## СОДЕРЖАНИЕ

## Том 91, номер 8, 2021

Реакции производных пиридоксаля с фенилизо(тио)цианатами Л. К. Кибардина, А. В. Трифонов, А. Б. Добрынин, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик	1151
Синтез 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов Т. С. Хлебникова, В. Г. Зинович, Ю. А. Пивень, А. В. Барановский, Ф. А. Лахвич, Р. Е. Трифонов	1159
Синтез и строение 9-арил-8-арил(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5- <i>d</i> ]- пиридазин-5(6 <i>H</i> )-онов <i>В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, М. В. Дмитриев</i>	1166
Роль воды в фотохимическом синтезе метил-12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1- <i>b</i> ]хиназолин-8-карбоксилатов <i>А. В. Будруев, М. А. Гиричева, Д. А. Давыдов, А. В. Покровская, А. Л. Пронина</i>	1171
Сульфид натрия в синтезе N-алкил-1,3,5-дитиазинанов и -1,3,5-тиадиазинанов Г. Р. Хабибуллина, Д. К. Яппарова, А. Г. Ибрагимов, В. Р. Ахметова	1177
Особенности реакций нуклеофильного замещения N-2-галогенэтильных производных 5,5-дизамещенных гидантоинов О А Колямиин Ю Н Митрасов В А Ланилов А Н Васильев	1184
Синтез и строение амидов 4-арил(гетарил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоновых кислот <i>Н. В. Городничева, Е. С. Остроглядов, О. С. Васильева,</i> <i>Р. И. Байчурин, С. В. Макаренко</i>	1192
Синтез и аминометилирование морфолиниевой соли 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила А. О. Курскова, В. В. Доценко, К. А. Фролов, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, Б. С. Кривоколыско, С. Г. Кривоколыско	1198
Образование бензо[ <i>e</i> ]циклоалк[ <i>g</i> ][1,4]оксазоцинонов при взаимодействии N-мезил- и N-тозил-N-2-[(1-циклоалкен-1-ил)фенил]глицинов с молекулярным бромом <i>P. P. Гатауллин</i>	1213
Реакции (1-бромэтенил)(дифенил)фосфиноксида с NH-, OH- И SH-нуклеофилами М. Ж. Овакимян, Г. Ц. Гаспарян, А. С. Погосян, А. С. Бичахчян, Л. В. Дердзян, Г. М. Степанян, Р. Е. Мурадян	1225
Внутримолекулярная циклизация меркаптометильных производных эфиров 3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловых кислот Л. М. Певзнер	1231
Производные метиламина с 1,2-азольными фрагментами: синтез, комплексы с палладием, катализ реакции Сузуки <i>Е. А. Акишина, Е. А. Дикусар, С. К. Петкевич, Р. С. Алексеев,</i>	
<i>Н. А. Бумагин, В. И. Поткин</i> Спектральное исследование влияния воды на комплексообразование фотохромных спиропиранов с ионами металлов в ацетонитриле	1245
<i>О. В. Венидиктова, Т. М. Валова, А. М. Горелик, В. А. Барачевский</i> Реакция металлообмена <i>о,о'-дигалогензамещенных</i> тетрафенилпорфиринатов Cd(II)	1253
с солями <i>d</i> -металлов в ДМФА С. В. Звездина, Н. В. Чижова, Н. Ж. Мамардашвили	1261
Комплексные соединения меди(II) с яблочным пектином, модифицированным L-гистидином и L-фенилаланином <i>P. X. Мударисова, О. С. Куковинец, С. В. Колесов</i>	1269
Термоокислительная деструкция гидроксиполихлорбифенилов Т. И. Горбунова, А. В. Майорова, Т. В. Куликова, М. Г. Первова, А. П. Сафронов	1277

Химическое строение, пористая структура и сорбционные свойства адсорбентов	
из органических техногенных субстратов	
В. В. Самонин, Е. А. Спиридонова, А. С. Зотов, М. Л. Подвязников, А. В. Гарабаджиу	1284

#### краткие сообщения

Комплексообразование ионов меди(II) с фталат-ионами в неводных растворителях *Н. А. Богачев, К. А. Подрядрова, М. Ю. Скрипкин, А. С. Мерещенко* 

1309

УДК 547.823;547.824; 547.415.3

## РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСАЛЯ С ФЕНИЛИЗО(ТИО)ЦИАНАТАМИ

© 2021 г. Л. К. Кибардина, А. В. Трифонов\*, А. Б. Добрынин, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик

Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия \*e-mail: alexey.trifonov@iopc.ru

> Поступило в Редакцию 28 мая 2021 г. После доработки 22 июня 2021 г. Принято к печати 23 июня 2021 г.

Взаимодействие фенилизоцианата с пиридоксалем протекает с участием гидроксиметильной и фенольной групп с образованием нового дикарбаматного производного. Реакции азометинов пиридоксаля, 1-этоксифуропиридина с фенилизо(тио)цианатами в зависимости от строения и соотношения исходных реагентов приводят к образованию неизвестных ранее моно-, ди- или три(тио)карбаматных производных. В реакции имидазолидинового производного пиридоксаля с фенилизоцианатом образуются этандиилбисмочевина и свободный пиридоксаль.

Ключевые слова: пиридоксаль, азометины, карбаматы, фенилизоцианат, фуропиридин, имидазолидин

DOI: 10.31857/S0044460X21080011

Важное направление современной органической химии – целенаправленное создание новых типов лекарственных средств путем функционализации известных природных и синтетических биологически активных веществ. Природное соединение витамин В<sub>6</sub>, в частности, одна из его активных форм – пиридоксаль, имеет в составе несколько функциональных групп (альдегидную, фенольную, гидроксиметильную), а также пиридиновый атом азота, что создает предпосылки для модификации. С момента синтетического получения витамина В<sub>6</sub> ведутся работы по его функционализации. С использованием реакции Шиффа получен широкий круг иминов на основе пиридоксаля и алифатических, ароматических, гетероциклических аминов и аминокислот [1-6]. Последние исследования показали, что пиридоксаль может быть активным алкилирующим агентом в реакциях с ароматическими, гетероциклическими, псевдоароматическими соединениями [7, 8]. К настоящему времени известны реакции альдегидной группы, пиридинового атома азота, фенольного гидроксила [9, 10], и реакции гидроксиметильной группы, приводящие к образованию пиридоксаль-5-фосфата и алкокси(амино)фуропиридинов [11–13]. Для иминов пиридоксаля отсутствуют данные об образовании фуранового цикла, но, как мы полагаем, гидроксиметильная группа может участвовать в реакциях с электрофильными реагентами.

Нами исследована возможность функционализации гидроксиметильной группы в пиридоксале, азометинах пиридоксаля, имидазолидиновых производных пиридоксаля, а также 1-этоксифуропиридина в реакциях с фенилизо(тио)цианатами. Взаимодействие азометинов пиридоксаля 1a-d с фенилизоцианатом протекает в мягких условиях (в бензоле, при непродолжительном нагревании) и приводит к образованию иминокарбаматов 2a-d с выходом 70–95% (схема 1). Азометин 1е в реакции с фенилизотиоцианатом образует фенилкарбамотиоат 2e.

Структура соединения **2в** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Соединение **2в** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе *P*2<sub>1</sub>/*n*. Длины связей





находятся в пределах стандартных значений для аналогичных соединений, кроме связи  $C^5-C^6$ : ее длина составляет 1.38(1) Å при среднем размере связи 1.405 Å. Валентный угол  $C^5C^6N^1$  123.8(8)°



Рис. 1. Общий вид молекулы соединения 2в в кристалле.

немного увеличен против стандартного значения 120°. Пиридиновое и бензольное кольца в пиридоксальфенилиминном фрагменте лежат почти в одной плоскости (угол между плоскостями 4.60°), а бензольное кольцо в карбаматном фрагменте расположено почти ортогонально к пиридиновому (угол между плоскостями 76.84°).

Использование двойного количества фенилизоцианата в реакции с имином **1e** приводит к образованию дикарбаматного производного **3**. При взаимодействии имина **1ж** с фенилизоцианатом образуется трикарбаматное производное **4** (схема 2).

При введении в реакцию с азометином **1**е фенилизотиоцианата даже при длительном нагревании взаимодействие протекает только с участием гидроксиметильной группы с образованием тиокарбамата **5** с выходом 95% (схема 3).

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021





Схема 4.



Ранее было описано использование имидазолидиновой защиты при синтезе пиридоксаль-5-фосфата [14]. Нами исследовано поведение имидазолидиновых производных пиридоксаля в реакциях с фенилизоцианатом. Можно было ожидать, что после снятия аминальной защиты возможна регенерация альдегидной группы. Однако результат реакции оказался неожиданным. Взаимодействие соединения **6** с двойным количеством фенилизоцианата протекает с первоначальным образованием соединения **7**, что было подтверждено спектрально и методом масс-спектрометрии MALDI TOF (m/z 476 [M + H]<sup>+</sup>).

Выделить соединение 7 в индивидуальном состоянии не удалось, так как в процессе реакции оно разрушается с образованием этандиилбисмочевины 8, выпадающей в осадок (схема 4). Фильтрат, согласно данным ЯМР <sup>1</sup>Н и масс-спектрометрии MALDI TOF, представляет собой смесь

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

образовавшейся в результате распада интермедиата 7 полуацетальной формы пиридоксаля 9, идентифицированной по данным спектра ЯМР <sup>1</sup>Н, и небольшого количества продукта взаимодействия с ним фенилизоцианата (в соотношении 1:2).

Для выяснения природы этих соединений мы провели реакцию пиридоксаля с фенилизоцианатом при длительном кипячении смеси исходных реагентов в бензоле. Соединение 11 было выделено в индивидуальном виде (схема 5).

В ИК спектре карбамата **11** имеются полосы поглощения при 1727 и 1749 см<sup>-1</sup>, соответствующие двум карбонильным группам, а также полоса поглощения 3329 см<sup>-1</sup> (N–H). В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н присутствуют сигналы, подтверждающие предложенную структуру.

Таким образом, при взаимодействии пиридоксаля с фенилизоцианатом образуется дикарбаматное производное с сохранением альдегидной группы.



Возможность реакции по фенольной гидроксильной группе была показана на примере 1-этоксифуропиридина 12. Его взаимодействие с фенилизоцианатом протекает с участием фенольной группы и приводит к образованию карбамата 13 (схема 6).

Таким образом, взаимодействие пиридоксаля и его производных с фенилизо(тио)цианатами протекает, в зависимости от строения исходных реагентов, с участием гидроксиметильной и/или фенольной групп с образованием соответствующих карбаматов, тиокарбаматов, мочевин.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Tensor-27 Bruker в интервале 400–3600 см<sup>-1</sup> в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С получены на приборе Avance 400 с рабочими частотами 399.93, 100.61 МГц соответственно относительно сигнала остаточных протонов или углерода растворителя. Масс-спектры MALDI-TOF получены на приборе Ultraflex III TOF/TOF Bruker (матрица – *n*-нитроанилин). Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector-3000 (C, H, N).

**Рентгеноструктурный анализ.** Данные получены на автоматическом дифрактометре Bruker Карра APEX II CCD [графитовый монохроматор,  $\lambda$ (Мо $K_a$ ) 0.71073 Å, ω-сканирование], 2θ < 52°,  $R_{int}$ 0.516. Кристаллографические данные: кристаллы соединения **2в** (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, *M* 361.39) моноклинные. При 100 К получены следующие параметры ячейки: *а* 9.989(4), *b* 5.1196(19), *с* 33.408(14) Å, β 93.126(17)°, *V* 1705.9(12) Å<sup>3</sup>, *Z* 4, пространственная группа *P*2<sub>1</sub>/*n*,  $d_{выч}$  1.407 г/см<sup>3</sup>, µ 0.096 мм<sup>-1</sup>, *F*(000) 760. Было измерено 14237 отражений, из них 3349 независимых, число наблюдаемых отражений с *I* > 2 $\sigma$ (*I*) равно 904, окончательные значения факторов расходимости *R* 0.1111, *wR*<sub>2</sub> 0.2744, GOF 0.97, число определяемых параметров 234.

Учет поглощения проводили с использованием программы SADABS [15]. Структура расшифрована прямым методом по программе SIR [16] и уточнена сначала в изотропном, затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [17]. Все водородные атомы помещены в вычисленные положения, которые уточнялись по модели *наездника*. Все расчеты выполнены с использованием программ WinGX [18] и APEX2 [19]. Кристаллографические данные структуры **2**в депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (ССDC 2096565).

Используемые в качестве исходых реагентов 1-этоксифуропиридин, азометины и имидазоли-

дины пиридоксаля синтезированы по известным методикам [11, 20, 21].

Общая методика синтеза соединений 2а-е, 3, 4, 5, 8, 13. Смесь реагентов в бензоле кипятили 2– 5 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали этиловым спиртом и диэтиловым эфиром, затем сушили в вакууме.

