комплекса **4** приведены в табл. 2. Полные данные PCA для комплекса 2,4,7-тринитро-9H-флуорен-9-она с антраценом

депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2116402).

Квантово-химическое моделирование электронной структуры молекул доноров, акцептора и комплексов проводили в рамках приближения теории функционала плотности с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора def2-SV(P). Коррекцию суперпозиции базисного набора проводили методом Бойса–Бернарди [36]. Расчеты выполняли с учетом дисперсионной поправки Гримме D4 [37]. Величина переноса заряда с донора на акцептор рассчитана с использованием анализа естественных заселенностей (НРА) [38], как сумма зарядов на атомах донора в составе комплекса в основном ($q_{\text{пра}}, \bar{e}$) и первом возбужденном ($q_{\text{пра}}^*, \bar{e}$) состояниях. Рассчитаны энергии образования комплексов $\Delta E_f = E_{\text{tot}}^{\text{КПЗ}} - (E_{\text{tot}}^{\text{A}} + E_{\text{tot}}^{\text{D}})$ (кДж/моль), где $E_{\text{tot}}^{\text{КПЗ}}$, $E_{\text{tot}}^{\text{A}}$ и $E_{\text{tot}}^{\text{D}}$ – соответственно полные энергии комплекса, акцептора и донора, средние расстояния (R , Å) между плоскостями акцептора и донора в комплексе, энергии НСМО и ВЗМО ($E_{\text{НСМО}}$, $E_{\text{ВЗМО}}$, эВ) для доноров, акцептора и комплексов, разности энергий НСМО акцептора и ВЗМО донора ($\Delta E_{\text{МО}}$, эВ) и разности энергий НСМО и ВЗМО в комплексе ($\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$, эВ), длины волн λ (нм), соответствующие $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$. Все вычисления проводились средствами программного комплекса Firefly 8.20 [39].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Линко Роман Владиславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-4733>

Рябов Михаил Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5540-5281>

Страшнов Павел Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5001-146X>

Давыдов Виктор Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1219-6245>

Дороватовский Павел Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2978-3614>

Черникова Наталья Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-6190>

Хрусталева Виктор Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mulliken R.S., Person W.B. *Molecular Complexes*. New York: Wiley-Interscience, 1969. 498 p. doi 10.1016/0022-2860(71)87071-0
2. Стародуб В.А., Стародуб Т.Н. // Усп. хим. 2014. Т. 83. № 5. С. 391; Starodub V.A., Starodub T.N. // Russ. Chem. Rev. 2014. Vol. 83. N 5. P. 391. doi 10.1070/RC2014v083n05ABEH004299
3. Dobrowolski M.A., Garbarino G., Mezouar M., Ciesielski A., Cyrański M.K. // CrystEngComm. 2014. Vol. 16. P. 415. doi 10.1039/C3CE41703D
4. Ferraris J., Cowan D.O., Walatka V., Perlstein J.H. // J. Am. Chem. Soc. 1973. Vol. 95. N 3. P. 948. doi 10.1021/ja00784a066
5. Goetz K.P., Vermeulen D., Payne M.E., Kloc C., McNeil L.E., Jurchescu O.D. // J. Mater. Chem. C. 2014. Vol. 2. N 17. P. 3065. doi 10.1039/C3TC32062F
6. Coleman L.B., Cohen M.J., Sandman D.J., Yamagishi F.G., Garito A.F., Heege A.J. // Solid State Commun. 1973. Vol. 12. N 11. P. 1125. doi 10.1016/0038-1098(73)90127-0
7. Wosnitza J. // J. Low Temp. Phys. 2007. Vol. 146. P. 641. doi 10.1007/s10909-006-9282-9
8. Yu W., Wang X.-Y., Li J., Li Z.-T., Yan Y.-K., Wang W., Pei J. // Chem. Commun. 2013. Vol. 49. N 1. P. 54. doi 10.1039/c2cc37655e
9. Korshak Yu.V., Medvedeva T.V., Ovchinnikov A.A., Spector V.N. // Nature. 1987. Vol. 326. P. 370. doi 10.1038/326370a0
10. Singleton J. // J. Solid State Chem. 2002. Vol. 168. N 2. P. 675. doi 10.1006/jssc.2002.9766
11. Radvakova A., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Dyachenko O.A., Kucmin M., Kajnakova M., Feher A., Starodub V.A. // J. Phys. Chem. Solids. 2010. Vol. 71. N 5. P. 752. doi 10.1016/j.jpcs.2010.01.012
12. Horiuchi S., Kobayashi K., Kumai R., Minami N., Kagawa F., Tokura Y. // Nat. Commun. 2015. Vol. 6. P. 7469. doi 10.1038/ncomms8469
13. Narayanan A., Cao D., Frazer L., Tayi A.S., Blackburn A.K., Sue A.C.H., Ketterson J.B., Stoddart J.F., Stupp S.I. // J. Am. Chem. Soc. 2017. Vol. 139. N 27. P. 9186. doi 10.1021/jacs.7b02279

14. Menard E., Podzorov V., Hur S.-H., Gaur A., Gershenson M.E., Rogers J.A. // *Adv. Mater.* 2004. Vol. 16. P. 2097. doi 10.1002/adma.200401017
15. Mukherjee B., Mukherjee M. // *Langmuir.* 2011. Vol. 27. P. 11246. doi 10.1021/la201780c
16. Otero R., Gallego J.M., Vasquez de Parga A.L., Martin N., Miranda R. // *Adv. Mater.* 2011. Vol. 23. P. 5148. doi 10.1002/adma.201102022
17. Suzuki A., Ohtsuki T., Oku T., Akiyama T. // *Mater. Sci. Eng. (B).* 2012. Vol. 177. P. 877. doi 10.1016/j.mseb.2012.03.052
18. Shiraishi M., Ikoma T. // *Physica (E).* 2011. Vol. 43. N 7. P. 1295. doi 10.1016/j.physe.2011.02.010
19. Bakulin A.A., Martyanov D., Parashchuk D.Yu., van Loosdrecht H.M.P., Pshenichnikov M.S. // *Chemical Physics Letters.* 2009. Vol. 482. P. 99. doi 10.1016/j.cplett.2009.09.052
20. Parashchuk O.D., Bruevich V.V., Parashchuk D.Yu. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010. Vol. 12. P. 6021. doi 10.1039/b927324g
21. Sosorev A.Yu., Parashchuk O.D., Zapunidi S.A., Kashtanov G.S., Golovnin I.V., Kommanaboyina S., Perepichka I.F., Parashchuk D.Yu. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. Vol. 18. P. 4684. doi 10.1039/c5cp05266a
22. Sevignon M., Maccaud M., Favre-Reguillon A., Schulz J., Rocault M., Faure R., Vrinat M., Lemaire M. // *Green Chem.* 2005. Vol. 7. P. 413. doi 10.1039/b502672e
23. Nasrallah H., Pagnoux A., Didier D., Magnier C., Toupet L., Guillot R., Crévisy C., Mauduit M., Schulz E. // *Eur. J. Org. Chem.* 2014. P. 7781. doi 10.1002/ejoc.201403194
24. Hu P., Du K., Wei F., Jiang H., Kloc C. // *Cryst. Growth Des.* 2016. Vol. 16. N 5. P. 3019. doi 10.1021/acs.cgd.5b01675
25. Singh M., Chopra D. // *Cryst. Growth Des.* 2018. Vol. 18. N 11. P. 6670. doi 10.1021/acs.cgd.8b00918
26. Averkiev B., Isaac R., Jucov E.V., Khrustalev V.N., Kloc C., McNeil L.E., Timofeeva T.V. // *Cryst. Growth Des.* 2018. Vol. 18. N 7. P. 4095. doi 10.1021/acs.cgd.8b00501
27. Saito G., Murata T. // *Philos. Trans. R. Soc. (A).* 2008. Vol. 366. P. 139. doi 10.1098/rsta.2007.2146
28. Линко Р.В., Рябов М.А., Страшинов П.В., Полянская Н.А., Давыдов В.В., Дороватовский П.В., Линько И.В., Хрусталеv В.Н. // *ЖСХ.* 2021. Т. 62. С. 141; Linko R.V., Ryabov M.A., Strashnov P.V., Polyanskaya N.A., Davydov V.V., Dorovatovskii P.V., Lin'ko I.V., Khrustalev V.N. // *J. Struct. Chem.* 2021. Vol. 62. P. 137. doi 10.1134/S0022476621010169
29. Linko R., Ryabov M., Strashnov P., Dorovatovskii P., Khrustalev V., Davydov V. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. N 21. P. 6391. doi 10.3390/molecules26216391
30. Миначева Л.Х., Сергиенко В.С., Страшинова С.Б., Авраменко О.В., Ковальчукова О.В., Егорова О.А., Зайцев Б.Е. // *Кристаллография.* 2005. Т. 50. № 1. С. 79; Minacheva L.Kh., Sergienko V.S., Strashnova S.B., Avramenko O.V., Koval'chukova O.V., Egorova O.A., Zaitsev B.E. // *Crystallogr. Rep.* 2005. Vol. 50. N 1. P. 72. doi 10.1134/1.1857248
31. Sinclair V.C., Robertson J.M., Mathieson A.M. // *Acta Crystallogr.* 1950. Vol. 3. P. 251. doi 10.1107/S0365110X50000653
32. Pavelyev V.G., Parashchuk O.D., Krompiec M., Orekhova T.V., Perepichka I.F., van Loosdrecht P.H.M., Parashchuk D.Yu., Pshenichnikov M.S. // *J. Phys. Chem. (C).* 2014. Vol. 118. P.30291. doi.org/10.1021/jp510543c
33. Batty T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. // *Acta Crystallogr. (D).* 2011. Vol. 67. P. 271. doi 10.1107/S0907444910048675
34. Evans P. // *Acta Crystallogr. (D).* 2006. Vol. 62. P. 72. doi 10.1107/S0907444905036693
35. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
36. Boys S.F., Bernardi F. // *Molecular Physics.* 1970. Vol. 19. N 4. P. 553. doi 10.1080/00268977000101561
37. Caldeweyher E., Bannwarth C., Grimme S. // *J. Chem. Phys.* 2017. Vol. 147. N 3. P. 034112. doi 10.1063/1.4993215
38. Glendening E.D., Badenhoop J.K., Reed A.E., Carpenter J.E., Bohmann J.A., Morales C.M., Weinhold F. NBO 5.G. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, WI, 2004.
39. Granovsky A.A. Firefly version 8.20. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.

Quantum-Chemical Simulation of Charge-Transfer Complexes of 2,4,7-Trinitro-9-fluorenone with Donor Molecules. Crystal and Molecular Structure of 1:1 Complex of 2,4,7-Trinitro-9-fluorenone with Anthracene

R. V. Linko^{a,*}, M. A. Ryabov^a, P. V. Strashnov^a, V. V. Davydov^a, P. V. Dorovatovskii^b, N. Yu. Chernikova^a, and V. N. Khrustalev^{a,c}

^a Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, 117198 Russia

^b National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia

^c N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: linko-rv@rudn.ru

Received November 18, 2021; revised December 14, 2021; accepted December 19, 2021

Within the framework of the density functional theory approximation, quantum-chemical calculations were performed and data on the structure and properties of charge-transfer complexes of 2,4,7-trinitro-9-fluorenone with eight donor molecules having different sizes and structures of the π -aromatic system were obtained. The electronic and energy characteristics for the acceptor, donors and complexes, the average interplanar distances and the values of charge transfer in the complexes are calculated, and certain regularities in the change of these quantities are established. The crystal and molecular structure of the complex of 2,4,7-trinitro-9,10-fluorenone with anthracene in a 1:1 ratio ($C_{13}H_5N_3O_7 \cdot C_{14}H_{10}$) was determined by X-ray diffraction

Keywords: 2,4,7-trinitro-9,10-fluorenone, anthracene, charge-transfer complexes, quantum chemical calculations, X-ray diffraction

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ ГИПЕРВАЛЕНТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N→Si В [МЕТОКСИ(МЕТИЛ)СИЛИЛ]ПРОИЗВОДНЫХ 8-МЕРКАПТОХИНОЛИНА: СТРУКТУРНЫЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ

© 2022 г. В. В. Беляева*, Ю. И. Болгова, О. М. Трофимова

Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия

*e-mail: belyaevav@iriioch.irk.ru

Поступило в Редакцию 25 октября 2021 г.

После доработки 25 октября 2021 г.

Принято к печати 25 ноября 2021 г.

Проведено квантово-химическое исследование (ВЗРW91/6-311G**, MP2/6-311G**) структурных и спектральных критериев существования внутримолекулярной координационной связи N→Si в [метокси(метил)силил]производных 8-меркаптохинолина $C_9H_6N_2SSi(OMe)_nMe_{3-n}$ ($n = 1-3$). Для оценки физической природы гипервалентного взаимодействия выполнен квантово-топологический анализ электронного распределения (AIM). Установлено, что энергия гипервалентной связи N→Si зависит от количества метоксигрупп в фрагменте $Si(OMe)_3$.

Ключевые слова: 8-меркаптохинолин, алкоксисилан, координационная связь, квантово-химические расчеты, AIM-анализ

DOI: 10.31857/S0044460X22020111

Кремнийорганические соединения, содержащие гипервалентный атом кремния, отличаются от тетраэдрических аналогов необычной структурой, повышенной реакционной способностью, высокой биологической активностью и находят применение в различных областях, таких как органиче-

ский синтез, катализ, медицина, материаловедение и инженерия и др. [1–6].

Среди соединений пентакоординированного кремния с координационной связью N→Si школой академика М.Г. Воронкова всесторонне исследованы внутриклеточные трициклические крем-

Схема 1.

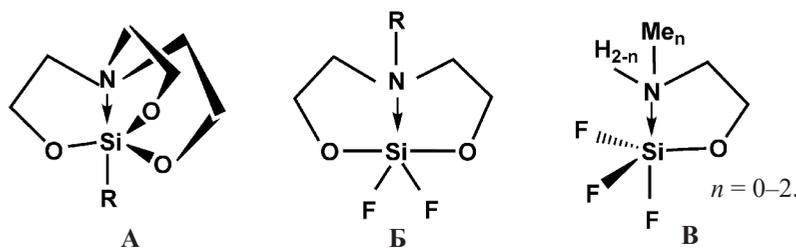
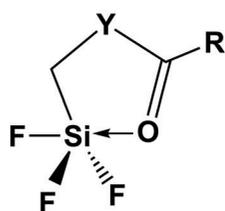


Схема 2.



Y = O, S, CH₂, NR' (R' = H, Alk)
R = Alk, Ar



ниевые эфиры триэтанолamina – силатраны **A**, их бициклические аналоги квазисилатраны **B** и моноциклические аналоги гипосилатраны **B** (схема 1) [4, 7–11].

Моноциклические соединения пентакоординированного кремния, имеющие (O→Si)-хелатную структуру такие как (ацилоксиметил)-, (ароилоксиметил)трифторсиланы, названные академиком М.Г. Воронковым «драконоидами», наиболее изучены (схема 2) [12–14].

Необходимым и достаточным условием отнесения соединений к классу «драконоидов» является наличие в них внутримолекулярной координационной связи N(O,S)→Si, приводящей к образованию одного хелатного цикла.

Структурным критерием наличия внутримолекулярной координационной связи является укорочение расстояния между атомами Si и N (O, S) по сравнению с суммой их ван-дер-ваальсовых радиусов. Так, в наиболее исследованных (ароилоксиметил)трифторсиланах длина внутримолекулярной связи O→Si находится в пределах 1.9–2.1 Å, т. е.

на 1.5–1.7 Å меньше, чем сумма ван-дер-ваальсовых радиусов атомов кремния и кислорода [12]. Методами ИК и ЯМР спектроскопии установлено, что координационная связь O→Si сохраняется и в растворе [15]. Данные масс-спектрометрии так же свидетельствуют о существовании внутримолекулярного взаимодействия в газовой фазе [16]. В отличие от (ароилоксиметил)трифторсиланов соответствующие (ароилоксиметил)триалкоксиланы не содержат координационной связи O→Si [17], т. е. эти аналоги не являются «драконоидами».

Соединения с (N→Si)-хелатной структурой изучены гораздо меньше по сравнению с соединениями, содержащими внутримолекулярную координационную связь O→Si [1, 3, 4, 18]. По данным квантово-химических расчетов, (трифторсилил)метил- и [дифтор(метил)силил]метилпроизводные 8-меркаптохинолина содержат гипервалентную связь N→Si, энергия которой составляет 4.67 и 4.11 ккал/моль соответственно [19].

Продолжая исследования в этой области мы изучили (DFT и MP2) структурные и спектральные критерии, а также физическую природу внутримо-

Таблица 1. Полная энергия и разность полных энергий для соединений **1a**, **6–3a**, **6**

Молекула	$-E^{ZPE}$, ат. ед. ^a		ΔE^{ZPE} , ккал/моль	
	V3PW91/6-311G**	MP2/6-311G**	V3PW91/6-311G**	MP2/6-311G**
1a	1434.145448	1431.391351	4.77	6.40
1b	1434.137844	1431.381107	0.00	0.00
2a	1358.915217	1356.296462	4.07	2.58
2b	1358.908721	1356.292344	0.00	0.00
3a	1283.684414	1281.202565	1.19	1.23
3b	1283.682581	1281.200608	0.00	0.00

^a E^{ZPE} – полная энергия с учетом энергии нулевых колебаний.

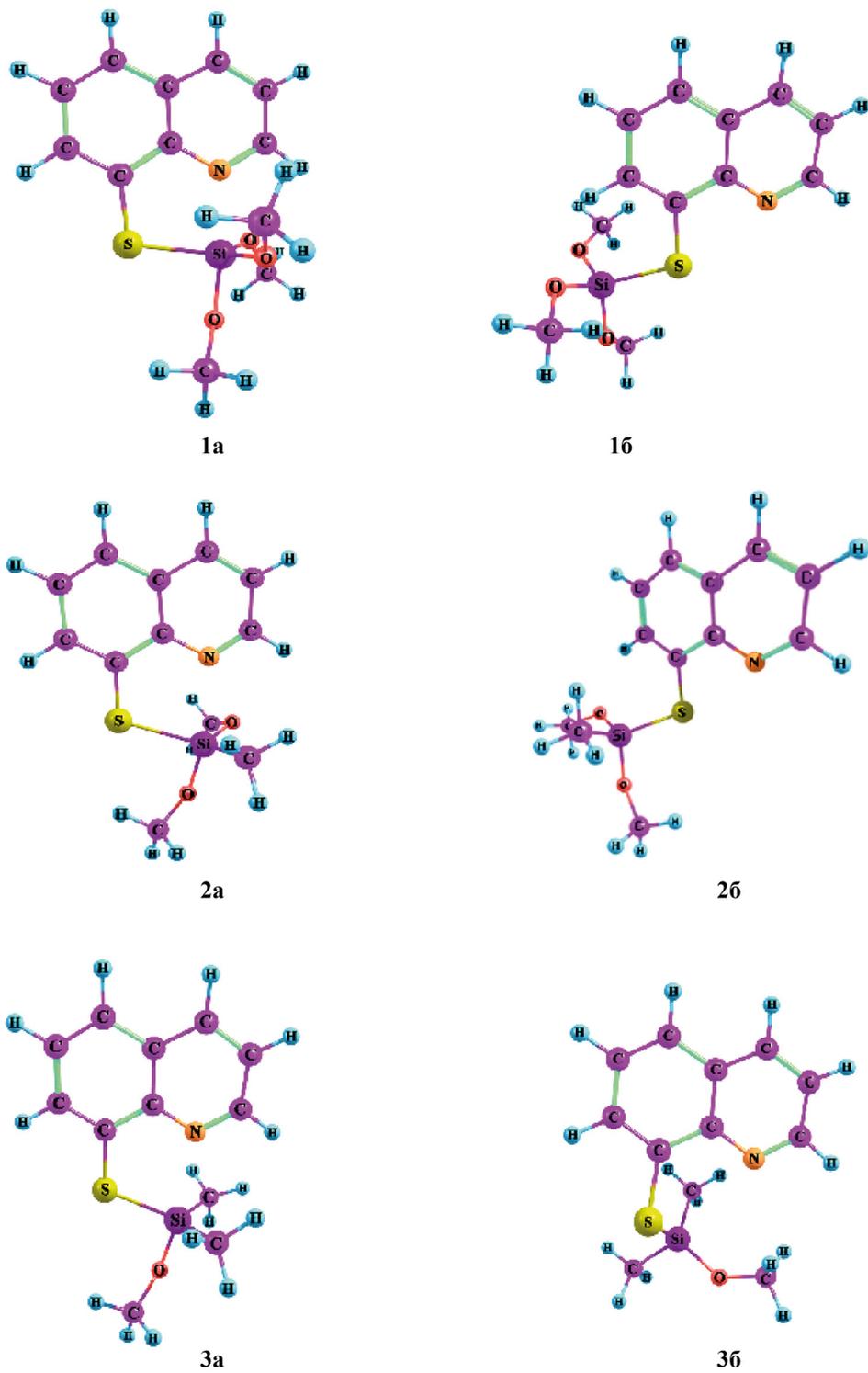


Рис. 1. Оптимизированные геометрии циклических 1a–3a и ациклических 16–36 форм (B3PW91/6-311G**).

Таблица 2. Вычисленные длины связей (Å) в соединениях **1a**, **б–3a**, **б** (ВЗРW91/6-311G**, MP2/6-311G**)

Молекула	Метод	$d_{\text{Si}\cdots\text{N}}$	$\Delta d_{\text{Si}\cdots\text{N}}^{\text{a}}$	$d_{\text{Si-O}_{ax}}$	$\Delta d_{\text{Si-O}_{ax}}^{\text{б}}$	$d_{\text{Si-O}_{eq}}$	$d_{\text{Si-O}_{eq}}$
1a	ВЗРW91/6-311G**	2.156	1.50	1.682	0.022	1.660	1.664
	MP2/6-311G**	2.132	1.52	1.679	0.019	1.660	1.666
1б	ВЗРW91/6-311G**	4.932		1.639	0.001	1.638	1.632
	MP2/6-311G**	4.562		1.642		1.638	1.631
2a	ВЗРW91/6-311G**	2.251	1.40	1.693	0.031	1.662	
	MP2/6-311G**	2.189	1.46	1.692	0.026	1.666	
2б	ВЗРW91/6-311G**	4.733		1.651	0.002	1.649	
	MP2/6-311G**	3.564		1.648	0.003	1.640	
3a	ВЗРW91/6-311G**	2.566	1.09	1.686			
	MP2/6-311G**	2.454	1.20	1.687			
3б	ВЗРW91/6-311G**	3.534		1.654			
	MP2/6-311G**	3.381		1.653			
4a	ВЗРW91/6-311G**	2.949	0.70	1.666	0.012	1.654	1.639

^a $\Delta d_{\text{Si}\cdots\text{N}}$ – разность между расстоянием Si \cdots N и суммой ван-дер-ваальсовых радиусов атомов Si и N.

^б $\Delta d_{\text{Si-O}_{ax}}$ – разность между $d_{\text{Si-O}_{ax}}$ и $d_{\text{Si-O}_{eq}}$.

лекулярной координационной связи N→Si в [метокси(метил)силил]производных 8-меркаптохинолина C₉H₆NSSi(OMe)_nMe_{3-n} **1** ($n = 3$) и **3** ($n = 1$).

Согласно расчетам ВЗРW91/6-311G** и MP2/6-311G**, изолированные молекулы **1–3** существуют в виде двух конформеров: циклического (**a**) и ациклического (**б**) (рис. 1). Разность энергии (ΔE^{ZPE}) между двумя формами свидетельствует о большей стабильности циклической формы (табл. 1). Замена экваториальных метоксигрупп в фрагменте Si(OMe)₃ метильными группами в молекулах **2a** и **3a** последовательно понижает ΔE^{ZPE} .

Расстояние Si \cdots N в структурах **1a–3a** существенно короче суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов N и Si (3.65 Å [20]), что может свидетельствовать о существовании гипервалентной связи N→Si. С уменьшением количества экваториальных метоксигрупп во фрагменте Si(OMe)₃ в молекулах **2a** и **3a** расстояние N \cdots Si увеличивается, соответственно, координационная связь ослабляется (табл. 2).

Длина связи Si–O_{ax} в структурах **1a** и **2a** больше длины связи Si–O_{eq}. Эта разность характеризует неэквивалентность распределения электронной плотности в экваториальном и аксиальном фрагментах при образовании гипервалентной координационной связи N→Si. Рентгеноструктурные данные кремнийорганических производных азот-

содержащих гетероциклов также свидетельствуют, что внутримолекулярная координационная связь N→Si вызывает удлинение связи Si–X_{ax} по сравнению с тетракоординированными аналогами [21–23]. Таким образом, для соединений **1a–3a** вы-

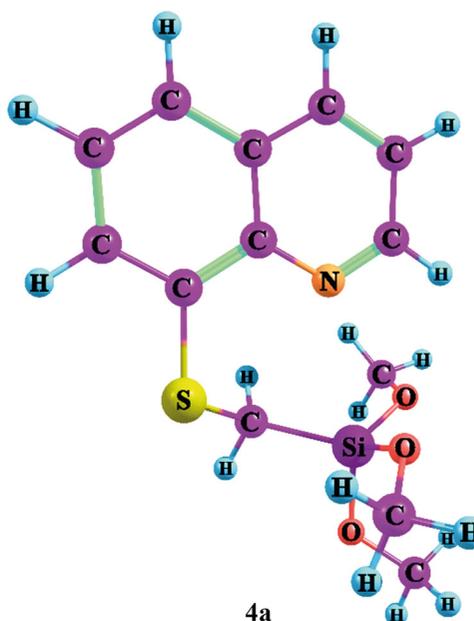


Рис. 2. Оптимизированная геометрия молекулы 8-[[триметоксисилил)метил]тио}хинолина **4a** (ВЗРW91/6-311G**).

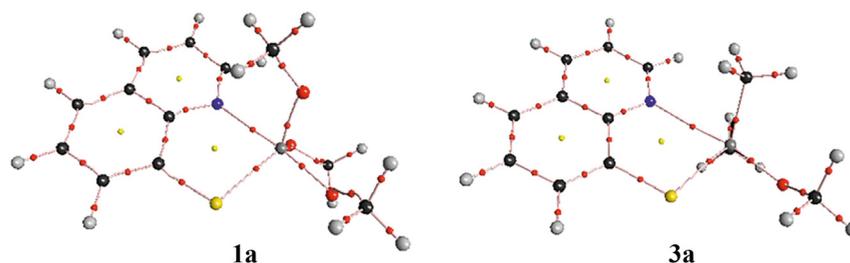


Рис. 3. Молекулярные графы структур **1a** и **3a** (AIM).

полняются два структурных критерия существования гипервалентной связи $N \rightarrow Si$: укорочение расстояния $N \cdots Si$ и удлинение связи $Si-O_{ax}$.

При введении CH_2 -группы между атомами S и Si в молекулу 8- $\{[(\text{триметоксилил)метил}]\text{тио}\}$ -хинолина **4a** (рис. 2) расстояние $N \cdots Si$ увеличивается до 2.949 Å, разность $\Delta d_{Si \cdots N}$ уменьшается до 0.70 Å, $\Delta d_{Si-O_{ax}}$ уменьшается до 0.012 Å.

Неэквивалентность распределения электронной плотности в молекулах **1a** и **3a** проявляется не только структурно, но и спектрально. Информативным в этом плане является валентное колебание связи Si–O. Наиболее наглядно влияние координационной связи $N \rightarrow Si$ проявляется при анализе валентных колебаний ν_{Si-O} в расчетном спектре соединений **3a** и **3b**, в составе которых только одна связь Si–O. В циклической структуре **3a** частота валентного колебания связи ν_{Si-O} (700 cm^{-1}) сдвинута bathochromно относительно соответствующего значения в спектре тетракоординированного аналога **3b** (739 cm^{-1}). Для молекулы **1a**, содержащей кроме $Si-O_{ax}$ две связи $Si-O_{eq}$, частоты валентных колебаний связей Si–O (734, 696 и 681 cm^{-1}) также bathochromно смещены относительно соответствующих частот некоординиро-

ванной формы **1b** (829, 732 и 709 cm^{-1}). Bathochromное смещение частоты валентных колебаний связи $Si-O_{ax}$ в координированных формах **1a** и **3a** относительно тетракоординированных аналогов **1b** и **3b** может являться спектральным критерием наличия внутримолекулярной координационной связи $Si \rightarrow N$.

Для структуры **4a** в расчетном спектре также наблюдается слабое bathochromное смещение частот валентных колебаний с вкладом колебания связи Si–O (844, 824 и 724 cm^{-1}) относительно соответствующих колебаний тетракоординированного аналога **4b** (850, 841 и 734 cm^{-1}). Однако величина bathochromного сдвига значительно меньше, чем в случае соединений **1a** и **3a**.

Квантово-топологический анализ электронного распределения (AIM) свидетельствует о существовании внутримолекулярной $N \rightarrow Si$ связи в молекулах **1a** и **3a**. Согласно расчетам в структурах **1a** и **3a** в межъядерной области $N \cdots Si$ существует критическая связевая точка (3,–1) (табл. 3), при этом образование пятичленного хелатного цикла NSiSCC подтверждается кольцевой критической точкой (3,+1) (рис. 3).

Таблица 3. Длины связей $N \cdots Si$ (**1a**, **3a**) и $H \cdots O$ (**4a**), электронная плотность, лапласиан электронной плотности, плотность электронной энергии в критических точках (3,–1), а также вычисленные (MP2/6/311G**) методом AIM энергии связей^a

Молекула	Связь	d , Å	$\rho(r_c)$, $e/\text{Å}^3$	$\nabla^2\rho(r_c)$	$H(r_c)$, Хартри/Å ³	E_{AIM} , ккал/моль
1a	$N \cdots Si$	2.156	0.269	1.181	–0.081	11.19
3a	$N \cdots Si$	2.566	0.182	0.113	–0.032	6.05
4a	$H \cdots O$	2.527	0.0607	0.021	–0.006	2.11

^a 1 ат. ед. $\rho(r_c) = 1 e/a_0^3 = 6.748 e/\text{Å}^3$; 1 ат. ед. $\nabla^2\rho(r_c) = 1 e/a_0^5 = 24.099 e/\text{Å}^5$; 1 ат. ед. $H(r_c) = 1 e^2/a_0^4 = 6.748$ Хартри/Å³.

Анализ электронной плотности $\rho(r_c)$, потенциальной энергии V_c в критической точке (3,-1), а также соотношение (1) [24] позволили оценить величину энергии связи N→Si для структур **1a** и **3a**. На основании полученных значений

$$\nabla^2\rho(r_c) > 0, H(r_c) < 0$$

данная связь может быть отнесена к промежуточному типу межатомных взаимодействий [25].

$$E_{\text{AIM}} = -V(r_c)/2, \quad (1)$$

где $V(r_c)$ – плотность потенциальной энергии в связевой критической точке (с).

В соответствии с критерием Кремера и Крака [26], внутримолекулярная N→Si связь в молекулах **1a** и **3a** является слабо ковалентной. Величина энергии этой связи понижается с уменьшением числа метоксигрупп во фрагменте $\text{Si}(\text{OMe})_n\text{Me}_{3-n}$, однако при $n = 1$ (**3b**) координационная связь N→Si сохраняется. В то же время в молекуле 8-[[трифторсилил)метил]тио]хинолина, координационная связь N→Si в которой замыкает шестичленный хелатный цикл, замена двух экваториальных атомов фтора на метильные группы приводит к тетракоординированному атому кремния [19].

Анализ распределения электронной плотности структуры **4a** показал отсутствие в межъядерной области N⋯Si критической связевой точки (3,-1), что свидетельствует об отсутствии координационной связи N→Si в структуре **4a**. По-видимому, в случае небольших структурных и спектральных отклонений, вопрос о наличии координации может решаться с привлечением AIM. В то же время наличие в межъядерной области H⋯O критической связевой точки (3,-1) позволяет обсуждать существование внутримолекулярной водородной связи H–O, стабилизирующей структуру **4a** с энергией $E_{\text{AIM}} 2.11$ ккал/моль.

Таким образом, согласно расчетам (B3PW91/6-311G** и MP2/6-311G**), разность полных энергий между двумя конформерами **a** и **b** [метокси(метил)силил]производных 8-меркаптохинолина не превышает 6.40 ккал/моль. AIM-Анализ, структурные и спектральные критерии убедительно свидетельствуют, что стабилизация структур **1a** и **3a** обусловлена наличием координационной связи N→Si, замыкающей пятичленный хелатный цикл.

Координационная связь N→Si реализуется даже в случае замены двух метоксигрупп на метильные группы. В соответствии с критерием Кремера и Крака, координационная связь N→Si может быть классифицирована, как слабо ковалентная.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химические расчеты выполнены с помощью пакета программ Gaussian03 [27]. Оптимизацию геометрии и расчет энергии проводились методами B3PW91/6-311G** и MP2/6-311G**. Соответствие рассчитанных структур минимумам ППЭ было подтверждено положительными значениями соответствующих гессианов.

Анализ электронной плотности в рамках теории AIM выполнен методом MP2/6-311G** для геометрий, оптимизированных ранее на B3PW91/6-311G** уровне теории [28]. AIM энергия (E_{AIM}) рассчитана с использованием соотношения (1) [24].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Беляева Вера Владиленовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8852-5068>

Болгова Юлия Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0599-9808>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kano N.* In: *Organosilicon Compounds Theory and Experiment (Synthesis)* / Ed. V.Ya. Lee. New York: Academic Press, 2017. P. 645. doi 10.1016/B978-0-12-801981-8.00011-3
2. *Николин А.А., Негребецкий В.В.* // Усп. хим. 2014. Т. 83. № 9. С. 848; *Nikolin A.A., Negrebetsky V.V.* // Russ. Chem. Rev. 2014. Vol. 83. N 9. P. 848. doi 10.1070/RC2014v083n09ABEH004385
3. *Wagler J., Böhme U., Kroke E.* // Struct. Bond. 2014. Vol. 155. P. 29. doi 10.1007/430_2013_118
4. *Воронков М.Г., Трофимова О.М., Болгова Ю.И., Чернов Н.Ф.* // Усп. хим. 2007. Т. 76. № 9. С. 885; *Voronkov M.G., Trofimova O.M., Bolgova Yu.I., Chernov N.F.* // Russ. Chem. Rev. 2007. Vol. 76. N 9. P. 825. doi 10.1070/RC2007v076n09ABEH003706

5. Reddy A.C.S., Chen Z., Hatanaka T., Minami T., Hatanaka Y. // *Organometallics*. 2013. Vol. 32. N 13. P. 3575. doi 10.1021/om400017f
6. Li Y., de Kock C., Smith P.J., Guzgay H., Hendricks D.T., Naran K., Mizrahi V., Warner D.F., Chibale K., Smith G.S. // *Organometallics*. 2013. Vol. 32. N 1. P. 141. doi 10.1021/om300945c
7. Verkade J.G. // *Coord. Chem. Rev.* 1994. Vol. 137. P. 233. doi 10.1016/0010-8545(94)03007-D
8. Pestunovich V., Kirpichenko S., Voronkov M. In: *The Chemistry of Organic Silicon Compounds* / Eds. Z. Rappoport, Y. Apeloig. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1998. P. 1447. doi 10.1002/0470857250.ch24
9. Селина А.А., Карлов С.С., Зайцева Г.С. // ХГС. 2006. № 12. С. 1777; Selina A.A., Karlov S.S., Zaitseva G.S. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006. Vol. 42. N 12. P. 1518. doi 10.1007/s10593-006-0278-9
10. Voronkov M.G., Grebneva E.A., Albanov A.I., Zel'bst E.A., Trofimova O.M., Vasil'ev A.D., Chernov N.F., Timofeeva E.N. // *J. Organomet. Chem.* 2014. Vol. 768. P. 10. doi 10.1016/j.jorganchem.2014.05.025
11. Voronkov M.G., Chernov N.F., Albanov A.I., Trofimova O.M., Bolgova Yu.I., Grebneva E.A. // *Appl. Organometal. Chem.* 2007. Vol. 21. N 7. P. 601. doi 10.1002/aoc.1271
12. Воронков М.Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. № 12. С. 2664; Voronkov M.G. // *Russ. Chem. Bull.* 1991. Vol. 40. N 12. P. 2319. doi 10.1007/BF00959700
13. Voronkov M.G., Gubanova L.I. // *Main Group Met. Chem.* 1987. Vol. 10. N 4. P. 209.
14. Frolov Yu.L., Voronkov M.G. // *J. Mol. Struct.* 1990. Vol. 217. P. 265. doi 10.1016/0022-2860(90)80367-S
15. Албанов А.И., Воронков М.Г., Губанова Л.И., Ларин М.Ф., Лиупиньши Э.Э., Пестунович В.А. // Изв. АН СССР, Сер. хим. 1983. № 10. С. 2402; Albanov A.I., Voronkov M.G., Gubanova L.I., Larin M.F., Liepin'sh É.É., Pestunovich V.A. // *Russ. Chem. Bull.* 1983. Vol. 32. N 10. P. 2165. doi 10.1007/BF00955799
16. Воронков М.Г., Клыба Л.В., Витковский В.Ю., Губанова Л.И., Бочкарев В.Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 7. С. 1508; Voronkov M.G., Klyba L.V., Vitkovskii V.Yu., Gubanova L.I., Bochkarev V.N. // *Russ. Chem. Bull.* 1987. Vol. 36. N 7. P. 1392. doi 10.1007/BF01557508
17. Albanov A.I., Gubanova L.I., Larin M.F., Pestunovich V.A., Voronkov M.G. // *J. Organomet. Chem.* 1983. Vol. 244. N 1. P. 5. doi 10.1016/S0022-328X(00)98629-7
18. Singh G., Girdhar S., Promila. // *J. Applicable Chem.* 2014. Vol. 3. N 5. P. 2066.
19. Belyaeva V.V., Bolgova Yu.I., Trofimova O.M., Albanov A.I. // *Chem. Phys. Lett.* 2019. Vol. 715. P. 293. doi 10.1016/j.cplett.2018.11.050
20. Bondi A. // *J. Phys. Chem.* 1964. Vol. 68. N 3. P. 441. doi 10.1021/j100785a001
21. Лукевиц Э., Пудова О.А. // ХГС. 1996. № 11–12. С. 1605; Lukevits E., Pudova O.A. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1996. Vol. 32. N 11–12. P. 1381. doi 10.1007/BF01169969
22. Kummer D., Halim S.H.A., Kuhs W., Mattern G. // *J. Organomet. Chem.* 1993. Vol. 446. N 1–2. P. 51. doi 10.1016/0022-328X(93)80034-9
23. Мачарашвили А.А., Овчинников Ю.Э., Стручков Ю.Т., Сергеев В.Н., Пестунович С.В., Байков Ю.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1993. № 1. С. 189; Macharashvili A.A., Ovchinnikov Yu.E., Struchkov Yu.T., Sergeev V.N., Pestunovich S.V., Baukov Yu.I. // *Russ. Chem. Bull.* 1993. Vol. 42. N 1. P. 173. doi 10.1007/BF00700003
24. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. // *Chem. Phys. Lett.* 1998. Vol. 285. N 3–4. P. 170. doi 10.1016/S0009-2614(98)00036-0
25. Корлюков А.А., Лысенко К.А., Антипин М.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 7. С. 1314; Korlyukov A.A., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu. // *Russ. Chem. Bull.* 2002. Vol. 51. N 8. P. 1423. doi 10.1023/A:1021003919673
26. Cremer D., Kraka E. // *Croat. Chem. Acta.* 1984. Vol. 57. N 6. P. 1259. doi hrcak.srce.hr/194019
27. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Jr., Knox E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., D.K. Malick, Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. *Gaussian 03, Revision B.03*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 2003.
28. Bader R.F.W. // *Chem. Rev.* 1991. Vol. 91. N 5. P. 893. doi 10.1021/cr00005a013

Hypervalent Intramolecular N→Si Interaction in [Methoxy(methyl)silyl] Derivatives of 8-Mercaptoquinoline: Structural and Spectral Criteria

V. V. Belyaeva*, Yu. I. Bolgova, and O. M. Trofimova

A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

**e-mail: belyaevav@irioch.irk.ru*

Received October 25, 2021; revised October 25, 2021; accepted November 25, 2021

A quantum-chemical study (B3PW91/6-311G** and MP2/6-311G**) of structural and spectral criteria of the intramolecular coordination bond N→Si in [methoxy(methyl)silyl] derivatives of 8-mercaptoquinoline C₉H₆NS-Si(OMe)_nMe_{3-n} (*n* = 1–3) has been carried out. A quantum topological analysis of electron distribution (AIM) was performed to determine the physical nature of the hypervalent interaction. It was found that the energy of the N→Si hypervalent bond depends on the number of methoxy groups in the Si(OMe)₃ fragment.

Keywords: 8-mercaptoquinoline, alkoxy silane, coordination bond, quantum chemical calculations, AIM analysis

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ЖИДКОФАЗНЫХ СЕНСОРНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ТЕТРААРИЛДИТИАПОРФИРИНОВ

© 2022 г. Ю. Б. Иванова^{а,*}, С. Г. Пуховская^б, А. Н. Киселев^а, С. А. Сырбу^а

^а Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук,
ул. Академическая 1, Иваново, 153045 Россия

^б Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153460 Россия
*e-mail: jjiv@yandex.ru

Поступило в Редакцию 8 октября 2021 г.

После доработки 22 ноября 2021 г.

Принято к печати 25 ноября 2021 г.

Спектрофотометрическим методом исследованы основные свойства 5,10,15,20-тетраарил-21-тиа- и 5,10,15,20-тетраарил-21,23-дитиапорфиринов в ацетонитриле. Проведена оптимизация геометрических параметров молекул тиопорфиринов в приближении DFT (гибридный функционал B3LYP/6-311 G) и исследована взаимосвязь их геометрического строения с основными и спектральными свойствами. Впервые обнаружена способность дипротонированных форм тиопорфиринов координировать перхлорат- и трифторацетат-ионы в нейтральных растворителях, которая может быть использована при создании жидкофазных сенсорных материалов.

Ключевые слова: порфирин, гетеропорфирин, кислотно-основные свойства

DOI: 10.31857/S0044460X22020123

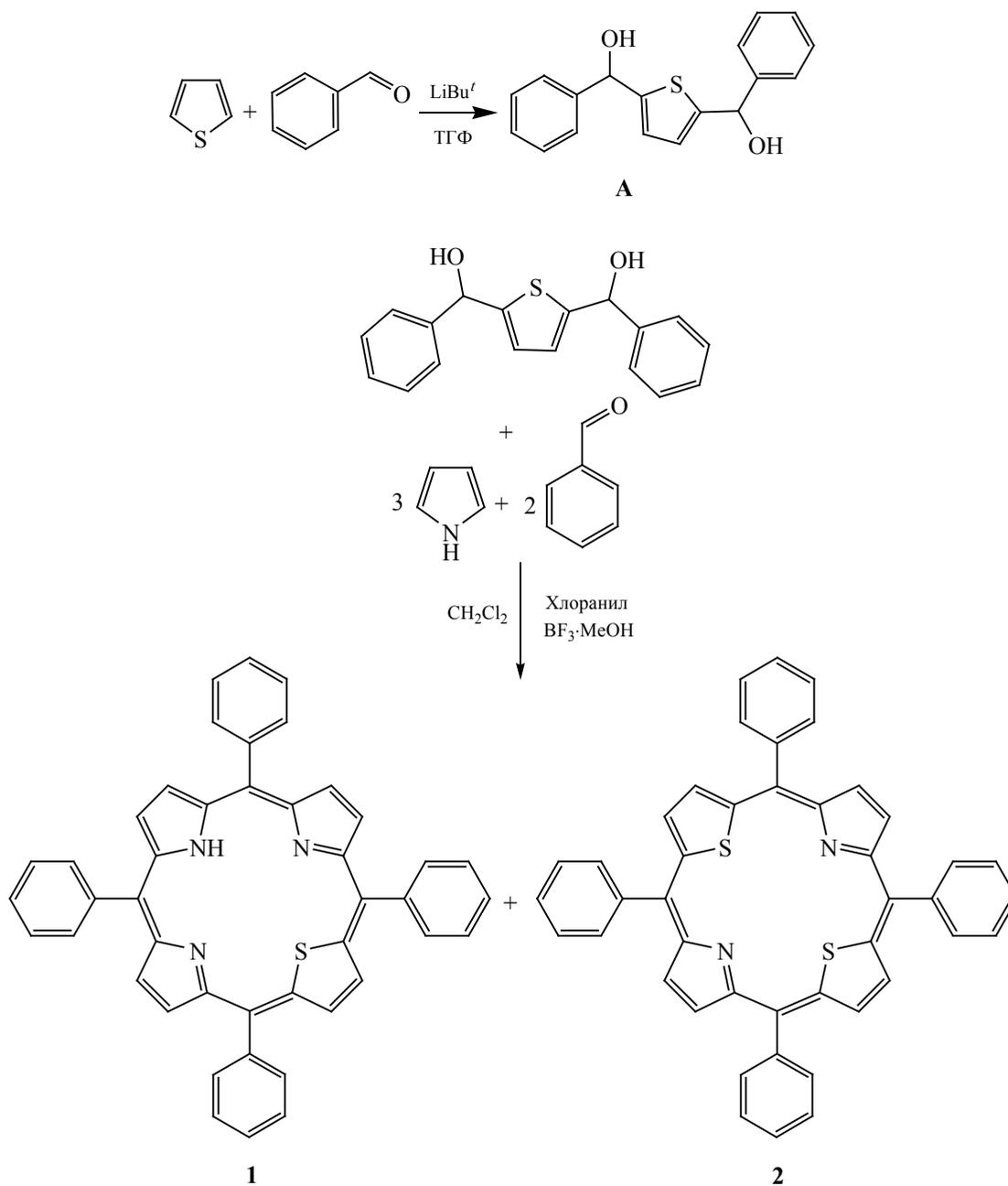
Создание новых материалов для решения конкретных научно-практических задач – одна из основных тенденций развития современной химии. Макрогетероциклические соединения зарекомендовали себя как прекрасные строительные блоки для материалов нового поколения. Благодаря внутрициклическим координационным центрам они способны образовывать как стабильные комплексы практически со всеми металлами, обладающие уникальными физико-химическими свойствами, так и устойчивые ионизированные формы.

Одно из наиболее перспективных направлений – это создание материалов, обладающих чувствительностью по отношению к газам, ионам или малым неорганическим молекулам. Тетрапиррольные соединения могут использоваться в качестве преобразователей первичного аналитического сигнала в оптический отклик сенсора. Они обладают

достаточно интенсивной флуоресценцией, а также другими хорошо регистрируемыми оптическими свойствами. Порфирины и их производные востребованы для создания новых сенсорных соединений в биомедицине [1–7] и катализе [8–10], а также новых материалов [11–15].

Функционализированные порфирины получают путем введения необходимых заместителей в реакционный центр. При замене одного или двух пиррольных атомов азота на атомы C, S, Se, Te, P и Si существенно изменяются физико-химические свойства образующихся гетеропорфиринов по сравнению с обычными порфиринами [16–18]. Модификация порфиринового ядра способствует усилению взаимодействия субстрата с рецепторной платформой сенсора [19–27], по данным исследования структурных, спектральных и электрохимических свойств гетеропорфиринов [19, 20,

Схема 1.



28–32]. Для создания химических сенсоров наиболее существенны кислотно-основные свойства исходных соединений [33].

Методом спектрофотометрического титрования нами исследованы основные свойства 5,10,15,20-тетрафенил-21-тиапорфирина (HPS) **2** и 5,10,15,20-тетрафенил-21,23-дитиапорфирина (PS₂) **3** в ацетонитриле при 298 К, проведен

сравнительный анализ их свойств со свойствами 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина (H_2TPP) **1**, проанализирована способность дипротонированных форм гетеропорфиринов координировать перхлорат-ионы в ацетонитриле и хлороформе.

Синтез 21-тиа- и 21,23-дитиапорфиринов включал предварительный этап получения диола **A** по методике, описанной в работах [34–36]. Диол **A**

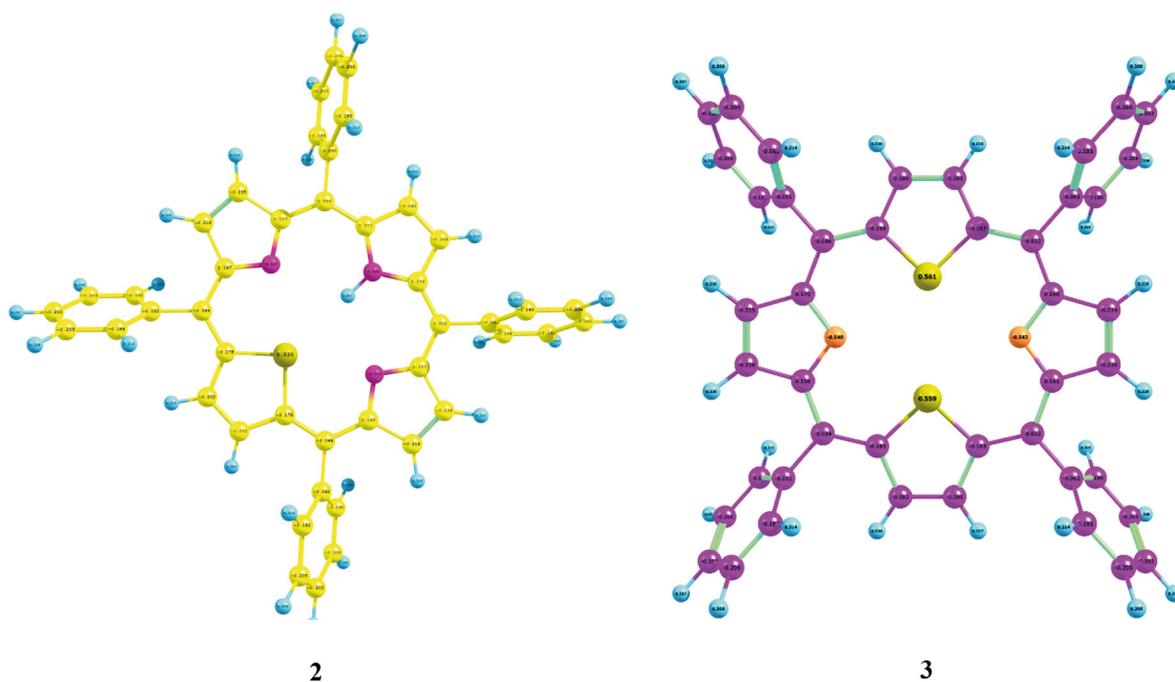


Рис. 1. Структуры порфиринов **2**, **3** по данным расчетов методом B3LYP/6-311G.

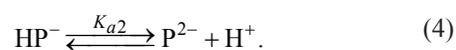
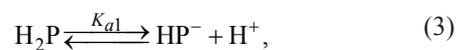
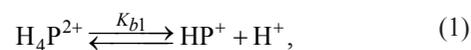
конденсировали с бензальдегидом и пирролом (в мольном соотношении 1:2:3) в условиях образования порфирина [37] и получили 21-тиапорфирин **2** с выходом 15.7% (схема 1). В качестве побочного продукта был выделен 21,23-дитиапорфирин **3** с выходом 3.2%.

По данным PCA [38] и результатам квантово-химических расчетов [39], молекула H_2TRP **1** имеет близкое к плоскостному строение с небольшим рифлением порфиринового макроцикла. По данным расчетов, *мезо*-фенильные группы, проявляя слабые электроакцепторные свойства, оттягивают электронную плотность из макрокольца. Замещение на фенильные группы уменьшает электронную плотность на *мезо*-атомах углерода порфина на $\sim 0.03 e^-$, а эффективный заряд на атомах азота практически не изменяется.

Квантово-химические расчеты структурных параметров порфиринов **2** и **3** выполнены с использованием пакета программ Gaussian 09 [42] в приближении DFT [гибридный функционал B3LYP/6-311+g(d,p)]. Используемый набор базисных функций 6-311+g(d,p) заимствован из библиотеки EMSL [41, 42]. Структуры порфиринов **2**, **3** и заряды на атомах показаны на рис. 1. На

центральных атомах серы находится значительный положительный заряд; происходит некоторое искажение плоского строения макроциклического фрагмента из-за большего ионного радиуса атомов серы по сравнению с атомом азота.

Порфирины (H_2P) в органических растворителях проявляют амфотерные свойства и в присутствии кислот и оснований могут протонироваться и депротонироваться по внутрициклическим атомам азота. В первом приближении (без участия растворителя и без стабилизации образующихся частиц противоионами) кислотно-основное взаимодействие порфиринов может быть описано уравнениями (1)–(4) [43].



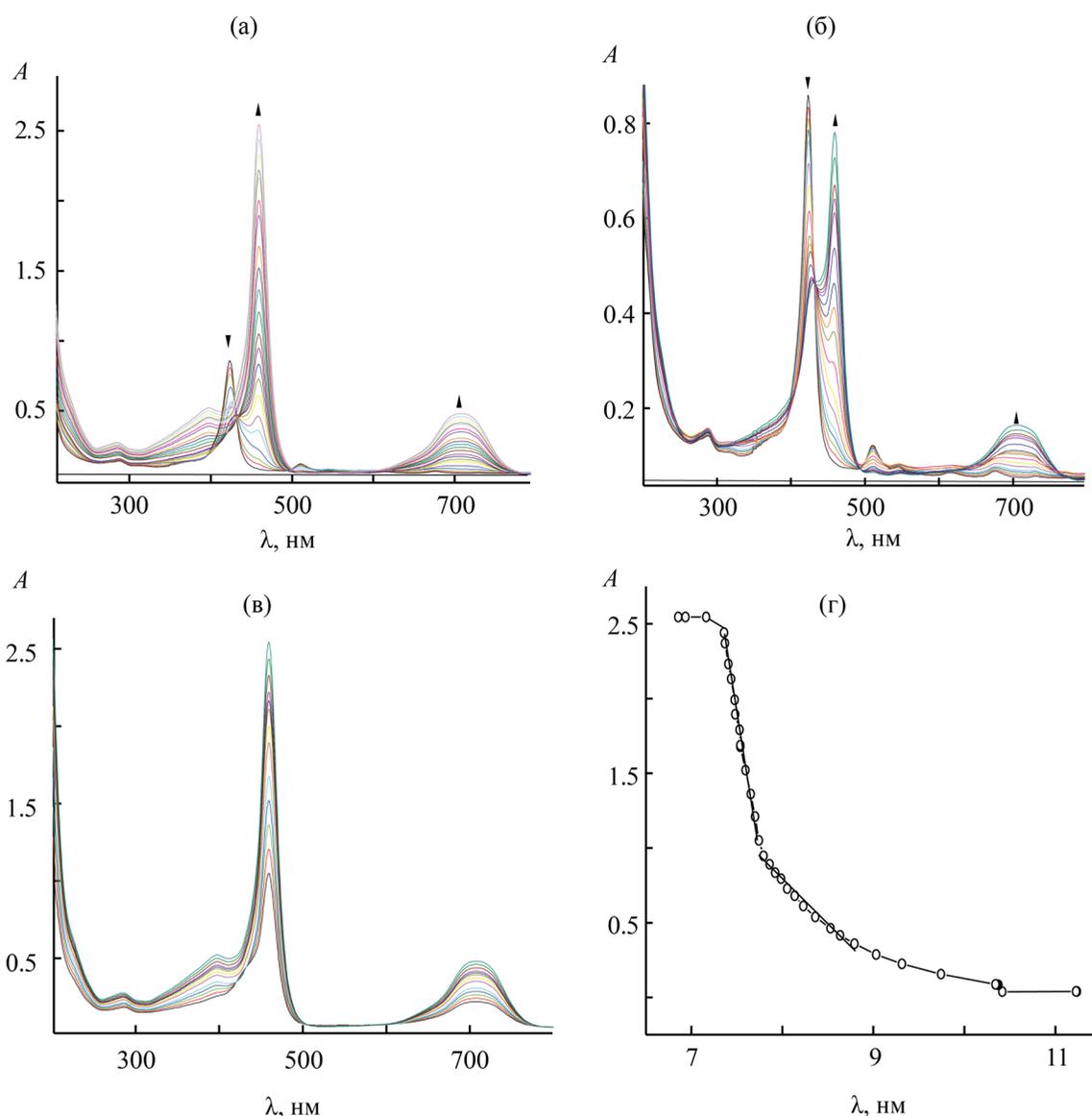


Рис. 2. Изменения электронных спектров поглощения соединения **2** ($c_{\text{порф}} 2.33 \times 10^{-6}$ моль/л) в системе $\text{CH}_3\text{CN}-\text{HClO}_4$ ($0-3.01 \times 10^{-4}$ моль/л): (а) обе ступени; (б) 1-я ступень, HClO_4 ($0-1.40 \times 10^{-4}$ моль/л); (в) – 2-я ступень, HClO_4 ($1.40 \times 10^{-4}-3.01 \times 10^{-4}$ моль/л); (г) зависимость оптической плотности A соединения **2** от концентрации кислоты в титранте $\text{CH}_3\text{CN}-\text{HClO}_4$ ($0-3.01 \times 10^{-4}$ моль/л) при $\lambda 460$ нм.

Здесь H_2P , HP^- , P^{2-} , H_3P^+ , H_4P^{2+} – молекулярная, депротонированные и протонированные формы порфирина.

Соединения **2** и **3** исследовали спектрофотометрическим методом в бинарном растворителе $\text{HClO}_4-\text{CH}_3\text{CN}$ при 298 К. Спектрофотометрический анализ реакционной способности полученных гетерозамещенных порфиринов **2** и **3** в

сравнении с соединением **1** в ацетонитрильных растворах показал, что соединения **2** и **3** обладают очень слабыми кислотными свойствами. В соединениях **1–3** реализуется диссоциация протонированных форм (1), (2), что позволяет исследовать и сравнить их основные свойства. Известно, что при протонировании изменяется симметрия молекулы [44].

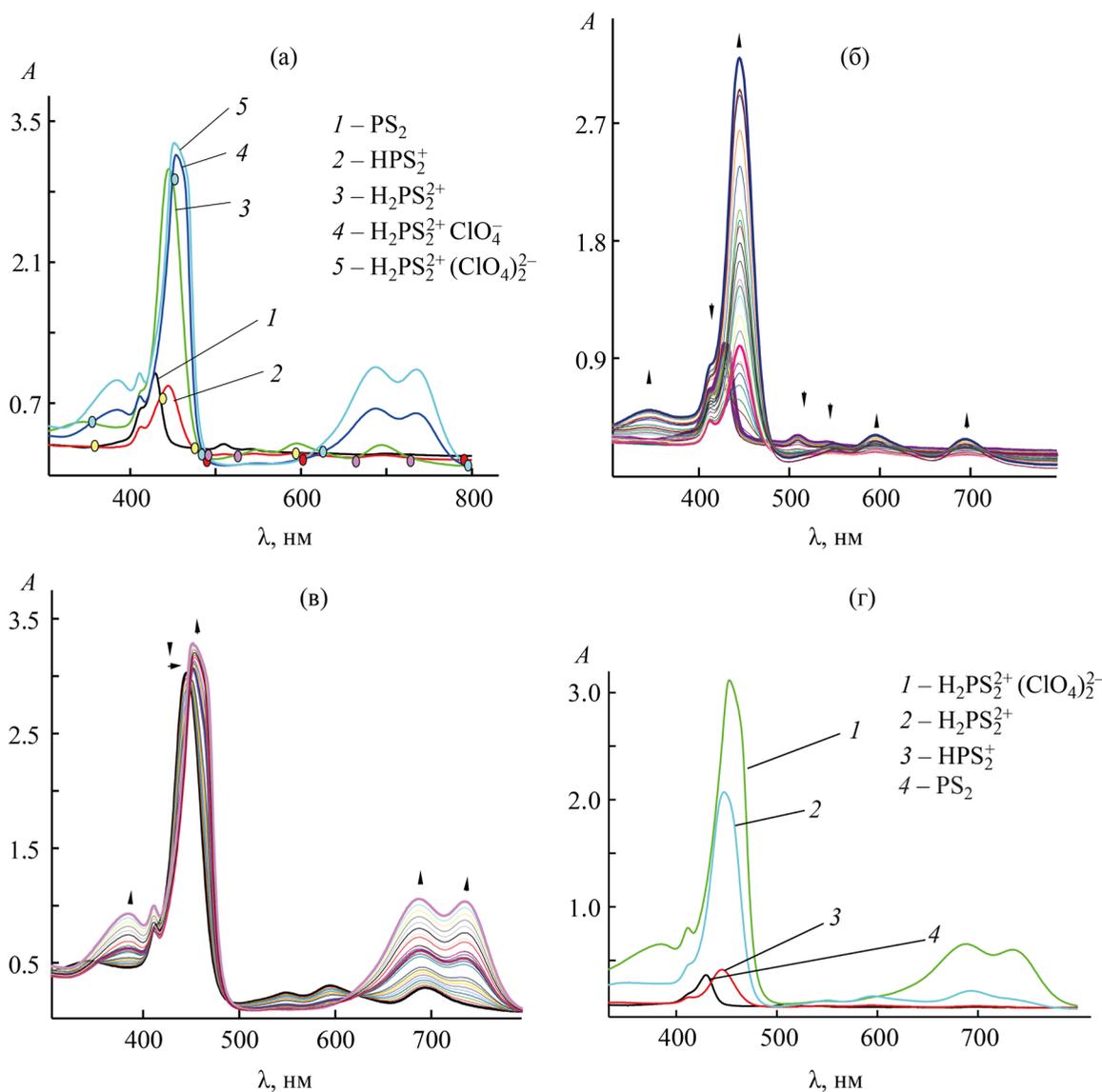


Рис. 3. Изменения электронных спектров поглощения соединения **3** ($c_{\text{порф}} 4.98 \times 10^{-6}$ моль/л) в системе $\text{CH}_3\text{CN}-\text{HClO}_4$ ($0-4.08 \times 10^{-3}$ моль/л): (а) 1–4-я ступени; (б) 1-я и 2-я ступени, HClO_4 ($0-1.77 \times 10^{-4}$ моль/л); (в) 3-я и 4-я ступени ($1.77 \times 10^{-4}-4.08 \times 10^{-3}$ моль/л); (г) изменение ЭСП соединения **3** при добавлении раствора хлорной кислоты (образуются формы HPS_2^+ , $\text{H}_2\text{PS}_2^{2+}$) и $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{ClO}_4$ (0.01 моль/л) к дипротонированной форме $\text{H}_2\text{PS}_2^{2+}$ (образуется форма $\text{H}_2\text{PS}_2^{2+}(\text{ClO}_4)_2^{2-}$) в ацетонитриле при 298 К.

Основные контуры сопряжения молекул H_2P , H_3P^+ и H_4P^{2+} образуют ароматические системы, включающие π -электроны и различающиеся размером, зарядом и симметрией [45, 46]. Все кислотно-основные формы порфиринов интенсивно окрашены и имеют характерные различия в электронных спектрах поглощения (ЭСП).

На рис. 2, 3 приведены электронные спектры поглощения соединений **2** и **3** в ацетонитриле при

титровании 0.01 М. растворами HClO_4 в ацетонитриле. В этих условиях хлорная кислота полностью диссоциирована и протонирование осуществляется за счет сольватированного протона [47]. С увеличением концентрации HClO_4 в системе $\text{HPS}-\text{HClO}_4-\text{CH}_3\text{CN}$ в электронных спектрах поглощения соединения **2** наблюдается образование двух семейств изобестических точек, что обусловлено двумя индивидуальными равновесиями между

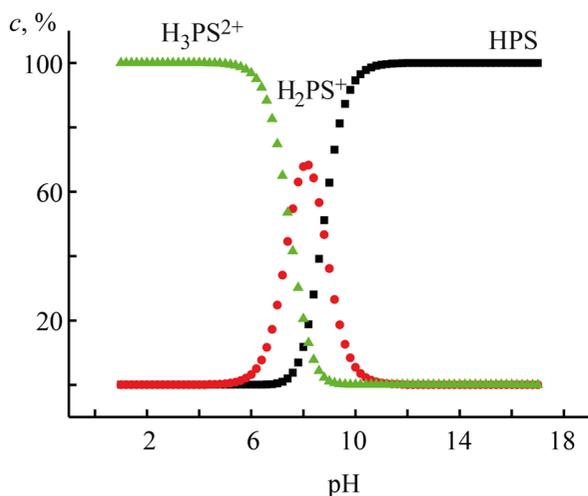


Рис. 4. Распределение концентраций молекулярных, моно- и дипротонированных форм соединения **2** в ходе титрования раствором HClO_4 в CH_3CN .

(5) и распределение текущей концентрации всех форм (6), путем несложных расчетов можно получить распределение концентраций молекулярной и протонированных форм при титровании (7)–(9).

$$c^\circ(100\%) = c(\text{H}_2\text{P}) + c(\text{H}_3\text{P}^+) + c(\text{H}_4\text{P}^{2+}), \quad (5)$$

$$A_t = (A_{\text{H}_2\text{P}}kb_1 \cdot kb_2 + A_{\text{H}_3\text{P}^+}a \cdot kb_2 + a^2A_{\text{H}_4\text{P}^{2+}}) / (kb_1 \cdot kb_2 + a \cdot kb_2 + a^2), \quad (6)$$

$$[\text{H}_2\text{P}] = (kb_1 \cdot kb_2 / (kb_1 \cdot kb_2 + a \cdot kb_2 + a^2)) \times 100\%, \quad (7)$$

$$[\text{H}_3\text{P}^+] = (a \cdot kb_2 / (kb_1 \cdot kb_2 + a \cdot kb_2 + a^2)) \times 100\%, \quad (8)$$

$$[\text{H}_4\text{P}^{2+}] = (a^2 / (kb_1 \cdot kb_2 + a \cdot kb_2 + a^2)) \times 100\%. \quad (9)$$

парами светопоглощающих центров: $\text{HSP}/\text{H}_2\text{SP}^+$ и $\text{H}_2\text{SP}^+/\text{H}_3\text{SP}^{2+}$. Экспериментальными данными (кривая спектрофотометрического титрования, рис. 2г) подтверждается ступенчатость взаимодействия порфирина **2** с HClO_4 .

Учитывая диссоциацию протонированных форм (1), (2), уравнение материального баланса

Здесь a^2 , kb_2 , kb_1 соответственно $10^{-\text{pH}}$, константы протонирования по первой и второй ступеням.

Распределение концентраций молекулярных, моно- и дипротонированных форм соединения **2** в ходе титрования (система $\text{HPS}-\text{CH}_3\text{CN}-\text{HClO}_4$), согласно уравнениям (6)–(9), представлено на рис. 4.

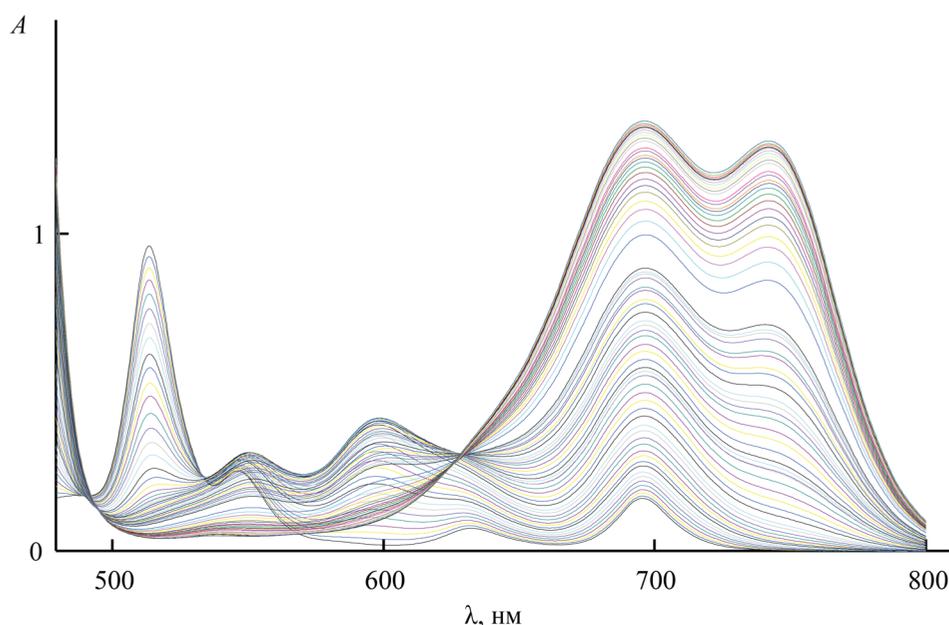


Рис. 5. Изменения электронных спектров поглощения соединения **3** ($c_{\text{порф}} 3.15 \times 10^{-4}$ моль/л) в системе $\text{CHCl}_3-\text{CF}_3\text{COOH}$ ($0-4.08 \times 10^{-3}$ моль/л).

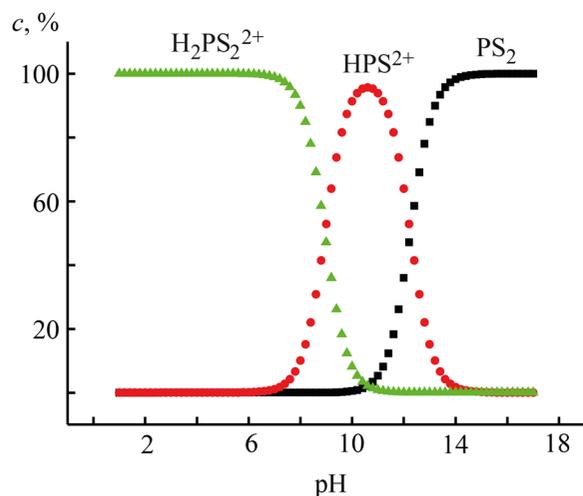


Рис. 6. Распределение концентраций молекулярных, моно- и дипротонированных форм соединения **3** в ходе титрования раствором HClO_4 в CH_3CN .

В ходе титрования соединения **3** (система $\text{PS}_2 \sim \text{CH}_3\text{CN} \sim \text{HClO}_4$) наблюдались 4 семейства спектральных кривых, каждому из которых соответствует свой набор изобестических точек (рис. 3), свидетельствующих о последовательном протекании четырех стадий. Аналогичные результаты получены при титровании 21,23-дифталапорфирина **3** и в системе $\text{CHCl}_3 \sim \text{CF}_3\text{COOH}$ (рис. 5).

Дипротонированный порфириновый макроцикл H_4P^{2+} в ряде случаев может проявлять свойства анион-молекулярного рецептора [48, 49]. Внутрициклические группы NH способны координировать молекулы оснований различной природы (молекулы растворителя Solv и анионы An^-) с образованием индивидуальных и/или смешанных комплексов $[\text{H}_4\text{P}^{2+}](\text{Solv})_2$, $[\text{H}_4\text{P}^{2+}](\text{An}^-)(\text{Solv})$, $(\text{H}_4\text{P}^{2+})(\text{An}^-)_2$. Ацетонитрил – растворитель, слабо сольватирующий как катионные, так и анионные частицы [50, 51]. Глубина протонирования (глубина внедрения протона в электронную оболочку донорного атома) в этом растворителе достаточно высока, поскольку протоны в растворе слабо связываются растворителем и степень специфической сольватации на центральных атомах невелика.