**{(Е)-(5-Гидрокси-6-метил-4-[(циклогексилимино)метил]пиридин-3-ил)метил}фенилкарбамат (2а)**. Соотношение исходных реагентов 1:1. Выход 87%, т. пл. 173–175°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3181 (N–H), 1733 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.29 т (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 1.8), 1.37 к (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 11.7), 1.50 к (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 9.8), 1.60 д. д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 8.0), 1.74 д. д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 9.0), 1.83 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.0), 2.40 с (3H, Me), 3.49 уш. с (1H, CH), 5.35 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 6.99 т (1H, Ph, *J* 7.4), 7.27 т (2H, Ph, *J* 7.8), 7.45 д (2H, Ph, *J* 6.4), 8.01 с (1H, CH<sub>2</sub>), 8.93 с (1H, CH=N), 9.70 с (1H, NH). Массспектр (MALDI-TOF), *m/z*: 368 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 68.64; H 6.86; N 11.42. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 68.66; H 6.81; N 11.44.

**{(***E***)-(4-[(Бензилимино)метил]-5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метил}фенилкарбамат (26).** Соотношение исходных реагентов 1:1. Выход 95%, т. пл. 168–170°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3351 (N–H), 1730 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.41 с (3H, Me), 4.94 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.40 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 7.01 т (1H, Ph, *J* 7.3), 7.10 к (1H, Ph, *J* 7.7), 7.17 д. д (1H, Ph, *J* 15.5, 8.1), 7.30 м (4H, Ph), 7.49 м (3H, Ph) 8.08 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 9.12 с (1H, CH=N), 9.76 с (1H, NH). Масс-спектр (МАLDI-TOF), *m/z*: 376 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 69.99; H 5.48; N 10.86. С<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.40; H 5.60; N 11.20.

**{(Е)-(5-Гидрокси-6-метил-4-[(фенилимино)метил]пиридин-3-ил)метил}фенилкарбамат (2в).** Соотношение исходных реагентов 1:1. Выход 95%, т. пл. 152–153°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3353 (N–H), 1703 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.45 с (3H, Me), 5.52 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 6.98 т (1H, Ph, *J* 7.3), 7.27 д. д (3H, Ph, *J* 16.2, 8.3), 7.39 т (1H, Ph, *J* 7.3), 7.42–7.47 м (2H, Ph), 7.50 т (2H, Ph, *J* 7.7), 7.56 д (2H, Ph, *J* 7.7), 8.15 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 9.22 с (1H, CH=N), 9.72 с (1H, NH), 14.11 с (1H, OH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 362 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 69.79; H 5.50; N 11.68. С<sub>21</sub>Н<sub>1</sub>9N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 69.80; H 5.86; N 11.63. **{(***E***)-(5-Гидрокси-6-метил-4-[(2-метоксифенил)иминометил]пиридин-3-ил)метил}фенилкарбамат (2г).** Соотношение исходных реагентов 1:1. Выход 87%, т. пл. 182°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3242 (N–H), 1730 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.47 с (3H, Me), 3.90 с (3H, Me), 5.50 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 6.99 т (1H, Ph, *J* 7.3), 7.05 т (1H, Ph, *J* 7.8), 7.19 д (1H, Ph, *J* 8.1), 7.27 т (2H, Ph, *J* 7.7), 7.38 т (1H, Ph, *J* 7.8), 7.45 д (2H, Ph, *J* 8.1), 7.60 д (1H, Ph, *J* 7.7), 8.10 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 9.25 с (1H, CH=N), 9.73 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 392 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67.51; H 5.41; N 10.74. С<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 67.52; H 5.37; N 10.74.

{(*E*)-(5-Гидрокси-6-метил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)иминометил]пиридин-3-ил)метил}фенилкарбамат (2д). Соотношение исходных реагентов 1:1. Выход 71%, т. пл. 201°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1731 (С=О), 3186 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.22 с (3H, Me), 2.39 с (3H, Me), 3.25 с (4H, 2

СН<sub>2</sub>), 5.34 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 7.00 т (1H, Ph, *J* 5.4), 7.28 уш. с (2H, Ph), 7.45 уш. с (2H, Ph), 7.95 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 8.02 с (1H, CH=N), 9.69 с (1H, NH), 12.05 с (1H, OH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 384 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 62.65; Н 6.57; N 18.26. С<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 62.66; Н 6.52; N 18.27.

**О-{(***E***)-(5-Гидрокси-6-метил-4-[(пиперидин-4-илметил)иминометил]пиридин-3-ил)метил}фенилкарбамотиоат (2е).** Соотношение исходных реагентов 1:1. Выход 93%. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3245 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 к. д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.9, 3.6 Гц), 1.77 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 11.9 Гц), 2.01 м (1H, CH), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.10 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.0 Гц), 3.65 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.3 Гц), 4.67 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 4.78 с (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 13.2 Гц), 7.10 м (1H, Ph), 7.29 м (4H, Ph) 7.91 с (1H, CH), 8.91 с (1H, CH=N), 9.25 с (1H, NH), 9.72 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 421 [*M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63.29; H 6.58; N 14.06; S 8.04. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 63.47; H 6.30; N 14.11, S 8.05.

{(*E*)-(6-Метил-4-[(пиперидин-4-илметил)иминометил]-5-[(фенилкарбамоил)окси]пиридин-3-ил)метил}фенилкарбамат (3). Соотношение исходных реагентов 1:2. Выход 66%, т. пл. 180°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3323 (N–H), 1725 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.72 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.6), 1.89 м (1H, CH), 2.42 с (3H, Me), 2.80 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.6), 3.36 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 4.16 д (1H, NH, *J* 13.1), 5.36 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 7.28 м (4H, Ph), 7.45 м (6H, Ph), 8.03 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 8.45 с (1H, CH=N), 8.93 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 502 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67.15; H 6.12; N 13.58. С<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 67.05; H 6.23; N 13.96.

{(*E*)-(6-Метил-5-[(фенилкарбамоил)окси]-4-{[(2-(фенилкарбамоилокси)этил]гидразинилиденметил}пиридин-3-ил)метил}фенилкарбамат (4). Соотношение исходных реагентов 1:3. Выход 88%, т. пл. 147–149°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1700, 1720, 1761, (С=О), 3204, 3288, 3353 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.56 м (11H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 2.44 с (3H, Me), 4.35 к (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 4.1), 4.40 к (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 5.8), 5.49 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 6.99 м (6H, Ph), 7.25 м (8H, Ph), 7.56 д (1H, Ph, *J* 7.8), 8.14 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 8.33 с (1H, CH=N), 8.94 с (1H, NH), 9.20 с (1H, NH), 9.71 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 605 [*M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.91; H 5.19; N 14.42. C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 63.92; H 5.15; N 14.43.

**О-{(***E***)-(5-Гидрокси-6-метил-4-[(пиперидин-4-илметил)иминометил]пиридин-3-ил)метил}фенилкарбамотиоат (5)**. Соотношение исходных реагентов 1:2. Выход 95%. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3245 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 к. д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.9, 3.6), 1.77 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 11.9), 2.02 м (1H, NH), 2.40 с (3H, Me), 3.10 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.0), 3.65 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.3), 4.67 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 4.78 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 13.2), 7.10 м (1H, Ph), 7.29 м (4H, Ph), 7.91 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 8.91 с (1H, CH=N), 9.25 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 421 [*M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 62.93; H 6.42; N 14.25; S 7.94. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 63.29; H 6.58; N 14.06; S 8.04.

**1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(1-метил-3-фенилмочевина) (8).** Соотношение исходных реагентов 1:2. Выход 46%, т. пл. 205°С [22]. ИК спектр, v, см<sup>-</sup> <sup>1</sup>: 3365 (N–H), 1724 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМ-СО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.00 с (6H, 2Me), 3.47 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 6.93 т (2H, Ph, *J* 7.3), 7.21 т (4H, Ph, *J* 7.9), 7.48 д (4H, Ph, *J* 7.7), 8.35 с (2H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 327 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.41; Н 6.61; N 17.24. С<sub>18</sub>Н<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.24; Н 6.79; N 17.17.

**6-Метил-1,3-дигидрофуро[3,4-***c***]пиридин-1,7-диол (9)** получен после упаривания фильтрата после отделения осадка мочевины **8**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.33 с (3H, Me), 4.87 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.8), 5.07 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 12.8), 6.45 с (1H, CH), 7.93 с (1H, CH<sub>Pv</sub>).

2-Метил-5-[(фенилкарбамоилокси)метил]-4-формилпиридин-3-илфенилкарбамат (11). К нагретой взвеси 0.5 г (2.99 ммоль) пиридоксаля в 10 мл бензола медленно прибавляли 0.71 г (5.98 ммоль) фенилизоцианата. Реакционную смесь кипятили 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель до получения вязкой массы, которую затем последовательно обрабатывали абсолютным этиловым спиртом и диэтиловым эфиром. Выход 0.51 г (43%), оранжевое твердое вещество. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1727 (С=О), 1749 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м. д. (*J*, Гц): 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.52 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 6.98 м (2H, Ph), 7.28 т (4H, Ph, J 7.7), 7.45 д (4H, Ph, J 7.7), 8.14 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 8.62 с (1H, NH), 9.20 c (1H, NH), 9.70 c (1H, CHO). Maccспектр (MALDI-TOF), m/z: 387  $[M - H_2O]^+$ . Найдено, %: С 65.23; Н 5.06; N 10.21. С<sub>22</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 65.18; Н 4,72; N 10.37.

**1-Этокси-6-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-7-илфенилкарбамат (13)**. Соотношение исходных реагентов 1:1. Выход 94%. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1749 (С=О), 3312 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.13 т (3H, Me, *J* 7.1), 2.38 с (3H, Me), 3.68 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.93 д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 13.0), 5.04 д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 13.0), 6.27 д (1H, CH, *J* 1.7), 6.98 д. д (1H, Ph, *J* 13.6, 6.3), 7.28 т (2H, Ph, *J* 7.9), 7.46 д (2H, Ph, *J* 7.6), 7.94 с (1H, CH<sub>Py</sub>), 8.64 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 315 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 65.03; H 5.97; N 8.99. С<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 64.96; H 5.77; N 8.91.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кибардина Людмила Константиновна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6035-2118

Трифонов Алексей Владимирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2178-118X

Добрынин Алексей Борисович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4912-3699

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

Бурилов Александр Романович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-2938-7352

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Коллективному спектро-аналитическому центру физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Heyl D., Luz E., Harris S.A., Folkers K. // J. Am. Chem. Soc. 1948. Vol. 70. P 3669. doi 10.1021/ja01191a038
- Heyl D., Luz E., Harris S.A., Folkers K. // J. Am. Chem. Soc. 1948. Vol. 70. P. 3429. doi 10.1021/ja01190a061
- Heyl D., Luz E., Harris S.A., Folkers K. // J. Am. Chem. Soc. 1952. Vol. 74. P. 414. doi 10.1021/ja01122a038
- Metzler D.E., Ikawa M., Snell E.E. // J. Am. Chem. Soc. 1954. Vol. 76. P. 644. doi 10.1021/ja01632a003
- Naskar S., Naskar S., Butcher Ray J., Chattopadhyay S.K. // Inorg. Chim. Acta. 2010. Vol. 363. N 2. P. 404. doi 10.1016/j.ica.2009.11.007
- Correia I., Pessoa J.C., Duarte M.T., Henriques R.T., Piedade F.M., Veiros L.F., Jakusch T., Kiss T., Doernyei A., Castro M., Margarida C.A., Geraldes C.F., Avecilla F. // Chemistry-A Eur. J. 2004. Vol. 10. N 9. P. 2301. doi 10.1002/chem.200305317
- Kibardina L.K., Chumakova L.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. // Synthesis. 2015. Vol. 47. P. 721. doi 10.1055/s-0034-1378684
- Trifonov A.V., Kibardina L.K., Dobrynin A.B., Pudovik M.A., Burilov A.R., Akhunov A.A. // Mendeleev Commun. 2020. Vol. 30. P. 765. doi 10.1016/j. mencom.2020.11.025
- Кибардина Л.К., Трифонов А. В., Бурилов А. Р., Пудовик М. А., Пудовик Е. М. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 552; Kibardina L.K., Burilov A.R., Pudovik M.A., Trifonov A.V., Pudovik E.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 745. doi 10.1134/ S1070363216030415

- Багаутдинова Р.Х., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Пудовик Е.М., Добрынин А.Б. // ЖОрХ. 2016. Т. 52.
   Вып. 6. С. 926; Bagautdinova R.K., Burilov A.R., Pudovik M.A., Dobrynin A.B., Pudovik E.M. // Russ.
   J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 6. P. 922. doi 10.1134/ S1070428016060324
- Багаутдинова Р.Х., Кибардина Л.К., Пудовик М.А., Пудовик Е.М., Бурилов А.Р., Трифонов А.В., Добрынин А.Б. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 4. С. 577; Bagautdinova R.K., Kibardina L.K., Pudovik М.А., Trifonov A.V., Dobrynin A.B., Pudovik E.M., Burilov A.R. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 4. P. 578. doi 10.1134/S1070428018040103
- Kibardina L.K., Trifonov A.V., Dobrynin A.B., Pudovik M.A., Burilov A.R. // Mendeleev Commun. 2018. Vol. 28. P. 551. doi 10.1016/j.mencom.2018.09.035
- Nakagawa K., Yoshimura I., Sueda N., Fukawa H. // Agric. Biol. Chem. 1977. Vol. 41. P. 1431. doi 10.1271/ bbb1961.41.1431
- Hongping B., Houyuan Z. Pat. CN101525330 (A) (2009). China.
- Sheldrick G.M. SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, USA, 1997.
- Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C., Viterbo D. // Acta Crystallogr. Sect. A. 1991. Vol. 47. P. 744. doi 10.1107/S0108767391006566.
- 17. Sheldrick G.M. SHELX-97. Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2). University of Göttingen, 1997.
- Farrugia L.J. // J. Appl. Crystallogr. 1999. Vol. 32. P. 837. doi 10.1107/S0021889899006020.
- APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A), Bruker Advanced X-ray Solutions, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
- Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Пудовик Е.М., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 2. С. 345; Kibardina L.K., Burilov A.R., Pudovik М.А., Trifonov A.V., Pudovik E.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 2. P. 514. doi 10.1134/S1070363215020309
- Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Багаутдинова Р.Х., Добрынин А.Б., Пудовик Е.М., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // ЖОХ. 2018. Т. 86. Вып. 3. С. 466; Bagautdinova R.K., Kibardina L.K., Trifonov A.V., Bagautdinova R.H., Dobrynin A.B., Pudovik E.M., Burilov A.R., Pudovik M.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 607. doi 10.1134/S1070363216030178
- 22. Gerwarth U.W., Müller K.-D. // Z. anorg. allg. Chem. 1977. Bd 433. S. 261. doi 10.1002/zaac.19774330131

КИБАРДИНА и др.

## Reactions of Pyridoxal Derivatives with Phenyl Iso(thio)cyanates

#### L. K. Kibardina, A. V. Trifonov\*, A. B. Dobrynin, A. R. Burilov, and M. A. Pudovik

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia \*e-mail: alexey.trifonov@iopc.ru

Received May 28, 2021; revised June 22, 2021; accepted June 23, 2021

The reaction of phenyl isocyanate with pyridoxal is carried out with the participation of hydroxymethyl and phenolic groups with the formation of dicarbamate derivatives. The reactions of pyridoxal azomethines with phenyl isocyanate, depending on the structure and the ratio of the starting reagents, lead to the formation of mono-, di- or tricarbamate derivatives. The product of addition of azomethine pyridoxal to phenyl isocyanate with the participation of a hydroxymethyl group was obtained.

Keywords: pyridoxal, azomethines, carbamates, phenyl isothiocyanate, furopyridine

УДК 547.594.3;547.796.1

## СИНТЕЗ 2-(ТЕТРАЗОЛИЛАЦЕТИЛ)ЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОВ

# © 2021 г. Т. С. Хлебникова<sup>*a*,\*</sup>, В. Г. Зинович<sup>*a*</sup>, Ю. А. Пивень<sup>*a*</sup>, А. В. Барановский<sup>*a*</sup>, Ф. А. Лахвич<sup>*a*</sup>, Р. Е. Трифонов<sup>*b*</sup>

<sup>а</sup> Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, ул. Академика Купревича 5/2, Минск, 220141 Беларусь <sup>b</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, 190013 Россия \*e-mail: khlebnicova@iboch.by

> Поступило в Редакцию 30 июня 2021 г. После доработки 15 июля 2021 г. Принято к печати 17 июля 2021 г.

Предложен метод синтеза новых 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов путем С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов тетразолилуксусными кислотами в присутствии гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и N,N-диметиламинопиридина в среде ацетонитрила при комнатной температуре. Структура синтезированных соединений подтверждена методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С и двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР.

Ключевые слова: 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионы, тетразолилуксусные кислоты, циклогексан-1,3-дионы, С-ацилирование

DOI: 10.31857/S0044460X21080023

Поликетиды – поликарбонильные соединения, которые представляют собой вторичные метаболиты, образующиеся в клетках бактерий, грибов, животных [1, 2]. Важное место в ряду поликетидов занимают распространенные в природе 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы и их производные, обладающие антибиотическими, антибактериальными, противоопухолевыми свойствами [3-6]. Особенно широкое применение данные соединения нашли в качестве средств защиты растений [7]. Циклические β-трикетоны и их производные находят значительное применение в органическом синтезе, в том числе для получения биологически активных веществ, что связано с богатыми синтетическими возможностями полифункциональной β-трикарбонильной системы [8]. В зависимости от строения циклической части молекулы и боковой ацильной цепи они могут рассматриваться в качестве весьма универсальных строительных блоков в полных синтезах стероидов, некоторых антибиотиков, феромонов, простагландинов, лекарственных препаратов, современных эффективных пестицидов [9–11]. На фармацевтическом рынке представлен ряд высокоэффективных лекарственных средств, активные фармацевтические ингредиенты (субстанции) которых содержат тетразольный цикл [12, 13]. К настоящему времени тетразолсодержащие 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы в литературе не описаны. Таким образом, введение тетразольного цикла в структуру 2-ацилциклогексан-1,3-дионов будет способствовать разработке новых классов биологически активных соединений.

Цель настоящей работы заключалась в разработке методов синтеза 2-ацилциклогексан-1,3-дионов, содержащих тетразольный фрагмент в боковой ацильной цепи.

Для синтеза циклических β-трикетонов предложен ряд методов. Наиболее эффективными подходами к синтезу 2-ацилциклогексан-1,3-ди-



 $R^1 = H$  (1a);  $R^1 = Me$  (16);  $R^2 = H$  (2a);  $R^2 = Me$  (26);  $R^3 = Me$  (2B);  $R^3 = Et$  (2r);  $R^3 = C_6H_5CH_2$  (2μ);  $R^4 = Me$  (2e);  $R^4 = Et$  (2π);  $R^4 = t$ -Bu (23);  $R^4 = C_6H_5CH_2$  (2μ);  $R^1 = R^2 = H$  (3a);  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = H$  (36);  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$  (3B);  $R^1 = R^2 = Me$  (3г);  $R^1 = R^3 = Me$  (3μ);  $R^1 = Me$ ,  $R^3 = Et$  (3e);  $R^1 = Me$ ,  $R^3 = C_6H_5CH_2$  (3π);  $R^1 = R^4 = Me$  (33);  $R^1 = Me$ ,  $R^4 = Et$  (3μ);  $R^1 = H$ ,  $R^4 = t$ -Bu (3κ);  $R^1 = Me$ ,  $R^4 = t$ -Bu (3π);  $R^1 = Me$ ,  $R^4 = t$ -Bu (3π);  $R^1 = Me$ ,  $R^4 = t$ -Bu (3π);  $R^1 = Me$ ,  $R^4 = t$ -Bu (3π);  $R^1 = Me$ ,  $R^4 = t$ -Bu (3π);  $R^1 = Me$ ,  $R^4 = C_6H_5CH_2$  (3π).

онов являются: О/С-изомеризация енолацилатов, полученных путем О-ацилирования циклогексан-1,3-дионов хлорангидридами карбоновых кислот, и метод прямого С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов. Процесс О- или С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов определяется условиями проведения реакции и используемыми катализаторами. Различные катализаторы используются на стадии О/С-изомеризации, включая как кислоты Льюиса (AlCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>), так и основания [N,N-диметиламинопиридин (DMAP), КСN, ацетонциангидрин] и другие катализаторы [14–17]. Метод С-ацилирования включает ацилирование циклогексан-1,3-дионов карбоновыми кислотами, ангидридами карбоновых кислот либо хлорангидридами кислот в присутствии различных катализаторов и конденсирующих агентов. Так, для С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов карбоновыми кислотами наиболее используемыми агентами являются дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), карбонилдиимидазол [18–21]. В нашем случае попытки синтезировать 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионы методом О/С-изомеризации были безуспешны из-за лабильности хлорангидридов тетразолилуксусных кислот, используемых нами при получении соответствующих енолацилатов, что приводило к невысоким выходам целевых соединений.

Использование DCC в качестве конденсирующего агента в реакции С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов приводит к необходимости дополнительной обработки реакционной смеси и применению колоночной хроматографии для выделения конечного продукта из-за присутствия дициклогексилмочевины, получаемой в процессе реакции. В результате наблюдается снижение выхода целевого 2-ацилциклогексан-1,3-диона.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021



Для синтеза 2-ацилциклогексан-1,3-дионов, содержащих в боковой ацильной цепи тетразольный цикл, реализован метод С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов **1а, б** тетразолилуксусными кислотами **2а–и** с использованием гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC·HCl) и N,N-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве катализатора в среде ацетонитрила (схема 1). Выход 2-ацилциклогексан-1,3-дионов **3а–г**, содержащих 1*H*-тетразол-1-ильный фрагмент, составил 57–84%, тогда как выход трикетонов **3д–м**, содержащих тетразол-5-ильный фрагмент, был несколько ниже и составил 52–69%.

2-(1*H*-Тетразол-1-ил)уксусные кислоты 2а, б получали путем взаимодействия глицина с азидом натрия и триэтилортоформиатом или триэтилортоацетатом в уксусной кислоте [25]. 2-(1-Алкил-1*H*-тетразол-5-ил)уксусные кислоты 2г, д и (2-алкил-2*H*-тетразол-5-ил)уксусные кислоты 2ж-и синтезировали алкилированием этилового эфира 2-(1Н-тетразол-5-ил)уксусной кислоты алкилгалогенидами или трет-бутиловым спиртом с последующим гидролизом полученного эфира соответствующей кислоты [26]. Метилированием 2-(1Н-тетразол-5-ил)уксусной кислоты диазометаном получали тетразолилуксусные кислоты 2в, е. Характеристики синтезированных кислот 2а-и соответствовали литературным данным [25, 26, 28].

Структура синтезированных соединений **3а-м** подтверждена методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н,

<sup>13</sup>С и данными элементного анализа. Наличие β-трикарбонильной группировки в соединениях За-м предполагает возможность установления кето-енольного равновесия в указанных соединениях, а также образования экзо/эндо-енольных таутомеров, отличающихся положением сопряженно-хелатированной системы с прочной внутримолекулярной связью и сопряженного карбонила. В соответствии со спектроскопическими данными синтезированные трикетоны За-м полностью енолизованы, что установлено и для других циклических В,В'-трикетонов [21-24]. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **За-м** имеется сигнал енольного протона в области слабого поля порядка 16–17 м. д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С соединений **3а**–г, содержащих в боковой ацильной цепи 1Н-тетразол-1-ильный фрагмент, наряду с сигналами атомов углерода СН<sub>2</sub>, СН<sub>3</sub>-групп наблюдаются сигналы в области 195.7-196.9 м. д. (углерода енолизованной карбонильной группы С<sup>3</sup>), 195.7–195.7 м. д. (углерода карбонильной группы цикла C<sup>1</sup>), 194.8-195.8 м. д. (углерода карбонильной группы ацильной цепи С1'), тогда как для соединений Зд-ж. содержащих 1-алкил(арил)-1*Н*-тетразол-5-ильный фрагмент, имеются сигналы в области 196.1–196.2 (C<sup>3</sup>), 195.7–195.7 (C<sup>1</sup>) и 197.3–197.5 м. д. (C<sup>1'</sup>). В случае соединений Зз-м, содержащих 2-алкил-(арил)-2Н-тетразол-5-ильный фрагмент, в спектрах регистрируются сигналы при 196.1-197.0 (C<sup>3</sup>), 195.1–195.3 (C<sup>1</sup>) и 199.7–200.5 м. д. (C<sup>1</sup>).

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

С целью установления направления енолизации, т. е. установления, какая из карбонильных групп (эндоциклическая или экзоциклическая) енолизована, а также для отнесения сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С, нами были выполнены двумерные эксперименты ЯМР для 2-[2-(1*H*-тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-диона **3а** и 2-[2-(2-*трет*бутил-2*H*-тетразол-5-ил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **3л** (схема 2).

В результате проведенных экспериментов установлено, что протон енолизованной карбонильной группы имеет кросс-пики средней интенсивности в спектре HMBC с ядрами углерода при  $C^3$ ,  $C^2$  и  $C^4$ . С учетом полученных данных можно сделать вывод о том, что енолизация наблюдается для карбонильной группы, находящейся в циклической части молекулы. Дополнительным подтверждением этому служит наблюдаемое слабое взаимодействие между протоном гидроксильной группы и протонами при атоме  $C^4$ . Полученные результаты согласуются с данными, описанными ранее для родственных β-трикетонных систем [21, 23, 24].

Таким образом, разработан удобный и эффективный метод получения 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов, структура которых подтверждена методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С и двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С получали на спектрометре AVANCE 500 Bruker-Biospin с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц для ядер <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С соответственно с использованием 5 мм датчика (QNP) с Z-градиентом. Спектры регистрировали при температуре образца 293 К для растворов в CDCl<sub>2</sub>. В качестве внутреннего стандарта для спектров ЯМР использовали остаточный сигнал растворителя. Корреляционные спектры (HSQC, COSY, HMBC, NOESY) регистрировали и обрабатывали с использованием стандартного программного обеспечения фирмы «Bruker-Biospin». Температуры плавления определяли на блоке Boetius. Элементный анализ выполняли на CHNS-O анализаторе Eurovector EA3000. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом TCX на пластинках Silufol UV-254 (этилацетатпетролейный эфир). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (70–230 меш) элюированием смесью этилацетат–петролейный эфир.