По-видимому, при титровании соединения **3** раствором HClO_4 в CH_3CN происходит последовательное присоединение двух протонов (1-я и 2-я ступени титрования); распределение концен-

траций молекулярной и протонированных форм (рис. 6), а затем, возможно, присоединение одного (3-я ступень титрования) и второго ионов ClO_4^- (4-я стадия титрования).

С учетом слабой координирующей способности ацетонитрила лигандный обмен с растворителем не вносит существенного вклада, и ступени 3 и 4 можно разделить. Для подтверждения этого предположения мы провели дополнительный эксперимент, в котором, рассчитав область концентрации дипротонированной формы по уравнению (9), довели реакционную смесь до $\text{pH} \sim 6.3\text{--}6.5$ и провели титрование полученного двухзарядного катиона ацетонитрильным 0.01 М. раствором $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{ClO}_4$. Наблюдался переход спектра дважды депротонированной формы в спектр ассоциата $\text{H}_2\text{PS}_2^{2+}(\text{ClO}_4)_2^{2-}$ (рис. 3г), что свидетельствует о возможности ассоциации между двухзарядным катионом и перхлорат ионами.

Состояние CF_3COOH в хлороформе изучено недостаточно хорошо. Мы предполагаем, что при использованных для титрования концентрациях происходит взаимодействие дипротонированной формы дифталапорфирина **3** с молекулами CF_3COOH (3-я и 4-я ступени). Спектр ЯМР ^1H соединения **3** в дейтерохлороформе с избытком трифторуксусной кислоты представлен в Дополнительных материалах.

Количественные величины ступенчатых и суммарных констант ионизации для исследованных соединений при 298 К вычислены по уравнению (10), их соответствующие значения и параметры ЭСП молекулярных и ионизированных форм в системе ацетонитрил– HClO_4 представлены в табл. 1.

$$\text{p}K = -\lg K = \text{pH} - \lg \text{Ind}. \quad (10)$$

Здесь K – константа основности по первой (k_{b1}) или второй (k_{b2}) ступеням, Ind – индикаторное отношение соответственно для ступеней 1–4: $[\text{H}_2\text{P}]/[\text{H}_3\text{P}^+]$, $[\text{H}_3\text{P}^+]/[\text{H}_4\text{P}^{2+}]$, $[\text{H}_2\text{P}]/[\text{H}_4\text{P}^{2+}]$, $[\text{H}_4\text{P}^{2+}\text{ClO}_4^-]/[\text{H}_4\text{P}^{2+}(\text{ClO}_4)_2^{2-}]$, $\text{pH} = -(2.48\text{--}2.65) \cdot \lg c_{\text{HClO}_4}$ [52]. Погрешность измерения констант не превышала 3–5%.

Проведенные исследования позволяют оценить рецепторные свойства протонированных форм тетрапиррольных соединений, полученных разными методами. Это существенно расширяет возмож-

Таблица 1. Показатели констант основности и спектральные характеристики молекулярных и протонированных форм порфиринов **1–3** в системе ацетонитрил–HClO₄ при 298 К^a

Порфирин	$\lambda(\text{lg}\epsilon)^a$					pK_{b1}	pK_{b2}	ΣpK^b
H ₂ TPP 1	413 (5.02)	512 (3.56)	546 (3.12)	589 (2.92)	646 (2.96)	–	–	18.67 [54]
H ₄ TPP ²⁺	441 (5.04)	–	–	–	661 (4.17)	–	–	19.8 [45]
HPS 2	423 (5.56)	510 (4.49)	544 пл (3.90)	616 (3.63)	676 (3.83)	8.76	7.48	16.24
H ₂ PS ⁺	430 (5.29)	459 (5.60)	–	–	708 (4.20)	–	–	–
H ₃ PS ²⁺	395 пл (5.34)	460 (5.11)	–	–	710 (5.39)	–	–	–
PS ₂ 3	412 пл (5.12)	429 (5.30)	509 (4.36)	541 (3.80)	700 (3.66)	12.25	8.95	21.20
HPS ₂ ⁺	413 пл (4.97)	444 (5.24)	546 (4.19)	594 (3.70)	693 (3.66)	–	–	–
H ₂ PS ₂ ²⁺	345 (5.01)	445 (5.37)	548 (3.77)	594 (3.83)	694 (3.82)	–	–	–
H ₂ PS ₂ ⁺ ClO ₄ [–]	381 пл (5.10)	412 (4.77)	451 (5.39)	689 (4.17)	738 (4.12)	5.93	4.29	10.22
H ₂ PS ₂ ⁺ (ClO ₄) ₂ [–]	385 пл (5.27)	411 (5.30)	454 (5.82)	686 (5.33)	735 (5.32)	–	–	–

^a Погрешность в определении коэффициентов экстинкции по результатам трех параллелей опытов 1–3%.

^b $\Sigma K = k_{b1} \cdot k_{b2}$.

ности создания новых макрогетероциклических соединений для детектирования и селективного связывания анионов различной природы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения **2** и **3** получали по методикам [34–36] и очищали хроматографированием на Al₂O₃ (III степень активности по Брокману), элюент – дихлорметан. Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol (Merck), толщина слоя 0.5 мм, элюент – CH₂Cl₂. Спектральные характеристики использованных в работе соединений соответствовали литературным данным [34–36].

В качестве растворителя использовали дипольный апротонный растворитель – ацетонитрил высокой степени очистки (менее 0.03% воды), в котором исходные объекты находились в молекулярной форме, что подтверждалось спектральными данными. Спектрофотометрическое титрование ацетонитрильными растворами хлорной кислоты растворов порфиринов в ацетонитриле проводили на спектрофотометре Cary 100 Varian. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker-500 (Германия) на рабочей частоте 500 МГц в CDCl₃, внутренний стандарт – TMS. Методика эксперимента и обработки экспериментальных данных подробно представлена в работах [48, 52].

5,10,15,20-Тетрафенилпорфирин (1). Выход 38%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 8.30 м (8H,

фенил, H^o), 7.80 м (12H, фенил, H^{m,n}), 8.75 м (8H, пиррол), –3.75 с (2H, NH).

5,10,15,20-Тетрафенил-21-тиапорфирин (2).

Выход 15.7%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: –2.76 уш. с. (1H, NH), 7.77 м (12H, фенил, H^{m,n}), 8.20 д (8H, фенил, H^o, J 7.0 Гц), 8.56 д (2H, пиррол, J 4.4 Гц), 8.63 д (2H, пиррол, J 4.4 Гц), 8.89 д (2H, пиррол, J 4.4 Гц), 9.19 д (2H, тиофен, J 4.3 Гц).

5,10,15,20-Тетрафенил-21,23-дифенантропирин (3).

Выход 3.2%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 7.82 м (12 H, фенил, H^{m,n}), 8.26 д (8 H, фенил, H^o, J 7.0 Гц), 8.70 с (4H, пиррол), 9.70 с (4H, тиофен).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Юлия Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2580-1328>

Пуховская Светлана Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8349-2239>

Киселев Алексей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6664-6221>

Сырбу Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1482-2809>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант № 075-15-2021-579) с привлечением оборудования Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22020123 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Calvete M.J.F., Pinto S.M.A., Pereira M.M., Geraldes C.F.G.C.* // *Coord. Chem. Rev.* 2017. Vol. 333. P. 82. doi 10.1016/j.ccr.2016.11.011
2. *Giuntini F., Boyle R., Sibrian-Vazquez M., Vicente M.G.H.* *Handbook of Porphyrin Science.* Singapore: World Scientific Publishers, 2013. Vol. 27. P. 303. doi 10.1142/9789814407755_0017
3. *Sekkat N., Van den Bergh H., Nyokong T., Lange N.* // *Molecules.* 2012. Vol. 17. P. 98. doi 10.3390/molecules17010098
4. *Calvete M.J.F., Simões A.V.C., Henriques C.A., Pinto S.M.A., Pereira M.M.* // *Curr. Org. Synth.* 2014. Vol. 11. P. 127. doi 10.2174/15701794113106660090
5. *Simões A.V.C., Adamowicz A., Dabrowski J.M., Calvete M.J.F., Abreu A.R., Stochel G., Arnaut L.G., Pereira M.M.* // *Tetrahedron.* 2012. Vol. 68. P. 8767. doi 10.1016/j.tet.2012.08.007
6. *Pinto S.M.A., Tome V.A., Calvete M.J.F., Pereira M.M., Burrows H.D., Cardoso A.M.S., Pallier A., Castro M.M.C.A., Toth E., Geraldes C.F.G.C.* // *J. Inorg. Biochem.* 2016. Vol. 154. P. 50. doi 10.1016/j.jinorgbio.2015.10.013
7. *Simões A.V.C., Pinto S.M.A., Calvete M.J.F., Gomes C.M.F., Ferreira N.C., Castelo-Branco M., Llop J., Pereira M.M., Abrunhosa A.J.* // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. P. 99540. doi 10.1039/C5RA16103G
8. *Marfin Yu S., Vashurin A.S., Rumyantsev E.V., Puhovskaya S.G.* // *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2013. Vol. 66. P. 306. doi 10.1007/s10971-013-3009-6
9. *Calvete M.J.F., Silva M., Pereira M.M., Burrows H.D.* // *RSC Adv.* 2013. Vol. 3. P. 22774. doi 10.1039/C3RA44038A
10. *Cuesta-Aluja L., Castilla J., Masdeu-Bulto A.M., Henriques C.A., Calvete M.J.F., Pereira M.M.* // *J. Mol. Catal. A.* 2016. Vol. 423. P. 489. doi 10.1016/j.molcata.2015.10.025
11. *Li L.L., Diau E.W.G.* // *Chem. Soc. Rev.* 2013. Vol. 42. P. 291. doi 10.1039/C2CS35257E
12. *Dini D., Calvete M.J.F., Hanack M.* // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116. P. 13043. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00033
13. *Calvete M.J.F.* // *Int. Rev. Phys. Chem.* 2012. Vol. 31. P. 319. doi 10.1080/0144235X.2012.713210
14. *Pinto S.M.A., Neves A.C.B., Calvete M.J.F., Abreu A.R., Rosado M.T.S., Costa T., Burrows H.D., Pereira M.M.* // *J. Photochem. Photobiol. (A).* 2012. Vol. 242. P. 59. doi 10.1016/j.jphotochem.2012.05.031
15. *Marques A.T., Pinto S.M.A., Monteiro C.J.P., de Melo J.S.S., Burrows H.D., Scherf U., Calvete M.J.F., Pereira M.M.* // *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* 2012. Vol. 50. P. 1408. doi 10.1002/pola.25908
16. *Latos-Grazynski L.* *The Porphyrin Handbook.* Singapore: World Scientific: Singapore, 2000. Vol. 2. P. 361.
17. *Kaur T., Lee Way-Zen, Ravikanth M.* // *Inorg. Chem.* 2016. Vol. 55. P. 5305. doi 10.1021/acs.inorgchem.6b00214
18. *Bialek M.J., Latos-Grazynski L.* // *Inorg. Chem.* 2016. Vol. 55. P. 1758. doi 10.1021/acs.inorgchem.5b02684
19. *Chmielewski P.J., Grzeszczuk M., Latos-Grazynski L., Lisowski J.* // *Inorg. Chem.* 1989. Vol. 28. P. 3546. doi 10.1021/ic00317a030
20. *Latos-Grazynski L., Lisowski J., Olmstead M.M., Balch A.L.* // *Inorg. Chem.* 1989. Vol. 28. P. 3328. doi 10.1021/ic00316a015
21. *Latos-Grazynski L., Lisowski J., Olmstead M.M., Balch A.L.* // *Inorg. Chem.* 1989. Vol. 28. P. 4065. doi 10.1021/ic00321a005
22. *Lisowski J., Grzeszczuk M., Latos-Grazynski L.* // *Inorg. Chim. Acta.* 1989. Vol. 161. P. 153. doi 10.1016/S0020-1693(00)83086-8
23. *Pandian R.P., Chandrashekar T.K.* // *Inorg. Chem.* 1994. Vol. 33. P. 3317. doi 10.1021/ic00093a020
24. *Pandian R.P., Chandrashekar T.K.* // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1994. P. 119. doi 10.1007/BFb0036827
25. *Chmielewski P.J., Latos-Grazynski L., Olmstead M.M., Balch A.L.* // *Chem. Eur. J.* 1997. Vol. 3. P. 268. doi 10.1002/chem.19970030216
26. *Chmielewski P.J., Latos-Grazynski L.* // *Inorg. Chem.* 1998. Vol. 37. P. 4179. doi 10.1021/ic971387i
27. *Paolesse R., Lvova L., Nardis S., Di Natale C., D'Amico A.* // *Microchim. Acta.* 2008. Vol. 163. P. 103. doi 10.1007/s00604-008-0949-6
28. *Latos-Grazynski L., Lisowski J., Chmielewski P.J., Grzeszczuk M., Olmstead M.M., Balch A.L.* // *Inorg. Chem.* 1994. Vol. 33. P. 192. doi 10.1021/ic00080a004
29. *Latos-Grazynski L., Pacholska E., Chmielewski P.J., Olmstead M.M., Balch A.L.* // *Inorg. Chem.* 1996. Vol. 35. P. 566. doi 10.1021/ic950329z
30. *Gross Z., Saltsman I., Pandian R.P., Barzilay C.* // *Tetrahedron Lett.* 1997. Vol. 38. P. 2383. doi 10.1016/S0040-4039(97)00357-2
31. *Chang-Hee Lee, Won-Seob Cho* // *Tetrahedron Lett.* 1999. P. 8879. doi 10.1016/S0040-4039(99)01901-2

32. *Chmielewski P.J., Latos-Grazynski L.* // *Inorg. Chem.* 1992. Vol. 31. P. 5231. doi 10.1021/ic00051a014
33. *Никольский Б.П., Евстропьев К.С.* // *ЖФХ.* 1930. Т. 1. С. 729.
34. *Latos-Grazynski L., Lisowski J., Olmstead M.M., Balch A.L.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. Vol. 109. P. 4428. doi 10.1021/ja00248a067
35. *Heo P.-Y., Shin K., Lee C.-H.* // *Bull. Korean Chem. Soc.* 1996. Vol. 17. P. 515. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2010.31.5.1400>
36. *Gross Z., Saltsmann I., Pandian R.P., Barzilay C.* // *Tetrahedron Lett.* 1997. Vol. 38. P. 2383. doi 10.1016/S0040-4039(97)00357-2
37. *Ullman A., Manassen J.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1975. Vol. 97. P. 6540. doi 10.1021/ja00855a042
38. *Schmidt N., Fink R., Hieringer W.* // *J. Chem. Phys.* 2010. Vol. 133. N 5. P. 54703. doi 10.1063/1.3435349
39. *Slota R., Broda M.A., Dyrda G., Ejsmont K., Mele G.* // *Molecules.* 2011. Vol. 16. N 12. P. 9957. doi 10.3390/molecules16129957
40. *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., 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., 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 Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J.* Gaussian 09, Revision D.01. Gaussian Inc.: Wallingford CT. 2009.
41. *Feller D.* // *J. Comp. Chem.* 1996. Vol. 17. N 13. P. 1571. doi 10.1002/(SICI)1096-987X(199610)17:13<1571:AID-JCC9>3.0.CO;2-P
42. *Schuchardt K.L., Didier B.T., Elsethagen T., Sun L., Gurumoorthi V., Chase J., Li J., Windus T.L.* // *J. Chem. Inf. Model.* 2007. Vol. 47. N 3. P. 1045. doi 10.1021/ci600510j
43. *Andrianov V.G., Malkova O.V.* // *Macroheterocycles.* 2009. Vol. 2. P. 130. doi 10.6060/mhc2009.2.130
44. *Berezin B.D.* Coordination compounds of porphyrins and phthalocyanines. New York: John Wiley & Sons, 1981. P. 280.
45. *Гуринович Г.П., Севченко А.Н., Соловьев К.Н.* Спектроскопия хлорофилла и родственных соединений. Минск: Наука и техника, 1968. С. 520.
46. *Tagawa K., Mori S., Okujima T., Takase M., Uno H.* // *Tetrahedron.* 2017. Vol. 73. P. 794. doi 10.1016/j.tet.2016.12.067
47. *Kolthoff I.M., Chantooni M.K., Sadhana Ir.* // *Anal. Chem.* 1967. Vol. 39. N 13. P. 1627. doi 10.1021/ac50156a039
48. *Иванова Ю.Б., Шейнин В.Б., Мамардашвили Н.Ж.* // *ЖОХ.* 2007. Т. 77. Вып. 8. С. 1448; *Ivanova Yu.B., Sheinin V.B., Mamardashvili N.Zh.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2007. Vol. 77. N 8. P. 1458. doi 10.1134/S1070363207080270.
49. *Крук М.М., Иванова Ю.Б., Шейнин В.Б., Старухин А.С., Мамардашвили Н.Ж., Коифман О.И.* // *Макрогетероциклы.* 2008. Т. 1. С. 50; *Kruk M.M., Ivanova Yu.B., Sheinin V.B., Starukhin A.S., Mamardashvili N.Zh., Koifman O.I.* // *Macroheterocycles.* 2008. Vol. 1. P. 50. doi 10.6060/mhc2008.1.50
50. *Reimers J.R., Hall L.E.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1999. Vol. 121. P. 3730. doi 10.1021/ja983878n
51. *Kruk M.M., Starukhin A.S., Maes W.* // *Macroheterocycles.* 2011. Vol. 4. N 2. P. 69. doi 10.6060/mhc2011.2.01
52. *Пуховская С.Г., Иванова Ю.Б., Дао Тхе Нам, Ващури А.С.* // *ЖФХ.* Т. 88. № 10. С. 1670; *Pukhovskaya S.G., Ivanova Yu.B., Nam D.T., Vashurin A.S.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A).* 2014. Vol. 88. N 10. P. 1670. doi 10.1134/S0036024414100288

Physico-Chemical Basis for Creation of Liquid-Phase Sensor Materials Based on Tetraaryldithiaporphyrins

Y. B. Ivanova^{a,*}, S. G. Pukhovskaya^b, A. N. Kiselev^a, and S. A. Syrbu^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, 153460 Russia*

**e-mail : jjiv@yandex.ru*

Received October 8, 2021; revised November 22, 2021; accepted November 25, 2021

Basic properties of 5,10,15,20-tetraaryl-21-thia- and 5,10,15,20-tetraaryl-21,23-dithiaporphyrins in acetonitrile were investigated spectrophotometrically. The optimization of the geometric parameters of heteroporphyrins in the DFT approximation (hybrid functional B3LYP/6-311G) was carried out. The results of a study of the relationship between the geometric structure of the studied porphyrins and the main and spectral properties are presented. For the first time, the ability of doubly protonated forms of thia-substituted heteroporphyrins to coordinate perchlorate- and trifluoroacetate-ions in neutral solvents was discovered, which can be used to create liquid-phase sensor materials.

Keywords: porphyrin, heteroporphyrin, acid-base properties

ГЛИЦИН И ГИСТИДИН В РЕГУЛИРОВАНИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ГЛИЦЕРОФОСФАТА В ПРИСУТСТВИИ ИОНОВ Cu^{2+} (Fe^{2+})

© 2022 г. О. А. Милач^а, В. Э. Найденев^с, Е. Г. Каранкевич^с, И. Л. Юркова^{а,б,*}

^а Белорусский государственный университет, ул. Ленинградская 14, Минск, 220030 Беларусь

^б Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, 220006 Беларусь

^с Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, 220072 Беларусь

*e-mail: yurkovail@tut.by

Поступило в Редакцию 2 ноября 2021 г.

После доработки 16 декабря 2021 г.

Принято к печати 23 декабря 2021 г.

Изучено влияние глицина и гистидина на гомолитическую фрагментацию глицерофосфата с разрывом фосфоэфирной связи, индуцированную редокс-системами $\text{Fe}^{2+}(\text{Cu}^{2+})-\text{H}_2\text{O}_2$ или γ -излучением. В условиях Cu^{2+} -опосредованного генерирования радикалов HO^\bullet Gly и His при молярном соотношении аминокислота– Cu^{2+} (1.6:1)–(3:1) усиливают фрагментацию, при соотношении $\geq 5:1$ – ингибируют. Комплекс $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ в присутствии H_2O_2 индуцирует деструкцию глицерофосфата в зависимости от концентрации. В присутствии Fe^{2+} влияние Gly отсутствует, His ускоряет фрагментацию более чем в 2 раза при увеличении его концентрации в системе. На радиационно-индуцированную фрагментацию Gly не влияет, а ингибирование ее гистидином зависит от концентрации последнего.

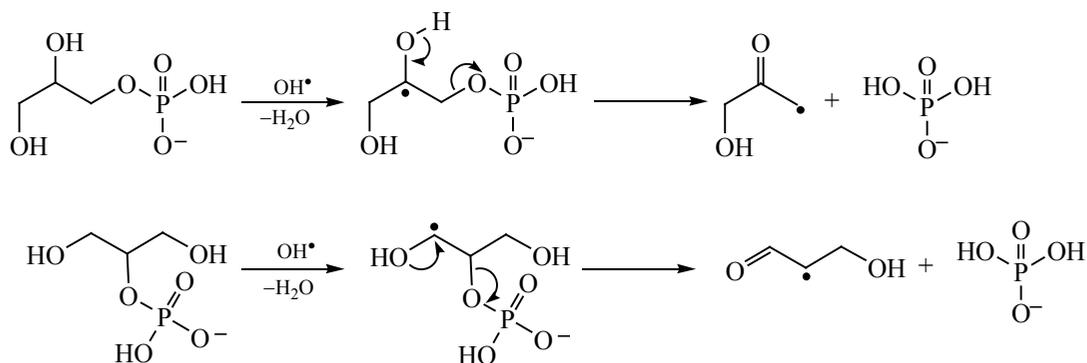
Ключевые слова: глицин, гистидин, глицерофосфат, про/антиоксидант, свободно-радикальная фрагментация, ионы Fe^{2+} (Cu^{2+})

DOI: 10.31857/S0044460X22020135

В последнее время интенсивно изучаются процессы с участием свободных радикалов, играющих ключевую роль в физиологических и патологических состояниях. Сдвиг баланса между антиоксидантами и активными формами кислорода (O_2^\bullet , H_2O_2 , HClO , HO^\bullet , $^1\text{O}_2$) в пользу последних определяется как окислительный стресс [1–3]. Высокий уровень активных форм кислорода индуцирует повреждение и дисфункцию ключевых молекул (липиды, белки, ДНК), что приводит к нарушению жизненно важных процессов в клетках. Окислительный стресс тесно связан с развитием многочисленных заболеваний (нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, инфекционные, онкологические, аутоиммунные и др.) [1–5].

Окислительный стресс можно рассматривать как совокупность химических процессов, протекающих в биосистеме в различных условиях с участием самых разных химических соединений и конкурирующих реакций. Для понимания механизма развития и путей регулирования свободно-радикальных реакций в клетках необходим мультидисциплинарный подход. Исследования *in vivo* дают представления о конечном результате окислительного стресса, а опыты *in vitro* представляют собой упрощенную систему реальных процессов, позволяют получить детальную информацию о химизме реакций и оценить возможность их протекания.

Схема 1.



При определении вклада глицерофосфолипидов в механизмы развития окислительного стресса и способов его регулирования преимущественно учитывают перекисное окисление липидов в гидрофобной части липидной мембраны. При взаимодействии радикалов HO^\bullet с амфифильными молекулами глицерофосфолипидов, несущими гидроксильные группы, (фосфатидилинозит, фосфатидилглицерин, лизофосфатидилглицерин, кардиолипин) в полярных фрагментах реализуется свободнорадикальная фрагментация [6]. Она протекает через стадию образования углерод-центрированных радикалов $\text{H}_2\text{C}(\text{OR}^1)\text{C}^\bullet(\text{OH})\text{H}_2\text{COP}(\text{O})\text{O}_2\text{R}^{2-}$ (R^1, R^2 – фрагменты молекулы), распадающихся с разрывом фосфоэфирной связи и элиминированием фосфатидной кислоты – вторичного мессенджера в биосистемах [7].

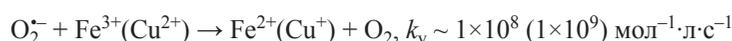
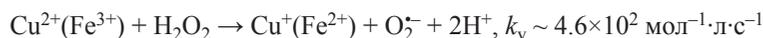
Свободнорадикальная фрагментация глицерофосфолипидов реализуется *in vitro* и *in vivo* в условиях металл-опосредованного генерирования активных форм кислорода [8–10]. Она характерна для фосфоэфиров глицерина (глицеро-1-фосфат, глицеро-2-фосфат), которые могут быть использованы в качестве модельных соединений глицерофосфолипидов. D-Глицеро-1-фосфат представляет собой важный компонент клетки, участвующий не только в синтезе липидов, но и в некоторых метаболических процессах. При действии систем, генерирующих радикалы HO^\bullet , на водные растворы глицерофосфатов (схема 1) разрыв фосфоэфирной связи в молекулах происходит преимущественно за счет фрагментации первичных радикалов $\text{H}_2\text{C}(\text{OH})\text{C}^\bullet(\text{OH})\text{H}_2\text{COP}(\text{O})\text{O}_2\text{H}_2^-$ и $\text{H}_2\text{C}(\text{OH})\text{HC}^\bullet[\text{OP}(\text{O})$

$\text{O}_2\text{H}_2]\text{C}^\bullet\text{H}(\text{OH})$ $\{\text{HC}^\bullet(\text{OH})\text{HC}[\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{H}_2]\text{CH}_2(\text{OH})\}$ [11, 12]. Свободнорадикальное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата и глицеро-2-фосфата протекает с высокой скоростью ($k_v > 10^6 \text{ c}^{-1}$) [11] и моделирует деструкцию глицерофосфолипидов с разрывом фосфоэфирной связи в полярной части биомембран.

Глицин (Gly) и гистидин (His) – аминокислоты с уникальными биохимическими и физиологическими свойствами – являются не только строительными блоками белков, но и предшественниками многих ключевых низкомолекулярных соединений: креатина, глутатиона, пуринов и порфиринов (Gly), гистамина и карнозина (His).

Глицин (pI 6.06) служит нейромедиатором, проявляет противовоспалительные, цитопротекторные и иммуномодулирующие свойства. Введение глицина используют в профилактике многих заболеваний и патологий, включая рак [13, 14]. При изучении механизма действия глицина в различных экспериментальных моделях установлено [15], что он играет важную роль в регулировании окислительного стресса, опосредованного свободными радикалами. Глицин демонстрировал антиоксидантный эффект, снижал уровень активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, обладал мембранопротекторным действием [15, 16]. Однако в больших количествах глицин оказывал прооксидантное действие, интенсифицировал образование активных форм кислорода и индуцировал перекисное окисление липидов [17, 18].

Схема 2.



Гистидин (pI 7.64, pK_a 6.04) проявляет буферные свойства и способность хелатировать ионы металлов. His и включающие его пептиды интенсивно исследуются с целью их применения для коррекции различных расстройств и заболеваний, в том числе, инфекционных [19, 20]. Роль His в физиологической антиоксидантной системе может быть обусловлена его способностью взаимодействовать с активными формами кислорода (HO^{\cdot} , $^1\text{O}_2$), образовывать комплексы с ионами переходных металлов и препятствовать их участию в окислительно-восстановительных реакциях [19–22]. Данные о роли His в регуляции окислительного стресса фрагментарны и противоречивы. Гистидин может проявлять прооксидантную активность, способствуя повреждению биомолекул в присутствии ионов переходных металлов [23–27].

Нами изучено влияние Gly и His на $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})$ -опосредованную свободнорадикальную фрагментацию глицеро-2-фосфата с разрывом фосфоэфирной связи и элиминированием неорганического фосфата.

Ионы переходных металлов (Fe^{2+} , Cu^+ и др.) играют важную роль в развитии окислительного стресса в организме [2]. Они катализируют разложение H_2O_2 с образованием частиц HO^{\cdot} (схема 2), вносящих основной вклад в образование первичных радикалов глицерофосфата, и поэтому для индукции свободнорадикальной фрагментации глицерофосфата были выбраны редокс-системы $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})-\text{H}_2\text{O}_2$.

При исследовании влияния глицина (c 1.7×10^{-5} – 1×10^{-3} моль/л) на дефосфорилирование глицерофосфата в условиях Cu^{2+} -опосредованного генерирования HO^{\cdot} обнаружена инверсия эффекта аминокислоты. Глицин в самой низкой концентрации (0.017 ммоль/л) исследованного диапазона не оказывает статистически значимого эффекта на фрагментацию в сравнении с контролем. С увели-

чением концентрации глицина в диапазоне 0.08–0.17 ммоль/л при молярном соотношении $\text{Gly}-\text{Cu}^{2+}$ от 1.6:1 до 3:1 наблюдается усиление фрагментации глицерофосфата. При соотношении $\text{Gly}:\text{Cu}^{2+} \geq 5:1$ аминокислота оказывает протекторное действие, усиливающееся с увеличением ее концентрации в системе (рис. 1).

Глицин имеет хорошую аффинность по отношению к ионам Cu^{2+} , координационное число (КЧ) 4 или 6, и Cu^+ (КЧ 2 или 4) [28, 29]. Про/антиоксидантный эффект Gly можно объяснить формированием комплексов с медью с различной координацией/количеством лиганда и их различной реакционной способностью по отношению к H_2O_2 .

При соотношении $\text{Gly}:\text{Cu}^{2+} < 3:1$ координация глицина с ионами Cu^{2+} способствует их восстановлению до ионов Cu^+ . Последние участвуют в

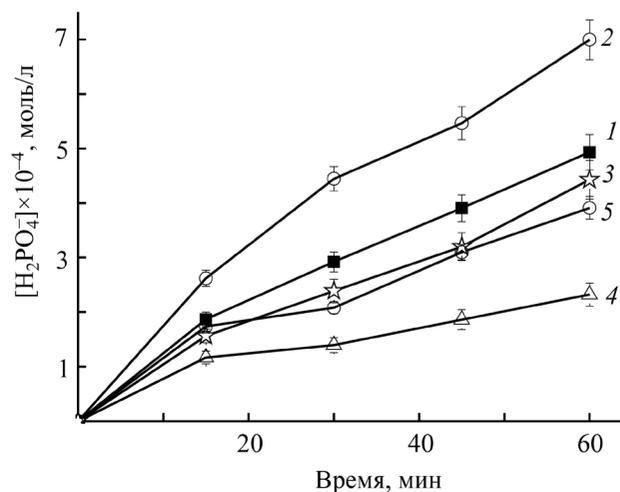


Рис. 1. Накопление H_2PO_4^- в водном растворе глицеро-2-фосфата (c 25×10^{-3} моль/л), инкубированном при 37°C с $\text{Cu}^{2+}-\text{H}_2\text{O}_2$ (0.05:15 ммоль/л) и глицином (1 – 0, 2, 5 – 0.1, 3 – 0.25, 4 – 0.5 ммоль/л), без добавок (1–4) и в присутствии 5.0 ммоль/л NaN_3 (5).

каталитическом разложении H_2O_2 и повышают уровень HO^\bullet . На это указывает снижение активирующего действия глицина в присутствии азид-натрия, который взаимодействует с радикалами HO^\bullet с высокой константой скорости ($1.1 \times 10^{10} \text{ мол}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ [30]), превращаясь в азидил-радикал (N_3^\bullet) – более слабый окислитель, чем HO^\bullet {редокс-потенциал $E(\text{N}_3^\bullet/\text{N}_3^-)$ 1.33 В, $E(\text{HO}^\bullet, \text{H}^+/\text{H}_2\text{O})$ 2.73 В [31]}. Кроме того, радикалы N_3^\bullet быстро диспропорционируют ($2k_v$ $9 \times 10^9 \text{ мол}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$). Реакции NaN_3 с O_2 и H_2O_2 при нейтральном pH среды не эффективны ($k_v < 10^6 \text{ мол}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$, pH 7.0) [30]. Полученные результаты согласуются со значительным усилением $\text{Cu(II)/H}_2\text{O}_2$ -опосредованного окисления хинальдинового синего при введении глицина, что объясняется образованием радикалов HO^\bullet [32]. Для объяснения усиления каталитической активности различных комплексов с Cu(II) по отношению к H_2O_2 предлагаются разные молекулярные механизмы [33].

Предположение, что активирующий эффект Gly на фрагментацию глицерофосфата обусловлен появлением радикалов HO^\bullet , подтверждается данными о влиянии Gly на уровень HO^\bullet в редокс-системе $\text{Cu}^{2+}\text{-H}_2\text{O}_2$, полученными нами методом флуоресцентных зондов. В присутствии Gly (c 8×10^{-5} – 5×10^{-4} моль/л) при молярном соотношении $\text{Gly}:\text{Cu}^{2+} \leq 2:1$ количество HO^\bullet в системе повышается в 1.15–1.2 раза при различных концентрациях меди (0.025, 0.05, 0.075, 0.1 ммоль/л; $[\text{H}_2\text{O}_2] = 15$ ммоль/л во всех случаях). При увеличении концентрации Gly (соотношение $\text{Gly}:\text{Cu}^{2+} > 2:1$) количество HO^\bullet снижается, что согласуется с данными нашей работы [34].

Определенный вклад в активацию $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})$ -опосредованной фрагментации глицерофосфата в присутствии аминокислот может вносить сайт-специфический механизм, предложенный для металл-катализируемого окисления белков [35]. Возможно образование комплекса аминокислота– Cu^{2+} –глицерофосфат, способного реагировать с H_2O_2 . В этом случае радикалы HO^\bullet образуются в непосредственной близости к сайту связывания и более эффективны в повреждении глицерофосфата, чем частицы, образующиеся в толще раствора. Формированием тройного комплекса ДНК– Cu^{2+} –лиганд и реализацией сайт-специфического меха-

низма объясняют ускорение повреждения ДНК в присутствии различных лигандов [36].

Глицин при увеличении его концентрации и молярного соотношения Gly-Cu^{2+} оказывает протекторное действие (рис. 1). В данном случае такой эффект можно скорее объяснить способностью глицина хелатировать $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ (образование хелата препятствует восстановлению меди и/или ее участию в катализе, схема 2), чем его радикал-акцепторными свойствами. Скорость реакции Gly с HO^\bullet невысока (k_{vHO^\bullet} $1.7 \times 10^7 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$, pH 5.8–6.0 [37]), поэтому в малых количествах в сравнении с субстратом Gly не может быть эффективным акцептором, способным конкурировать с глицерофосфатом, реагирующим с HO^\bullet с большой скоростью (k_{vHO^\bullet} $1 \times 10^{10} \text{ моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$, pH ~ 7.0 [37]). Это согласуется с влиянием Gly на γ -индуцированную свободнорадикальную фрагментацию глицерофосфата. Физический способ иницирования позволяет исключить влияние на фрагментацию взаимодействия аминокислот с ионами переходных металлов. Образование радикалов HO^\bullet , инициирующих дефосфорилирование глицерофосфата при γ -облучении его водных растворов, происходит вследствие радиолиза H_2O (косвенное действие ионизирующего излучения). Глицин в концентрациях 1.0, 2.0, 10.0 ммоль/л не оказывает существенного радиопротекторного эффекта на фрагментацию глицерофосфата (c 100 ммоль/л) в сравнении с контролем. Радиационно-химический выход фосфат-аниона $G(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$ без добавок Gly составил 3.39 ± 0.48 , в присутствии 10 ммоль/л Gly – 3.30 ± 0.40 молекула/100 эВ. В то же время цистеин и гистидин { k_{vHO^\bullet} 3.4×10^{10} (pH 5.8–7) и $(0.5\text{--}1.3) \times 10^{10}$ (pH 4–7) $\text{моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ соответственно [37]}, взятые для сравнения, ингибировали фрагментацию глицерофосфата концентрационно-зависимым образом в присутствии 10.0 ммоль/л Cys $G(\text{H}_2\text{PO}_4^-) = 1.01 \pm 0.15$, в присутствии His $G(\text{H}_2\text{PO}_4^-) = 1.27 \pm 0.19$ молекула/100 эВ.