Получение 2-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)- и 2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)уксусных кислот 2в, е. При перемешивании к раствору 4.3 ммоль (0.55 г) 2-(1Н-тетразол-5-ил)уксусной кислоты в 25 мл диэтилового эфира при 0°С по каплям прибавляли 22 мл эфирного раствора диазометана, получаемого из 2.06 г N-нитрозометилмочевины по методике [27]. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и после удаления растворителя методом колоночной хроматографии выделяли 0.18 г (28%) метил-2-(1метил-1Н-тетразол-5-ил)ацетата и 0.21 г (32%) метил-2-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)ацетата. Далее к раствору 1 ммоль метил-2-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)- или метил-2-(2-метил-2*H*-тетразол-5ил)ацетата в 20 мл водно-метанольной смеси (1:1) прибавляли 10 экв. (0.40 г) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляли, водный слой промывали этилацетатом (1×50 мл), подкисляли конц. HCl до pH 1 и экстрагировали этилацетатом (5×15 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя целевые кислоты 2в, е получали в виде бесцветных кристаллов с выходом 75 и 86% соответственно.

Общая методика синтеза 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов За-м. К раствору смеси 2.0 ммоль циклогексан-1,3-диона 1а, б, 2.0 ммоль тетразолилуксусной кислоты 2а-и и 2.4 ммоль N,N-диметиламинопиридина в 15 мл ацетонитрила прибавляли 2.6 ммоль (0.50 г) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. После удаления ацетонитрила остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали разбавленной (1:10) HCl (3× 15 мл), насыщенным раствором NaCl (15 мл) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли, остаток промывали диэтиловым эфиром (1× 5 мл), получая целевые 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионы За-м в виде бесцветных кристаллов с выходом 52-84%.

**2-[2-(1Н-Тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (За).** Выход 57%, т. пл. 137–140°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.03–2.11 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.54–2.59 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.76 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.4 Гц), 5.92 с (2H, CH<sub>2</sub>), 8.67 с (1H, CH), 16.06 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 19.2 (C<sup>5</sup>), 31.8 (C<sup>4</sup>), 38.0 (C<sup>6</sup>), 55.7 (C<sup>2</sup>), 112.3 (C<sup>2</sup>), 144.2 (CH=N), 195.2 (C<sup>1'</sup>), 195.8 (C<sup>1</sup>), 196.9 (C<sup>3</sup>). Найдено, %: C 48.54; H 4.50; N 25.09. С<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 48.65; H 4.54; N 25.21.

**5,5-Диметил-2-[2-(***ІН***-тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (36).** Выход 71%, т. пл. 113–116°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.11 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.41 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.62 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.93 с (2H, CH<sub>2</sub>), 8.70 с (1H, CH), 16.03 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 28.2 (2CH<sub>3</sub>), 31.3 (C<sup>5</sup>), 45.2 (C<sup>4</sup>), 51.8 (C<sup>6</sup>), 55.6 (C<sup>2'</sup>), 111.2 (C<sup>2</sup>), 144.3 (CH=N), 194.8 (C<sup>1'</sup>), 195.7 (C<sup>1</sup>, C<sup>3</sup>). Найдено, %: С 52.67; H 5.60; N 22.28. С<sub>11</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 52.79; H 5.64; N 22.39.

**2-[2-(5-Метил-***1H*-тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (Зв). Выход 77%, т. пл. 168– 169°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.03–2.10 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.52–2.58 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.75 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.4 Гц), 5.76 с (2H, CH<sub>2</sub>), 16.10 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>С</sub>, м. д.: 8.8 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (С<sup>5</sup>), 31.8 (С<sup>4</sup>), 38.0 (С<sup>6</sup>), 54.8 (C<sup>2'</sup>), 112.3 (C<sup>2</sup>), 153.2 (C=N), 195.5 (С<sup>1'</sup>), 195.9 (С<sup>1</sup>), 196.9 (С<sup>3</sup>). Найдено, %: С 50.71; H 5.06; N 22.62. С<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 50.84; H 5.12; N 22.72.

**5,5-Диметил-2-[2-(5-метил-***1H***-тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион** (**3**г). Выход 84%, т. пл. 125–127°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.13 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.42 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.62 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.76 с (2H, CH<sub>2</sub>), 16.08 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 8.9 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (2CH<sub>3</sub>), 31.4 (C<sup>5</sup>), 45.3 (C<sup>4</sup>), 51.8 (C<sup>6</sup>), 54.7 (C<sup>2</sup>), 111.3 (C<sup>2</sup>), 153.2 (C=N), 195.0 (C<sup>1'</sup>), 195.7 (C<sup>1</sup>, C<sup>3</sup>). Найдено, %: C 54.38; H 6.00; N 21.11. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 54.54; H 6.10; N 21.20.

**5,5-Диметил-2-[2-(1-метил-1***Н***-тетразол-5ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3д).** Выход 65%, т. пл. 133–136°С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.09 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.35 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.59 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.03 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.65 с (2H, CH<sub>2</sub>), 16.68 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>С</sub>, м. д.: 28.2 (2CH<sub>3</sub>), 31.1 (C<sup>5</sup>), 33.9 (CH<sub>3</sub>), 36.6 (C<sup>2'</sup>), 45.7 (C<sup>4</sup>), 52.1 (C<sup>6</sup>), 111.9 (C<sup>2</sup>), 150.3 (C=N), 195.4 (C<sup>1</sup>), 196.2 (C<sup>3</sup>), 197.3 (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: С 54.65; Н 6.15; N

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

21.28. С<sub>12</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 54.54; Н 6.10; N 21.20.

**5,5-Диметил-2-[2-(1-этил-1***H*-тетразол-5-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3е). Выход 58%, т. пл. 130–132°С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.09 с (6H, CH<sub>3</sub>), 1.58 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.3 Гц), 2.35 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.59 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.31 к (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.3 Гц), 4.65 с (2H, CH<sub>2</sub>), 16.71 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.8 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (2CH<sub>3</sub>), 31.1 (C<sup>5</sup>), 36.6 (C<sup>2'</sup>), 42.8 (CH<sub>2</sub>–N), 45.7 (C<sup>4</sup>), 52.1 (C<sup>6</sup>), 111.9 (C<sup>2</sup>), 149.5 (C=N), 195.4 (C<sup>1</sup>), 196.2 (C<sup>3</sup>), 197.5 (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: C 56.20; H 6.57; N 20.19. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 56.10; H 6.52; N 20.13.

**2-[2-(1-Бензил-1***Н***-тетразол-5-ил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3ж).** Выход 69%, т. пл. 85–88°С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.08 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.31 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.47 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.57 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.15–7.19 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.31–7.35 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 16.66 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 28.2 (2CH<sub>3</sub>), 31.1 (C<sup>5</sup>), 36.8 (C<sup>2'</sup>), 45.7 (C<sup>4</sup>), 51.5 (CH<sub>2</sub>–N), 52.0 (C<sup>6</sup>), 111.7 (C<sup>2</sup>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 133.1 (C<sub>Ar</sub>), 150.1 (C=N), 195.3 (C<sup>1</sup>), 196.1 (C<sup>3</sup>), 197.3 (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: C 63.61; H 5.96; N 16.53. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 63.52; H 5.92; N 16.46.

**5,5-Диметил-2-[2-(2-метил-2***H***-тетразол-5ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (33).** Выход 65%, т. пл. 101–103°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.09 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.38 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.33 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.70 с (2H, CH<sub>2</sub>), 17.17 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 28.3 (2CH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sup>5</sup>), 38.4 (C<sup>2'</sup>), 39.6 (Me), 46.0 (C<sup>4</sup>), 52.3 (C<sup>6</sup>), 112.1 (C<sup>2</sup>), 160.8 (C=N), 195.2 (C<sup>1</sup>), 196.1 (C<sup>3</sup>), 199.7 (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: С 54.41; Н 6.04; N 21.11. С<sub>12</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 54.54; Н 6.10; N 21.20.

**5,5-Диметил-2-[2-(2-этил-2***H***-тетразол-5-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3и).** Выход 61%. т. пл. 88–91°С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.09 с (6H, 2Me), 1.62 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.4 Гц), 2.37 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.63 к (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.4 Гц), 4.70 с (2H, CH<sub>2</sub>), 17.19 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.5 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (2CH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sup>5</sup>), 38.4 (C<sup>2'</sup>), 46.0 (C<sup>4</sup>), 48.4 (CH<sub>2</sub>–N), 52.3 (C<sup>6</sup>), 112.1 (C<sup>2</sup>), 160.6 (C=N), 195.1 (C<sup>1</sup>), 196.1 (C<sup>3</sup>), 199.8 (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: C 56.22; H 6.58; N 20.21. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 56.10; H 6.52; N 20.13. **2-[2-(2-***трет***-Бутил)-2***Н***-тетразол-5-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3к). Выход 63%, т. пл. 65–66°С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.73 с (9Н, CH<sub>3</sub>), 1.97–2.03 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 2.48–2.54 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 2.70 т (2Н, CH<sub>2</sub>,** *J* **= 6.4), 4.69 с (2Н, CH<sub>2</sub>), 17.25 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), б<sub>с</sub>, м. д.: 19.2 (C<sup>5</sup>), 29.4 (3CH<sub>3</sub>), 32.4 (C<sup>4</sup>), 38.5(C<sup>2'</sup>), 38.7 (C<sup>6</sup>), 63.9 (C–N), 113.2 (C<sup>2</sup>), 159.9 (C=N), 195.3 (C<sup>1</sup>), 197.0 (C<sup>3</sup>), 200.5 (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: С 56.19; Н 6.58; N 20.19. С<sub>13</sub>Н<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 56.10; Н 6.52; N 20.13.** 

**2-[2-(2-***трет***-Бутил-2***H***-тетразол-5-ил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3л). Выход 52%, т. пл. 90–92°С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.09 с (6H, CH<sub>3</sub>), 1.73 с (9H, CH<sub>3</sub>), 2.37 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.56 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.70 с (2H, CH<sub>2</sub>), 17.24 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>С</sub>, м. д.: 28.3 (2CH<sub>3</sub>), 29.4 (3CH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sup>5</sup>), 38.6 (C<sup>2'</sup>), 46.0 (C<sup>4</sup>), 52.3 (C<sup>6</sup>), 63.9 (C–N), 112.1 (C<sup>2</sup>), 159.9 (C=N), 195.2 (C<sup>1</sup>), 196.0 (C<sup>3</sup>), 200.0 (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: С 58.69; Н 7.20; N 18.21. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 58.81; H 7.24; N 18.29.** 

**2-[2-(2-Бензил-1***H***-тетразол-5-ил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3м). Выход 63%, т. пл. 92–93°С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), \delta, м. д.: 1.08 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.36 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.56 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.70 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.75 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.30–7.40 м (5H, H<sub>Ar</sub>), 17.17 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), \delta\_{\rm C}, м. д.: 28.3 (2CH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sup>5</sup>), 38.5 (C<sup>2'</sup>), 45.9 (C<sup>4</sup>), 52.3 (C<sup>6</sup>), 56.9 (CH<sub>2</sub>–N), 112.1 (C<sup>2</sup>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.14 (C<sub>Ar</sub>), 133.4 (C<sub>Ar</sub>), 161.0 (C=N), 195.1 (C<sup>1</sup>), 196.0 (C<sup>3</sup>), 199.7 (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: C 63.39; H 5.85; N 16.37. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 63.52; H 5.92; N 16.46.** 

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хлебникова Татьяна Степановна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-0023-6534

Пивень Юрий Андреевич, ORCID: http://orcid. org/0000-0003-3640-0981

Барановский Александр Вячеславович, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3463-4936

Трифонов Ростислав Евгеньевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9295-3279

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского Республиканского фонда фундамен-

тальных исследований (проект X20P-226) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-53-00039-Bel a).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ray L., Moore B.S. // Nat. Prod. Rep. 2016. Vol. 33. N 2. P. 150. doi 10.1039/c5np00112a
- 2. Polyketides: Biosynthesis, biological activity, and genetic engineering / Eds A.M. Rimando, S.R. Baerson. Oxford: University Press, 2007. 296 p.
- Рубинов Д.Б., Рубинова И.Л., Ахрем А.А. // ХПС. 1995. Т. 31. № 5. С. 635; Rubinov D.B., Rubinova I.L., Akhrem А.А. // Chem. Nat. Compd. 1995. Vol. 31. N 5. P. 537. doi 10.1007/BF01164877
- Лахвич Ф.А., Хлебникова Т.С. // Изв. АН Беларуси. Сер. хим. наук. 1996. № 4. С. 101.
- Gatadi S., Gour J., Nanduri S. // Bioorg. Med. Chem. 2019. Vol. 27. N 17. P. 3760. doi 10.1016/j. bmc.2019.07.023
- Bocquet L., Sahpaz S., Hilbert J.L., Rambaud C., Riviere C. // Phytochem. Rev. 2018. Vol. 17. N 5. P. 1047. doi 10.1007/s11101-018-9584-y
- Santucci A., Bernardini G., Braconi D., Petricci E., Manetti F. // J. Med. Chem. 2017. Vol. 60. N. 10. P. 4101. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01395
- Reber K. P., Burdge H. // Org. Prep. Proc. Int. 2018. Vol. 50. N 1. P. 2. doi 10.1080/00304948.2018.1405332
- Lakhvich F.A., Khlebnicova T.S., Akhrem A.A. // Synthesis. 1985. N 8. P. 784. doi 10.1055/s-1985-31348
- Schmidt A., Boland W. // J. Org. Chem. 2007. Vol. 72. N 5. P. 1699. doi 10.1021/jo062359x
- Beaudegnies R., Edmunds A.J.F., Fraser T.E.M., Hall R.G., Hawkes T.R., Mitchell G., Schaetzer J., Wendeborn S., Wibley J. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 12. P. 4134. doi 10.1016/j.bmc.2009.03.015
- Попова Е.А, Трифонов Р.Е., Островский В.А. // Усп. хим. 2019. Т. 88. № 6. С. 644; *Ророva Е.А., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A.* // Rus. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. N 6. P. 644. doi 10.1070/RCR4864
- Мызников Л.В., Храбалек А., Колдобский Г.И. // ХГС. 2007. Т. 43. № 1. С. 1; Myznikov L.V., Hrabalek A., Koldobskii G.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. N 1. P. 1. doi 10.1007/s10593-007-0001-5
- Akhrem A.A., Lakhvich F.A., Budai S.I., Khlebnicova T.S., Petrusevich I.I. // Synthesis. 1978. N 12. P. 925. doi 10.1055/s-1978-24943
- Лахвич Ф.А., Козинец В.А., Хлебникова Т.С. // ЖОрХ. 1992. Т. 28. Вып. 6. С. 1634.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

- Montes I.F., Burger U. // Tetrahedron Let. 1996. Vol.
  N 7. P. 1007. doi 10.1016/0040-4039(95)02362-3
- Oliver J.E., Wilzer K.R., Waters R.M. // Synthesis. 1990. N 12. P. 1117. doi 10.1055/s-1990-27107
- Tabuchi H., Hamamoto T., Ichihara A. // Synlett. 1993.
  N 9. P. 651. doi 10.1055/s-1993-22558
- Kohout M., Bielec B., Steindl P., Trettenhahn G., Lindner W. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. N 18. P. 2698. doi 10.1016/j.tet.2015.03.037
- Gundoju N.R., Bokam R., Yalavarthi N.R., Buddana S.K., Prakasham R.S., Ponnapalli M.G. // J. Asian Nat. Prod. Res. 2019. Vol. 21. N 3. P. 262. doi 10.1080/10286020.2018.1460362
- Khlebnicova T.S., Isakova V.G., Baranovsky A.V., Borisov E.V., Lakhvich F.A. // J. Fluorine Chem. 2006. Vol. 127. N 12. P. 1564. doi 10.1016/j. jfluchem.2006.08.003
- 22. Forsen S., Merenyi F., Nilsson M. // Acta Chem. Scand. 1964. Vol. 18. N 5. P. 1208.

- 23. Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Лутцева А.И. // Хим.фарм. ж. 2021. Т. 55. № 4. С. 60. doi 10.30906/0023-1134-2021-55-4-60-64
- Хлебникова Т.С., Исакова В.Г., Барановский А.В., Лахвич Ф.А., Ляхов А.С. // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 10. С. 1657; Khlebnikova T.S., Isakova V.G., Baranovskii A.V., Lakhvich F.A., Lyakhov A.S. // Rus. J. Gen. Chem. 2007. Vol. 77. N 10. P. 1724. doi 10.1134/ S1070363207100118
- 25. Kamiya T., Saito Yo. Pat. US 3767667 (1973).
- 26. Nohara A., Kato T., Kawarazaki T., Sawa Yo. Pat. GB 1549094 (1979).
- Беккер Х., Домшке Г., Фангхенель Э., Фишер М., Гевальд К., Майер Р., Пафель Д., Шмидт Г., Шветлик К., Бергер В., Фауст И., Генге Ф., Глух., Мюллер К., Шолльберг К., Зайлер Э., Цеппенфельд Г. Органикум. М.: Мир, 1992. Т. 2. С. 284.
- Raap R., Howard J. // Can. J. Chem. 1969. Vol. 47. N 5. P. 813.

## Synthesis of 2-(Tetrazolylacetyl)cyclohexane-1,3-diones

#### T. S. Khlebnicova<sup>*a*,\*</sup>, V. G. Zinovich<sup>*a*</sup>, Yu. A. Piven<sup>*a*</sup>, A. V. Baranovsky<sup>*a*</sup>, F. A. Lakhvich<sup>*a*</sup>, and R. E. Trifonov<sup>*b*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220141 Belarus <sup>b</sup> St. Petersburg State Institute of Technology, St. Petersburg, 190013 Russia \*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Received June 30, 2021; revised July 15, 2021; accepted July 17, 2021

2-(Tetrazolylacetyl)cyclohexane-1,3-diones were synthesized via *C*-acylation of cyclohexane-1,3-diones by tetrazolylacetic acids in the presence of 1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride and *N*,*N*-dimethylaminopyridine in acetonitrile at room temperature. Structure of the synthesized compounds was confirmed by methods of <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and two-dimensional NMR spectroscopy.

**Keywords:** 2-(tetrazolylacetyl)cyclohexane-1,3-diones, tetrazolylacetic acids, cyclohexane-1,3-diones, *C*-acylation

#### УДК 547.854

## СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 9-АРИЛ-8-АРИЛ(ФУР-2-ИЛ)-4,9-ДИГИДРОТЕТРАЗОЛО[1',5':1,2]ПИРИМИДО[4,5-*d*]-ПИРИДАЗИН-5(6*H*)-ОНОВ

#### © 2021 г. В. Л. Гейн<sup>*a*,\*</sup>, Т. М. Замараева<sup>*a*</sup>, М. В. Дмитриев<sup>*b*</sup>

<sup>а</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия <sup>b</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия \*e-mail: geinvl48@mail.ru

> Поступило в Редакцию 17 мая 2021 г. После доработки 2 июля 2021 г. Принято к печати 5 июля 2021 г.

Предложен метод синтеза новых 9-арил-8-арил(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-онов взаимодействием метил-7-арил-6-ароил(фуран-2-карбонил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с гидразингидратом. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено их пространственное строение в кристаллическом состоянии.

Ключевые слова: дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилаты, гидразингидрат, дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-оны, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0044460X21080035

Функционализированные азоло[1,5-а]аннелированные дигидропиримидины проявляют широкий спектр биологической активности, в частности, антибактериальную [1], противовирусную [2, 3], туберкулостатическую [4], антиэстрогенную [5], а также выступают в качестве ингибиторов тирозинкиназы [6]. Принимая во внимание значительный практический интерес к указанным конденсированным гетероциклическим соединениям, следует отметить, что их химические свойства, в особенности способность к формированию конденсированных гетероциклических систем, изучены недостаточно.

Ранее нами было показано, что взаимодействие метиловых эфиров 7-арил(гетарил)-6ароил(2-тиеноил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*а*]пиримидин-5-карбоновых кислот с гидразингидратом приводит к замещенным 4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)онам, структура которых была установлена методами ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии [7–9]. Однако, в этих работах не был окончательно решен вопрос о том, в какой таутомерной форме существуют полученные соединения.

С целью изучения пространственного строения замещенных 4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-d]пиридазин-5(6H)-онов, а также оценки влияния природы гетароильного фрагмента в тетразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилатах на способность формирования указанной гетероциклической системы нами по известной методике [7–9] была проведена реакция замещенных метилтетразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилатов с гидразингидратом, в результате которой были выделены ранее неизвестные 9-арил-8-арил(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-d]пиридазин-5(6H)-оны 1–11 (схема 1).

Соединения 1–11 представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Строение полученных соединений доказано с помощью методов ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии,



 $R^1$  = 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (1), 3,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (2), 3-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3), фур-2-ил (4–11);  $R^2$  = 4-Cl (1), 4-Me (2), 4-*t*-Bu (3), 4-OMe (4), 3-OMe (5), 3-NO<sub>2</sub> (6), 4-Et (7), 4-*i*-Pr (8), 4-OH-3-OEt (9), 4-COOMe (10), 4-OEt (11).

а также данными рентгеноструктурного анализа на примере 8-(4-гидроксифенил)-9-(4-хлорфенил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-она **1**.

В ИК спектрах соединений 1–11 наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями связей C=N (1620–1632 см<sup>-1</sup>), C=O (1672– 1690 см<sup>-1</sup>), N–H (3080–3320 см<sup>-1</sup>, 3280–3448 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 9-арил-8-арил(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-онов, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ними групп, наблюдаются сигналы протонов H<sup>9</sup> (6.41–7.15 м. д.), H<sup>4</sup> (11.32–11.80 м. д.), H<sup>6</sup> (13.10–13.80 м. д.). В случае соединений **4–11** дополнительно прописываются сигналы фурильного остатка (6.59–7.28, 7.24–7.70, 7.83–8.25 м. д.).

Для установления пространственной структуры соединений 1–11 в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из уксусной кислоты были получены монокристаллы соединения 1, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа (РСА). Полученные результаты РСА свидетельствуют о существовании полученных соединений преимущественно в лактамной форме (**A**) в кристаллическом состоянии (рис. 1).

Соединение 1 кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с уксусной кислотой в соотношении 1:1. Кратные связи в гетероциклах делокализованы в небольшой степени: одинарные и двойные связи хорошо различимы. Тетразоль-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

ный и пиридазиновый циклы плоские в пределах 0.01 Å. Пиримидиновый цикл принимает конформацию *софа*, атом C<sup>5</sup> отклоняется от плоскости N<sup>7</sup>C<sup>6</sup>N<sup>3</sup>C<sup>2</sup>C<sup>3</sup> на 0.30 Å. Хлорфенильный заместитель находится в псевдоаксиальном положении. Молекула уксусной кислоты стабилизирована посредством межмолекулярных водородных связей  $O^{2S}-H^{2S}...N^2$  и N<sup>1</sup>–H<sup>1</sup>...O<sup>1S</sup> (на рисунке водородные связи изображены *пунктиром*). В кристалле молекулы связей N<sup>3</sup>–H<sup>3</sup>...N<sup>4</sup> [-*x*, 1–*y*, –*z*] и O<sup>2</sup>–H<sup>2</sup>...O<sup>1</sup> [1.5–*x*, 0.5+*y*, 0.5–*z*].



**Рис. 1.** Общий вид молекулы соединения 1 в кристалле в представлении тепловыми эллипсоидами (30%-ная вероятность).

Таким образом доказано, что присутствие фураноильного заместителя в метил 7-арил-6-(фуран-2-карбонил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатах не оказывает существенного влияния на образование 9-арил-8арил-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-онов, которые, по данным рентгеноструктурного анализа, в кристаллическом состоянии находятся преимущественно в лактамной таутомерной форме.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н зарегистрированы на спектрометре Bruker 500 (рабочая частота 500.13 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборах PerkinElmer 2400 и элементном анализаторе Euro EA 3028-НТ. Температуры плавления определены на приборе BUCHI M-565.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (МоК<sub>а</sub>-излучение, 295 К, ω-сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [10]. Сингония кристалла (C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, *М* 453.85) моноклинная, пространственная группа  $P2_1/n$ , *a* 8.542(3), b 18.811(6), c 13.457(4) Å, β 107.56(3)°, V 2061.5(11) Å<sup>3</sup>, Z 4, d<sub>выч</sub> 1.462 г/см<sup>3</sup>, µ 0.230 мм<sup>-1</sup>. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [11] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [12] с графическим интерфейсом OLEX2 [13]. Атомы водорода групп NH и OH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения: R<sub>1</sub> 0.0639, wR<sub>2</sub> 0.1422 [для 2533 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1$  0.1285,  $wR_2$  0.1870 (для всех 4795 независимых отражений), S 1.015.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2094539 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data request/cif

8-(4-Гидроксифенил)-9-(4-хлорфенил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]- пиридазин-5(6*H*)-он (1). Смесь 0.005 моль метил-6-(4-гидроксифенил)-7-(4-хлорфенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*а*]пиримидин-5-карбоксилата, 0.005 моль гидразингидрата выдерживали при 170–190°С в отсутствие растворителя до прекращения газовыделения. После охлаждения реакционной смеси остаток обрабатывали этанолом и выпавшие кристаллы отфильтровывали. Выход 1.32 г (67%), т. пл. >300°С (АсОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1620 (C=N), 1675 (C=O), 3210 (OH), 3440, 3490 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 6.65 с (1H, C<sup>9</sup>H), 6.79–7.58 м (8H, Ar), 9.55 с (1H, OH), 11.69 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.20 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 54.66, 55.20; H 2.97, 3.16; N 24.62, 25.15. С<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.90; H 3.07; N 24.90.