Диглицинат меди $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ используют в качестве органического источника микроэлемента для профилактики заболеваний у людей, а также для повышения продуктивности в птице- и животноводстве. Однако знания о его действии на молекулярном уровне ограничены. Инкубирование гли-

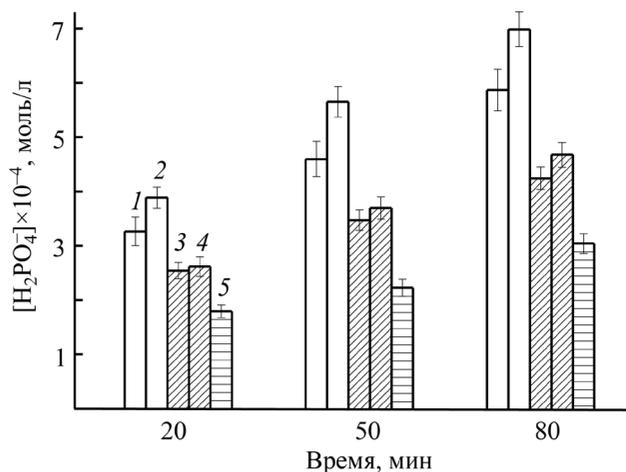


Рис. 2. Накопление H_2PO_4^- в водном растворе глицеро-2-фосфата ($c\ 25 \times 10^{-3}$ моль/л), инкубированном при 37°C с H_2O_2 (10 ммоль/л) и CuGly_2 (1, 3, 5 – 1.0, 2, 4 – 2.0 ммоль/л), без добавок (1, 2) и в присутствии 2.0 ммоль/л NaN_3 (3, 4), 2.0 ммоль/л метионина (5).

церофосфата с $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ и H_2O_2 сопровождается деструкцией субстрата с разрывом фосфоэфирной связи (рис. 2). Это объясняется тем, что ионы Cu^{2+} , высвобождаясь из комплекса, реагируют с H_2O_2 с образованием радикалов HO^\bullet , которые инициируют фрагментацию глицерофосфата. Это подтверждается снижением уровня фосфат-аниона при одновременном введении азиды натрия, обладающего высокой антирадикальной активностью (рис. 2).

Фрагментация глицерофосфата, опосредованная редокс-системой $\text{Cu}(\text{Gly})_2\text{-H}_2\text{O}_2$, в большей степени подавляется метионином. Защитное действие Met обусловлено не только его высокой HO^\bullet -акцепторной активностью ($k_{\text{vHO}^\bullet} \cdot 8.3 \times 10^9$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$, pH 6–7 [37]), но и способностью хелатировать $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ [29]. Аффинность Met по отношению к $\text{Cu}(\text{I})$ выше, чем у Gly [38]. Увеличение внутриклеточной генерации активных форм кислорода при введении $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ и развитие окислительного стресса наблюдали при исследовании токсичности различных источников меди *in vitro* [39].

При изучении действия Gly на Fe^{2+} -опосредованную фрагментацию глицерофосфата не выявлено значительного про/антиоксидантного

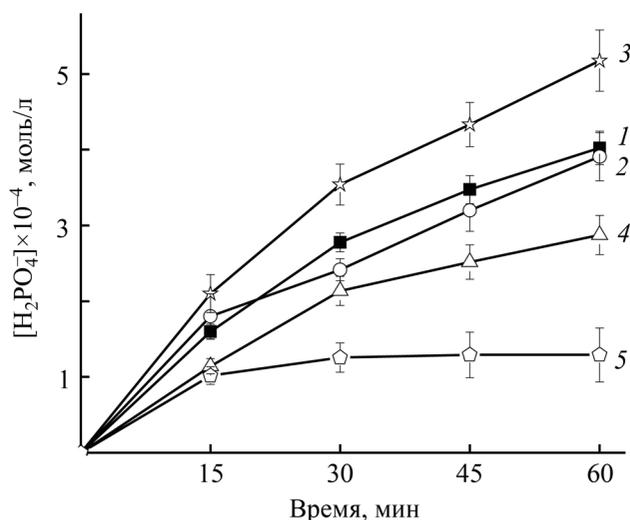


Рис. 3. Накопление H_2PO_4^- в водном растворе глицеро-2-фосфата ($c\ 25 \times 10^{-3}$ моль/л), инкубированном с $\text{Cu}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ (0.05/15 ммоль/л) при 37°C , с добавкой гистидина: 1 – 0, 2 – 0.017, 3 – 0.10, 4 – 0.25, 5 – 0.83 ммоль/л.

эффекта аминокислоты. Дефосфорилирование глицерофосфата в его водном растворе ($c\ 25$ ммоль/л), инкубированном с редокс-системами $\text{FeSO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ (0.5:10 ммоль/л) или FeSO_4 -этилендиаминтетрауксусная кислота- H_2O_2 (0.5:0.5:10 ммоль/л) при 37°C , в присутствии Gly ($c\ 5 \times 10^{-5}$ – 1×10^{-3} моль/л) статистически значимо не отличается от контроля. Только при увеличении концентрации Gly до 5.0 ммоль/л обнаруживается снижение концентрации фосфат-аниона (в ~ 1.25 раза). Такое действие Gly можно объяснить тем, что он хелатирует $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ слабее, чем ионы меди [40, 41], и обладает, как указано выше, низкой HO^\bullet -акцепторной активностью. Полученные результаты согласуются с установленной нами ранее способностью глицина регулировать количество радикалов HO^\bullet в Fe^{2+} -содержащих редокс-системах. Величина IC_{50} для глицина в системах $\text{FeSO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ и FeSO_4 -этилендиаминтетрауксусная кислота- H_2O_2 составила 24.8 ± 1.70 и >30.0 ммоль/л соответственно, в то время как в системе $\text{CuSO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ IC_{50} 0.158 ± 0.015 ммоль/л [34].

Действие гистидина ($c\ 1.7 \times 10^{-5}$ – 0.85×10^{-3} моль/л) на Cu^{2+} -опосредованную фрагментацию глицерофосфата с разрывом фосфоэфирной связи неоднозначно. Для His, как и для Gly, наблю-

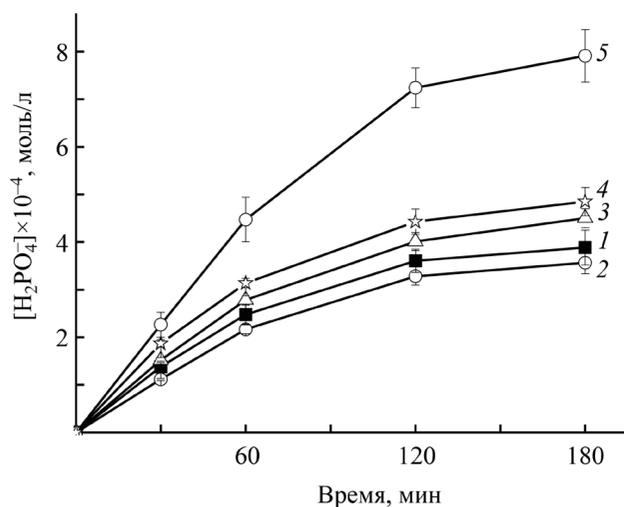


Рис. 4. Накопление H_2PO_4^- в водном растворе глицеро-2-фосфата (c 25×10^{-3} моль/л), инкубированном с $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ (0.5/10 ммоль/л) при 37°C , с добавкой гистидина: 1 – 0, 2 – 0.1, 3 – 0.5, 4 – 1.0, 5 – 2.0 ммоль/л.

дается инверсия его эффекта с прооксидантного на антиоксидантный (рис. 3). Гистидин в диапазоне концентраций 0.08–0.17 ммоль/л при молярном соотношении $\text{His}:\text{Cu}^{2+}$ от 1.7:1 до 2.5:1 усиливает деструкцию глицерофосфата, а при соотношении $\text{His}-\text{Cu}^{2+} \geq 5:1$ аминокислота действует как протектор. При равных концентрациях (0.1 ммоль/л) His активизирует фрагментацию слабее (в ~ 1.15 раза), чем глицин (в ~ 1.4 раза) ($c_{\text{Cu}^{2+}} 5 \times 10^{-5}$ моль/л).

С одной стороны, гистидин при определенных соотношениях с ионами меди способен интенсифицировать образование HO^\bullet в системе $\text{CuSO}_4-\text{H}_2\text{O}_2$ [34]. Такой эффект гистидин проявляет в более узком концентрационном диапазоне, чем другие аминокислоты, и при увеличении концентрации обнаруживает высокую антирадикальную активность (IC_{50} 0.078 ± 0.007 ммоль/л). С другой стороны, His обладает высокой реакционной способностью по отношению к радикалам HO^\bullet и может эффективно их акцептировать, тем самым препятствуя атаке на молекулы глицерофосфата. Это подтверждается данными по влиянию His на γ -индуцированную фрагментацию глицерофосфата.

В антиоксидантный эффект гистидина частично свой вклад может вносить хелатирование Cu^{2+} в неактивный комплекс. Гистидин с участием аминного, имидазольного и карбоксильного фрагмен-

тов способен взаимодействовать с ионами металлов и образовывать стабильные комплексы [19, 21, 42–44], константа связывания гистидина с $\text{Cu}(\text{II})$ K_a 71.14 моль $^{-1}$ ·л [43].

В совокупности действие гистидина, как и глицина, на фрагментацию глицерофосфата обусловлено балансом его способности акцептировать активные радикалы HO^\bullet и образовывать различные комплексы с ионами меди и тем самым влиять на их участие в окислительно-восстановительных реакциях с образованием HO^\bullet .

В условиях Fe^{2+} -опосредованного образования HO^\bullet гистидин (c 5.0×10^{-5} – 5.0×10^{-3} моль/л) не оказывает значимого ингибирующего влияния на фрагментацию глицерофосфата, но значительно ускоряет фрагментацию при увеличении концентрации (рис. 4). В присутствии 2.0 ммоль/л His образование фосфат-аниона увеличивается в ~ 1.9 раз.

His оказывал активирующее действие на железо-опосредованные деструкцию ДНК [25–27] и перекисное окисление липидов [23, 24]; максимальный эффект наблюдался при высоком молярном соотношении $\text{His}-\text{Fe}^{2+}$ [25].

Методом флуоресцентных зондов нами выявлено, что His не повышает уровень HO^\bullet в системах с $\text{Fe}(\text{II})$, хотя в присутствии Cu^{2+} обнаруживает некоторое активирующее действие [34]. Величина IC_{50} для His в системе $\text{FeSO}_4-\text{H}_2\text{O}_2$ (0.038 ± 0.004 ммоль/л) минимальна в сравнении с индексами для других аминокислот, поэтому активирующее действие His на фрагментацию глицерофосфата проблематично связать с увеличением пула свободных HO^\bullet в его присутствии.

Гистидин (49%), как и субстрат – глицерофосфат (92%), обладают высокой Fe^{2+} -хелатирующей активностью (контроль – этилендиаминтетрауксусная кислота, 99 %) [34]. Это согласуется с высоким сродством гистидина в больших концентрациях к Fe^{2+} при нейтральном pH [19]. Гистидин способен образовывать аддукты с H_2O_2 , что способствует ее разложению в присутствии $\text{Fe}(\text{II})$ (pH 7.0) [45].

Учитывая вышеизложенное, прооксидантный эффект His на Fe^{2+} -опосредованную фрагментацию глицерофосфата может быть обусловлен реализацией сайт-специфического механизма [35].

Одновременное связывание глицерофосфата, ионов Fe^{2+} и His может способствовать генерации HO^\bullet в непосредственной близости от молекул глицерофосфата и усиливать его деструкцию. При реализации такого механизма эффективные HO^\bullet -акцепторы не ингибируют свободнорадикальное окисление в значительной мере, так как, вероятно, не могут конкурировать с заключенной в клетку реакцией HO^\bullet с субстратом на стороне связывания металла [35]. С этим согласуются данные [25], полученные методом ЭПР с использованием спиновой ловушки (5,5-диметилпирролин-1-оксид). Сигнал, соответствующий аддукту спиновой ловушки и HO^\bullet , значительно снижался с увеличением концентрации His в системе $\text{FeSO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ и практически исчезал при молярном соотношении $[\text{His}]:[\text{Fe(II)}] = 10^3$ [25]. Это указывает на то, что свободные радикалы HO^\bullet недоступны для связывания со спиновой ловушкой в системе His–Fe(II)– H_2O_2 . На основании данных ЭПР предполагается, что в системе Cu(II)–лиганд– H_2O_2 образуются различные типы радикалов HO^\bullet – свободный и связанный [46], последний более эффективен в окислении органических молекул.

Влияние гистидина на фрагментацию глицерофосфата, индуцированную $\text{FeSO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ может быть обусловлено протеканием различных взаимодействий в зависимости от условий и реализоваться по разным механизмам, что требует дополнительных исследований.

Таким образом, в условиях $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})$ -опосредованного генерирования радикалов HO^\bullet глицин и гистидин различным образом регулируют свободнорадикальную фрагментацию глицерофосфата с разрывом фосфоэфирной связи. В присутствии Cu^{2+} эффект глицина и гистидина изменяется с активирующего на протекторный. В присутствии Fe^{2+} гистидин стимулирует фрагментацию с увеличением концентрации в системе, глицин в таком же диапазоне концентраций не оказывает значимого влияния. Про/антиоксидантный эффект Gly и His на $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})$ -опосредованную фрагментацию глицерофосфата обусловлен балансом их HO^\bullet -акцепторных, восстановительных и комплексообразующих свойств. Полученные результаты важны для понимания молекулярных механизмов действия аминокислот в регулировании свободнорадикальных реакций в биомембране в присутствии ионов переходных металлов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали L-цистеин (Cys), L-метионин (Met), L-гистидин (His), глицин (Gly), динатриевую соль глицеро-2-фосфата, терефталевую кислоту (Sigma-Aldrich, Германия); азид натрия (NaN_3), гидропероксид, соли металлов ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), однозамещенный фосфат калия производства ЗАО «Вектон» (Россия). Все реактивы и растворители имели аналитическую степень чистоты. Водные растворы готовили на деионизированной воде.

ИК спектры получали на ИК Фурье-спектрофотометре Protege 460 Nicolet в таблетках KBr. Элементный анализ проводили на CHNOS-элементном анализаторе Vario MICRO Elementar Analysensysteme GmbH (три последовательности с точностью взвешивания 0.000001 г на весах Mettler Toledo). Количество меди в образце диглицината меди определяли титриметрическим методом.

Для обработки полученных экспериментальных результатов применяли методы математической статистики, включая встроенные в компьютер статистические функции программ Excel и Origin. Достоверность полученных результатов контролировали с помощью *t*-теста Стьюдента. В каждой экспериментальной серии проводили 3–5 параллельных опытов. На рисунках каждый результат представлен как среднее значение $\pm\text{SD}$, статистически отличное в сравнении с контролем ($p < 0.05$).

Методы инициирования свободнорадикальных процессов. а. Физическое инициирование с помощью γ -излучения. Водные растворы глицеро-2-фосфата (pH 7.0) с добавками или без добавок помещали в стеклянные ампулы, 60 мин пропускали аргон (99.9 %), затем ампулы запаивали и облучали на γ -установке МРХ-гамма-25М с источником излучения ^{60}Co . Для определения мощности поглощенной дозы использовали ферросульфатный дозиметр Фрике [$G(\text{Fe}^{3+}) = 15.5$ частица/100 эВ]. Мощность поглощенной дозы установки составляла 0.11 ± 0.01 Гр/с, интервал поглощенных доз – (0–1.6) кГр. Облучение образцов проводили при комнатной температуре (20 ± 2)°С.

б. Химическое инициирование свободнорадикальных процессов проводили с помощью редокс-систем $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})\text{-H}_2\text{O}_2$, генерирующих HO^\bullet .

К растворам глицеро-2-фосфата (pH 7.0) добавляли $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) и H_2O_2 , концентрация которых указана в подписях к рисункам. Тестируемые вещества вводили в раствор субстрата до добавления компонентов редокс-систем. Образцы тщательно перемешивали с использованием прибора Vortex mixer после добавления каждого реагента и термостатировали при 37 °С в течение заданного времени.

Анализ неорганического фосфата в растворах глицерофосфата. Фосфат-анион в растворах глицерофосфата (pH 7.0) определяли фотоколориметрически по модифицированной методике [47]. В основе анализа использовали цветную реакцию фосфат-аниона с молибдатом аммония. К 0.2 мл исследуемой пробы добавляли 1 мл воды, 1 мл раствора $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ (1.8 %-ный раствор в 2 н. H_2SO_4) и 0.2 мл раствора FeSO_4 (10%-ный раствор в 0.15 н. H_2SO_4). Полученный раствор фотометрировали относительно холостой пробы при λ 720 нм. Концентрацию H_2PO_4^- – продукта свободно-радикальной фрагментации глицерофосфата – рассчитывали по калибровочной кривой. Для приготовления калибровочных растворов использовали однозамещенный фосфат калия, высушенный до постоянной массы при 110 °С. Навески KH_2PO_4 растворяли в растворе глицерофосфата (c 25×10^{-3} моль/л), диапазон концентраций растворов 0–2.0 ммоль/л.

Определение антирадикальной активности соединений. Способность соединений опосредовать образование радикалов HO^\bullet или акцептировать их в системах $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})-\text{H}_2\text{O}_2$ определяли с помощью молекулярного зонда – терефталевой кислоты, образующей с HO^\bullet гидрокситерефталат, обладающий флуоресценцией $\lambda_{\text{возб}}$ 315 нм, $\lambda_{\text{эм}}$ 418 нм [48]. В соответствии со стехиометрией реакции концентрация радикалов HO^\bullet прямо пропорциональна интенсивности флуоресценции гидрокситерефталата. HO^\bullet -активность соединений оценивали по их влиянию на кинетику гидроксирования терефталевой кислоты и по индексу IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования, ммоль/л). Детальное изложение методики эксперимента см. [34]. Спектры флуоресценции в диапазоне длин волн 350–550 нм получали на спектрофлуориметре Solar CM2203.

Диглицинат меди(II), $\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2$. Моногидрат диглицината меди(II) $\text{Cu}(\text{Gly})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ получали по известной методике [49]. К раствору 5.0 г (0.066 моль) глицина в 35 мл воды добавляли 2.64 г (0.066 моль) NaOH в течение 10 мин и нагревали до 60 °С. К гомогенному раствору небольшими порциями добавляли 8.2 г (0.033 моль) сульфата меди(II), перемешивали 20 мин при 50 °С. Реакционную смесь охлаждали до 7–10 °С. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, этиловым спиртом и сушили. Степень чистоты 99.7%. Выход 88%, т. пл. 265–266 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3261 (N–H), 1603 (C=O), 1059 (C–N), 1035 (C–N), 475 (Cu–N), 455 (Cu–N). Найдено, %: C 21.01; H 4.36; N 12.11; Cu 27.78. $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{CuN}_2\text{O}_5$. Вычислено, % C 20.92; H 4.39; N 12.19; Cu 27.67.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юркова Ирина Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0790-0792>

Найдёнов Владимир Эдгарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4624-4049>

Каранкевич Елена Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0777-5517>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках задания Государственных программ научных исследований Республики Беларусь «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганическая химия» (проект № 2.2.03.04).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. P. 8416763. doi 10.1155/2017/8416763
2. Valko M., Jomova K., Rhodes C.J., Kuca K., Musilek K. // *Arch. Toxicol.* 2016. Vol. 90. P. 1. doi 10.1007/s00204-015-1579-5
3. Pisoschi A.M., Pop A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. P. 55. doi 10.1016/j.ejmech.2015.04.040

4. *Forman H.J., Zhang H.* // Nat. Rev. Drug Discov. 2021. Vol. 20. P. 689. doi 10.1038/s41573-021-00233-1
5. *Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P.* // Clin. Interv. Aging. 2018. Vol. 13. P. 757. doi org/10.2147/CIA.S158513
6. *Юркова И.Л.* // Усп. хим. 2012. Т. 81. № 2. С. 175; *Yurkova I.L.* // Russ. Chem. Rev. 2012. Vol. 81. N 2. P. 175. doi 10.1070/RC2012v081n02ABEH004205
7. *Wang X., Devaiah S.P., Zhang W., Welti R.* // Prog. Lipid Res. 2006. Vol. 45. P. 250. doi 10.1016/j.plipres.2006.01.005
8. *Yurkova I.L., Stuckert F., Kisel M.A., Shadyro O.I., Arnhold J., Dominik H.* // Arch. Biochem. Biophys. 2008. Vol. 480. N 1. P. 17. doi 10.1016/j.abb.2008.09.007
9. *Yurkova I., Arnhold J., Huster D.* // Chem. Phys. Lipids. 2009. Vol. 158. N 1. P. 16. doi 10.1016/j.chemphyslip.2008.09.005
10. *Yurkova I.L., Arnhold J., Fitzl G., Huster D.* // Chem. Phys. Lipids. 2011. Vol. 164. P. 393. doi 10.1016/j.chemphyslip.2011.05.006
11. *Schuchmann M.N., Scholes M.L., Zegota H., von Sonntag C.* // Int. J. Radiat. Biol. 1995. Vol. 68. N 2. P. 121. doi 10.1080/09553009514551021
12. *Кисель М.А., Шадыро О.И., Юркова И.Л.* // Химия высоких энергий. 1997. Т. 31. № 2. С. 99; *Kisel M.A., Shadyro O.I Yurkova I.L.* // High Energy Chemistry. 1997. Т. 31. N 2. P. 80.
13. *Wang W., Wu Z., Dai Z., Yang Y., Wang J., Wu G.* // Amino Acids. 2013. Vol. 45. N 3. P. 463. doi 10.1007/s00726-013-1493-1
14. *Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S.* // Oxid. Med. Cell Longev. 2017. Vol. 2017 (1716701). doi 10.1155/2017/1716701
15. *Heidari R., Ghanbarinejad V., Mohammadi H., Ahmadi A., Ommati M.M., Abdoli N., Aghaei F., Esfandiari A., Azarpira N., Niknahad H.* // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 97. P. 1086. doi 10.1016/j.biopha.2017.10.166.
16. *Senthilkumar R., Sengottuvelan M., Nalini N.* // Cell Biochem. Funct. 2004. Vol. 22. P. 123. doi 10.1002/cbf.1062
17. *Moura A.P., Grings M., Marcowich G.F., Bumbel A.P., Parmeggiani B., de Moura Alvorcem L., Wajner M., Leipnitz G.* // Mol. Cell Biochem. 2014. Vol. 395. N 1–2. P. 125. doi 10.1007/s11010-014-2118-z
18. *Leipnitz G., Solano A.F., Seminotti B., Amaral A.U., Fernandes C.G., Beskow A.P., Dutra Filho C.S., Wajner M.* // Cell Mol. Neurobiol. 2009. Vol. 29. N 2. P. 253. doi 10.1007/s10571-008-9318-6
19. *Vera-Aviles M., Vantana E., Kardinasari E., Koh N.L., Latunde-Dada G.O.* // Pharmaceuticals (Basel). 2018. Vol. 11. N 4. P. 111. doi 10.3390/ph11040111
20. *Holeček M.* // 2020. Nutrients. Vol. 12. N 3. P. 848. doi 10.3390/nu12030848
21. *Nair N.G., Perry G., Smith M.A., Reddy V.P.* // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 20. P. 57. doi 10.3233/JAD-2010-1346
22. *Wade A. M., Tucker H. N.* // J. Nutr. Biochem. 1998. Vol. 9. P. 308. doi 10.1016/S0955-2863(98)00022-9
23. *Babizhayev M.A., Seguin M.C., Gueyne J., Evstigneeva R.P., Ageyeva E.A., Zheltukhina G.A.* // Biochem J. 1994. Vol. 304. P. 509. doi 10.1042/bj3040509
24. *Erickson M.C., Hultin H.O.* // Arch Biochem Biophys. 1992. Vol. 292. P. 427. doi 10.1016/0003-9861(92)90012-1
25. *Tachon P., Deflandre A., Giacomoni P.U.* // Carcinogenesis. 1994. Vol. 15. P.1621. doi 10.1093/carcin/15.8.1621
26. *Cantoni O., Giacomoni P.* // Gen Pharmacol. 1997. Vol. 29. P. 513. doi 10.1016/s0306-3623(96)00363-1
27. *Mozdzan M., Szemraj J., Rysz J., Nowak D.* // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2005. Vol. 96. N 5. P. 352. doi10.1111/j.1742-7843.2005.pto_03.x
28. *Senapati U., Mandal B., Bankura K.P.* // Rasayan J. Chem. 2017. Vol. 10. N 3. P. 981. doi 10.7324/RJC.2017.1031798
29. *Murphy J.M.* All Dissertations 2201. 2018. 207 p.
30. *Betterton E.A.* // Crit. Rev. Env. Sci. Technol. 2003. Vol. 33. P. 423. doi 10.1080/10643380390245002
31. *Wardman P.* // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1989. Vol. 18. N 4. P. 1637. doi 10.1063/1.555843
32. *Lin T., Wu C.* // J. Catalysis. 2005. Vol. 232. N 1. P. 117. doi 10.1016/j.jcat.2005.01.038
33. *Skounas S., Methenitis C., Pneumatikakis G., Morcellet M.* // Bioinorg. Chem. Appl. 2010. Vol. 2010. P. 643120. doi 10.1155/2010/643120
34. *Милач О.А., Мельситова И.В., Юркова И.Л.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 6. С. 888; *Milach O.A., Mel'sitova I.V., Yurkova I.L.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 6. P. 987. doi 10.1134/S1070363220060080
35. *Stadtman E.R., Levine R.L.* // Amino Acids. 2003. Vol. 25. N 3–4. P. 207. doi 10.1007/s00726-003-0011-2
36. *Goldstein S., Czapski G.* // J. Am. Chem. Soc. 1986. Vol. 108. P. 2244. doi 10.1021/ja00269a020
37. *Buxton G.V., Greenstock C.L., Helman W.P., Ross A.B.* // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1988. Vol. 17. N 2. P. 676. doi 10.1063/1.555805
38. *Hoyau S., Ohanessian G.* // J. Am. Chem. Soc. 1997. Vol. 119. N 8. P. 2016. doi 10.1021/ja963432b
39. *Li R., Wen Y., Lin G., Meng C., He P., Wang F.* // Metabolites. 2020. Vol. 10. N 1. P. 11. doi 10.3390/metabo10010011
40. *Fazary A.E., Ramadan A.M.* // Complex Metals. 2014. Vol. 1. P. 139. doi 10.1080/2164232X.2014.941115

41. Marino T., Toscano M., Russo N., Grand A. // J. Phys. Chem. (B). 2006. Vol. 110. P. 24666. doi 10.1021/jp0645972
42. Sundberg R.J., Martin R.B. // Chem. Rev. 1974. Vol. 74. N 4. P. 471. doi 10.1021/cr60290a003
43. Velez S., Nair N.G., Reddy V.P. // Colloids Surf. (B). 2008. Vol. 66. P. 291. doi 10.1016/j.colsurfb.2008.06.012
44. Трошанин Н.В., Бычкова Т.И., Неклюдов В.В., Климовицкий А.Е. // ЖНХ. 2020. Т. 65. N 1. С. 56; Troshanin N.V., Bychkova T.I., Neklyudov V.V., Klimovitskii A.E. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. N 1. P. 52. doi 10.1134/S0036023620010179
45. Schubert J., Wilmer J.W. // Free Rad. Biol. Med. 1991. Vol. 11. P. 545. doi 10.1016/0891-5849(91)90135-p
46. Shah V. Verma P., Stopka P., Gabriel J., Baldrian P., Nerud F. // Appl. Catal. (B). 2003. Vol. 46. P. 287. doi 10.1016/s0926-3373(03)00220-0
47. Gin F.J., Morales F. // Anal. Biochem. 1977. Vol. 77. N 1. P. 10.
48. Page S.E., Arnold W.A., McNeill K. // J. Environ. Monit. 2010. Vol. 9. N 12. P. 1658. doi 10.1039/c0em00160k
49. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. 2013. Т. 213. № 1. С. 109.

Glycine and Histidine in Regulation of Free Radical Dephosphorylation of Glycerophosphate in The Presence of $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})$ Ions

O. A. Milach^a, V. E. Naidenov^c, E. G. Karankevich^c, and I. L. Yurkova^{a,b,*}

^a Belarussian State University, Minsk, 220030 Belarus

^b Research Institute of Physicochemical Problems, Belarussian State University, Minsk, 220006 Belarus

^c Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Science of Belarus, Minsk, 220072 Belarus

*e-mail: yurkovail@tut.by

Received November 2, 2021; revised December 16, 2021; accepted December 23, 2021

The effect of Gly and His on homolytic fragmentation of glycerophosphate with the cleavage of phosphoester bond, induced by the $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})\text{-H}_2\text{O}_2$ systems or γ -radiation, has been studied. It has been shown that, under the conditions of Cu^{2+} -mediated generation of HO^\cdot , Gly and His intensify the fragmentation at a molar ratio of amino acid: Cu^{2+} between 1.6:1 to 3:1, an increase in the ratio to $\geq 5:1$ caused an inversion of the effect, and the level of phosphate anion decreased. The $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ complex in the presence of H_2O_2 induces the fragmentation in a concentration-dependent manner. In the presence of Fe^{2+} , Gly did not significantly affect the accumulation of the fragmentation product, His accelerates the process (>2 times) with its concentration increase in the system. In the case of radiation-induced fragmentation, Gly does not affect fragmentation, His act as inhibitor in a concentration-dependent manner.

Keywords: glycine, histidine, glycerophosphate, pro/antioxidant, free-radical fragmentation, $\text{Fe}^{2+}(\text{Cu}^{2+})$ ion

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФЕНИЛСИЛСЕСКВИОКСАНА С БИС(АЦЕТИЛАЦЕТОНОМ) ДИХЛОРИДА ОЛОВА В УСЛОВИЯХ МЕХАНОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ

© 2022 г. В. В. Либанов*, А. А. Капустина, Н. П. Шапкин, А. А. Рюмина

Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, о. Русский, п. Аякс 10, 690922 Россия

**e-mail: libanov.vv@dvfu.ru*

Поступило в Редакцию 29 сентября 2021 г.

После доработки 6 октября 2021 г.

Принято к печати 18 октября 2021 г.

Впервые изучено взаимодействие полифенилсилсесквиоксана с бис(ацетилацетонатом) дихлорида олова в условиях механохимической активации и получены циклолинейные полиоловофенилсилоксаны с соотношениями [Si]:[Sn] = 2:1, 4:1, 8:1. Продукты синтеза изучены методами элементного и рентгенофазового анализа, ИК и ЯМР спектроскопии, ВЭЖХ. Предполагается радикальный механизм протекающих реакций.

Ключевые слова: механохимическая активация, полифенилсилсесквиоксан, бис(ацетилацетонат) дихлорида олова, оловофенилсилоксаны

DOI: 10.31857/S0044460X22020147

Метод механохимической активации, исключая использование растворителей не только на стадии синтеза, но и в некоторых случаях при выделении продукта реакции, интенсивно развивается. Помимо того, что механохимическая активация исключает использование растворителей на стадии синтеза, вырабатываемая механическая энергия приводит к разрыву связей и возникновению радикалов, которые не могут образоваться в растворе, и в результате механохимических реакций могут получиться новые соединения, которые не образуются в растворах.

Использование метода механохимической активации перспективно для синтеза элементоорганических соединений, в том числе элементоорганосилоксанов, которые находят применение в электронике, оптоэлектронике и в полупроводниковом приборостроении [1, 2].

С применением реакцией гетерофункциональной конденсации [3, 4], расщепления силоксано-

вой связи [5] и обменного разложения [6] были получены оловоорганосилоксаны, однако перечисленные методы синтеза сопряжены с некоторыми трудностями, главная из которых – способность атома олова координировать молекулы растворителя, теряя при этом реакционную способность.

Твердофазный синтез оловоорганосилоксанов впервые был проведен в условиях механохимической активации [7]. В качестве исходного использовали дибутилоксид олова, а в качестве кремнийорганических производных – полифенилсилоксан и полиметилсилоксан. Изучено расщепление силоксановой связи оксидом олова в условиях механохимической активации [Капустина А.А. и др., ЖОХ, 2005, т. 75, вып. 4]. Ранее в условиях механохимической активации были получены линейные полиборфенилсилоксаны при использовании полифенилсилсесквиоксана и ацетилацетоната дифторида бора [Капустина А.А. и др., ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 7]. При молярном соотношении реа-

Таблица 1. Элементный состав продуктов синтеза

Вариант синтеза	Соединение, w, %	Найдено, %					Вычислено, %			
		Si	Sn	C	Cl	Si/Sn	Si	Sn	C	Cl
1	1a 38.00	9.5	20.5	40.0	11.5	1.96	[(PhSiO _{1.5}) _{0.96} (O _{0.5} SnCl(acac) ₂ (PhSi(Cl)O)) _n			
	1б 48.31	3.4	27.1	36.1	14.5	1:1.9	PhSi(OH)(O _{0.5} SnCl(acac) ₂) ₂			
2	2a 63.51	14.0	13.9	44.7	7.2	4.27	[(PhClSiO) _{0.73} (PhSiO _{1.5}) _{3.34} (ClSnO _{1.5}) _{0.4} ·(O _{0.5} Sn(acac) ₂) _{0.6}] _n			
	2б 36.49	0.3	30.6	30.5	18.4	1:24.1	Cl ₂ Sn(acac) ₂			
3	3a 82.34	14.6	7.5	51.1	2.4	8.25	[(PhSiO _{1.5}) _{8.25} (O _{0.5} SnCl(acac) ₂) _n			
	3б 17.66	0.4	32.3	29.5	18.9	1:19.0	(SnOCl ₂) _{2.4} (Cl ₂ Sn(AcAc) ₂) _{16.6} (PhSiO _{1.5})			

гентов [Si]:[B] = 1:1 образуются полиборфенилсилоксаны с исходным соотношением, а увеличение доли кремнийорганического соединения вызывает протекание побочных процессов, приводящих к увеличению полидисперсности продуктов.

Нами получены полиоловофенилсилоксаны на основе полифенилсилсесквиоксана и бис(ацетилацетоната) дихлорида олова. В вариантах синтеза 1–3 механохимическую активацию исходных реагентов проводили 3 мин в планетарной мельнице «Pulverisette 6» при соотношениях [Si]:[Sn] = 1:1 (вариант 1), 2 (вариант 2) и 4 (вариант 3). Полученные после активации вещества полностью растворяются в толуоле, их фракционирование проводили в среде толуол–гексан с различным соотношением растворителей. Фракции соединений

1a, **2a** и **3a** – стеклообразные вещества, представляющие собой, по данным гельпроникающей хроматографии, высокомолекулярные соединения с молекулярной массой ≥ 5000 . Элементный состав продуктов синтеза представлен в табл. 1.