Соединения 2-11 получали аналогично.

**8-(3,4-Диметоксифенил)-9-(***п***-толил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-***d***]пиридазин-5(6***H***)-он (2). Выход 1.34 г (64%), т. пл. 275– 277°С (АсОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1620 (С=N), 1672 (С=О), 3320, 3441 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 2.15 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.56 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 6.63–6.96 м (7H, Ar), 6.56 с (1H, С<sup>9</sup>H), 11.80 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.30 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 60.18, 60.71; H 4.50, 4.66; N 23.19, 23.78. С<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 60.42; H 4.59; N 23.49.** 

**9-(4-***трет***-Бутилфенил)-8-(3-метоксифенил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-***d***]пиридазин-5(6***H***)-он (3). Выход 1.24 г (58%), т. пл. 276–278°С (АсОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1632 (С=N), 1690 (С=О), 3320, 3448 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.15 с [9H, (СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>С], 3.76 с (3H, СН<sub>3</sub>О), 6.41 с (1H, С<sup>9</sup>Н), 6.65 д (2H, Ar,** *J* **8.4 Гц), 6.75 д (1H, Ar,** *J* **8.4 Гц), 6.84 с (1H, Ar), 6.92 д (1H, Ar,** *J* **8.4 Гц), 7.12 д (2H, Ar,** *J* **8.4 Гц), 7.23 т (1H, Ar,** *J* **8.4 Гц), 11.64 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.35 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 64.04, 64.57; Н 5.30, 5.49; N 22.61, 23.09. С<sub>23</sub>Н<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 64.32; Н 5.40; N 22.83.** 

**9-(4-Метоксифенил)-8-(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-***d***]пиридазин-5(6***H***)-он (4). Выход 1.11 г (61%), т. пл. 288– 290°С (ДМФА). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1630 (С=N), 1685 (С=О), 3080, 3280 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 3.78 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 6.94 с (1H, С<sup>9</sup>H), 7.30 м (4H, Ar), 6.65 м, 7.28 м, 7.94 м (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 11.58 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.15 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 55.99,** 

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

56.43; H 3.53, 3.70; N 26.69, 27.26. С<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 56.20; H 3.61; N 26.99.

**9-(3-Метоксифенил)-8-(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-d]пиридазин-5(6***H***)-он (5). Выход 1.18 г (65%), т. пл. 273– 275°С (ДМФА). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1620 (С=N), 1674 (С=О), 3220, 3400 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 3.72 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 6.90 с (1H, С<sup>9</sup>Н), 6.90 м (4H, Ar), 6.70 м, 7.24 м, 7.88 м (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 11.45 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.10 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 55.95, 56.41; H 3.56, 3.71; N 26.71, 27.28. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 56.20; H 3.61; N 26.99.** 

**9-(3-Нитрофенил)-8-(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-***d***]пиридазин-5(6***H***)-он (6). Выход 1.31 г (69%), т. пл. >300°С (ДМФА). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1629 (С=N), 1690 (С=О), 3210, 3385 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 7.15 с (1H, С<sup>9</sup>Н), 7.72 м (4H, Ar), 6.60 м, 7.28 м, 8.25 м (2-С<sub>4</sub>Н<sub>3</sub>О), 11.64 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.24 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 50.59, 51.03; Н 2.57, 2.74; N 29.34, 29.91. С<sub>16</sub>Н<sub>10</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 50.80; H 2.66; N 29.62.** 

**8-(Фур-2-ил)-9-(4-этилфенил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-***d***]пиридазин-5(6***H***)-он (7). Выход 0.83 г (46%), т. пл. 286– 288°С (ДМФА). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1632 (С=N), 1684 (С=О), 3156, 3384 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.14 т (3H, <u>СН</u><sub>3</sub>СН<sub>2</sub>,** *J* **7.0 Гц), 4.24 к (2H, СН<sub>3</sub><u>СН</u><sub>2</sub>,** *J* **7.0 Гц), 6.82 с (1H, С<sup>9</sup>H), 7.12 м (4H, Ar), 6.59 м, 7.25 м, 7.83 м (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 11.38 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.10 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 59.59, 60.10; H 4.09, 4.25; N 26.93, 27.34. С<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 59.83; H 4.18; N 27.13.** 

**9-(4-Изопропилфенил)-8-(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-***d***]пиридазин-5(6***H***)-он (8). Выход 0.81 г (43%), т. пл. 288–290°С (ДМФА). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1622 (С=N), 1678 (С=О), 3085, 3280 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.19 уш. с [6H, (<u>CH</u><sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 2.88 м [1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><u>CH</u>], 6.91 с (1H, С<sup>9</sup>H), 7.25 м (4H, Ar), 6.59 м, 7.24 м, 7.86 м (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 11.59 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.18 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 60.56, 61.05; H 4.46, 4.65; N 25.85, 26.35. С<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 60.79; H 4.56; N 26.12.** 

9-(4-Гидрокси-3-этоксифенил)-8-(фур-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-он (9). Выход 1.12 г (57%), т. пл. 283–285°С (ДМФА). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1628 (С=N), 1680 (С=О), 3215, 3435 (NH), 3488 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.32 т (3H, <u>СН<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, *J* 6.5 Гц), 4.12 к (2H, CH<sub>3</sub><u>CH<sub>2</sub>O</u>, *J* 6.5 Гц), 6.84 с (1H, С<sup>9</sup>Н), 6.70 м (4H, Ar), 7.28 м, 7.62 м, 7.84 м (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 8.92 с (1H, OH), 11.32 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.44 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 54.73, 55.15; Н 3.76, 3.93; N 24.66, 25.20. С<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 54.96; Н 3.84; N 24.93.</u>

**Метил-4-{8-(фур-2-ил)-5-оксо-4,5,6,9-тетрагидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-d]пиридазин-9-ил}бензоат (10)**. Выход 1.25 г (64%), т. пл. 284–286°С (ДМФА). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1620 (С=N), 1674 (С=О), 3089, 3290 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.84 с (1H, CH<sub>3</sub>OCO), 6.72 с (1H, С<sup>9</sup>H), 7.75 м (4H, Ar), 7.14 м, 7.70 м, 7.94 м (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 11.56 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.80 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 55.05, 55.49; Н 3.28, 3.43; N 24.81, 25.28. С<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 55.24; Н 3.35; N 25.05.

**8-(Фур-2-ил)-9-(4-этоксифенил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-d]пиридазин-5(6***H***)-он (11). Выход 0.87 г (46%), т. пл. 278–280°С (ДМФА). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1632 (С=N), 1690 (С=О), 3240, 3448 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.36 т (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O,** *J* **6.5 Гц), 4.24 к (2H, CH<sub>3</sub><u>CH</u><sub>2</sub>O,** *J* **6.5 Гц), 6.86 с (1H, С<sup>9</sup>H), 7.25 м (4H, Ar), 6.62 м, 7.29 м, 7.86 м (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 11.42 с (1H, N<sup>4</sup>H), 13.21 с (1H, N<sup>6</sup>H). Найдено, %: С 57. 08, 57.55; H 3.94, 4.10; N 25.73, 26.27. С<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 57.29; H 4.01; N 25.98.** 

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8512-0399

Замараева Татьяна Михайловна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-9932-9628

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8817-0543

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wang H., Lee M., Peng Zh., Dlazquez B., Lastochkin E., Kumarasiri M., Bouley R., Chang M., Mobashery Sh. // J. Med. Chem. 2015. 58. P. 4194. doi 10.1021/jm501831g
- Yu W., Goddard C., Clearfield E., Mills C., Xiao T., Guo H., Morrey J.D., Motter N.E., Zhao K., Block T.M. Cuconati A., Xu X. // J. Med. Chem. 2011. 54. P. 5660. doi 10.1021/jm200696v
- 3. Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // Изв. AH. Cep. хим. 2018. № 4. 573; Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. N 4. P. 573. doi 10.1007/s11172-018-2113-8
- Титова Ю.А., Филатова Е.С., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. Вып. 6. С. 871; Titova Y.A., Filatova E.S., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Charushin V.N. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 6. P. 775. doi 10.1134/ S0514749219060065
- Zhou H.-B., Sheng S., Compton D.R., Kim Y., Joachimiak A., Sharma S., Carlson K.E., Katzenellenbogen B.S., Nettles K.W., Greene G.L., Katzenellenbogen J.A. // J. Med. Chem. 2007. 50. P. 399. doi 10.1021/ jm061035y
- Kaping S., Sunn M., Singha L.I., Vishwakarma J.N. // Eur. J. Chem. 2020. Vol. 11. N 1. P. 68. doi 10.5155/ eurjchem.11.1.68-79.1942

- 7. Гейн В.Л., Панова О.С., Цыплякова Е.П., Воронина Э.В. // Хим.-фарм. ж. 2010. Т. 44. № 3. С. 25; Gein V.L., Panova O.S., Tsyplyakova E.P., Voronina E.V. // Pharm. Chem. J. 2010. Vol. 44. N 3. P. 134. doi 10.1007/s11094-010-0415-8
- Гейн В.Л., Мишунин В.В., Цыплякова Е.П., Винокурова О.В., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж. 2011. Т. 45. № 9. С. 22; Gein V.L., Mishunin V.V., Tsyplyakova E.P., Vinokurova O.V., Vakhrin M.I. // Pharm. Chem. J. 2011. Vol. 45. N 9. P. 536. doi 10.1007/s11094-011-0674-z
- Гейн В.Л., Мишунин В.В., Цыплякова Е.П., Вахрин М.И., Слепухин П.А. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 7. С. 1060; Gein V.L., Mishunin V.V., Tsyplyakova E.P., Vakhrin M.I., Slepukhin P.A. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 7. P. 1077. doi 10.1134/ S1070428011070189
- CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71.
  P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
- Palatinus L., Chapuis G. // J. Appl. Crystallogr. 2007. Vol. 40. P. 786. doi 10.1107/S0021889807029238
- 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 Structure of 9-Aryl-8-aryl(fur-2-yl)-4,9dihydrotetrazolo[1',5':1,2]pyrimido[4,5-*d*]pyridazin-5(6*H*)-ones

#### V. L. Gein<sup>*a*,\*</sup>, T. M. Zamaraeva<sup>*a*</sup>, and M. V. Dmitriev<sup>*b*</sup>

<sup>a</sup>Perm Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia <sup>b</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia \*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received May 17, 2021; revised July 2, 2021; accepted July 5, 2021

A method for the synthesis of new 9-aryl-8-aryl(fur-2-yl)-4,9-dihydrotetrazolo[1',5':1,2]pyrimido[4,5-*d*]pyridazine-5(6*H*)-ones by the reaction of methyl 7-aryl-6-aroyl(furan-2-carbonyl)-4,7-dihydrotetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-5-carboxylates with hydrazine hydrate was proposed. Their spatial structure in the crystalline state was established by means of single crystal X-ray diffraction analysis.

**Keywords:** dihydrotetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-5-carboxylates, hydrazine hydrate, dihydrotetrazolo[1',5':1,2]-pyrimido[4,5-*d*]pyridazine-5(6*H*)-ones, X-ray diffraction analysis

УДК 547.856.1;541.141.5

## РОЛЬ ВОДЫ В ФОТОХИМИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ МЕТИЛ-12-ОКСО-6,12-ДИГИДРОАЗЕПИНО[2,1-*b*]-ХИНАЗОЛИН-8-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2021 г. А. В. Будруев\*, М. А. Гиричева, Д. А. Давыдов, А. В. Покровская, А. Л. Пронина

Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, пр. Гагарина 23/5, Нижний Новгород, 603950 Россия \*e-mail: budruev@gmail.com

> Поступило в Редакцию 14 мая 2021 г. После доработки 2 июня 2021 г. Принято к печати 3 июня 2021 г.

Фотоиндуцированной гетероциклизацией метилового эфира 4-азидобензойной кислоты с этиловым эфиром 2-аминобензойной кислоты в смеси ТГФ–вода и ацетонитрил–вода получены метиловые эфиры 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоновой и 3*H*-азепин-2(1*H*)-он-5-карбоновой кислот. Установлено, что выход метилового эфира 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоновой кислоты зависит от концентрации воды в реакционной смеси.

Ключевые слова: азепино[2,1-b]хиназолинон, 3Н-азепин-2(1Н)-он, арилазид, нуклеофильность, вода

DOI: 10.31857/S0044460X21080047

Интерес к разработке фотохимических методов синтеза азепинов из ароматических азидов обусловлен простотой получения и потенциальной биологической активностью этих соединений [1–3]. На первом этапе фотохимический распад азидов инициирует каскад обратимых структурных перегруппировок арилнитренов **A**, бензазиринов **Б** и 1,2-дидегидроазепинов **B** (схема 1). Последующее нуклеофильное присоединение субстрата к 1,2-дидегидроазепинам **B** приводит к образованию 2-замещенных 3*H*-азепинов [4–9].

Развитием этого подхода явилось получение азепино[2,1-*b*]хиназолинонов – продуктов электрофильной циклоконденсации 2-антранило-3*H*-азепинов **Г**. Азепино[2,1-*b*]хиназолиноны были

получены при облучении 2-азидобензойных кислот в присутствии 2-аминобензойной кислоты в органо-водных смесях, содержащих 50 об % воды (схема 2) [10, 11].

На первый взгляд, проведение реакции в безводных апротонных растворителях, при отсутствии конкуренции воды и амина за электрофильный центр интермедиата **B**, должно давать максимальные выходы азепино[2,1-b]хиназолинонов. Однако вода не только реагирует с 1,2-дидегидроазепинами **B** с образованием 3*H*-азепин-2(1*H*)-онов, но и увеличивает нуклеофильность анилинов [12–15]. В этом случае увеличение концентрации воды в реакционной смеси может привести не к снижению, а к увеличению селективности присо-







#### Схема 3.



 $X = T\Gamma \Phi$ , MeCN.

единения анилинов к интермедиатам **B**, и, следовательно, к увеличению выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинонов.

В связи с этим, целью настоящего исследования являлось установление влияния воды на выходы азепинов, образующихся при фотоинициированной реакции ароматических азидов.

На первой стадии исследования было установлено, что облучение метил-4-азидобензоата 1 и этил-2-аминобензоата 2 в органо-водных смесях идет с образованием метил-12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоксилата 3 иметил-3*H*-азепин-2(1*H*)-он-5-карбоксилата 4 (схема 3). Продукты реакции выделены и охарактеризованы спектральными методами.

Для изучения влияния содержания воды на выходы продуктов реакции облучение проводили в одинаковых условиях в смесях ацетонитрил– вода и ТГФ–вода с содержанием воды от 0.1 до 90 мол%. Во всех случаях степень конверсии азида была близка к количественной.

Зависимости выходов гетероциклов 3 и 4 от концентрации воды в облучаемой смеси показаны

на рис. 1. Установлено, что выходы азепино[2,1-*b*]хиназолинона **3** возрастают с увеличением концентрации воды в смесях как с ацетонитрилом, так и с ТГФ. В смесях, содержащих около 90 мол% воды, выходы составили 48 и 35% соответственно.

Ранее было показано, что добавление воды или фосфорной кислоты (0.1%) к облученным растворам увеличивает выход 6-замещенных азепино[2,1-b]хиназолинонов, предположительно, за счет облегчения атаки иминогруппы азепина на электронодефицитный углерод протонированной карбоксильной группы (схема 2) [11]. Поэтому к реакционным смесям после облучения добавляли воду или фосфорную кислоту (2%) в 4-кратном избытке к исходному объему смеси. Однако добавки не приводили к изменению выходов 8-замещенного азепино[2,1-b]хиназолинона **3**.

Различие во влиянии этих добавок на эффективность циклизации 2-антранило-3- и -5-замещенных азепинов потребовало дополнения механизма образования азепино[2,1-*b*]хиназолинонов. Фотохимическая стадия синтеза как 6-, так и 8-замещенных азепино[2,1-*b*]хиназолинонов про-



**Рис. 1.** Зависимость выходов азепино[2,1-*b*]хиназолинона **3** (*1*) и 3*H*-азепин-2(1*H*)-она **4** (*2*) в смеси вода– $T\Gamma\Phi$  (а) и вода–ацетонитрил (б) от содержания воды в реакционной смеси.

текает с образованием соответствующих 2-антранило-1*H*-азепинов Д, которые во время облучения циклизуются в азепино[2,1-*b*]хиназолиноны **3** (схема 4, путь *a*) или изомеризуются в более термодинамически стабильные 2-антранило-3*H*-азепины **E** (путь  $\delta$ ). В присутствии воды или кислоты 2-антранило-3*H*-азепины при протонировании амидинового фрагмента образуют катионы амидиния (азепиния) **Ж**. В дальнейшем катионы 2-антранило-5-замещенных-3H-азепинов не участвуют в образовании азепино[2,1-*b*]хиназолинонов. Однако катионы 2-антранило-3-замещенных 3H-азепинов с электроноакцепторным заместителем у  $\alpha$ -углеродного атома амидинового фрагмента (С<sup>3</sup> азепина) депротонируются с повторным образованием 2-антранило-3-замещенных-1H-азепинов (схема 4, путь *в*). В результате, неподеленная электронная пара



 $X = T\Gamma \Phi$ , MeCN; R = H, Et;  $E = CO_2Me$ ,  $CO_2Et$ ,  $CO_2Pr-i$ , CN.

азота 1*H*-азепина атакует электронодефицитный углерод протонированной карбоксильной группы с элиминированием воды и образованием 6-замещенных азепино[2,1-b]хиназолинонов **3** (схема 4, путь *a*).

Таким образом, 8-замещенные азепино[2,1-*b*]хиназолиноны **3** образуются при циклизации 1*H*-азепинов только на фотохимической стадии, а вода, присутствующая в фотолитической смеси, увеличивает эффективность образования 2-антранило-5-замещенных-1*H*-азепинов за счет увеличения нуклеофильности аминов. В то время как добавление воды после облучения облегчает изомеризацию 3-замещенных 2-антранило-3*H*-азепинов в 1*H*-азепины, которые циклизуются в 6-замещенные азепино[2,1-*b*]хиназолиноны.

Замена растворителя с ТГФ на ацетонитрил несущественно влияет на выход азепино[2,1-b]хиназолинона **3** в отличие от количества воды в смеси. В обеих сериях опытов увеличение выходов гетероцикла **3** вызвано ростом концентрации воды в смеси, что подтверждает предположение о повышении нуклеофильности анилинов с увеличением содержания воды в реакционных смесях.

Зависимость выходов 3H-азепин-2(1H)-она 4 от доли воды в смеси ТГФ—вода была экстремальной, и при 50 мол% воды выходы азепинона 4 достигали 22%. В смеси ацетонитрил—вода выходы 3H-азепин-2(1H)-она 4 были значительно ниже и слабо увеличивались с повышением доли воды в реакционной смеси, не превышая 4%.

Существенное различие между ТГФ и ацетонитрилом в этой реакции, по-видимому, связано с увеличением нуклеофильности воды за счет образования водородной связи в молекулярной паре ТГФ–вода, аналогичной структурам, описанным в работах [16, 17]. Это предположение подтверждает тот факт, что максимальные выходы 3H-азепин-2(1H)-она 4 получены при фотолизе азида в смеси ТГФ–вода, 1:1. Вода, не координированная ТГФ, способствовала присоединению амина 2 к интермедиату **B**, увеличивая выход азепино[2,1-*b*]хиназолинона 3.

Таким образом, показано, что вода катализирует образование метил-12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-8-карбоксилата при фотолизе метилового эфира 4-азидобензойной кислоты и этилового эфира 2-аминобензойной кислоты в нейтральных условиях. При низких концентрациях вода конкурирует с амином в реакции нуклеофильного присоединения, увеличивая выходы метил-3*H*-азепин-2(1*H*)-он-5-карбоксилата. Показано, что проведение реакции в смеси ТГФ–вода, по сравнению с использованием смеси ацетонитрил–вода, приводит к уменьшению выхода азепино[2,1-*b*]хиназолинона из-за увеличения нуклеофильности воды и, как следствие, к увеличению выходов 3*H*-азепин-2(1*H*)-она.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С зарегистрированы на спектрометре Varian 400 MR (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>. Масс-спектры записаны на приборе Thermo Electron DSQ II (ионизация ЭУ, 70 эВ, прямой ввод. Контроль за степенью конверсии азида и накоплением продуктов реакции осуществлен методом ВЭЖХ на приборе Shimadzu LC-20AD с детектором SPD-M20A, петлей 20 мкл [колонка Discovery C-18, 5 мкм, d 3 мм, 1 25 см и градиентным элюированием смесью этанол–вода (10:90) с линейным уменьшением воды до 0% к 35 мин и продолжением элюирования этанолом до 60 мин, скорость потока– 0.15 мл/мин].

Фотохимические реакции проведены при комнатной температуре в кварцевом реакторе с внешним облучением сдвоенной ртутно-кварцевой лампой низкого давления БУФ-15, снабженной алюминиевым отражателем.

Синтез 4-азидобензойной кислоты и метилового эфира 4-азидобензойной кислоты 1 проводили согласно методике [16].

Методика фотолиза. Смесь метилового эфира 4-азидобензойной кислоты 1 (10 мг, 56.5 мкмоль), этилового эфира 2-аминобензойной кислоты 2 (23.3 мг, 141 мкмоль, 2.5 экв.) и 10 мл растворителя облучали ртутно-кварцевыми лампами низкого давления (2 × БУФ-15, 254 нм) при перемешивании 2 ч, затем к 50 мкл фотолитической смеси добавляли 200 мкл дистиллированной воды или 200 мкл 2%-ной фосфорной кислоты. Смесь анализировали на жидкостном хроматографе сразу после смешения и облучения.

1174

Метиловый эфир 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-b]хиназолин-8-карбоновой кислоты (3). Навеску 54 мг (0.31 ммоль) метил 4-азидобензоата 1 и 76 мг (0.46 ммоль, 1.5 экв.) этил-2-аминобензоата 2 растворяли в 12 мл ацетонитрила, затем добавляли 18 мл воды. Полученную смесь облучали в кварцевом сосуде 4 ч, затем добавляли к 150 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали хлороформом (4×15 мл). Экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, сорбировали 400 мг силикагеля, вносили на колонку с силикагелем, уравновешенную гексаном, и элюировали смесью гексан-этилацетат (10:1→25:3, по объему). Выход 39 мг (48%), бесцветные кристаллы, т. пл. 142°С (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>) б, м. д.: 3.56 д (2Н, С<sup>6</sup>Н<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>нн</sub> 7.0 Гц), 3.79 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.73 д (1H, C<sup>9</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.7 Гц), 7.10 т (1Н, С<sup>7</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>НН</sub> 7.0 Гц), 7.47 д. д. д. (1H, C<sup>2</sup>H,  ${}^{3}J_{\rm HH}$  8.1,  ${}^{3}J_{\rm HH}$  7.1,  ${}^{4}J_{\rm HH}$  1.2 Гц), 7.61 д (1H, С<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.6 Гц), 7.77–7.71 м (2H, С<sup>3</sup>H, С<sup>10</sup>H), 8.28 д. д (1Н, С<sup>1</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>НН</sub> 8.0, <sup>4</sup>*J*<sub>НН</sub> 1.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>, м. д.: 36.6 (OCH<sub>3</sub>), 52.5 (C<sup>6</sup>), 118.1, 120.1, 126.8, 127.2, 127.5, 127.6, 130.9, 135.0, 136.5 (Ar, азепин), 147.5 (С<sup>4</sup>а), 153.2(С<sup>5</sup>а), 160.6 (С<sup>12</sup>), 164.9 [OC(O)]. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 269 (13),  $268 [M]^+(100), 254 (8), 253 [M-Me^{-}]^+(63), 210 (22),$  $209 [M - MeCO_2]^+$  (34), 208 (9), 196 (7), 187 (10), 182 (8), 181  $[^{209}M - C=O]^+$  (16), 180 (8), 179 (7). Найдено, %: С 67.08; Н 4.71; N 10.44. С<sub>15</sub>Н<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.16; Н 4.51; N 10.44; О 17.89.