Соединение **1a**, по данным рентгенофазового анализа (РФА), – мезоморфный полимер. На его дифрактограмме видны два аморфных гало, характерных для полиэлементоорганических соединений. В соединении **1a** соотношение [Si]:[Sn] отличается от исходного и составляет 1.96:1. Формула элементарного звена соединения **1a** (схема 1) установлена по данным элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии.

Ранее неопищенное соединение **1б**, по данным РФА, представляет собой кристаллическое вещество с т. пл. 204–206°C и соотношением [Si]:[Sn] = 1:1.88. В ИК спектре этого соединения присутствуют полосы поглощения, характерные для оловофенилсилоксанов. Помимо полос поглощения, характерных для колебаний связей Si–O–Sn [8] и связей ацетилацетонатных фрагментов, присутствуют полосы поглощения при 588 см⁻¹, соответствующие колебаниям группы Sn–Cl [9]. Полосы поглощения при 3431 и 809 см⁻¹ соответствуют колебаниям связи Si–OH [10]. Полосы, характерные для колебания силоксановой связи (1000–1100 см⁻¹), отсутствуют [11].

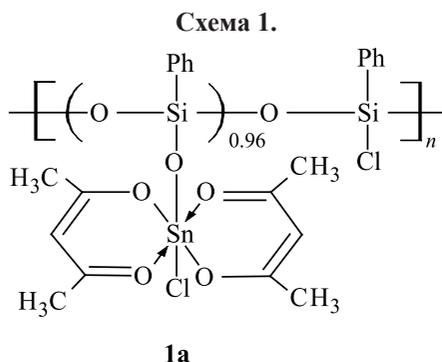


Схема 2.

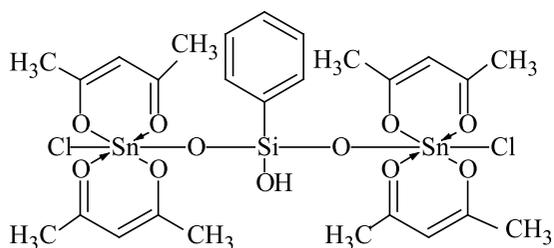
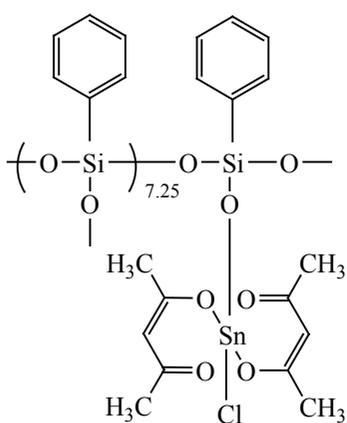
**16**

Схема 3.

**3a**

В спектре ЯМР ^1H соединения **16** регистрируются синглеты метильных групп при 2.09 (12H) и 2.17 (12H) м. д. Синглет при 5.69 м. д. соответствует сигналам γ -протонов четырех ацетилацетонатных циклов. Мультиплет в области 7.2 м. д. соответствует химическим сдвигам протонов бензольного кольца. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы при 127, 130, 134 м. д., соответствующие химическим сдвигам ядер ^{13}C бензольного кольца; сигналы в области 195–198, 102–103 и 28 м. д. соответствуют химическим сдвигам ядер ^{13}C ацетилацетонатных циклов [12].

По данным элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии установлена структурная формула мономерного соединения **16** (схема 2). Состав соединения **16** подтвержден масс-спектрометрически (ESI⁺). Величина m/z 861.1081 для молекулярного иона $[M + \text{H}]^+$ соответствует брутто-формуле $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{O}_{11}\text{SiSn}_2$.

Массовая доля растворимой высокомолекулярной фракции **2a** составляла 63.51%. Состав соединения **2a**, по данным РФА, элементного анализа и ИК спектроскопии, соответствует элементарному звену, приведенному в табл. 1. Соотношение $[\text{Si}]:[\text{Sn}]$ равно 4.27:1.

Соединение **2b**, по данным РФА, элементного анализа и ИК спектроскопии представляет собой не вступивший в реакцию бис(ацетилацетонат) дихлорида олова.

Поскольку получаемые в высокомолекулярных фракциях соотношения $[\text{Si}]:[\text{Sn}]$ в вариантах синтеза 1 и 2 превышали исходные в 2 раза, вариант синтеза 3 проводили при исходном соотношении $[\text{Si}]:[\text{Sn}] = 4:1$. В результате активации было получено высокомолекулярное соединение **3a** с массовой долей 83.24%, что объясняется введением избытка растворимого в толуоле полифенилсилсесквиоксана. Соотношение $[\text{Si}]:[\text{Sn}]$ в соединении **3a** также в два раза превышает исходное (табл. 1).

Согласно данным геляпроникающей хроматографии, РФА, элементного анализа и ИК спектроскопии, высокомолекулярное соединение, полученное в варианте синтеза 3, имеет элементарное звено **3a** (схема 3).

По данным РФА, элементного анализа и ИК спектроскопии, соединение **3b** представляет собой смесь не вступивших в реакцию ацетилацетонатного комплекса, полифенилсилсесквиоксана и побочного продукта синтеза – оксохлорида олова(IV).

Таким образом, увеличение исходного соотношения $[\text{Si}]:[\text{Sn}]$ приводит к увеличению массовой доли растворимой высокомолекулярной фракции. Несмотря на то, что доля олова в полученных полимерах из-за увеличения соотношения $[\text{Si}]:[\text{Sn}]$ уменьшается с 20.5% в соединении **1a** до 7.5% в соединении **3a**, степень превращения олова (выход по олову) немного увеличивается: 43.2 (**1a**), 45.6 (**2a**) и 46.8% (**3a**). Кроме того, во всех полимерах сохраняются ацетилацетонатные группы при атоме олова.

На примере варианта синтеза 1 и проведенных исследований можно предположить радикальный механизм протекающих при механохимической активации реакций (схема 4), который согласуется с ранее предложенным [Капустина А.А. и др.,

Таблица 2. Результаты рентгенофазового анализа соединений 1а–3а

Соединение	w(Sn), %	2θ, град	d, Å		I/I ₀	Полуширина максимума	S, Å ²
Полифенил-силсесквиоксан	0	9.92	d ₁	11.2040	1000.00	6.48	99.0
		23.60	d ₂	4.7370	279.41	2.16	
1а	20.5	9.55	d ₁	11.6370	500.00	0.30	102.0
		17.21	d ₂	6.4759	1000.00	0.30	
2а	13.9	9.05	d ₁	12.2785	1000.00	0.30	123.0
		19.95	d ₂	5.5924	250.00	0.25	
3а	7.5	8.65	d ₁	12.8451	745.76	1.70	126.0
		22.95	d ₂	4.8693	1000.00	1.70	

олова, что может быть связано с большим радиусом атома олова по сравнению с кремнием.

Таким образом, в условиях механохимической активации возможен синтез оловоорганосилоксанов при взаимодействии полифенилсилсесквиоксана с бис(ацетилацетонатом)дихлоридом олова. Из-за большего размера атома олова и из-за объемистых ацетилацетонатных заместителей у этого атома в полученных соединениях соотношение [Si]:[Sn] превышает исходное в 2 раза.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы и растворители, которые очищали по известным методикам. Физические константы соединений совпадали с литературными данными [13]. Тетрахлорид олова использовали без дополнительной очистки.

ИК спектры записывали на спектрометре HEWLETTPACKARD Series 1110 MSD в бромиде калия. Рентгенофазовый анализ проводили на приборе Bruker - AXS "D8" Advanced. Геометрия съемки по Бреггу–Брентано, CuK_α-излучение, λ 0.154184 нм, энергия излучения – 8.05 кэВ, NiK_β-фильтр, линейный детектор Vantec-1. Непрерывный режим сканирования, скорость сканирования – 1 с/шаг, шаг – 0.100614 град, время накопления в точке – 512 с. Спектры ЯМР снимали на спектрометре высокого разрешения Avance 400 МГц (Bruker) на ядрах ¹H, ¹³C. Масс-спектрометрический анализ проводили на жидкостном хроматографе с времяпролетным масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения Agilent 1200/6210. В качестве растворителя использовали ацетонитрил.

Гельпроникающую хроматографию проводили на колонке длиной 980 мм, диаметром 12 мм, заполненной сополимером полистирола и 4% дивинилбензола. Диаметр зерен 0.08–1 мм, Элюент – толуол, скорость потока – 1 мл/мин, величина навески ~0.2 г. Детектирование проводили весовым методом по количеству сухого остатка во фракциях. Навеску вещества растворяли в 2 мл толуола и пропускали через колонку. Собирали фракции по 3 мл, растворитель удаляли в сушильном шкафу до постоянной массы.

Полифенилсилсесквиоксан синтезировали по ранее описанной методике [14]. Выход 89.3 %. Найдено, %: C 53.8; Si 21.0. [C₆H₅O_{1.5}Si-0.23H₂O]_n. Вычислено, %: C 54.0; Si 21.0. M > 6000 (предел делимости колонки).

Бис(ацетилацетонат) дихлорида олова (IV). К раствору 33.9 г (0.13 моль) тетрахлорида олова в 50 г четыреххлористого углерода по каплям приливали 26 г (0.26 моль) ацетилацетона при постоянном перемешивании при 10°C. После прибавления всего ацетилацетона перемешиваемую смесь медленно нагревали 2 ч до 75°C. Полученную смесь нейтрализовали раствором гидрокарбоната натрия до нейтральной реакции. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывали, промывали холодным хлороформом и сушили в вакуумном шкафу при 50°C. Выход 83.7%. Найдено, %: C 31.2; Cl 18.9; Sn 30.6. C₁₀H₁₄O₄Cl₂Sn. Вычислено, %: C 31.0; Cl 18.3; Sn 30.5.

Полиоловофенилсилоксаны. В планетарную мельницу Pulverisette 6 помещали 0.025 моль полифенилсилсесквиоксана и соответствующее количество бис(ацетилацетоната) дихлорида олова.

Соотношение [Si]:[Sn] = 1:1 (вариант синтеза 1), 2:1 (вариант 2) и 4:1 (вариант 3). В качестве активированной насадки использовали шары из нержавеющей стали диаметром 0.8 см. Отношение массы насадки к массе полезной загрузки 1.8. Механохимическую активацию проводили 3 мин при частоте 600 об/мин (10 Гц).

После активации всю реакционную смесь помещали в аппарат Сокслета и разделяли на растворимую и нерастворимую фракции экстракцией толуолом. Об окончании экстракции судили по прекращению уменьшения массы нерастворимой фракции. Растворимую часть разделяли на фракции дробным осаждением в среде толуол–гексан. Осадок отфильтровывали и сушили в вакуумном шкафу при 75°C до постоянной массы. Из раствора отгоняли растворители, остаток сушили в вакуумном шкафу при 75°C до постоянной массы. Результаты анализа полученных соединений приведены в табл. 1. Выходы по олову, %: 43.21 (**1a**); 54.93 (**1b**); 45.60 (**2a**); 58.10 (**2b**); 46.77 (**3a**); 43.21 (**3b**).

Анализ на углерод, кремний и хлор проводили по методике, описанной в работе [15]. После минерализации и отделения от кремниевой кислоты олово определяли весовым методом [16].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Либанов Виталий Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6135-7159>

Капустина Алевтина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0343-5336>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тоншин А.М., Камарицкий Б.А., Спектор В.Н. // Усп. хим. 1983. Т. 52. № 8. С. 1365; Tonshin A.M., Kamaritskii B.A., Spektor V.N. // Russ. Chem. Rev. 1983. Vol. 52. N 8. P. 775. doi 10.1070/RC1983v052n08ABEN002883
2. Enea R., Apostol I., Damian V., Hurduc N., Iordache I. // J. Phys. 2008. Pt 1. P. 1. doi 10.1088/1742-6596/100/1/012022
3. Gopalakrishnan M., Palanisami N. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 1760. doi 10.1039/C5RA23424G
4. Данько Е.Т., Аликовский А.В., Матюхина Е.Н. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1999. Т. 42. Вып. 1. С. 94.
5. Alikovskii A.V., Vasileva V.V., Dan'ko E.T., Krasitskaya S.G., Balanov M.I. // Silicon. 2015. Vol. 7. P. 229. doi 10.1007/s12633-014-9258-3
6. Аликовский А.В., Красицкая С.Г., Баланов М.И., Васильева В.В., Шумкин И.Ю. // ЖПХ. 2014. Т. 87. № 7. С. 986; Alikovskii A.V., Krasitskaya S.G., Balanov M.I., Vasileva V.V., Shumkin I.Yu. // Russ. J. Appl. Chem. 2014. Vol. 87. N 7. P. 986. doi 10.1134/S1070427214070234
7. Капустина А.А., Шапкин Н.П., Вернер С.В. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2004. Т.47. Вып. 7. С. 45.
8. Аверин И.А., Карманов А.А., Мошников В.А., Пронин И.А., Игошина С.Е., Сигаев А.П., Теруков Е.И. // Физика твердого тела. 2015. Т. 57. № 12. С. 2373; Averin I.A., Karmanov A.A., Moshnikov V.A., Pronin I.A., Igoshina S.E., Sigaev A.P., Terukov E.I. // Physics Solid State. 2015. Vol. 57. N 12. P. 2373. doi 10.1134/S1063783415120069
9. Matela G., Aman R. // Cent. Eur. J. Chem. 2012. Vol. 10. N 1. P. 1. doi 10.2478/s11532-011-0107-6
10. Чукин Г.Д., Игнатьева Л.А. // Ж. прикл. спектр. 1968. Т. 8. С. 872; Chukin G.D., Ignat'eva L.A. // J. Appl. Spectrosc. 1968. Vol. 8. P. 527. doi 10.1007/BF01103250
11. Smith A.L. // Spectrochim. Acta. 1960. Vol. 16. P. 87. doi 10.1016/0371-1951(60)80074-4
12. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффельтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 438 с.
13. Weissberger A., Proskauer E.S., Riddick J.A., Toops E.E. Organic solvents. Physical properties and methods of purification. New York: Interscience publishers, Inc., 1955. 518 p.
14. Libanov V., Kapustina A., Shapkin N., Dmitrinok P., Puzyrkov Z. // Polymer. 2020. Vol. 194. 122367. doi 10.1016/j.polymer.2020.122367
15. Терентьев А.П. Органический анализ (Избранные труды). М.: МГУ, 1966. 408 с.
16. Гиллебранд В.Ф., Лендель Г.Э., Брайт Г.А., Гофман Д.И. Практическое руководство по неорганическому анализу. М.: Химия, 1966. 1111 с.

Reaction of Polyphenylsilsesquioxane with Tin Dichloride Bis(acetylacetonate) Under Mechanochemical Activation

V. V. Libanov*, A. A. Kapustina, N. P. Shapkin, and A. A. Rumina

Far Eastern Federal University, Vladivostok, 690922 Russia

**e-mail: libanov.vv@dvfu.ru*

Received September 29, 2021; revised October 6, 2021; accepted October 18, 2021

The reaction of polyphenylsilsesquioxane with tin dichloride bis(acetylacetonate) under mechanochemical activation was studied for the first time. The possibility of synthesizing cycloliner polytinphenylsiloxanes with Si/Sn ratios different from the specified one and equal to 2:1, 4:1 and 8:1 was shown. Structure of the reaction products studied by the methods of elemental and X-ray phase analyzes, IR and NMR spectroscopy, HPLC. Assumptions were made about the mechanisms of the reactions taking place.

Keywords: mechanochemical activation, polyphenylsilsesquioxane, tin dichloride bis(acetylacetonate), tin phenylsiloxanes

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ МЕТАЛЛООБМЕНА 5,15-ДИНИТРО-2,3,7,8,12,13,17,18- ОКТАЭТИЛПОРФИРИНАТА Cd(II) С СОЛЯМИ d-МЕТАЛЛОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

© 2022 г. С. В. Звездина*, Н. В. Чижова, Н. Ж. Мамардашвили

*Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук,
ул. Академическая 1, Иваново, 153040 Россия
e-mail: svvr@isc-ras.ru

Поступило в Редакцию 29 октября 2021 г.
После доработки 29 октября 2021 г.
Принято к печати 5 ноября 2021 г.

Спектрофотометрическим методом изучена кинетика реакции металлообмена 5,15-динитро-2,3,7,8,12,13,17,18-октаэтилпорфирина кадмия(II) с хлоридами меди(II) и цинка(II) в диметилформамиде и диметилсульфоксиде. Определены кинетические параметры реакции металлообмена. Предложен возможный стехиометрический механизм реакции. Выявлено влияние природы растворителя и сольватосили на скорость реакции металлообмена.

Ключевые слова: реакция металлообмена, 5,15-динитро-2,3,7,8,12,13,17,18-октаэтилпорфирилат Cd(II), хлориды меди и цинка, ассоциативный механизм, электронная спектроскопия поглощения

DOI: 10.31857/S0044460X22020159

Макроцикл порфирина входит в состав соединений, участвующих в осуществлении важнейших биологических, фотохимических и ферментативных функций [1, 2]. Реализация уникальных свойств природных соединений на основе порфиринов (гемоглобин, хлорофилл и др.) в жизненно важных процессах зависит как от природы центрального атома металла-комплексообразователя (в фотосинтезе – магний, в дыхательном процессе – железо, в коферментах – кобальт и т. д.), так и от типа заместителей. Большое число синтетических аналогов природных соединений характеризуются химической и термической стойкостью, высокими коэффициентами экстинкции в ультрафиолетовом, видимом и ближнем ИК диапазонах, большим количеством обратимых редокс-переходов в доступной области потенциалов, а также проявляют флуоресцентные свойства. Путем вариации периферийных заместителей и катионов металлов в

порфиринах и их аналогах получены устойчивые супрамолекулярные ансамбли с каналами электронной и ионной проводимости, селективно реагирующие на слабые энергетические воздействия и открывающие широкие возможности для создания уникальных материалов с целью использования в различных областях науки и техники [3–8].

Одна из важнейших реакций, в которые могут вступать комплексы порфиринов, – это металлообмен (1) [1, 9–13].



Здесь MP и M'P – металлопорфирины, M'X_n(Solv)_{m-n} – сольватоккомплексы металлов.

В схеме обобщенной реакции (1) не учитываются изменение электронной и атомарной структуры порфиринового лиганда и его пересольватация в результате металлообмена, которые происхо-

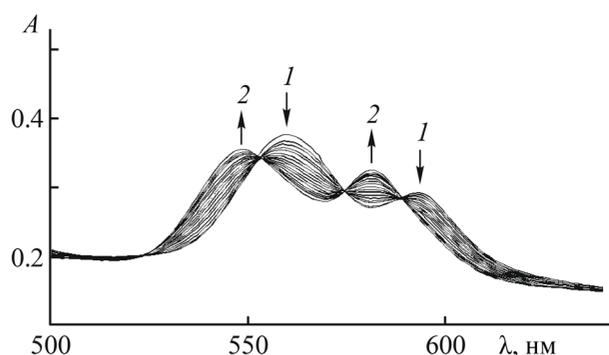


Рис. 1. Изменение ЭСП в ходе реакции металлообмена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ ($c\ 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л) с ZnCl_2 ($c\ 2.5 \times 10^{-3}$ моль/л) в ДМФА в начальный момент времени (1) и через 20 мин (2) при 308 К.

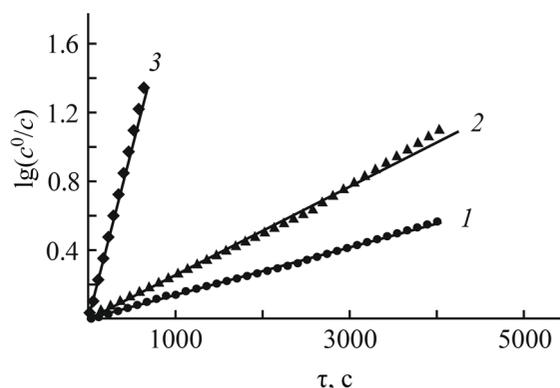


Рис. 2. Зависимость $\lg(c^0/c)$ от времени взаимодействия $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ с ZnCl_2 ($c\ 2.5 \times 10^{-3}$ моль/л) в ДМФА при 298 (1), 308 (2), 318 К (3).

дят при замене одного катиона на другой. Пересольватация порфиринового лиганда обусловлена различным химическим сродством и размерами координированного катиона. Если Zn^{2+} может плотно входить в полость N_4 , то Cd^{2+} выходит из плоскости порфиринового макроцикла из-за большего ионного радиуса и неспособности (в отличие от Zn^{2+}) к плоскочватратной гибридизации dsp^2 [14]. Степень пересольватации координированного порфирина зависит от изменения его структуры в ходе металлообмена [15], а также от свойств сольватоккомплексов металлов [16, 17].

Несмотря на многочисленные исследования реакций переметаллирования металлопорфиринов, вопросы кинетики и механизма этих реакций, а также закономерностей их протекания и роли растворителя остаются неясными. Накопление экспериментальных результатов в этой области знания актуально, поскольку реакции обмена ионами металлов в комплексных соединениях используются при изотопном обмене [18], для изучения порядка устойчивости комплексов с теми лигандами, которые не удается охарактеризовать константами устойчивости [19], при конструировании кластеров с металлами [20] и металлоорганических соединений [21], в синтезе координационных соединений [22], в медицине [23].

Нами проведено спектрофотометрическое исследование с целью установления особенностей кинетики и механизма реакции металлообмена 5,15,-динитро-2,3,7,8,12,13,17,18-октаэтилпорфи-

рината кадмия $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ с хлоридами меди(II) и цинка(II) в ДМФА и ДМСО (схема 1). На рис. 1 представлен характер изменения электронного спектра поглощения (ЭСР) в ходе реакции металлообмена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ с ZnCl_2 в ДМФА.

Кадмий-порфирины – преимущественно ионные кинетически неустойчивые комплексы [1, 2, 17], и реакции металлообмена с катионами Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} или Cu^{2+} протекают с образованием более прочных соединений [24]. В ходе проведения эксперимента нами установлено, что скорость реакции металлообмена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ с ZnCl_2 в ДМФА описывается уравнением первого порядка по кадмиевому комплексу. Об этом свидетельствует прямолинейная зависимость $\lg(c^0/c)$ от времени протекания реакции τ (рис. 2). Порядок реакции

Схема 1.

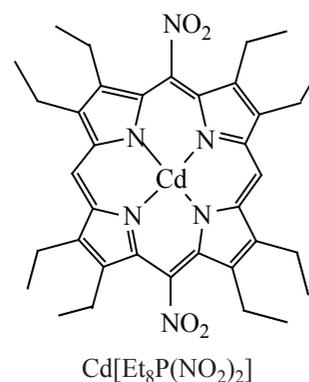


Таблица 1. Скорости обмена Cd^{2+} на Zn^{2+} в комплексе $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]_2$ в ДМФА ($c = 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л)

$c_{\text{ZnCl}_2} \times 10^3$, моль/л	T , К	$k_{\text{эф}} \times 10^4$, с^{-1}	$k_v \times 10^2$, л/(моль·с)	E_a , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)
2.5	298	3.08 ± 0.05	12.32	69 ± 17	-90 ± 58
	308	6.03 ± 0.35	24.12		
	318	17.37 ± 0.93	69.48		
2.0	298	2.35 ± 0.05	11.75	64 ± 15	-108 ± 52
	308	4.45 ± 0.26	22.25		
	318	11.85 ± 0.69	59.25		
1.5	298	1.57 ± 0.04	10.47	69 ± 13	-96 ± 43
	308	3.27 ± 0.06	21.80		
	318	8.90 ± 0.57	59.33		

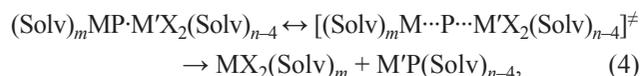
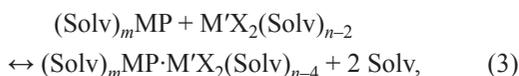
Таблица 2. Скорости обмена Cd^{2+} на Zn^{2+} в комплексе $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]_2$ в ДМСО ($c = 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л)

$c_{\text{ZnCl}_2} \times 10^3$, моль/л	T , К	$k_{\text{эф}} \times 10^4$, с^{-1}	E_a , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)
7.5	298	0.59 ^a	35 ± 5	-215 ± 16
	338	3.23 ± 0.17		
	348	4.42 ± 0.20		
	358	6.53 ± 0.32		

по соли, определенный как тангенс угла наклона прямолинейной зависимости $\lg k_{\text{эф}} = f(\lg c_{\text{ZnCl}_2})$, равен единице (рис. 3). Таким образом, в общем виде кинетическое уравнение реакции металлообмена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]_2$ с ZnCl_2 в ДМФА имеет вид (2).

$$-dc/d\tau = k_v \{ \text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2] \} [\text{ZnCl}_2]. \quad (2)$$

Реакция металлообмена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]_2$ с ZnCl_2 в ДМФА протекает по бимолекулярному ассоциативному механизму. На первой бимолекулярной стадии (3) образуется промежуточный биядерный комплекс (интермедиат), который может образоваться сразу же после сливания растворов и тогда легко определяется спектрально, либо эта стадия может быть заторможенной. На второй медленной мономолекулярной стадии (4) интермедиат диссоциирует с образованием конечных продуктов реакции. Эта стадия наблюдается в ЭСП по изменению интенсивности полос поглощения (рис. 1).



Для изучения влияния природы растворителя и сольватосоли на скорость реакции металлообмена проведено сравнение эффективных констант скоростей ($k_{\text{эф}}^{298}$) реакции металлообмена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]_2$ с CuCl_2 и ZnCl_2 в ДМФА и ДМСО (табл. 1–3). Реакция металлообмена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]_2$ с CuCl_2 в ДМФА при 283 К протекает мгновенно, а реакции металлооб-

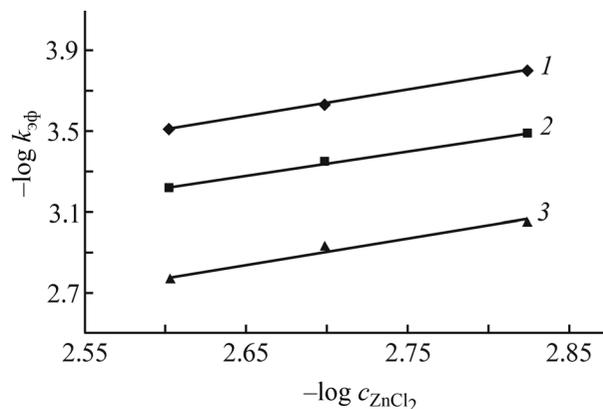
**Рис. 3.** Зависимость $\lg k_{\text{эф}}$ от $\lg c_{\text{ZnCl}_2}$ в реакции металлообмена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]_2$ с ZnCl_2 в ДМФА при 298 К (1), 308 К (2), 318 К (3).

Таблица 3. Скорости обмена Cd^{2+} на Cu^{2+} в комплексе $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ в ДМСО ($c = 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л)

$c_{\text{ZnCl}_2} \times 10^3$, моль/л	T , К	$k_{\text{эф}} \times 10^3$, с^{-1}	E_a , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)
2.5	298	2.68 ± 0.12	71±16	-63±57
	293	1.84 ± 0.11		
	288	0.98 ± 0.04		

мена $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ с CuCl_2 и ZnCl_2 в ДМФА протекают быстрее, чем в ДМСО. Это связано с тем, что по мере возрастания сольватирующей способности растворителя, как правило, увеличивается прочность сольватной оболочки соли, препятствуя металлообмену. Поэтому наиболее эффективны в реакции металлообмена растворители с умеренно выраженной электронодонорной функцией.

Таким образом, спектрофотометрическим методом нами изучена реакция металлообмена 5,15,-динитро-2,3,7,8,12,13,17,18-октаэтилпорфирина кадмия(II) с хлоридами меди(II) и цинка(II) в ДМФА и ДМСО. Определены кинетические параметры реакции металлообмена. Предложен возможный стехиометрический механизм реакции. Выявлено влияние природы растворителя и сольватосоли на скорость реакции металлообмена.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Очистку ZnCl_2 проводили согласно работе [25]. В ходе эксперимента использовали CuCl_2 (Acros), ДМСО (Merck), ДМФА (Panreac).

5,15-Динитро-2,3,7,8,12,13,17,18-октаэтилпорфиринат кадмия(II) получен согласно методике [26]. ЭСП (ДМФА), λ , нм, (lg ϵ): 595 (3.89), 564 (4.07), 428 (4.97). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6), δ , м. д.: 10×10 с (2H-*мезо*), 3.84–3.74 м (16H, β - CH_2), 1.80–1.71 м (24H, β - CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 737.4 (15) [$M + 2\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{CdN}_6\text{O}_4$. M 735.2.

Изучение реакции металлообмена проводили на спектрофотометре Cary 100 фирмы Varian. В термостатируемую кювету помещали раствор $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ и соли заданной концентрации. Измерения оптической плотности раствора проводили через определенные промежутки времени на длине волны $\lambda = 560$ нм (металлообмен $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ с ZnCl_2 в ДМФА и ДМСО) и $\lambda =$

539 нм (металлообмен $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ с CuCl_2 в ДМСО).

Начальная концентрация Cd-комплекса порфирина $c^0 = 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л, концентрация CuCl_2 в реакции металлообмена с $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ в ДМСО – 2.5×10^{-3} моль/л, концентрация ZnCl_2 в реакции металлообмена с $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ в ДМФА – 2.5×10^{-3} – 1.5×10^{-3} моль/л, концентрация ZnCl_2 в реакции металлообмена с $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ в ДМСО – 7.5×10^{-3} моль/л.

Текущую концентрацию $\text{Cd}[\text{Et}_8\text{P}(\text{NO}_2)_2]$ рассчитывали по уравнению (5), где A_0 , A_t и A_∞ – оптическая плотность раствора в начальный момент времени, в момент времени t и после завершения реакции, c_0 и c – начальная и текущая концентрация комплекса соответственно. Эффективные константы скорости реакции $k_{\text{эф}}$ рассчитывали по уравнению (6). Энергию активации E_a рассчитывали по уравнению Аррениуса (7), где k_1 и k_2 – истинные константы скорости, $k_v = k_{\text{эф}}/c_{\text{соли}}^n$, n – порядок реакции по соли. Изменения энтропии активации ΔS^\ddagger рассчитывали в соответствии с уравнением (8) теории абсолютных скоростей реакций.

$$c = c_0 (A_t - A_\infty) / (A_0 - A_\infty), \quad (5)$$

$$E_a = 19.1 \frac{T_1 T_2}{T_2 - T_1} \lg \frac{k_2}{k_1}, \quad (7)$$

$$\Delta S^\ddagger = 8.314 \ln k_v^{298} + \frac{E_a}{298} - 253.22. \quad (8)$$

$$-dc/dt = k_{\text{эф}} \cdot c, \quad (6)$$

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чижова Наталья Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5387-5933>

Мамардашвили Нугзар Жораевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-9778-5227>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Березин Б.Д., Ениколопян Н.С. Металлопорфирины. М.: Наука, 1988. 159 с.
2. Березин Б.Д. Координационные соединения порфиринов и фталоцианина. М.: Наука, 1978. 280 с.; *Berezin B.D. Coordination compounds of porphyrins and phthalocyanines. New York; Toronto: Wiley, 1981. 286 p.*
3. *Stuzhin P.A., Goryachev M.Yu., Ivanova S.S., Nazarova A., Pimkov I., Koifman O.I. // J. Porphyrins Phthalocyanines. 2013. Vol. 17. P. 905. doi 10.1142/S1088424613500892*
4. *Lyubimtsev A., Semeikin A., Zheglova N., Sheinin V., Kulikova O., Syrbu S. // Macroheterocycles. 2018. Vol. 11. N 1. P. 103.*
5. Исикава Н., Абэ Т., Нагасэ С. Соединения фтора: синтез и применение. М: Мир, 1990. 405 с.
6. Шилов И.П., Алексеев Ю.В., Ковалева А.М., Шамхалов К.С., Румянцева В.Д., Ковалев М.И., Ивановская Н.П., Иванов А.В. // Рос. биотерапевт. ж. 2018. Т. 17. С. 83.
7. *Li L.-L., Diao E. // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42. N 1. P. 291. doi 10×1039/C2CS35257E*
8. Порфирины: спектроскопия, электрохимия, применение / Под ред. Н.С. Ениколопяна. М.: Наука, 1987. 384 с.
9. *Hambright P. In: Porphyrin handbook / Eds K. Smith, K. Kadish, R. Guillard. San Diego: Wiley, 1990. Vol. 3. P. 129.*
10. Яцимирский К.Б., Лампека Я.Д. Физикохимия комплексов металлов с макроциклическими лигандами. Киев: Наукова думка, 1985. С. 217.
11. Березин Д.Б., Шухто О.В., Березин Б.Д. // ЖНХ. 2002. Т. 47. № 8. С.1305; *Berezin B.D., Shukhto O.V., Berezin D.B. // Russ. J. Inorg. Chem. 2002. Vol. 47. N 8. P. 1187.*
12. Березин Б.Д., Румянцева С.В., Березин М.Б. // Ко-орд. хим. 2004. Т. 30. № 4. С.312; *Berezin B.D., Remyantseva S.V., Berezin M.B. // Russ. J. Coord. Chem. Vol. 30. N 4. 2004 291. doi 10×1023/B:RU CO.0000022806.85114.93*
13. Звездаина С.В., Чижова Н.В., Мамардашвили Н.Ж. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 11. С. 1732; *Zvezdina S.V., Chizhova N.V., Mamardashvili N.Z. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 11. P. 2105. doi 10.1134/S1070363220110134*
14. Яцимирский К.Б., Яцимирский В.К. Химическая связь. Киев: Вища школа, 1975. 304 с.
15. Березин М.Б. Термохимия сольватации хлорофилла и родственных соединений. М.: URSS, Красанд, 2008. 256 с.
16. Березин Б.Д. // Усп. хим. 1991. Т. 60. № 9. С. 1946; *Berezin B.D. // Russ. Chem. Rev. 1991. Vol. 60. N 9. P. 996. doi 10×1070/RC1991v060n09ABEN001124*
17. Березин Б.Д., Голубчиков О.А. Координационная химия сольватоккомплексов солей переходных металлов. М.: Наука, 1992. 236 с.
18. Басоло Ф., Пирсон Р. Механизмы неорганических реакций. М.: Мир, 1971. 592 с.
19. Mashiko T., Dolphin D. Porphyrins, hydroporphyrins, azaporphyrins, phtalocyanines, corroles, corrins and related macrocycle. Oxford: Pergamon Press, 1987. Vol. 2. P. 813.
20. Губин С.П. Химия кластеров. Основы классификации и строения. М.: Наука, 1987. 129 с.
21. Реутов О.А., Белецкая И.П., Соколов В.И. Механизмы реакций металлоорганических соединений. М.: Химия, 1972. 367 с.
22. Кукушкин Ю.Н., Кукушкин В.Ю. Теория и практика синтеза координационных соединений. Л.: Наука, 1990. 260 с.
23. Аскарлов Б.Д., Березин Е.В., Быстрицкая К.А. Порфирины: спектроскопия, электрохимия, применение / Под ред. Н.С. Ениколопяна. М.: Наука, 1987. 384 с.
24. Семейкин А.С., Березин М.Б., Койфман О.И., Крестов Г.А. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1987. Т. 30. № 1. С. 48.
25. Карякин Ю.В., Ангелов И.И. Чистые химические вещества М.: Химия, 1974. 406 с.
26. *Dmitrieva O.A., Chizhova N.V., Tesakova M.V., Parfenyuk V.I., Mamardashvili N.Z. // J. Organometal. Chem. 2021. Vol. 940. P. 121790. doi 10.1016/j.jorganchem. 2021.121790*

Study of the Metal Exchange Reaction of Cadmium(II) 5,15-Dinitro-2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphyrinate with *d*-Metal Salts in Organic Solvents

S. V. Zvezdina*, N. V. Chizhova, and N. Z. Mamardashvili

G.A. Krestov Institute of Solutions Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia

**e-mail: svvr@isc-ras.ru*

Received October 29, 2021; revised October 29, 2021 ; accepted November 5, 2021

The kinetics of the metal exchange reactions of cadmium(II) 5,15,-dinitro-2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphyrinate with copper(II) and zinc(II) chlorides in DMF and DMSO were investigated by the spectrophotometric method. The kinetic parameters of the metal exchange reaction were determined. A possible stoichiometric reaction mechanism was proposed. The effect of the solvent and solvate salt nature on the rate of the metal exchange reaction was revealed.

Keywords: metal exchange reaction, cadmium(II) 5,15,-dinitro-2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphyrinate, copper and zinc chloride, associative mechanism, electronic absorption spectroscopy

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА КОБАЛЬТА(III) С ЦИАНОМЕТИЛЕНОВЫМ ЛИГАНДОМ И N,N'-ЭТИЛЕНБИС(3-МЕТИЛСАЛИЦИЛИДЕНИМИНОМ)

© 2022 г. М. В. Новожилова^a, Д. В. Спиридонова^b, М. П. Карушев^a, А. М. Тимонов^{a,*}

^a Физико-технический институт имени А. Ф. Иоффе Российской академии наук,
Политехническая ул. 26, Санкт-Петербург, 194021 Россия

^b Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: amtimonov@yahoo.com

Поступило в Редакцию 15 октября 2021 г.

После доработки 3 ноября 2021 г.

Принято к печати 4 ноября 2021 г.

Получен новый комплекс $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ и изучена его кристаллическая структура с помощью метода рентгеноструктурного анализа. Цианометиленовый лиганд связан с металлоцентром связью Co–C. В кристаллическом состоянии образуется металлоорганическая полимерная структура, в которой атомы металла связаны между собой цианометиленовыми мостиками.

Ключевые слова: основания Шиффа саленового типа, комплексы кобальта(III), электронодонорные заместители, комплексы кобальта со связью металл–углерод, металлоорганический полимер

DOI: 10.31857/S0044460X22020160

Основания Шиффа и их комплексы с кобальтом имеют потенциальные приложения вследствие способности связывать молекулярный кислород. Это направление включает применение комплексов $[\text{Co}(\text{Schiff})]$ в качестве катализаторов окисления ненасыщенных органических соединений [1, 2]. Комплексные соединения кобальта с тетрадентатными N_2O_2 -основаниями Шиффа активно исследуются как переносчики молекулярного кислорода и модели витамина B_{12} . В основном усилия исследователей направлены на синтез и изучение комплексов кобальта(II) [3–5], тогда как структура и свойства саленовых комплексов кобальта(III) изучены в значительно меньшей степени [6].

Нами проведен синтез и выполнен рентгеноструктурный анализ нового комплекса кобальта(III), в котором атом кобальта образует связь Co–C с цианометиленовым фрагментом и координируется с четырехдентатным метилзамещенным основанием Шиффа – N,N'-этиленбис(2-

гидрокси-3-метилбензилиденимином)(3- CH_3 -SalenH₂). Комплекс $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ был получен при выдерживании в ацетонитриле в присутствии молекулярного кислорода $[\text{Co}^{\text{II}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})]$, синтезированного взаимодействием соли $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ с эквивалентным количеством N,N'-этиленбис(2-гидрокси-3-метилбензилиденимина) в этаноле. Кристаллическая структура комплекса $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ установлена методом рентгеноструктурного анализа (табл. 1). Пригодные для исследования монокристаллы комплекса выделены при выдержке насыщенного ацетонитрильного раствора $[\text{Co}^{\text{II}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})]$ на воздухе при комнатной температуре. Координация молекулярного кислорода к металлическому центру по аксиальной оси в незамещенном комплексе $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Salen})]$ приводит к образованию комплекса $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]$ [6]. В нашем случае взаимодействие исходного комплекса с молекулярным кислородом сопрово-

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры комплекса $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$

Параметр	Значение
Эмпирическая формула	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{CoN}_4\text{O}_2$
M	434.37
Температура, К	100.0(5)
Сингония	Моноклиная
Пространственная группа	$P2_1/n$
a , Å	7.1468(2)
b , Å	10.921(3)
c , Å	25.6882(6)
α , град	90
β , град	90.497(2)
γ , град	90
V , Å ³	2004.91(9)
Z	4
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.439
μ , мм ⁻¹	6.922
$F(000)$	904.0
Размер кристалла, мм	$0.1 \times 0.04 \times 0.02$
Излучение, Å	CuK_α (1.54184)
Интервалы углов, град	6.882–134.918
Интервалы индексов отражений	$-8 \leq h \leq 8, -13 \leq k \leq 12, -30 \leq l \leq 25$
Всего отражений	13515
Независимых отражений	3614
	$R_{\text{int}} 0.0473, R_{\text{sigma}} 0.0411$
GOOF по F^2	1.055
Факторы $R [I \geq 2\sigma(I)]$	$R_1 0.0453, wR_2 0.0922$
Факторы R (все отражения)	$R_1 0.0261, wR_2 0.662$
Остаточная электронная плотность max/min, e/Å ³	0.52/–0.45

ждается изменением цвета раствора от красновато-кирпичного до коричневого. Выход соединения $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ через несколько часов достигает 70%.

В кристаллическом состоянии происходит образование полимера поли- $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ (рис. 1а). Отдельные фрагменты полимера связаны между собой цианометиленовыми мостиками, характеризующимися длинами связей $\text{Co}^{\text{I}}\text{-C}^{14}$ 1.976(2) и $\text{Co}^{\text{I}}\text{-N}^3$ 2.029(2) Å. В аналогичной структуре на основе незамещенного основания Шиффа длины соответствующих связей 1.99(2) и 2.09(2) Å [7]. Полимерное комплексное соединение нерастворимо в ацетонитриле, что не позволило зарегистрировать спектры ЯМР

и электронные спектры поглощения полученного вещества.

В структуре повторяющегося фрагмента полученного полимерного комплекса (рис. 1б) атом Co координирует два фенолятных атома кислорода и два иминных атома азота с формированием искаженной плоской квадратной геометрии. Степень искажения можно оценить по значениям торсионных $[\text{Co}^{\text{I}}\text{O}^1\text{C}^{17}\text{C}^{12}$ 8.3(3)° и $\text{Co}^{\text{I}}\text{N}^2\text{C}^3\text{C}^4$ 5.0(3)°] и валентных углов $[\text{O}^1\text{Co}^{\text{I}}\text{N}^2$ 179.75(7)° и $\text{N}^1\text{Co}^{\text{I}}\text{O}^2$ 178.65(7)°]. Длины связей $\text{Co}\text{-N}$ в комплексах $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ и $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ [7] практически одинаковы (~1.89 Å), длины связей $\text{Co}\text{-O}$ также практически одинаковы (1.90 Å).

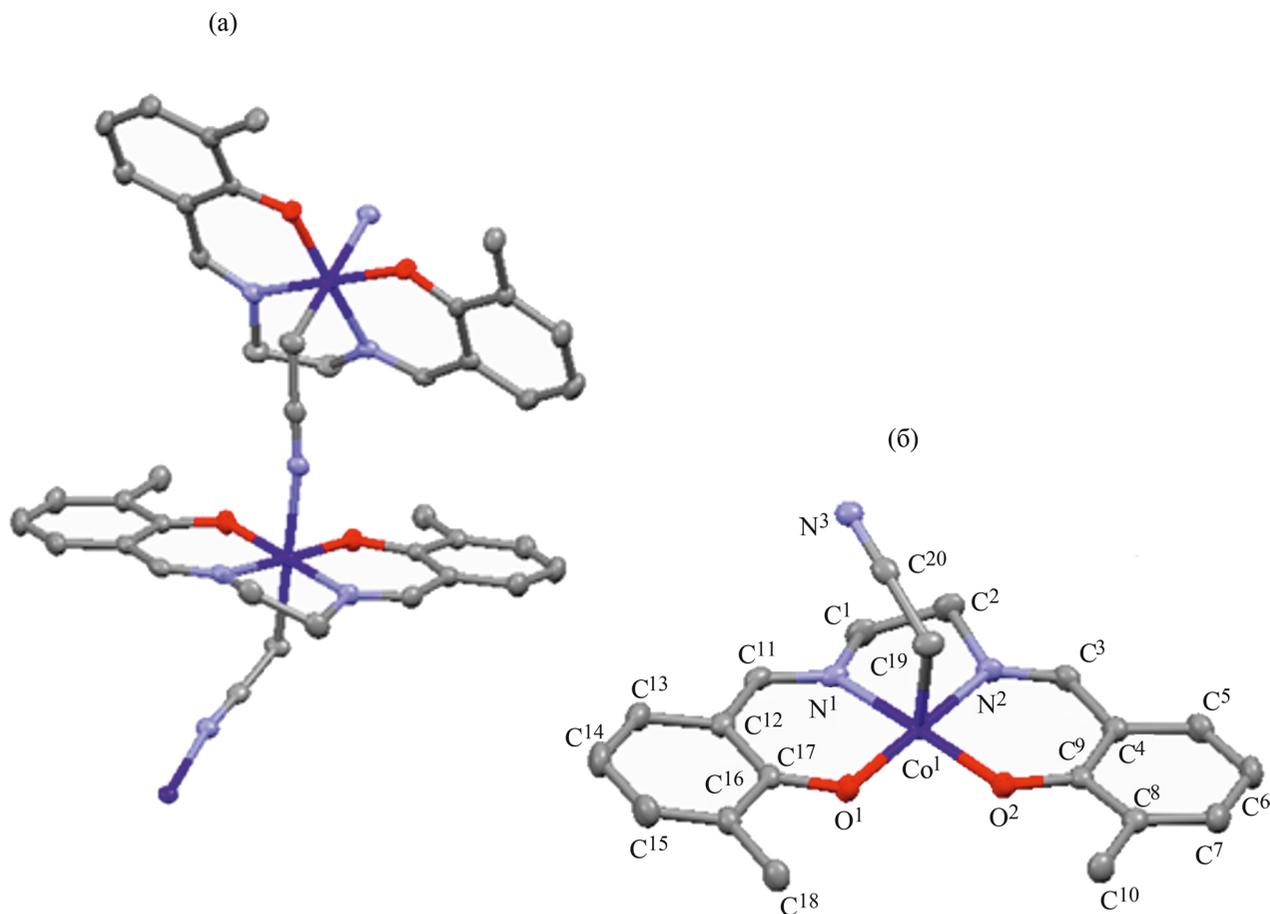


Рис. 1. Фрагмент полимерного комплекса поли- $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]$ (а) и молекулярная структура мономерного фрагмента (б). Молекулы CH_3CN не показаны.

Таким образом, в установленной нами кристаллической структуре комплекса $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ образуется металлоорганический полимер, в котором атомы металла связаны между собой цианометиленовыми мостиками.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез прекурсора $[\text{Co}^{\text{II}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})]$ проводили в инертной атмосфере при постепенном добавлении к насыщенному этанольному раствору соли $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 98%) стехиометрического количества горячего насыщенного раствора $\text{N,N}'$ -этиленбис(2-гидрокси-3-метилбензилиденимина) (Aldrich, 98%) в этаноле при постоянном перемешивании [8]. Полученную смесь кипятили 30 мин до уменьшения общего объема в 2 раза. Образующиеся при охлаждении смеси до

комнатной температуры кирпично-красные кристаллы отфильтровывали, промывали холодным этанолом и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 50%. Найдено, %: С 60.55; Н 5.23; N 7.20. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{CoO}_2$. Вычислено, %: С 61.20; Н 5.10; N 7.93.

Элементный анализ проводили на установке Hewlett Packard 185B CHN Analyzer (США). Рентгеноструктурный анализ проводили при 100 К на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy, оснащенном CCD детектором HyPix-6000HE, излучение CuK_α (λ 1.54184 Å). Структура решена с помощью программного комплекса ShelXT [9] и уточнена с помощью комплекса ShelXL [10], включенных в интерфейс OLEX2 [11]. Кристаллографические параметры депонированы в Кембриджской базе рентгеноструктурных данных (CCDC 2113189).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Новожилова Мария Викторовна, ORCID:
<https://orcid.0000-0001-8633-4463>

Спиридонова Дарья Валерьевна, ORCID:
<https://orcid.0000-0003-2823-0986>

Карушев Михаил Павлович, ORCID: <https://orcid.0000-0001-6000-2962>

Тимонов Александр Михайлович, ORCID:
<https://orcid.0000-0002-8160-672X>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсного центра «Рентгенодифракционные методы исследования» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (стипендия Президента РФ № СП-3405.2021.1, М.В. Новожилова)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zoubi W.A., Ko Y.G. // *Appl. Organometal. Chem.* 2016. P. 1. doi 10.1002/aoc.3574
2. Rezazadeh B., Pourali A.R., Banaei A.R. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2021. Vol. 47. P. 424. doi 10.1134/S107032842106004X
3. Chiong M.R., Paraan F.N.C. // *RSC Adv.* 2019. Vol. 9. P. 23254. doi 10.1039/c9ra01990a
4. Servedio L.T., Lawton J.S., Zawodzinski T.A. // *J. Appl. Electrochem.* 2020. P. 1. doi 10.1007/s10800-020-01459-4
5. Chen H., Sun Z., Liu X., Han A., Du P. // *J. Phys. Chem. (C)*. 2015. Vol. 119. P. 8998. doi 10.1021/jp511584z
6. Møller M. S., Kongsted J., McKenzie C.J. // *Dalton Trans.* 2021. Vol. 50. P. 4819. doi 10.1039/d1dt00563d
7. Cesari M., Neri C., Perego G., Perotti E., Zazzetta A. // *Chem. Commun.* 1970. P. 276. doi 10.1039/C29700000276
8. Sayre R. // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. Vol. 77. P. 6689. doi 10.1021/ja01629a112
9. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
10. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
11. 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

Synthesis and Crystal Structure of Cobalt(III) Complex with Cyanomethylene Ligand and *N,N'*-Ethylenebis(3-methylsalicylidene iminate)

M. V. Novozhilova^a, D. V. Spiridonova^b, M. P. Karushev^a, and A. M. Timonov^{a,*}

^a Ioffe Institute, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 194021 Russia

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: amtimonov@yahoo.com

Received October 15, 2021; revised November 3, 2021; accepted November 4, 2021

The novel complex $[\text{Co}^{\text{III}}(3\text{-CH}_3\text{Salen})(\text{CH}_2\text{CN})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ was synthesized and its crystal structure was determined by the single crystal X-ray diffraction data. It was found that the cyanomethylene ligand is bound to the metal center due to the formation of a Co–C bond. In the crystalline state, a metal-organic polymeric structure is formed, in which the metal atoms are linked together by cyanomethylene bridges.

Keywords: N_2O_2 type Schiff bases, cobalt(III) complexes, electron donor substituents, Co complexes, containing metal-carbon bond, metal-organic polymers

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ДИАРИЛКАРБОКСИЛАТОВ И ДИАРЕНСУЛЬФОНАТА ТРИС(2-МЕТОКСИ-5-ХЛОРФЕНИЛ)СУРЬМЫ

© 2022 г. В. В. Шарутин, О. К. Шарутина, А. Н. Ефремов*

Южно-Уральский государственный университет, пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия

*e-mail: efremov_an94@mail.ru

Поступило в Редакцию 29 ноября 2021 г.

После доработки 29 ноября 2021 г.

Принято к печати 23 декабря 2021 г.

Взаимодействием трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы с 3,5-динитробензойной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной и 2,4-диметилбензолсульфоновой кислотами в присутствии пероксида водорода получены соответствующие дикарбоксилаты и дисульфонат трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы. Методом рентгеноструктурного анализа изучено строение полученных соединений.

Ключевые слова: трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма, дикарбоксилат, дисульфонат, окислительный синтез, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0044460X22020172

Наиболее изучены арилпроизводные пятивалентной сурьмы с фенильными лигандами и в меньшей степени – с толильными [1, 2]. Вакантные *d*-орбитали атома сурьмы образуют дополнительные координационные связи с заместителями, содержащими пространственно-доступные атомы с неподеленными парами электронов, что приводит к возрастанию координационного числа (КЧ) сурьмы и влияет на реакционную способность соединений. В достаточной мере изучены особенности строения соединений сурьмы с арильными заместителями, включающими атомы азота [3–12], кислорода [13–17], кислорода и брома [18–20], однако практически неизвестны производные сурьмы с иными гетероатомами в арильных лигандах [21].

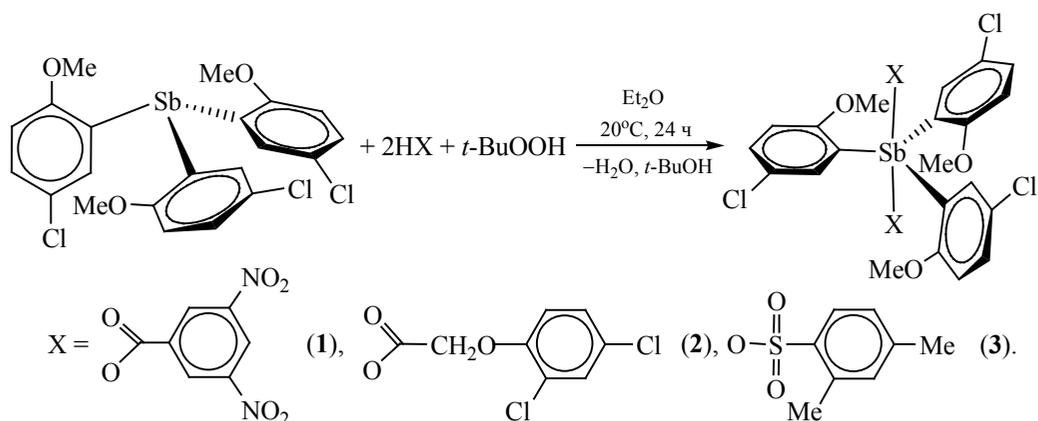
В продолжение исследования особенностей синтеза и строения соединений пятивалентной сурьмы нами получены производные трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы: (2-МеО-5-ClC₆H₃)₃Sb[OC(O)C₆H₃(NO₂)_{2-3,5}]₂ **1**, (2-МеО-5-ClC₆H₃)₃Sb[OC(O)CH₂OC₆H₃Cl_{2-2,4}]₂ **2**, (2-МеО-5-ClC₆H₃)₃Sb[OSO₂C₆H₃(CH₃)_{2-2,4}]₂ **3** и изучены их молекулярная и кристаллическая структура.

Реакции трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы с 3,5-динитробензойной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной и 2,4-диметилбензолсульфоновой кислотами в присутствии *трет*-бутилгидропероксида (мольное соотношение 1:2:1) протекают в диэтиловом эфире с образованием дикарбоксилатов и дисульфоната *трис*(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы соответственно (схема 1).

Реакции протекают в диэтиловом эфире при комнатной температуре с выходами до 74%. После удаления растворителя с целью получения кристаллов соединений **1** и **3**, пригодных для РСА, твердый остаток кристаллизовали из бензола с добавлением *n*-октана (10:1, об.); соединение **2** кристаллизовали из смеси CCl₄–*n*-октан (10:1, об.).

В ИК спектрах соединений **1–3** наблюдается полоса поглощения валентных колебаний Sb–C при 445, 443 и 443 см⁻¹ соответственно. Карбонильная группа в соединениях **1** и **2** проявляется полосами поглощения валентных колебаний высокой интенсивности при 1672, 1680 см⁻¹ соответственно. Валентные колебания нитрогруппы в ИК спектре

Схема 1.



соединения **1** обнаруживаются при 1544 (асимметричные) и 1346 cm^{-1} (симметричные). В ИК спектре соединения **3** колебаниям $\nu(\text{OSO}_2)$ принадлежат полосы при 1384 и 1174 cm^{-1} . К ароматическим фрагментам относятся полосы при 1577, 1477, 1436 cm^{-1} (**1**), 1577, 1477, 1436 cm^{-1} (**2**), 1581, 1477, 1462 cm^{-1} (**3**). Валентным колебаниям связей $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ соответствует полоса слабой интенсивности при 3095 (**1**), 3097 (**2**) и 3103 (**3**) cm^{-1} , внепло-

скостным деформационным колебаниям этих же связей – полосы высокой интенсивности при 810, 721, 688 cm^{-1} (**1**), 837, 786, 715 cm^{-1} (**2**), 837, 819, 677 cm^{-1} (**3**). В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения валентных колебаний метильных групп, асимметричные колебания которых находятся при 2939 (**1**), 2937 (**2**) и 2937 (**3**) cm^{-1} , а симметричные – при 2843 (**1**), 2843 (**2**) и 2843 (**3**) cm^{-1} [22, 23].

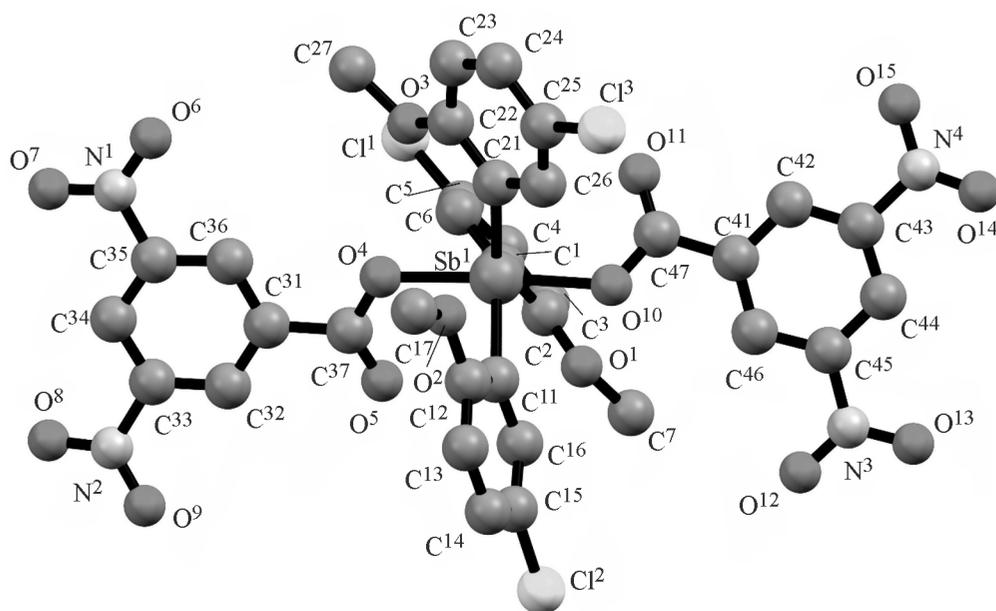


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **1** в кристалле. Атомы водорода и сольватные молекулы бензола не приведены.

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структур 1–3

Параметр	1	2	3
<i>M</i>	1046.79	1294.11	994.98
Сингония	Триклинная	Триклинная	Триклинная
<i>T</i> , К	293.15	293.15	293.15
Пространственная группа	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> , Å	11.785(3)	11.410(9)	11.077(4)
<i>b</i> , Å	14.392(5)	14.286(7)	15.625(9)
<i>c</i> , Å	15.217(5)	18.049(9)	15.706(6)
α , град	63.066(14)	82.579(16)	115.729(18)
β , град	80.616(16)	72.36(3)	96.245(14)
γ , град	78.362(16)	68.04(3)	104.883(19)
<i>V</i> , Å ³	2246.1(12)	2600(3)	2289.6(18)
<i>Z</i>	2	2	2
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.548	1.653	1.443
μ , мм ⁻¹	0.865	1.350	0.920
<i>F</i> (000)	1052.0	1280.0	1012.0
Размер кристалла, мм	0.64 × 0.44 × 0.41	0.57 × 0.2 × 0.16	0.55 × 0.33 × 0.19
2 θ , град	5.784–57	6.02–56.998	5.758–57
Интервалы индексов отражений	–15 ≤ <i>h</i> ≤ 15, –19 ≤ <i>k</i> ≤ 19, –20 ≤ <i>l</i> ≤ 20	–15 ≤ <i>h</i> ≤ 15, –19 ≤ <i>k</i> ≤ 19, –24 ≤ <i>l</i> ≤ 24	–14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, –20 ≤ <i>k</i> ≤ 20, –21 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Всего отражений	144118	160555	60046
Независимых отражений	11385 (<i>R</i> _{int} 0.0332)	13164 (<i>R</i> _{int} 0.0349)	11554 (<i>R</i> _{int} 0.1538)
Отражений с <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	10239	11721	7368
Число уточняемых параметров	581	594	525
GOOF	1.088	1.064	0.994
<i>R</i> -Факторы	<i>R</i> ₁ 0.0303,	<i>R</i> ₁ 0.0465,	<i>R</i> ₁ 0.0605,
по <i>F</i> ² > 2 σ (<i>F</i> ²)	<i>wR</i> ₂ 0.0776	<i>wR</i> ₂ 0.1336	<i>wR</i> ₂ 0.1387
<i>R</i> -Факторы по всем отражениям	<i>R</i> ₁ 0.0369, <i>wR</i> ₂ 0.0849	<i>R</i> ₁ 0.0529, <i>wR</i> ₂ 0.1404	<i>R</i> ₁ 0.1129, <i>wR</i> ₂ 0.1630
Остаточная электронная плотность (max/min), e/Å ³	0.54/–0.71	1.39/–1.10	1.72/–1.72

По данным PCA, в соединениях 1–3 атомы Sb находятся в экваториальной плоскости и имеют искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с атомами кислорода карбоксилатных и сульфонатных лигандов в аксиальных положениях (табл. 1, рис. 1–3). Соединения 1 и 3 представляют собой сольваты с бензолом, соединение 2 – с двумя молекулами CCl₄. В структуре соединения 2 атомы хлора одной молекулы растворителя разупорядочены по двум положениям (доли вкладов положений в разупорядоченный фрагмент: 0.68 и 0.32). Сольватная молекула бензола в структуре 3

разупорядочена по двум положениям с заселенностью атомов 0.51 и 0.49.

Суммы углов CSbC в экваториальной плоскости молекул 1–3 равны 359.96(8), 359.97(14) и 359.50(16)° соответственно (табл. 2). Отклонения атома сурьмы от экваториальной плоскости: 0.023 (1), 0.021 (2) и 0.085 Å (3). Плоские ароматические кольца во всех структурах развернуты вокруг связей Sb–C таким образом, чтобы свести к минимуму внутри- и межмолекулярные контакты. Аксиальные углы OSbO в молекулах 1–3: 175.13(6), 172.21(8) и 175.97(10)° соответственно. Длины

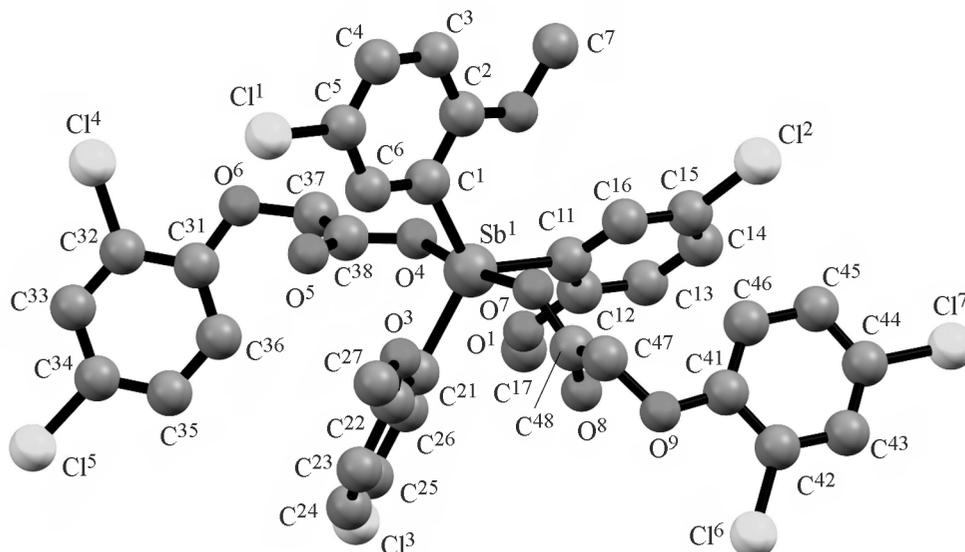


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **2** в кристалле. Атомы водорода и сольватные молекулы CCl_4 не приведены.

связей Sb–C в соединениях **1** и **3** имеют близкие значения: 2.110(2)–2.113(2) и 2.106(4)–2.114(4) Å соответственно; в структуре **2** связи Sb–C длиннее (2.117(3)–2.130(3) Å). Расстояния Sb–O [2.1114(16), 2.1012(16) (**1**), 2.126(2), 2.104(2) (**2**), 2.138(3), 2.095(3) Å (**3**)] соизмеримы с ковалентными длинами связей Sb–O (2.05 Å [24]).

Карбоксилатные лиганды в молекулах структурно охарактеризованных дикарбоксилатов триарилсурьмы, как правило, расположены таким образом, что внутримолекулярные контакты $\text{Sb} \cdots \text{O}=\text{C}$ формируются внутри одного экваториального угла, значение которого может возрастать до $161.47(6)^\circ$ [1]. Однако в соединениях **1** и **2** карбонильные атомы кислорода находятся напротив разных экваториальных углов, которые изменяются в интервалах $115.69(8)$ – $124.48(8)$ (**1**), $119.47(15)$ – $120.75(14)^\circ$ (**2**), как и в молекулах дикарбоксилатов трис(2-метокси-5-бромфенил)сурьмы [1]. В соединениях **1** и **2** бидентатные карбоксилатные лиганды координируются к атому металла несимметрично, внутримолекулярные расстояния $\text{Sb} \cdots \text{O}=\text{C}$ [3.076(2), 3.266(3) (**1**), 2.123(3), 3.171(3) Å (**2**)] меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов Sb и O (3.58 Å [24]). Расстояния $\text{Sb} \cdots \text{O}$ в молекулах **1**, **2** сопоставимы с аналогичными расстояниями в других структурно охарактеризованных дикарбоксилатах триарилсурьмы, в кислотных остатках ко-

торых присутствуют электроотрицательные группы [1]. В соединении **3** наблюдается аналогичная координация сульфонатных лигандов, однако внутримолекулярные контакты $\text{Sb} \cdots \text{O}=\text{S}$ гораздо слабее [3.338(4), 3.266(4) Å].

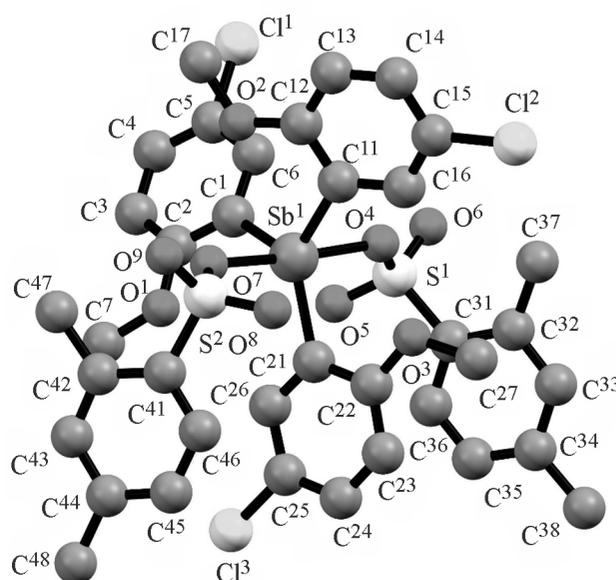


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **3** в кристалле. Атомы водорода и сольватная молекула бензола не приведены.

Таблица 2. Некоторые межатомные расстояния и валентные углы в молекулах соединений 1–3

Связь	$d, \text{Å}$	Угол	$\omega, \text{град}$
1			
Sb ¹ –O ⁴	2.1114(16)	O ⁴ Sb ¹ C ¹¹	90.83(8)
Sb ¹ –O ¹⁰	2.1012(16)	O ¹⁰ Sb ¹ O ⁴	175.13(6)
Sb ¹ –C ²¹	2.111(2)	O ¹⁰ Sb ¹ C ²¹	90.36(8)
Sb ¹ –C ¹	2.110(2)	O ¹⁰ Sb ¹ C ¹	93.21(8)
Sb ¹ –C ¹¹	2.113(2)	O ¹⁰ Sb ¹ C ¹¹	84.49(7)
Sb ¹ …O ¹	3.154(2)	C ²¹ Sb ¹ O ⁴	90.45(8)
Sb ¹ …O ²	3.026(3)	C ²¹ Sb ¹ C ¹¹	115.69(8)
Sb ¹ …O ³	3.230(2)	C ¹ Sb ¹ O ⁴	90.55(7)
Sb ¹ …O ⁵	3.076(2)	C ¹ Sb ¹ C ²¹	119.79(8)
Sb ¹ …O ¹¹	3.266(3)	C ¹ Sb ¹ C ¹¹	124.48(8)
2			
Sb ¹ –O ⁷	2.126(2)	O ⁷ Sb ¹ C ¹¹	88.02(11)
Sb ¹ –C ¹¹	2.130(3)	O ⁷ Sb ¹ C ²¹	95.27(11)
Sb ¹ –O ⁴	2.104(2)	O ⁴ Sb ¹ O ⁷	172.21(8)
Sb ¹ –C ¹	2.117(3)	O ⁴ Sb ¹ C ¹¹	87.57(11)
Sb ¹ –C ²¹	2.129(3)	O ⁴ Sb ¹ C ¹	91.68(11)
Sb ¹ …O ¹	3.055(6)	O ⁴ Sb ¹ C ²¹	92.50(11)
Sb ¹ …O ²	3.197(3)	C ¹ Sb ¹ O ⁷	85.06(11)
Sb ¹ …O ³	3.149(4)	C ¹ Sb ¹ C ¹¹	120.75(14)
Sb ¹ …O ⁵	3.123(3)	C ¹ Sb ¹ C ²¹	119.47(15)
Sb ¹ …O ⁸	3.171(3)	C ²¹ Sb ¹ C ¹¹	119.75(12)
3			
Sb ¹ –O ⁴	2.138(3)	O ⁷ Sb ¹ O ⁴	175.97(10)
Sb ¹ –O ⁷	2.095(3)	O ⁷ Sb ¹ C ¹¹	93.63(15)
Sb ¹ –C ¹¹	2.106(4)	O ⁷ Sb ¹ C ¹	89.22(15)
Sb ¹ –C ¹	2.106(4)	O ⁷ Sb ¹ C ²¹	93.81(15)
Sb ¹ –C ²¹	2.114(4)	C ¹¹ Sb ¹ O ⁴	83.01(14)
Sb ¹ …O ¹	3.204(4)	C ¹¹ Sb ¹ C ¹	111.47(16)
Sb ¹ …O ²	3.080(5)	C ¹¹ Sb ¹ C ²¹	126.43(16)
Sb ¹ …O ³	3.122(4)	C ¹ Sb ¹ O ⁴	89.94(14)
Sb ¹ …O ⁵	3.338(4)	C ¹ Sb ¹ C ²¹	121.60(16)
Sb ¹ …O ⁸	3.266(4)	C ²¹ Sb ¹ O ⁴	89.99(15)

В молекулах 1–3 наблюдаются короткие расстояния между атомами кислорода метоксигрупп и атомами сурьмы [3.154(2), 3.026(3), 3.230(2) (**1**), 3.055(6), 3.197(3), 3.149(4) (**2**), 3.204(4), 3.080(5), 3.122(4) Å (**3**)]; аналогичные расстояния в молекуле трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы: 3.053(1), 3.054(1) и 3.011(1) Å [21]. Невалентные взаимодействия Sb¹…Оме в кристаллах 1–3 повышают координационное число металла до 10 (5+5).

Формирование пространственной сетки в кристалле соединения 1 обусловлено слабыми

водородными связями С=О…Н (2.41, 2.70 Å) и ОНО…Н (2.52, 2.43 Å). Нитрогруппа также образует водородную связь с сольватной молекулой бензола (2.7 Å). В кристалле соединения 2 кроме межмолекулярных контактов С=О…Н (2.57, 2.56 Å) наблюдаются укороченные расстояния между атомами хлора карбоксилатного и арильного лигандов соседних молекул (Cl…Cl 3.39 Å). Сольватные молекулы тетрахлорметана включены в упаковку молекул соединения 2 и образуют межмолекулярные связи Cl…Н (2.93 Å), Cl…О=С

(3.01 Å) и $\text{Cl}_3\text{C}-\text{Cl}\cdots\text{Cl}-\text{CCl}_3$ (3.13 Å). Пространственная сетка кристалла соединения **3** формируется посредством образования слабых водородных связей $\text{S}=\text{O}\cdots\text{H}_{\text{Ar}}$ (2.69, 2.44, 2.70 и 2.62 Å) и $\text{Cl}\cdots\text{H}$ (2.90 Å). Во всех кристаллических структурах наблюдаются $\text{C}=\pi$ -взаимодействия.

Таким образом, взаимодействие трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы с 3,5-динитробензойной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной и 2,4-диметилбензолсульфоновой кислотами в присутствии пероксида водорода в эфире приводит к образованию дипроизводных трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы. Соединения имеют искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с атомами кислорода карбоксилатных и сульфонатных лигандов в аксиальных положениях. Внутримолекулярные взаимодействия $\text{Sb}\cdots\text{O}=\text{C}$ и $\text{Sb}\cdots\text{O}(\text{S})$ в молекулах полученных соединений повышают координационное число металла до 10 (5+5).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1S в области 4000–400 cm^{-1} (таблетка KBr). Элементный анализ на C, H проведен на анализаторе Carlo-Erba 1106.

РСА кристаллов соединений **1–3** проводили на дифрактометре D8 QUEST Bruker (MoK_α -излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор) при 296(2) К. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [25]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены по программам SHELXL/PC [26], OLEX2 [27]. Структуры определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для не водородных атомов. Кристаллографические данные и результаты уточнения структуры приведены в табл. 1, основные длины связей и валентные углы – в табл. 2. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных [CCDC 2051941 (**1**), 2055804 (**2**), 2060273 (**3**)].

Исходное соединение – трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьму – синтезировали по методике, приведенной в работе [28].

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 92 № 2 2022

Бис(3,5-динитробензоат) трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы (1). К раствору 0.1 г (0.16 ммоль) трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы в диэтиловом эфире добавляли 0.068 г (0.32 ммоль) 3,5-динитробензойной кислоты, затем 0.005 г (0.16 ммоль) 30%-ного водного раствора пероксида водорода. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре 24 ч. После испарения растворителя твердый остаток перекристаллизовывали из смеси бензол–*n*-октан (10:1, об.). Выход 0.123 г (73.7%), бесцветные кристаллы, т. пл. 192°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3095, 2939, 2843, 2679, 2536, 1705, 1672, 1662, 1625, 1581, 1544, 1477, 1462, 1438, 1384, 1346, 1301, 1284, 1257, 1238, 1180, 1143, 1109, 1072, 1016, 923, 887, 821, 810, 783, 729, 721, 698, 688, 642, 555, 532, 445, 428. Найдено, %: C 47.15; H 2.76. $\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{15}\text{Sb}$. Вычислено, %: C 47.04; H 2.89.

Соединения **2** и **3** получены аналогично.

Бис(2,4-дихлорфеноксиацетат)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы (2). Выход 74.5%, бесцветные кристаллы, т. пл. 132°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3097, 3074, 2937, 2843, 1691, 1680, 1577, 1477, 1436, 1373, 1330, 1309, 1282, 1253, 1226, 1180, 1145, 1105, 1082, 1051, 1018, 914, 900, 889, 873, 837, 813, 794, 786, 761, 715, 680, 644, 617, 578, 557, 507, 457, 443, 418. Найдено, %: C 35.98; H 2.16. $\text{C}_{39}\text{H}_{28}\text{Cl}_5\text{O}_9\text{Sb}$. Вычислено, %: C 36.19; H 2.19.

Бис(2,4-диметилбензолсульфонат)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы (3). Выход 68.6%, бесцветные кристаллы, т. пл. 154°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3103, 2937, 2843, 1604, 1581, 1477, 1438, 1384, 1313, 1301, 1282, 1257, 1174, 1155, 1141, 1109, 1066, 1047, 1016, 943, 931, 906, 837, 819, 709, 677, 665, 642, 592, 574, 563, 538, 524, 443, 418. Найдено, %: C 52.01; H 4.17. $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{O}_9\text{S}_2\text{Sb}$. Вычислено, %: C 51.90; H 4.26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарутин Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>

Ефремов Андрей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2329-4684>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90099).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cambridge Crystallographic Data Center, 2020. <http://www.ccdc.cam.ac.uk>
- Шарутин В.В., Поддельский А.И., Шарутина О.К. // Коорд. хим. 2020. Т. 46. № 10. С. 579; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Poddel'sky A.I. // Russ. J. Coord. Chem. 2020. Vol. 46. N 10. P. 663. doi 10.1134/S1070328420100012
- Onishi K., Douke M., Nakamura T., Ochiai Y., Kakusawa N., Yasuike S., Kurita J., Yamamoto S., Kawahata M., Yamaguchi K., Yagura, T. // J. Inorg. Biochem. 2012. Vol. 117. P. 77. doi 10.1016/j.jinorgbio.2012.09.009
- Copolovici D., Isaia F., Breunig H.J., Rat C.I., Silvestru C. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. P. 26569. doi 10.1039/C4RA03482A
- Chirca I., Soran A., Silvestru A., Silvestru C. // Rev. Roum. Chim. 2015. Vol. 60. P. 643
- Copolovici D., Bojan V.R., Rat C.I., Silvestru A., Breunig H.J., Silvestru C. // Dalton Trans. 2010. Vol. 39. P. 6410. doi 10.1039/C003318A
- Okajima S., Yasuike S., Kakusawa N., Osada A., Yamaguchi K., Seki H., Kurita J. // J. Organomet. Chem. 2002. Vol. 656. P. 234. doi 10.1016/S0022-328X(02)01622-4
- Yatamichi H., Matsukawa S., Kojima S., Ando K., Yamamoto Y. // Heteroatom Chem. 2011. Vol. 22. P. 553. doi 10.1002/hc.20721
- Reznicek T., Dostal L., Ruzicka A., Vinklerek J., Rezacova M., Jambor R. // Appl. Organomet. Chem. 2012. Vol. 26. N 5. P. 237. doi 10.1002/aoc.2845
- Obata T., Matsumura M., Kawahata M., Hoshino S., Yamada M., Murata Y., Kakusawa N., Yamaguchi K., Tanaka M., Yasuike S. // J. Organomet. Chem. 2016. Vol. 807. P. 17. doi 10.1016/j.jorganchem.2016.02.008
- Matano Y., Nomura H., Suzuki H. // Inorg. Chem. 2000. Vol. 39. N 7. P. 1340. doi 10.1021/ic991120e
- Matano Y., Nomura H., Suzuki H. // Inorg. Chem. 2002. Vol. 41. N 7. P. 1940. doi 10.1021/ic0110575
- Matano Y., Nomura H., Hisanaga T., Nakano H., Shiro M., Imahori H. // Organometallics. 2004. Vol. 23. N 23. P. 5471. doi 10.1021/om0494115
- Hirai M., Gabbai F.P. // Angew. Chem. Int. Ed. 2015. Vol. 54. N 4. P. 1205. doi 10.1002/anie.201410085
- Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчуринов В.С., Карцева М.К., Андреев П.В. // ЖНХ. 2018. Т. 63. № 7. С. 823; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S., Kartseva M.K., Andreev P.V. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. Vol. 63. N 7. P. 867. doi 10.1134/S0036023618070185
- Егорова И.В., Жидков В.В., Гринишак И.П., Багрянская И.Ю., Первухина Н.В. // ЖНХ. 2018. Т. 63. № 6. С. 745; Egorova I.V., Zhidkov V.V., Grinishak I.P., Bagryanskaya I.Y., Pervukhina N.V. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. Vol. 63. N 6. P. 781. doi 10.1134/S0036023618060086
- Егорова И.В., Жидков В.В., Гринишак И.П., Багрянская И.Ю., Первухина Н.В., Ельцов И.В., Куратьева Н.В. // ЖНХ. 2019. Т. 64. № 1. С. 15; Egorova I.V., Zhidkov V.V., Grinishak I.P., Bagryanskaya I.Y., Pervukhina N.V., El'tsov I.V., Kurat'eva N.V. // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. Vol. 64. N 1. P. 28. doi 10.1134/S0036023619010078
- Шарутин В.В., Шарутина О.К. // ЖНХ. 2015. Т. 60. № 12. С. 1631; Sharutin V.V., Sharutina O.K. // Russ. J. Inorg. Chem. 2015. Vol. 60. N 12. P. 1491. doi 10.1134/S0036023615120219
- Шарутин В.В., Сенчуринов В.С., Шарутина О.К., Чагарова О.В., Зелевец Л.Е. // Коорд. хим. 2011. Т. 37. № 10. С. 782; Sharutin V.V., Senchurin V.S., Sharutina O.K., Chagarova O.V., Zelevets L.E. // Russ. J. Coord. Chem. 2011. Vol. 37. N 10. P. 781. doi 10.1134/S1070328411090089
- Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчуринов В.С. // ЖНХ. 2014. Т. 59. № 4. С. 481; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S. // Russ. J. Inorg. Chem. 2014. Vol. 59. N 4. P. 326. doi 10.1134/S0036023614040202
- Шарутин В.В., Шарутина О.К. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 10. С. 1577; Sharutin V.V., Sharutina O.K. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 10. P. 1901. doi 10.1134/S1070363220100138
- Васильев А.В., Гриненко Е.В., Щукин А.О., Федуллина Т.Г. СПб.: СПбГЛТА, 2007, 54 с.
- Тарасевич Б.Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. М.: МГУ, 2012. 55 с.
- Mantina M., Chamberlin A.C., Valero R., Cramer C.J., Truhlar D.G. // J. Phys. Chem. (A). 2009. Vol. 113. N 19. P. 5806. doi 10.1021/jp8111556
- Bruker. SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System, Bruker AXS, Inc., Madison (WI), USA, 1998.
- Bruker. SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data, Bruker AXS, Inc., Madison (WI), USA, 1998.
- 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
- Шарутин В.В., Шарутина О.К. // ЖНХ. 2021. Т. 66. № 3. С. 358; Sharutin V.V., Sharutina O.K. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. Vol. 66. N 3. P. 361. doi 10.1134/S0036023621030153

Synthesis and Structure of Tris(2-methoxy-5-chlorophenyl)antimony Diarylcarboxylates and Diarenesulfonate

V. V. Sharutin, O. K. Sharutina, and A. N. Efremov*

South Ural State University, Chelyabinsk, 454080 Russia

**e-mail: efremov_an94@mail.ru*

Received November 29, 2021; revised November 29, 2021; accepted December 23, 2021

The reaction of tris(2-methoxy-5-chlorophenyl)antimony with 3,5-dinitrobenzoic, 2,4-dichlorophenoxyacetic, and 2,4-dimethylbenzenesulfonic acids in the presence of hydrogen peroxide gave the corresponding dicarboxylates and disulfonates. Molecular and crystal structure of the obtained compounds was studied by single crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: tris(2-methoxy-5-chlorophenyl)antimony, dicarboxylate, disulfonate, oxidative synthesis, X-ray diffraction analysis

ОБРАЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ ДИБОРИДА НИОБИЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ПЕНТАХЛОРИДА НИОБИЯ С БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ В ИОННЫХ РАСПЛАВАХ ГАЛОГЕНИДОВ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ

© 2022 г. А. А. Винокуров, Н. Н. Дремова, С. Е. Надхина, А. В. Иванов, С. П. Шилкин*

*Институт проблем химической физики Российской академии наук, пр. Академика Семенова 1,
Черноголовка, 142432 Россия
e-mail: ssp@icp.ac.ru

Поступило в Редакцию 15 октября 2021 г.
После доработки 10 ноября 2021 г.
Принято к печати 15 ноября 2021 г.

Получены близкие к сферическим наночастицы диборида ниобия со средним диаметром ~17 нм, кристаллизующиеся в гексагональной сингонии в пространственной группе $P6/mmm$, при взаимодействии $NbCl_5$ с $NaBH_4$ в ионных расплавах галогенидов щелочных металлов при 1073 К под давлением аргона 4 МПа при времени взаимодействия 15 ч в реакторе-автоклаве.

Ключевые слова: наночастицы диборида ниобия, пентахлорид ниобия, боргидрид натрия, ионный расплав галогенидов щелочных металлов, реактор-автоклав

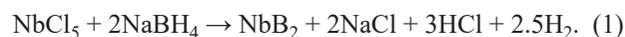
DOI: 10.31857/S0044460X22020184

Диборид ниобия имеет высокие значения температуры плавления, твердости, прочности, износоустойчивости, тепло- и электропроводности с химической и коррозионной инертностью, в силу чего находит применение в различных областях промышленности [1–3]. Создание боридных материалов в наноструктурном состоянии значительно расширяет сферу их применения и стимулирует разработку новых методик синтеза наноразмерных тугоплавких боридов [4, 5].

Для синтеза наночастиц NbB_2 обычно используют методики, разработанные для получения диборидов переходных металлов IV, VI групп: высокотемпературный твердофазный синтез из элементов или «бестоковый» метод синтеза при взаимодействии бора и ниобия в ионных расплавах, боротермическое восстановление различных оксидов и солей ниобия, карботермическое вос-

становление оксидов ниобия и бора или восстановление оксидов ниобия и бора магнием, термоллиз соответствующих боргидридов металлов или их комплексных производных, взаимодействие хлоридов переходных металлов с боргидридами щелочных металлов без стадии выделения боргидридных производных переходных металлов при повышенных температурах и давлениях, механохимический синтез, химическое осаждение из паровой фазы (CVD) [6–19].

В качестве альтернативного способа получения наночастиц NbB_2 в настоящей работе рассматривается реакция (1).



В интервале температур 673–1173 К реакция (1) характеризуется высокой термодинамической вероятностью протекания с образованием диборида

ниобия (табл. 1). Реакция (1) является экзотермической. Расчеты изменения энергии Гиббса говорят о том, что реакция (1) в данном температурном интервале энергетически выгодна, а повышение температуры способствует ее протеканию. Термодинамические данные NbB_2 взяты из работы [20], данные остальных веществ – из справочника NIST Chemistry Webbook [21].

Нами получены наночастицы диборида ниобия взаимодействием пентахлорида ниобия с боргидридом натрия по реакции (1) в ионных расплавах галогенидов щелочных металлов под давлением аргона 4 МПа при температуре 1073 К и времени взаимодействия 15 ч по реакции (1). Температура проведения реакции (1) (1073 К) должна быть несколько выше температур плавления KCl (1049 К) и KBr (1007 К). Давление аргона в реакторе над расплавом реагентов (4 МПа) должно гарантировать отсутствие контакта расплава со следами кислорода и азота воздуха, поэтому эти параметры были выбраны по аналогии с синтезом NbB_2 в ионных расплавах по реакции (2) [16, 17].



Полученные наночастицы диборида ниобия по результатам химического и энерго-дисперсионного анализов имеют состав $\text{NbB}_{1.99-2.02}\text{O}_{0.01-0.02}$, следов водорода и галогенид-ионов в нем не обнаружено. Результаты РФА свидетельствуют о том, что полученные образцы не содержат заметного количества примесных фаз (рис. 1). Диборид ниобия кристаллизуется в гексагональной сингонии (пространственная группа $P6/mmm$) с периодами решетки: a 0.3107–0.3115 нм и c 0.3277–0.3290 нм, что согласуется с литературными данными [22].

В табл. 2 сопоставлены средние диаметры частиц NbB_2 , оцененные из данных электронно-микроскопических и рентгенографических исследований, а также по результатам измерения удельной поверхности. Как следует из этих данных, независимо от химического состава ионного расплава средний диаметр частиц порошка NbB_2 близок к ~17 нм, причем частицы диборида ниобия заметно агломерированы.

Для уточнения качественного состава поверхности наночастиц NbB_2 регистрировали их рентгеновские фотоэлектронные спектры (РФЭС), со-

Таблица 1. Результаты расчета термодинамических параметров реакции (1) в температурном интервале 673–1173 К

T, K	$\Delta H, \text{кДж/моль}$	$\Delta S, \text{Дж/(моль} \cdot \text{K)}$	$\Delta G, \text{кДж/моль}$
673	-119.8	547.7	-488.4
723	-123.4	542.4	-515.6
773	-126.8	538.0	-542.6
823	-185.7	465.5	-568.9
873	-186.4	465.0	-592.3
923	-187.0	464.4	-615.7
973	-187.7	463.9	-639.1
1023	-188.2	463.5	-662.4
1073	-188.7	463.2	-685.7
1123	-189.0	463.0	-708.9
1173	-189.2	462.8	-732.1

гласно которым основным компонентом порошков является NbB_2 : энергия связи электронов на уровне $\text{Nb } 3d5/2$ равна 203.6 эВ и на $\text{B } 1s$ уровне – 188.1 эВ, что согласуется с литературными данными [9, 16, 17]. Наряду с линиями, характерными для диборида ниобия, присутствуют слабые линии, соответствующие оксиду бора B_2O_3 и оксиду ниобия Nb_2O_5 .

Таким образом, применение ионных расплавов в реакции NbCl_5 с NaNH_4 позволяет получать близкие к сферическим наночастицы NbB_2 меньшего размера в более мягких условиях, чем в известных методиках.

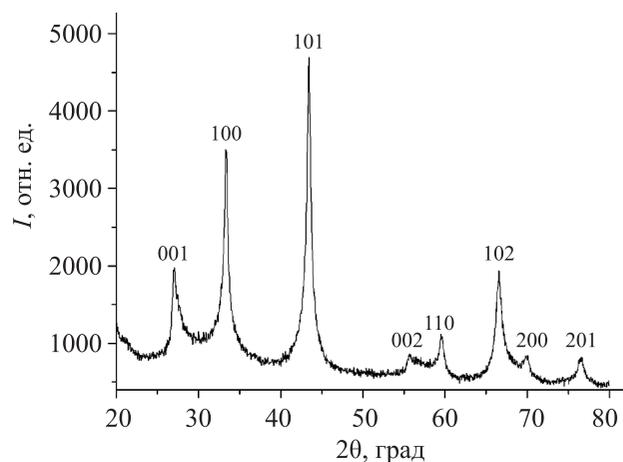


Рис. 1. Дифрактограмма наночастиц NbB_2 размером ~17 нм, полученных в ионном расплаве KBr .

Таблица 2. Средний диаметр частиц NbV₂, полученных при взаимодействии NbCl₅ с NaBH₄ в ионных расплавах галогенидов щелочных металлов при 1073 К под давлением аргона 4 МПа при времени взаимодействия 15 ч

Ионный расплав	Средний диаметр частиц, оцененный из данных электронной микроскопии, нм	Область когерентного рассеивания D_{hkl} , нм	Средний диаметр частиц, оцененный из данных $S_{уд}$, нм
KBr	~17	~10	~19.2 ($S_{уд}$ 45.2 м ² /г)
KCl	~16	~9	~18.8 ($S_{уд}$ 46.1 м ² /г)
NaCl-KCl	~18	~10	~19.4 ($S_{уд}$ 44.7 м ² /г)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Боргидрид натрия с чистотой >99.5% получали перекристаллизацией технического препарата из 1N раствора NaOH и сушили при 1.33×10^{-1} Па и 373 К. В работе использовали NbCl₅ квалификации ХЧ, аргон высокой чистоты (99.998%, ТУ 2114-005-0024760-99). Источником водорода с чистотой не менее 99.999% служил автономный лабораторный генератор водорода, содержащий в качестве рабочего материала гидридные фазы на основе интерметаллидов LaNi₅ и TiFe, принцип действия которого подробно описан в работе [23].

Взаимодействие NbCl₅ с NaBH₄ в соответствующем ионном расплаве осуществляли следующим образом: сначала реакцию смесь активировали при комнатной температуре в шаровой планетарной мельнице Pulverisette 6 (шары из ниобия, шаровая загрузка 1:10, скорость вращения – 400 об/мин, время обработки – 2 мин) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Затем активированную смесь порошкообразных NbCl₅ (3.3 г) и NaBH₄ (1.1 г) вместе с KCl, KBr или этвектической смесью 50 мол% NaCl–50 мол% KCl (по 15 г) в кварцевой ампуле помещали в реактор-автоклав из нержавеющей стали в атмосфере аргона высокой чистоты. Реактор вакуумировали до остаточного давления 1.3×10^{-1} Па, заполняли аргоном под давлением 4 МПа и нагревали 15 ч при 1073 К. Реактор охлаждали до комнатной температуры и выгружали реакцию смесь. Спек измельчали и последовательно обрабатывали дистиллированной водой, этиловым спиртом, ацетоном и вакуумировали до остаточного давления 1.3×10^{-1} Па. После этого полученный порошок снова помещали в реактор и обрабатывали водородом в проточном режиме под давлением 5 МПа

при 373 К, вакуумировали при комнатной температуре до остаточного давления 1.3×10^{-1} Па, заполняли аргоном и выгружали из реактора в атмосфере аргона.

Рентгенофазовый анализ (РФА) полученных наночастиц NbV₂ проводили на дифрактометре АДП-2 (монохроматическое CuK_α-излучение). Погрешность определения периодов кристаллической решетки NbV₂ не превышала 0.0003 нм. Из порошковых дифрактограмм проведена оценка области когерентного рассеивания D_{hkl} по формуле Шерера (3) (в направлении, перпендикулярном плоскости hkl).

$$D_{hkl} = k\lambda\beta_{hkl} \cdot \cos\theta_{hkl}$$

где k – коэффициент анизотропии, который в нашем случае был принят равным 0.9, λ – длина волны рентгеновского излучения (для $\lambda_{CuK\alpha}$ 1.54178 Å), θ – дифракционный угол, β – ширина дифракционного пика на половине его высоты (рад).

Электронно-микроскопические исследования и рентгеновский энергодисперсионный анализ осуществляли на комплексе приборов, состоящем из растрового сканирующего автоэмиссионного электронного микроскопа Zeiss Supra 25 и рентгеноспектральной установки INCA x-sight. Рентгеновские фотоэлектронные спектры (РФЭС) регистрировали на электронном спектрометре для химического анализа RHOIBOS 150 MCD. Удельную поверхность образцов ($S_{уд}$) определяли на анализаторе Quadrasorb SI. Из данных измерения удельной поверхности $S_{уд}$ проводили оценку размера частиц NbV₂ в предположении их сферической формы по формуле (4).

$$d_x = 6/\gamma \cdot S_{уд}$$

где d_x – размер частиц, γ – рентгеновская плотность NbB_2 .

Содержание бора, ниобия, хлорид- и борид-ионов и кислорода определяли по стандартным аналитическим методикам, а также рентгеновским энергодисперсионным анализом. Содержание водорода определяли на CHNS/O-элементном анализаторе Vario EL cube Elementar. Давление в системе измеряли образцовыми манометрами (МО) класса точности 0.4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Винокуров Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7235-2991>

Шилкин Сергей Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2349-9441>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (№ государственной регистрации АААА-А19-119061890019-5) с использованием оборудования Аналитического центра коллективного пользования Института проблем химической физики РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Серебрякова Т.И., Неронов В.А., Пешев П.Д. Высокотемпературные бориды. Челябинск: Металлургия, 1991. 368 с.
2. Carenco S., Portehault D., Boissiere C., Mezailles N., Sanchez C. // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. N 10. P. 7981. doi 10.1021/cr400020d
3. Андриевский Р.А. Основы наноструктурного материаловедения. Возможности и проблемы. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 252 с.
4. Albert B., Hillebrecht H. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. Vol. 48. N 46. P. 8640. doi 10.1002/anie.200903246
5. Andrievski R.A., Khatchoyan A.V. *Nanomaterials in Extreme Environments, Fundamentals and Applications.* Berlin: Springer Int. Publ., 2016. 107 p. doi 10.1007/978-3-319-25331-2
6. Matsudaira T., Itoh H., Naka S. // *J. Less-Common Met.* 1989. Vol. 155. N 2. P. 207. doi 10.1016/0022-5088(89)90229-4
7. Jha M., Ramanujachary K.V., Lofland S.T., Gupta G., Ganguli A.K. // *J. Dalton Trans.* 2011. Vol. 40. P. 7879. doi 10.1039/c1dt10468c
8. Maeda H., Yoshikawa T., Kusakabe K., Morooka S. // *J. Alloys Compd.* 1994. Vol. 215. P. 127. doi 10.1016/0925-8388(94)90829-X
9. Gai P., Yang Z., Shi L., Chen L., Zhao A., Gu Y., Qian Y. // *Mater. Lett.* 2005. Vol. 59. P. 3550. doi 10.1016/j.matlet.2005.07.051
10. Ma J., Du Y., Wu M., Li G., Feng Z., Guo M., Sun Y., Song W., Lin M., Guo X. // *J. Alloys Compd.* 2009. Vol. 468. P. 473. doi 10.1016/j.jallcom.2008.01.021
11. Palani R. Jothi, Kunio Yubuta, Boniface P.T. Fokwa. // *Adv. Mater.* 2018. Vol. 30. N 14. P. 1704181. doi 10.1002/adma.201704181
12. Portehault D., Devis S., Beaunier P., Gervais C., Giordano C., Sanchez C., Antonietti M. // *Angew. Chem.* 2011. Vol. 50. P. 3262. doi 10.1002/ange.201006810
13. Jafari M., Tajizadegan H., Golabgir M.H., Chami A., Torabio O. // *Int. J. Refr. Met. Hard Mater.* 2015. Vol. 50. P. 86. doi 10.1016/j.jirmhm.2014.10.017
14. Balci Ö., Ağaoğulları D., Övecoglu M.L., Duman I. // *Trans. Nonferrous Met. Soc. China.* 2016. Vol. 26. P.747. doi 10.1016/S1003-6326(16)64165-1
15. Gupta A., Singhal V., Pandey O.P. // *J. Alloys Compd.* 2018. Vol. 736. P. 306. doi 10.1016/j.jallcom.2017.10.257
16. Кравченко С.Е., Винокуров А.А., Дремова Н.Н., Надхина С.Е., Шилкин С.П. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 2. С. 326; Kravchenko S.E., Vinokurov A.A., Dremova N.N., Shilkin S.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 2. P. 302. doi 10.1134/S1070363221020195
17. Кравченко С.Е., Ковалев Д.Ю., Винокуров А.А., Дремова Н.Н., Иванов А.В., Шилкин С.П. // *Неорг. матер.* 2021. Т. 57. № 10. С. 1063; Kravchenko S.E., Kovalev D.Yu., Vinokurov A.A., Dremova N.N., Ivanov A.V., Shilkin S.P. // *Inorg. Mater.* 2021. Vol. 57. N 10. P. 1005. doi 10.1134/S002016852110006X
18. Кравченко С.Е., Торбов В.И., Шилкин С.П. // *ЖНХ.* 2011. Т. 56. № 4. С. 546; Kravchenko S.E., Torbov V.I., Shilkin S.P. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2011. Vol. 56. N 4. P. 506. doi 10.1134/S0036023611040164
19. Andrievski R.A., Kravchenko S.E., Shilkin S.P. // *Japan. J. Appl. Phys.* 1994. Vol. 10. P. 198.

20. Болгар А.С., Сербова М.И., Фесенко В.В., Серебрякова Т.И., Исаева Л.П. // Теплофизика высоких температур. 1980. Т. 18. № 6. С. 1180.
21. Burgess D.R., Jr. Thermochemical Data in NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899. <https://doi.org/10.18434/T4D303>
22. Диаграммы состояния двойных металлических систем: Справочник / Под ред. Н.П. Лякишева. Т. 1. М.: Машиностроение, 1996. 992 с.
23. Фокин В.Н., Фокина Э.Э., Шилкин С.П. // ЖОХ. 1996. Т. 66. Вып. 8. С. 1249.

Formation of Niobium Diboride Nanoparticles by the Reaction of Niobium Pentachloride with Sodium Borohydride in Alkali Metal Halogenides Ionic Melts

A. A. Vinokurov, N. N. Dremova, S. E. Nadkhina, A. V. Ivanov, and S. P. Shilkin*

Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

**e-mail: ssp@icp.ac.ru*

Received October 15, 2021; revised November 10, 2021; accepted November 15, 2021

Close to spherical niobium diboride nanoparticles with an average diameter of ~17 nm, crystallizing in a hexagonal system in the space group $P6/mmm$, were obtained by reacting $NbCl_5$ with $NaBH_4$ in ionic melts of alkali metal halides at 1073 K under an argon pressure of 4 MPa at within 15 h in autoclave.

Keywords: niobium diboride nanoparticles, niobium pentachloride, sodium borohydride, alkali metal halides ionic melts, autoclave

ГИДРОЛИЗ СМЕСИ NiSO_4 И FeSO_4 В МИКРОКАПЛЯХ ИХ ВОДНОГО РАСТВОРА, НАНЕСЕННЫХ НА ПОВЕРХНОСТЬ РАСТВОРА ЩЕЛОЧИ, И ПОЛУЧЕНИЕ ВАЗА-ПОДОБНЫХ МИКРОКАПСУЛ СО СТЕНКАМИ ИЗ ДВОЙНОГО ГИДРОКСИДА Ni(II) И Fe(III)

© 2022 г. В. П. Толстой*, А. А. Мелешко

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 190034 Россия
*e-mail: v.tolstoy@spbu.ru

Поступило в Редакцию 28 октября 2021 г.
После доработки 3 ноября 2021 г.
Принято к печати 6 ноября 2021 г.

При нанесении микрокапель водного раствора смеси солей NiSO_4 (c 0.4 моль/л) и FeSO_4 (c 0.1 моль/л) на поверхность смеси растворов NaOH (c 1 моль/л) и NaBH_4 (c 0.5 моль/л) на границе раздела микрокапля–раствор происходит быстрый гидролиз солей никеля(II) и железа(II) с образованием открытых ваза-подобных микрокапсул диаметром 1–10 мкм и стенками толщиной 20–40 нм из двойного гидроксида Ni(II) и Fe(III) . Перенесением образовавшихся микрокапсул с поверхности раствора на поверхность никелевой фольги по методике вертикального лифта получали электроды – активные электрокатализаторы в реакции выделения кислорода при электролизе воды в щелочной области, характеризующиеся перенапряжением 280 мВ и наклоном Тафеля 69.1 мВ/дек.

Ключевые слова: микрокапсулы, наноматериалы, электрокатализаторы, электролиз воды

DOI: 10.31857/S0044460X22020196

Гидролиз солей металлов лежит в основе многих способов получения наноразмерных гидроксидов металлов, в том числе методами осаждения [1, 2], золь-гель [3–5] и послойного синтеза [6], взаимодействия на границе раздела раствор соли металла–газообразный реагент [7, 8] и т. д. Особое значение имеют способы, позволяющие получать гидроксиды металлов с прогнозируемой морфологией. Предложен способ синтеза закрытых полых микрокапсул размером в несколько сотен нанометров со стенками из Zr(OH)_4 при гидролизе микрокапель спиртового раствора $\text{Zr(OC}_3\text{H}_7)_4$ на поверхности водного раствора NH_4OH с последующим полным погружением таких микрокапель в раствор [9]. Создание нано- и микроразмерных наноматериалов с подобной морфологией – важная задача препаративной химии, поскольку такие ма-

териалы проявляют новый набор функциональных свойств и служат основой для инкапсулирования различных веществ [10] при разработке, например, новых электродов для суперконденсаторов [11], различного типа электролизеров [12], сенсоров [13] и т. д.

Нами найдены условия синтеза так называемых открытых микрокапсул со стенками из двойного гидроксида никеля и железа с использованием реакций быстрого гидролиза солей металлов в микрокаплях их растворов, наносимых на поверхность щелочного раствора. Подобные микрокапсулы могут найти применение в составе электродов различных электрохимических устройств. Можно было ожидать, что они формируются при протекании быстрого гидролиза на границе раздела микрокапля–раствор в первый момент погружения

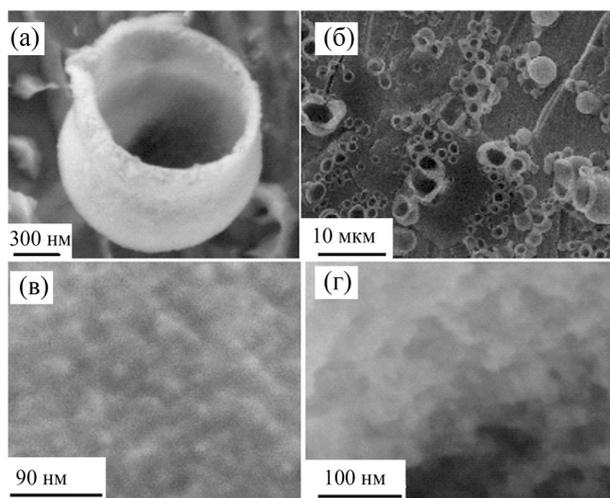


Рис. 1. Электронные микрофотографии, полученные методом сканирующей электронной микроскопии микрокапсул, нанесенных на поверхность никелевой фольги. (а, б) – общий вид микрокапсул, (в) – внешняя поверхность микрокапсулы, (г) – внутренняя поверхность микрокапсулы.

микрокапли раствора соли в раствор щелочи. Микрокапсулы остаются на границе раздела щелочь–воздух без погружения в раствор щелочи. Раствор смеси солей NiSO_4 и FeSO_4 при соотношении их концентраций 4:1 распыляли в виде аэрозоля на поверхность раствора NaOH с помощью ультразвуковой установки. Соотношение исходных солей 4:1 было выбрано в связи с тем, что подобное соотношение металлов ожидалось и в составе по-

лучаемого двойного гидроксида никеля и железа. Именно для двойного гидроксида никеля и железа такого состава ранее были получены минимальные значения перенапряжения в реакции выделения кислорода при электролизе воды в щелочной области [14, 15].

В результате гидролиза раствора смеси солей NiSO_4 и FeSO_4 в микрокаплях, распыляемых на поверхность раствора щелочи в течение 8 мин, на поверхности образуются открытые ваза-подобные микрокапсулы размером 1–10 мкм (рис. 1а, б). Внешняя поверхность микрокапсул состоит преимущественно из сферических наночастиц размером 10–20 нм (рис. 1в), а внутренняя, наряду с подобными наночастицами, содержит планарные частицы с латеральным размером до 50 нм (рис. 1г).

Исследование стенок микрокапсул методом просвечивающей электронной микроскопии (рис. 2а) подтвердило указанные размеры наночастиц. Кроме того, анализ микрофотографий, сделанных в режиме высокого разрешения, позволил установить, что наночастицы имеют кристаллическую структуру (рис. 2б). Получить прямую информацию о межплоскостных расстояниях не удалось из-за появления эффектов так называемого муара. Однако исследование методом дифракции электронов указывает на то, что такие нанокристаллы характеризуются межплоскостными расстояниями 0.235, 0.200, 0.170, 0.140, 0.120 и 0.100 нм (рис. 2в). Эти величины близки к межплоскостным расстояниям в $\beta\text{-Ni}(\text{OH})_2$ с тригональной кри-

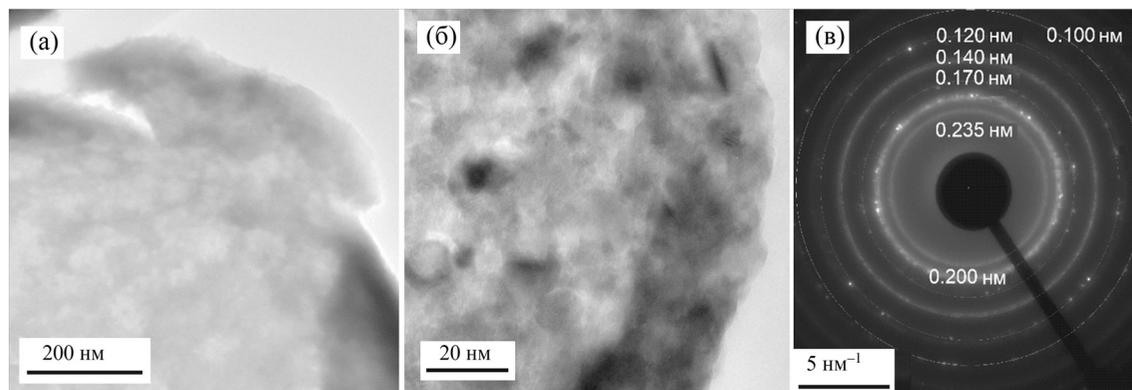


Рис. 2. Электронные микрофотографии стенки микрокапсулы, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии в режиме светлого поля (а) и высокого разрешения (б). Изображение дифракционной картины электронов, полученное методом электронографии (в).

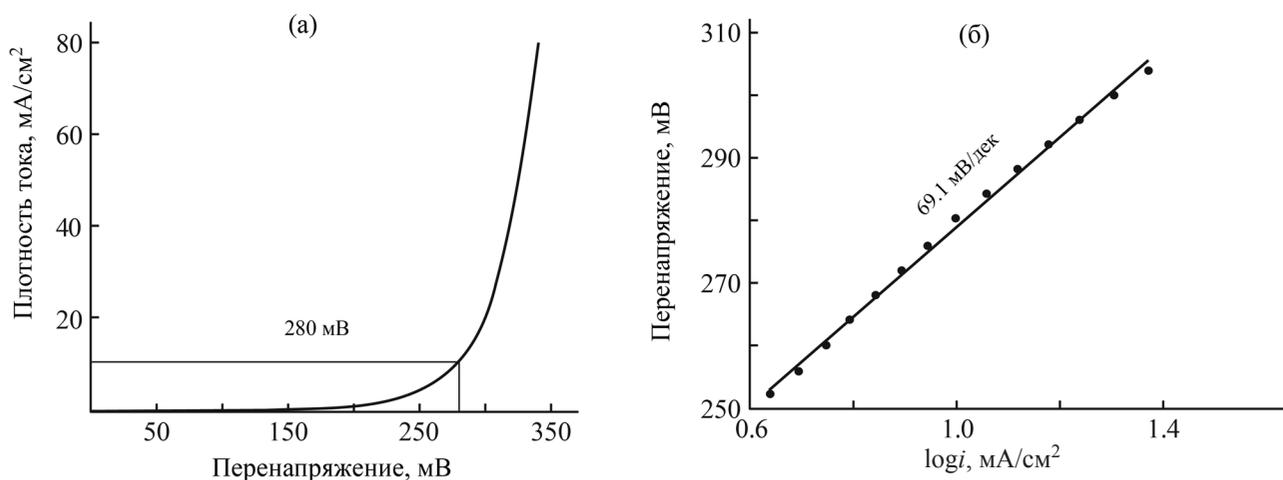


Рис. 3. Поляризационная кривая (а) и значение наклона Тафеля (б) для электрода на основе никелевой фольги с микрокапсулами двойного гидроксида никеля и железа на поверхности.

сталлической структурой и точечной группой $\bar{3}m$ [16].

Соотношение концентраций атомов никеля и железа (3.7) в составе стенок определено методом рентгеноспектрального микроанализа. Полученная величина близка к соотношению их концентраций в исходном растворе. Как следует из результатов исследования микрокапсул методом рентгено-фотоэлектронной спектроскопии, в составе слоя присутствуют атомы никеля, железа и кислорода, причем положение пика $Fe2p_{3/2}$ электронов по энергии соответствует 712.4 эВ. Это свидетельствует о степени окисления катионов железа 3^+ [17]. По-видимому, в процессе синтеза или при выдерживании полученных образцов на воздухе происходит окисление катионов $Fe(II)$. Важно, что доля атомов натрия, серы и бора, которые могли бы включаться в состав двойного гидроксида металлов, не превышает нескольких процентов, и это указывает на эффективность отмывания образца от побочных продуктов реакции. По данным исследования микрокапсул методом ИК Фурье-спектроскопии диффузного отражения, вещество стенок микрокапсул характеризуется широкой полосой поглощения валентных колебаний связей $M-O$ с максимумом при 630 см^{-1} , что, в соответствии с результатами работы [18], позволяет сделать вывод об образовании слоистого двойного гидроксида никеля и железа.

С учетом полученных результатов можно констатировать, что при попадании микрокапли раствора смеси солей $NiSO_4$ и $FeSO_4$ на поверхность 1 М. раствора щелочи происходит их быстрый гидролиз с образованием на границе раздела капли и раствора щелочи наночастиц двойного гидроксида никеля и железа. Эти наночастицы формируют достаточно прочные стенки микрокапсулы. На этой стадии возникает своеобразная полусферическая *микролодка*, у которой стенки состоят из наночастиц и погружены в раствор щелочи. В верхней части такая *микролодка* открыта, поскольку в первый момент времени отсутствует контакт катионов никеля и железа в верхней части микрокапли со щелочью, их взаимодействия в этой части капли не происходит, и таким образом формируются открытые микрокапсулы с ваза-подобной морфологией.

После сравнительно быстрого формирования пористой стенки микрокапсулы наступает стадия диффузии ионов, выравнивание их концентраций внутри и снаружи капсулы и сравнительно медленный рост нанокристаллов двойного гидроксида на поверхности стенки капсулы с внутренней стороны. По нашему мнению, на этой стадии на внутренней поверхности образуются нанокристаллы двойного гидроксида с планарной морфологией и своеобразный ободок в верхней части микрокапсулы (рис. 1а). На внешней стенке такой миро-

капсулы возможно образование микропузырьков водорода, который выделяется на поверхности наночастиц гидроксида никеля и железа в результате взаимодействия с водой анионов BH_4^- , и эти микропузырьки, возможно, удерживают микрокапсулы от погружения в раствор щелочи. Размер полученных микрокапсул соответствует размеру микрокапель в аэрозоле, генерируемом используемой установкой, что подтверждает последовательность химических процессов формирования микрокапсул.

После переноса микрокапсул на никелевую фольгу на ее поверхности формируется массив из микрокапсул, задающих уникальный 3D рельеф поверхности. Полученные таким способом никелевые электроды проявляют активные электрокаталитические свойства в реакции выделения кислорода при электролизе воды в щелочной области (рис. 3). Например, для одного из образцов значение перенапряжения составило 280 мВ, а значение наклона Тафеля – 69.1 мВ/дек. Данная величина перенапряжения оказалась всего на несколько десятков милливольт выше, чем аналогичные значения, полученные для электрокатализаторов аналогичного состава, нанесенных на поверхность более дорогостоящего пеноникеля с развитой внутренней поверхностью и специально заданной 3D морфологией подложки [19].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Никелевые электроды с покрытием из микрокапсул двойного гидроксида никеля(II) и железа(III). Реагентами для синтеза служили водные растворы $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Ч), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Ч), NaBH_4 (99.9%, ALDRICH) и NaOH (ХЧ). При приготовлении растворов навески реагентов растворяли в деионизованной воде и перемешивали не менее 30 мин. Для синтеза использовали смесь 0.4 М. раствора NiSO_4 и 0.1 М. раствора FeSO_4 , а также смесь 1 М. раствора NaOH и 0.5 М. раствора NaBH_4 . Для получения микрокапсул 2 мл смеси растворов солей никеля и железа заливали в емкость для распыления ультразвукового небулайзера A&DUN-231 с ультразвуковым генератором мощностью 10 Вт и частотой 2.5 МГц, а 3 мл щелочного раствора NaBH_4 – в плоскую емкость из фторопласта диаметром 3 см. Емкость

для распыления солей и фторопластовая емкость соединяли между собой Г-образной стеклянной трубкой с внутренним диаметром 15 мм и длиной 15 см, которая над фторопластовой емкостью имела коническое расширение диаметром до 6 см. Микрокапсулы получали при ультразвуковом распылении аэрозоля раствора смеси солей NiSO_4 и FeSO_4 над поверхностью смеси растворов NaOH и NaBH_4 . Продолжительность обработки аэрозолем от 2 до 20 мин. После завершения обработки аэрозолем образовавшиеся микрокапсулы с поверхности раствора смеси NaOH и NaBH_4 переносили на поверхность никелевой фольги по методике вертикального лифта, полученный образец электрода 3 раза промывали деионизованной водой и сушили на воздухе при 60°C.

Электронные микрографии получали с помощью сканирующего электронного микроскопа ZeissMerlin и просвечивающего электронного микроскопа ZeissLibra 200. Состав вещества стенок микрокапсул определяли методом рентгеноспектрального микроанализа с помощью микрозонда Oxford Instruments X-Max 80, входящего в комплект просвечивающего электронного микроскопа. ИК Фурье-спектры микрокапсул, нанесенных на поверхность никелевой фольги, регистрировали на спектрофотометре ФСМ-2201, снабженном приставкой диффузного отражения.

Электрокаталитические свойства полученных электродов, состоящих из пластины никеля с нанесенным на нее слоем микрокапсул, изучали с помощью метода циклической вольтамперометрии с линейной разверткой потенциала, а также анализа Тафеля на примере реакции выделения кислорода. Характеристики таких электродов измеряли с использованием потенциостата Elins P-20X8 и трехэлектродной ячейки. В качестве рабочего использовали электрод на основе фольги из никеля со слоем микрокапсул, а в качестве вспомогательного электрода и электрода сравнения – соответственно платиновую фольгу и хлорсеребряный электрод. Измерения проводили в 1 М. водном растворе КОН при комнатной температуре и атмосферном давлении со скоростью сканирования 10 мВ/с. Электрохимические измерения проводили с IR компенсацией. Для расчета перенапряжения использовали уравнение Нернста.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Толстой Валерий Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3857-7238>

Мелешко Александра Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7010-5209>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность ресурсным центрам «Нанотехнологии» и «Физические методы исследования поверхности» Санкт-Петербургского государственного университета за выполненные исследования экспериментальных образцов, а также Н.И. Владимировой (Санкт-Петербургский государственный университет) за участие в первых экспериментах по синтезу микрокапсул и М.В. Каневой (Санкт-Петербургский государственный университет) за выполненные исследования электрокаталитических свойств синтезированных микрокапсул.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-19-00370-П).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shi M., Min X., Ke Y., Lin Z., Yang Z., Wang S., Peng N., Yan X., Luo S., Wu J., Wei Y. // *Sci. Total Environ.* 2021. Vol. 752. P. 141930. doi 10.1016/j.scitotenv.2020.141930
2. Бережная М.В., Перов Н.С., Альмяшева О.В., Миттова В.О., Нгуен А.Т., Миттова И.Я., Дружинина Л.В., Алехина Ю.А. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 3. С. 458; Berezhnaya M.V., Perov N.S., Almjashveva O.V., Mittova V.O., Nguyen A.T., Mittova I.Y., Druzhinina L.V., Alekhina Y.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. P. 480. doi 10.1134/S1070363219030198
3. Shilova O.A. // *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2020. Vol. 95. P. 599. doi10.1007/s10971-020-05279-y
4. Gurenko V.E., Gulina L.B., Tolstoy V.P. // *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2019. Vol. 92. P. 342. doi 10.1007/s10971-019-04949-w
5. Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 7. С. 1101; Olenin A.Y., Lisichkin G.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. P. 1451. doi 10.1134/S1070363219070168
6. Popkov V.I., Tolstoy V.P. // *Surf. Coat. Technol.* 2021. Vol. 409. N 126914. P. 1. doi 10.1016/j.surfcoat.2021.126914
7. Gulina L.B., Tolstoy V.P., Solovev A.A., Gurenko V.E., Huang G., Mei Y. // *Prog. Nat. Sci.* 2020. Vol. 30. N 3. P. 279. doi 10.1016/j.pnsc.2020.05.001
8. Tolstoy V.P., Vladimirova N.I., Gulina L.B. // *Mendeleev Commun.* 2019. Vol. 29. N 6. P. 713. doi 10.1016/j.mencom.2019.11.039
9. Arcelli L., Swinerd V., Fletcher J., Mann S. // *Chem. Mater.* 2007. Vol. 19. N 3. P. 503. doi 10.1021/cm0621951
10. Лапина А.А., Хахин С.Н., Одинцова О.И., Владимирцева Е.Л., Авакова Е.О. // *Рос. хим. ж.* 2018. Т. 62. № 3. P. 23; Lipina A.A., Khakhin S.N., Odintsova O.I., Vladimirtseva E. L., Avakova E.O. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. P. 1781. doi 10.1134/S1070363220090315
11. Sun Z., Han Z., Liu H., Wu D., Wang X. // *Renew. Energ.* 2021. Vol. 174. P. 557. doi 10.1016/j.renene.2021.04.089
12. Xu H., Shan C., Wu X., Sun M., Huang B., Tang Y., Yan C.-H. // *Energy Environ. Sci.* 2020. Vol. 13. P. 2949. doi 10.1039/D0EE02113J
13. Cao Y., Yuan X., Wang X., Li W., Yang H. // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 342. P. 117497. doi 10.1016/j.molliq.2021.117497
14. Wan L., Wang P. // *Int. J. Hydrog. Energy.* 2021. Vol. 46. N 12. P. 8356. doi10.1016/j.ijhydene.2020.12.061
15. Liao F., Zhao X., Yang G., Cheng Q., Mao L., Chen L. // *J. Alloys Compd.* 2021. Vol. 872. P. 159649. doi 10.1016/j.jallcom.2021.159649
16. Kazimirov V.Yu., Smirnov M.B., Bourgeois L., Guerlou-Demourgues L., Servant L., Balagurov A.M., Natkaniec I., Khasanova N.R., Antipov E.V. // *Solid State Ionics.* 2010. Vol. 181. P. 1764. doi10.1016/j.ssi.2010.10.002
17. Sriram B., Baby J. N., Wang S.-F., Ranjitha R., Govindasamy M., George M. // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2020. Vol. 8. N 48. P. 17772. doi 10.1021/acssuschemeng.0c06070
18. Sanati S., Rezvani Z. // *Ultrason. Sonochem.* 2018. Vol. 48. P. 199. doi 10.1016/j.ultsonch.2018.05.035
19. Tolstoy V.P., Kuklo L.I., Gulina L.B. // *J. Alloys Compd.* 2019. Vol. 786. P. 198. doi 10.1016/j.jallcom.2019.01.324

Hydrolysis of NiSO₄ and FeSO₄ Mixture in Microdrops of Their Aqueous Solution Deposited on The Surface of An Alkali Solution and Obtaining Vase-Like Microcapsules with Walls of Ni(II) and Fe(III) Double Hydroxide

V. P. Tolstoy* and A. A. Meleshko

St. Petersburg State University, St. Petersburg, 190034 Russia

**e-mail: v.tolstoy@spbu.ru*

Received October 28, 2021; revised November 3, 2021; accepted November 6, 2021

It was shown for the first time that when microdrops of an aqueous solution of a mixture of NiSO₄ (*c* 0.4 M.) and FeSO₄ (*c* 0.1 M.) salts are applied to the surface of a solution of a mixture of NaOH (*c* 1 M.) and NaBH₄ (*c* 0.5 M.), rapid hydrolysis of nickel(II) and iron(II) cations and the formation of open vase-like microcapsules with a diameter of 1–10 microns and walls 20–40 nm thick of Ni(II) and Fe(III) double hydroxide occurs at the microdroplet-solution interface. These microcapsules can be transferred from the surface of the solution to the surface of the nickel electrode using the vertical elevator technique. The study of the electrochemical properties of such electrodes showed that they are active electrocatalysts in oxygen evolution reaction during water electrolysis in alkaline medium and they are characterized, for example, by the overpotential value of 280 mV and Tafel slope of 69.1 mV/Dec.

Keywords: microcapsules, nanomaterials, electrocatalysts, water electrolysis

КОМПОЗИЦИОННЫЕ СОРБЕНТЫ НА ОСНОВЕ КРЕМНЕЗЕМА И МНОГОСЛОЙНЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК

© 2022 г. В. Н. Постнов, О. В. Родинков, Л. И. Кильдиярова, О. А. Крохина*,
Г. О. Юрьев, И. В. Мурин

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 190034 Россия
*e-mail: olga.a.kro@gmail.com

Поступило в Редакцию 29 сентября 2021 г.
После доработки 22 ноября 2021 г.
Принято к печати 29 ноября 2021 г.

Разработана методика получения композиционных сорбентов на основе многослойных углеродных нанотрубок и аэросила, включающая механохимическую обработку и гелеобразование. Сорбенты охарактеризованы методами сканирующей электронной микроскопии, термогравиметрии и адсорбционными методами. Многослойные углеродные нанотрубки закрепляются в кремнеземной матрице, сохраняя свою индивидуальность; синтезированные сорбенты имеют мезопористую структуру и развитую поверхность. Наноконпозиты на основе углеродных нанотрубок с удельной поверхностью 200–270 м²/г могут быть эффективными сорбентами для выделения чистого фуллерена C₇₀ и концентрирования летучих органических соединений.

Ключевые слова: углеродные нанотрубки, фуллерены, летучие органические соединения

DOI: 10.31857/S0044460X22020202

Композиты на основе углеродных нанотрубок широко используются в различных областях науки и техники, они применяются в качестве сорбентов и хроматографических материалов [1–3]. В последние годы значительно усовершенствовалась технология получения углеродных нанотрубок, появились новые методы их синтеза [4]. Это способствовало снижению их стоимости и расширило сферу применения углеродных нанотрубок и композитов на их основе.

Другим востребованным углеродным продуктом являются фуллерены, которые используются для создания композиционных материалов, полимерных покрытий, алмазных пленок и в биомедицинских исследованиях [5]. Широкое использование фуллеренов ограничивается их высокой стоимостью, связанной с особенностями технологии их синтеза, очистки и разделения.

Наиболее эффективный метод выделения индивидуальных фуллеренов – жидкостная хроматография, сорбентами служат кремнеземы, модифицированные органическими группами (пентабромбензильными, пиренильными и др.) [6]. Эти сорбенты получают с использованием сложных модификаторов, что существенно повышает их стоимость и отражается на стоимости фуллеренов. В связи с этим для разделения фуллеренов применяют различные углеродные сорбенты, в частности, для выделения в чистом виде с высоким выходом фуллерена C₆₀ применяют некоторые виды активных углей [7]. Но эти сорбенты не позволяют получать фуллерен C₇₀ с высоким выходом из-за его необратимой сорбции в микропорах.

Были разработаны минерально-углеродные сорбенты на основе силохрома, в которых химиче-

ская природа поверхности углеродных материалов сочетается с пористой структурой кремнеземной матрицы [7]. Они обеспечивают высокой выход чистого фуллерена C_{70} при хроматографическом разделении фуллеренов. Синтез таких сорбентов достаточно сложен, так как включает высокотемпературный пиролиз углеводородов в режиме кипящего слоя. Поэтому актуально создание новых минерально-углеродных сорбентов для хроматографического разделения фуллеренов. Эти сорбенты должны сочетать развитую поверхность с отсутствием значительного количества микропор, необратимо сорбирующих фуллерен C_{70} .

Оптимальная пористая структура необходима также для сорбентов, которые используются для концентрирования и анализа летучих органических соединений в газовой фазе. Определение большинства летучих органических соединений в атмосферном воздухе и воздухе закрытых помещений на уровне предельно-допустимых и фоновых концентраций включает стадию предварительного концентрирования, которую часто совмещают со стадией отбора проб [8, 9]. В плане достигаемых пределов обнаружения более предпочтительно использовать динамическую твердофазную экстракцию, основанную на пропускании больших объемов анализируемого газа через сорбционную колонку, с последующей термодесорбцией за пределами испарителя и газохроматографическим определением аналитов [10]. Сорбенты, используемые в этом процессе, должны сочетать высокую сорбционную активность с размером пор, обеспечивающим легкую термодесорбцию. Углеродные сорбенты на основе активных углей не всегда соответствуют этим требованиям [11]. В этом отношении перспективны углеродные нанотрубки и композиты на их основе. В качестве матрицы для создания композитов целесообразно использовать кремнезем, который может обеспечить развитую поверхность, размерную стабильность и механическую прочность сорбентов.

Нами разработана методика получения композиционных сорбентов на основе углеродных нанотрубок и исследованы их свойства при хроматографическом разделении легких фуллеренов и концентрировании летучих органических соединений. Для получения сорбентов использовали многослойные углеродные нанотрубки УНТ-В,

УНТ-Т, УНТ-Д с удельной поверхностью 197, 270, 97 m^2/g соответственно. Методика синтеза сорбентов включала механохимическую обработку смеси углеродных нанотрубок с нанодисперсным кремнеземом – аэросилом в водной среде и гелеобразование, обеспечивающее образование кремнеземной матрицы. На заключительной стадии синтеза проводили высокотемпературную обработку образцов сорбентов в инертной атмосфере.

Этим способом были получены композиционные сорбенты УНТ-В@ SiO_2 , УНТ-Т@ SiO_2 , УНТ-Д@ SiO_2 на основе углеродных нанотрубок и кремнезема. На микрофотографиях всех композиционных сорбентов хорошо видны отдельные углеродные нанотрубки и области, в которых присутствуют агломераты глобулярных наночастиц кремнезема. Таким образом, механохимическая обработка не приводит к заметной деструкции углеродных нанотрубок. Морфология поверхности образцов УНТ-В@ SiO_2 , УНТ-Т@ SiO_2 имеет сходный характер, а у сорбента УНТ-Д@ SiO_2 существенно отличается. Углеродные нанотрубки в этом образце имеют больший диаметр, а наночастицы кремнезема видны не столь отчетливо, как в других образцах.

Доля углерода во всех сорбентах, по данным метода термогравиметрии, близка к расчетному и составляет для образцов УНТ-В@ SiO_2 , УНТ-Т@ SiO_2 , УНТ-Д@ SiO_2 50.2, 49.8 и 50% соответственно. При 500–800°C наблюдается выгорание всей массы образца. Этот температурный интервал типичен для окисления углеродных нанотрубок. По результатам термогравиметрического анализа можно сделать вывод, что при введении углеродных нанотрубок в композит практически не изменяется характер окисления углерода, т. е. кремнезем не блокирует поверхность углеродного материала, и это соответствует данным, полученным методом сканирующей электронной микроскопии.

Кремнезем в полученных сорбентах выполняет роль гидрофильной матрицы, в которой фиксируются гидрофобные углеродные нанотрубки. Кремнеземная матрица обеспечивает механическую прочность и возможность применения сорбентов в хроматографических колонках для разделения фуллеренов и в колонках для концентрирования летучих органических соединений в виде частиц

Таблица 1. Характеристики пористой структуры полученных сорбентов

Композит	Поверхность по БЭТ, м ² /г	Суммарный объем пор, см ³ /г	Средний диаметр пор, нм
УНТ-D@SiO ₂	140	0.77	25
УНТ-B@SiO ₂	201	1.09	24
УНТ-T@SiO ₂	226	1.07	25

Таблица 2. Хроматографические свойства полученных сорбентов при разделении фуллеренов C₆₀, C₇₀

Сорбент	Выход фуллерена C ₇₀ с чистотой 99%	
	в расчете на элюированный, %	в расчете на введенный, %
УНТ-T@SiO ₂	92	88
УНТ- B@SiO ₂	86	66
УНТ-D@SiO ₂	31	17

с размером 0.2–0.5 мм. Агломераты исходных нанотрубок имеют существенно меньшие размеры, и это создает высокое сопротивление потоку жидкости или газа, препятствуя их практическому использованию.

Эффективность применения сорбентов зависит от их удельной поверхности и особенностей пористой структуры. В этой связи полученные сорбенты были исследованы сорбционными методами. Изотермы композитов на основе углеродных нанотрубок можно отнести к 4 типу по классификации Брунауэра, характерному для мезопористых тел. На изотермах в областях невысоких относительных давлений наблюдается незначительный скачок величины адсорбции, что можно связать с наличием небольшого количества микропор. Характеристики сорбентов, определенные методами Брунауэра–Эммета–Теллера и Баррета–Джойнера–Халенды, представлены в табл. 1. Как видно из полученных данных, все сорбенты имеют крупные переходные поры по классификации IUPAC и развитую поверхность, а удельная поверхность образца УНТ-D@SiO₂ существенно меньше поверхности других сорбентов.

В табл. 2 приведены результаты исследования свойств сорбентов при хроматографическом разделении фуллеренов. Анализируя результаты хроматографического разделения фуллеренов на композитах с различными углеродными нанотрубками,

можно констатировать, что для получения чистого фуллерена C₇₀ целесообразно использовать композиты на основе нанотрубок УНТ-B и УНТ-T. При их использовании в качестве стационарных фаз выходы чистого фуллерена C₇₀ около 66 и 88% соответственно в расчете на введенное количество.

Сорбент УНТ-D@SiO₂ не подходит для данной цели, поскольку в выбранных условиях эксперимента происходит неполная сорбция и очень быстрая десорбция, не позволяющая качественно провести выделение чистого фуллерена C₇₀ хроматографическим методом. По-видимому, это связано с тем, что величина удельной поверхности этого сорбента существенно меньше, чем у других композитов, а диаметр УНТ-D больше, чем диаметр УНТ-B и УНТ-T.

Полученные сорбенты были исследованы при концентрировании летучих органических соединений. Эксперименты проводили с бутиловым спиртом – одним из загрязнителей воздуха. Объемы удерживания, определенные методом фронтальной хроматографии, представлены в табл. 3. Из полученных данных видно, что исследованные сорбенты обладают высоким объемом удерживания бутан-1-ола, а сорбент УНТ-T@SiO₂ превосходит по объему удерживания сорбент Carborack X, который широко используется для концентрирования летучих органических соединений из воздуха [12]. Коэффициент концентрирования ле-

Таблица 3. Характеристики полученных сорбентов при улавливании бутан-1-ола из воздуха

Сорбент	Удельный объем удерживания, дм ³ /г
УНТ-В@SiO ₂	32
УНТ-D@SiO ₂	60
Carbopack X	69
УНТ-T@SiO ₂	93

тучих органических соединений на синтезированных сорбентах (2×10^3) соответствует требованиям для их практического применения и решения задач санитарно-гигиенического и природоохранного контроля.

Таким образом, методом механохимической обработки многослойных углеродных нанотрубок, характеризующихся высокой удельной поверхностью, и аэросила с последующими гелеобразованием и прокаливанием в инертной атмосфере получены эффективные сорбенты, пригодные для выделения чистого фуллерена C₇₀ с использованием жидкостной хроматографии и для концентрирования летучих органических соединений из воздуха. Поверхность углеродных нанотрубок в полученных композитах не блокируется кремнеземной матрицей, и их функциональные свойства сохраняются.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для получения композиционных сорбентов были использованы многослойные углеродные нанотрубки УНТ-В (BAYTUBES C 150 P, Bayer), УНТ-D (Dealtom, НПЦ «Центр нанотехнологий»), УНТ-T (Таунит-МД, НаноТехЦентр), а для формирования кремнеземной матрицы применяли аэросил А-380 (Evonik Industries)

Получение композитов. Смешивали одинаковые по массе навески (5 г) углеродных нанотрубок и аэросила, проводили механохимическую обработку на планетарной шаровой мельнице РМ 100 СМ (30 мин – сухой помол, 1 ч – помол с добавлением 30 мл воды), сушили 1 ч в сушильном шкафу при 200°C. Полученный материал дробили, фракционировали с помощью набора сит и прокаливали 1 ч в токе азота при 800°C. Во время сушки и прокаливания происходило образование аэро-

силогеля, удаление физически связанной воды, дегидроксилирование и декарбоксилирование поверхности углеродных нанотрубок, образование химических связей между глобулами SiO₂.

Исследование морфологии поверхности проводили методом сканирующей электронной микроскопии на приборе Zeiss Supra 40VP. Термогравиметрический анализ проводили на приборе для термических испытаний материалов SETSYS Evolution 16 (Setaram, Франция) в температурном диапазоне 20–800°C на воздухе. Скорость нагрева – 10 град/мин. Для исследования пористой структуры композитов использовали низкотемпературную адсорбцию азота. Изотермы адсорбции снимали на приборе ASAP 2020MP (Micromeritics).

Хроматографическое разделение фуллеренов проводили в гравитационном режиме, используя раствор фуллеренов в толуоле с концентрацией 1 мг/мл. Исходная смесь фуллеренов состояла из 10% фуллерена C₆₀ и 90% фуллерена C₇₀ (ЗАО «ИЛИП»). 10 мл исходного раствора фуллеренов пропускали через колонку, заполненную 10 мл сорбента, элюировали толуолом со скоростью 10 мл/ч. Условия хроматографического разделения фуллеренов выбраны в соответствии с промышленной технологией, разработанной в ЗАО «ИЛИП». Фуллерены в элюате определяли фотометрически на приборе КФК-3, а также на жидкостном хроматографе Люмахром (Люмэкс, Россия). По результатам анализа, вычисляли выходы фуллерена C₇₀ с чистотой 99% относительно введенного в колонку количества фуллерена C₇₀ и относительно количества фуллерена C₇₀, элюированного из колонки.

Оценку эффективности исследуемых сорбентов для концентрирования летучих органических соединений проводили путем пропускания газовых смесей, содержащих бутан-1-ол в концентрации 50 мг/м³. Эту модельную газовую смесь получали пропусканием воздуха через водные растворы бутан-1-ола с концентрацией 1 г/л, используя методику [13]. Модельную газовую смесь с заданным расходом пропускали через металлические колонки с внутренним диаметром 3 мм и длиной 40 мм, заполненные навесками сорбентов. Концентрацию бутан-1-ола на выходе из колонки определяли с помощью газового хроматографа «Кристалл-5000.2» (Хроматэк, Россия).

Сорбционные свойства сорбентов исследовали методом фронтальной хроматографии. Для построения выходных кривых удерживания тестовых веществ использовали зависимость S/S_0 от V , где S и S_0 – концентрации тестового вещества в газовой фазе на выходе и на входе из колонки; V – объем газовой смеси, пропускаемой через колонку. Объем удерживания определяли при $S/S_0 = 0.5$ по методике [14].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Крохина Ольга Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6551-4617>

Постнов Виктор Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-3607>

Родинков Олег Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7071-8171>

Кильдиярова Лилия Ильдусовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3076-2287>

Мурин Игорь Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-7590>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-03-00285а) с использованием оборудования ресурсных центров «Инновационные технологии композитных наноматериалов» и «Нанотехнологии» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kataoka H. // J. Chromatogr. (A). 2021. Vol. 1636. P. 461787. doi 10.1016/j.chroma.2020.461787
2. Wang Z., Zhang X., Jiang S., Guo X. // Talanta. 2018. Vol. 180. P. 98. doi 10.1016/j.talanta.2017.12.034
3. Rodinkov O., Postnov V., Spivakovskiy V., Vlasov A., Bugaichenko A., Slastina S., Znamenskaya E., Shilov R., Lanin S., Nesterenko P. // Separations. 2021. Vol. 8. 50. doi 10.3390/separations8040050
4. Постнов В.Н., Новиков А.Г., Романычев А.И., Мурин И.В., Постнов Д.В., Мельникова Н.А. // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 5. С. 962; Postnov V.N., Novikov A.G., Romanychev A.I., Murin I.V., Postnov D.V., Mel'nikova N.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 5. P. 962. doi 10.1134/S1070363214050302
5. Сидоров Л.Н., Юровская М.А., Борщевский А.Я., Трушков И.В., Иоффе И.Н. Фуллерены. М.: Экзамен, 2005. 688 с.
6. Грушко Ю.С., Седов В.П., Колесник С.Г. Пат. 2456233 (2010) РФ // Б. И. 2012. № 20.
7. Постнов В.Н., Блохин А.А., Кескинов В.А., Крохина О.А. Пат. 2373992 (2008) РФ // Б. И. 2009. № 33.
8. Demeestere K., Dewulf J., De Witte B. Van Langenhove H. // J. Chromatogr. (A). 2007. Vol. 1153. P. 130. doi 10.1016/j.chroma.2007.01.012
9. Plotka-Wasyłka J., Szczepańska N., Guardia M., Namieśnik J. // Trends Anal. Chem. 2016. Vol. 77. P. 23. doi 10.1016/j.trac.2015.10.010
10. Andrade-Eiroa A., Canle M., Leroy-Cancellieri V., Cerdà V. // Trends Anal. Chem. 2016. Vol. 80. P. 641. doi 10.1016/j.trac.2015.08.015
11. Woolfenden E. // J. Chromatogr. (A). 2010. Vol. 1217. P. 2685. doi.org/10.1016/j.chroma.2010.01.015.
12. Andrade-Eiroa A., Canle M., Leroy-Cancellieri V., Cerdà V. // Trends Anal. Chem. 2016. Vol. 80. P. 641. doi 10.1016/j.trac.2015.08.015
13. Платонов И.А., Родинков О.В., Горбачева А.Р., Москвин Л.Н., Колесниченко И.Н. // ЖАХ. 2018. Т. 73. № 2. С. 83; Platonov I.A., Rodinkov O.V., Gorbacheva A.R., Moskvina L.N., Kolesnichenko I.N. // J. Anal. Chem. 2018. Vol. 73. N 2. P. 109. doi 10.1134/S1061934818020090
14. Родинков О.В., Москвин Л.Н. // ЖАХ. 2012. Т. 67. № 10. С. 908; Rodinkov O.V., Moskvina L.N. // J. Anal. Chem. 2012. Vol. 67. N 10. P. 814. doi 10.1134/S1061934812100073

Silica-Based Composite Sorbents and Multilayer Carbon Nanotubes

V. N. Postnov, O. V. Rodinkov, L. I. Kildiyarova, O. A. Krokhina*, G. O Yuriev, and I. V. Murin

St. Petersburg State University, St. Petersburg, 190034 Russia

**e-mail: olga.a.kro@gmail.com*

Received September 29, 2021; revised November 22, 2021; accepted November 29, 2021

A method for obtaining composite sorbents based on multilayer carbon nanotubes and aerosil was developed, including mechanochemical treatment and gelation. The sorbents were characterized by scanning electron microscopy, thermogravimetry and adsorption methods. Multilayer carbon nanotubes were fixed in a silica matrix, retaining their individuality; the synthesized sorbents have a mesoporous structure and a developed surface. Nanocomposites based on carbon nanotubes with a specific surface area of 200–270 m²/g can be effective sorbents for the isolation of pure C₇₀ fullerene and the concentration of volatile organic compounds.

Keywords: carbon nanotubes, fullerenes, volatile organic compound