Метиловый эфир ЗН-азепин-2(1Н)-он-5-карбоновой кислоты (4). Навеску 35 мг (0.2 ммоль) метил-4-азидобензоата 1 растворяли в 25 мл ТГФ, затем добавляли 7.5 мл воды и при перемешивании облучали 40 мин в кварцевом сосуде. Растворитель удаляли при пониженном давлении, смесь продуктов сорбировали на 400 мг силикагеля, вносили на колонку с силикагелем, уравновешенную гексаном, и элюировали смесью гексан-этилацетат (10:1→20:3 по объему). Выход 16 мг (48%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>) б, м. д.: 3.02 д (2Н, С<sup>3</sup>Н<sub>2</sub>, азепин, <sup>3</sup>*J*<sub>НН</sub> 7.3 Гц), 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.31 д (2H, азепин, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 3.0 Гц), 6.69 т (1H, C<sup>7</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.3 Гц), 8.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{C_3}$  м. д.: 37.4 (C<sup>3</sup>), 52.3 (ОСН<sub>3</sub>), 111.9, 126.9, 129.9, 131.8 (азепин), 165.9  $(C^2)$ , 168.3 [OC(O)]. Полученные данные согласуются с описанными ранее [16]. Масс-спектр, m/z (*I*<sub>отн</sub>, %): 167 [*M*]<sup>+</sup> (100), 152 (36), 135 [*M* – MeOH]<sup>+</sup> (37), 124 (48), 109 (21), 108 [*M* – MeOC(O)]<sup>+</sup> (27), 97 (18), 83 (16), 80 (29), 57 (27), 53 (19). Найдено, %: С 57.70; Н 5.71; N 8.40. С<sub>8</sub>Н<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 57.48; Н 5.43; N 8.38; О 28.71.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Будруев Андрей Владимирович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-2667-1107

Гиричева Марина Антоновна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-2252-3780

Давыдов Денис Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-7006-9682

Покровская Анна Васильевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9661-0898

Пронина Анастасия Львовна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-4217-4503

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21080047 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- O'Hagan D. // Nat. Prod. Rep. 2000. Vol. 17. N 5. P. 435. doi 10.1039/A707613D
- Pilli R.A., Rosso G.B., Maria Da Conceição F. In: The Alkaloids: Chemistry and Biology / Ed. G.A. Cordell. New York: Academic Press, 2005. P. 77. doi 10.1016/ S1099-4831(05)62002-0
- Pilli R.A., Rosso G.B., de Oliveira M.d.C.F. // Nat. Prod. Rep. 2010. Vol. 27. N 12. P. 1908. doi 10.1039/ C005018K
- Iddon B., Meth-Cohn O., Scriven E.F.V., Suschitzky H., Gallagher P.T. // Angew. Chem. Int. Ed. 1979. Vol. 18. N 12. P. 900. doi 10.1002/anie.197909001
- Doering W.v.E., Odum R. // Tetrahedron. 1966. Vol. 22. N 1. P. 81. doi 10.1016/0040-4020(66)80104-7
- Schuster G.B., Platz M.S. // Adv. Photochem. 1992. Vol. 17. P. 69. doi 10.1002/9780470133484
- Будыка М.Ф., Кантор М.М., Алфимов М.В. // Усп. хим. 1992. Т. 61. № 1. С. 48. doi 10.1070/ RC1992v061n01ABEH000929; Budyka M.F., Kantor

*M.M., Alfimov M.V.* // Russ. Chem. Rev. 1992. Vol. 61. N 1. P. 25. doi 10.1070/RC1992v061n01ABEH000929

- Gritsan N., Platz M.S. // Chem. Rev. 2006. Vol. 106. N 9. P. 3844. doi 10.1021/cr040055+
- 9. Purvis R., Smalley R.K., Suschitzky H., Alkhader M.A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1984. P. 249. doi 10.1039/P19840000249
- Lamara K., Smalley R.K. // Tetrahedron. 1991. Vol. 47. N 12–13. P. 2277. doi 10.1016/S0040-4020(01)96138-1
- Будруев А.В., Джонс Д.Ю., Фаерман В.И., Фукин Г.К., Шавырин А.С. // Хим. гетероцик. соед. 2016. Т. 52. № 9. С. 694; Budruev A.V., Dzhons D.Y., Faerman V.I., Fukin G.K., Shavyrin A.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 9. P. 694. doi 10.1007/s10593-016-1951-2

- Brotzel F., Chu Y.C., Mayr H. // J. Org. Chem. 2007. Vol. 72. N 10. P. 3679. doi 10.1021/jo062586z
- De K., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D. // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. N 16. P. 6260. doi 10.1021/ jo9012699
- Phippen C.B., Beattie J.K., McErlean C.S. // Chem. Commun. 2010. Vol. 46. N 43. P. 8234. doi 10.1039/ C0CC02502J
- Norcott P., Spielman C., McErlean C.S. // Green Chem.
  2012. Vol. 14. N 3. P. 605. doi 10.1039/C2GC16259H
- Katayama M., Ozutsumi K. // J. Solution Chem. 2008.
  Vol. 37. N 6. P. 841. doi 10.1007/s10953-008-9276-0
- Sahu P.K., Lee S.-L. // J. Chem. Phys. 2005. Vol. 123. N 4. P. 044308. doi 10.1063/1.1938189

## Role of Water in the Photochemical Synthesis of Methyl 12-Oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-b]quinazoline-8-carboxylates

#### A. V. Budruev\*, M. A. Giricheva, D. A. Davydov, A. V. Pokrovskaia, and A. L. Pronina

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603950 Russia \*e-mail: budruev@gmail.com

Received May 14, 2021; revised June 2, 2021; accepted June 3, 2021

Methyl 12-oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-*b*]quinazoline-8-carboxylate and methyl 3*H*-azepin-2(1*H*)-one-5-carboxylate were synthesized by photoinduced heterocyclization of methyl 4-azidobenzoate and ethyl 2-aminobenzoate in the THF–water and acetonitrile–water mixtures. It was found that the yields of methyl 12-oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-*b*]quinazolate increase with increasing water content in the reaction mixture.

Keywords: azepino[2,1-b]quinazolinone, 3H-azepin-2(1H)-one, aryl azide, nucleophilicity, water

1176

УДК 547.87

## СУЛЬФИД НАТРИЯ В СИНТЕЗЕ N-АЛКИЛ-1,3,5-ДИТИАЗИНАНОВ И -1,3,5-ТИАДИАЗИНАНОВ

© 2021 г. Г. Р. Хабибуллина, Д. К. Яппарова, А. Г. Ибрагимов, В. Р. Ахметова\*

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, пр. Октября 141, Уфа, 450075 Россия \*e-mail: vnirara@mail.ru

> Поступило в Редакцию 7 июня 2021 г. После доработки 16 июля 2021 г. Принято к печати 19 июля 2021 г.

Разработан способ получения N-замещенных 1,3,5-дитиазинанов и 1,3,5-тиадиазинанов реакцией циклотиометилирования алифатических аминов с помощью 9-водного Na<sub>2</sub>S и CH<sub>2</sub>O. Линейные алифатические первичные амины образуют преимущественно 1,3,5-тиадиазинаны, тогда как разветвленные амины приводят к образованию 1,3,5- дитиазинанов.

**Ключевые слова**: сульфид натрия, первичные амины, тиометилирование, 1,3,5-дитиазинаны, 1,3,5-тиадиазинаны

DOI: 10.31857/S0044460X21080059

Насыщенные гетероциклы дитиазинанового 1 или тиадиазинанового 2 ряда обладают сорбционными и биоцидными свойствами, являются ингибиторами кислотной коррозии, представляют интерес для газовой и нефтехимической промышленности [1-3]. Исследования конформационных свойств N-замещенных гетероциклов 1 и 2 важны для теоретической стереохимии [4]. 1,3,5-Дитиазинаны были синтезированы по реакции циклотиометилирования первичных аминов и гидразинов с сероводородом и формальдегидом [5, 6]. Замена газообразного сероводорода на гидросульфид натрия в этой реакции значительно упрощает проведение реакции и, в зависимости от соотношения реагентов, приводит к 1,3,5-дитиазинанам 1 или 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктанам 3 (схема 1) [7].

Сульфид и гидросульфид натрия, несмотря на свою доступность, до настоящего времени находят ограниченное применение для получения практически важных гетероциклических соединений [8], в том числе 1,3,5-дитиазинанов и 1,3,5-тиадиазинанов [9]. Известны способы получения 5-алкил-1,3,5-дитиазинана циклоконденсацией Na<sub>2</sub>S с AlkNH<sub>2</sub>·HCl и CH<sub>2</sub>O [10, 11].

В продолжение проводимых нами исследований в области синтеза N,S-содержащих гетероциклов, а также разработки эффективного способа получения 1,3,5-дитиазинанов и 1,3,5-тиадиазинанов [5, 12], мы изучили реакцию тиометилирования первичных алифатических аминов с формальдегидом и 9-водным Na<sub>2</sub>S. Выбор алифатических аминов обусловлен их высокой реакционной способностью в реакциях тиометилирования [13].



1177

#### Схема 2.



R = n-Pr (a), n-Bu (6), n-Pent (b), i-Pr (r), t-Bu (d), c-Pent (e), c-Hex ( $\mathbf{x}$ ), c-Hept (3), c-Oct ( $\mathbf{u}$ ), Bn ( $\mathbf{\kappa}$ ).

Показано, что при взаимодействии 9-водного сульфида натрия с формальдегидом (40%-ный водный раствор) и первичными аминами 4а-к при мольном соотношении реагентов 2:3:1 в смеси хлороформ-вода при комнатной температуре за 8 ч образуются 1,3,5-дитиазинаны 16-к и 1,3,5тиадиазинаны 2а-в, к (схема 2). В этих условиях рН реакционной среды равен ~13 в отличие от ранее описанного способа [11]. По окончании реакции смесь нейтрализовали раствором соляной кислоты. Хемоселективность тиометилирования в данных условиях зависит от структуры аминов: первичные линейные алкиламины 4а-в дают преимущественно тиадиазинаны 2а-в (табл. 1), тогда как разветвленные 4г, д, и и циклические амины 4е-з приводят к образованию дитиазинанов 1г-и (табл. 1). Тиометилирование первичных алифатических аминов 46, ж с помощью H<sub>2</sub>S и CH<sub>2</sub>O (1:3:2) приводит к 1,3,5-дитиазинанам 16, ж [13]. В отличие от реакции с H<sub>2</sub>S, линейные амины 4а-в в реакции с Na<sub>2</sub>S<sup>.</sup>9H<sub>2</sub>O претерпевают гетероциклизацию в тиадиазинаны 2а-в. Следует отметить, что бензиламин 4к, как и ароматические амины [14], наряду с 1,3,5-дитиазинановым циклом 1ж образует и 1,3,5-тиадиазинан 2ж.

Структура продуктов 1, 2 доказана методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С и масс-спектрометрии. *н*-Пропиламин **4а** приводит к образованию 1,3,5-дитиазинана с выходом не более 3%, который идентифицирован с помощью масс-спектра ГХ-МС (наблюдается пик молекулярного иона  $[M]^+$  с m/z 163).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 1,3,5-дитиазинанов **16–г**, ж, наблюдаются синглеты метиленовых групп SCH<sub>2</sub>S в области 4.00–4.13 м. д. и NCH<sub>2</sub>S в области 4.32– 4.51 м. д. в соотношении 1:2, тогда как для соединения **1**д, и эти сигналы проявляются в виде двух мультиплетов в области 4.11–4.19 и 4.45–4.56 м. д. соответственно, вероятно, из-за медленной инверсии объемного третичного заместителя у атома азота. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 1,3,5-тиадиазинанов **26**, в атомы водорода метиленовых групп цикла резонируют в области 3.80–3.87 (NCH<sub>2</sub>N) и 4.18– 4.25 м. д. (NCH<sub>2</sub>S) в соотношении 1:2 соответственно.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С гетероциклов **16-к** наблюдаются сигналы в области 34.0–34.5 (SCH<sub>2</sub>S)

Исходный амин	R	Выход продуктов реакции, %		
		1	2	
4a	<i>n</i> -Pr	3	54	
46	<i>n</i> -Bu	18 (33 [13]) <sup>a</sup>	29	
4в	<i>n</i> -Pent	15	25	
4Γ	<i>i</i> -Pr	46	_	
4д	<i>t</i> -Bu	40	_	
<b>4</b> e	<i>c</i> -Pent	13	_	
4ж	<i>c</i> -Hex	34 (43 [13]) <sup>6</sup>	_	
43	c-Hept	23	_	
4и	<i>t</i> -Octyl	49	_	
4ĸ	Bn	11	42	

Таблица 1. Выход N-замещенных 1,3,5-дитиазинанов и 1,3,5-тиадиазинанов

<sup>а</sup> Условия реакции: амин: CH<sub>2</sub>O:Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O = 1:3:2. <sup>б</sup> Условия реакции: амин: CH<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>S = 1:3:2 [13].



и 53.7–58.3 м. д. (NCH<sub>2</sub>S), а для 1,3,5-тиадиазинанов – при 73.9 и 56.5 м. д., соответствующие фрагментам NCH<sub>2</sub>N и NCH<sub>2</sub>S. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>С соединений **16**, **в**, д, **и** выполнены на основе двумерных гомо- и гетерокорреляционных экспериментов ЯМР.

Ранее было показано, что образующиеся в реакции тиометилирования ароматических аминов N-арилзамещенные 1,3,5-тиадиазинаны и 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктаны трансформируются в 1,3,5-дитиазинаны [14]. В этой связи мы исследовали превращение 3,5-ди(*н*-пентил)-1,3,5-тиадиазинана **2в** в 5-*н*-пентил-1,3,5-дитиазинан **1в** под действием CH<sub>2</sub>O–Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O (1:3:3, pH ~13) (путь *а*) и обратную реакцию превращения дитиазинана **1в** под действием CH<sub>2</sub>O–*н*-пентиламин (1:3:1) (путь  $\delta$ ) (схема 3). Оказалось, что соединение **2в** превращается в **1в**, тогда как обратное превращение (путь  $\delta$ ) не идет.

Из схемы 3 следует, что для преимущественного образования 1,3,5-дитиазинанов **16**, **в** необходим избыток Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O. Однако при проведении реакции при соотношении реагентов *н*-бутиламин:CH<sub>2</sub>O:Na<sub>2</sub>S = 1:3:(3–5) была получена смесь продуктов **16** и **26** в соотношении 1:1.5.

Следует добавить, что дитиазинан **1в** не подвергается перегруппировке в тиадиазинан **2в** при действии формальдегида и амина (схема 3), вероятно, как более устойчивый продукт и, соответственно, образуется из тиадиазинана **2в** под действием формальдегида и сульфида натрия.

Таким образом, осуществлена реакция тиометилирования первичных алифатических аминов с участием доступных реагентов – 9-водного сульфида натрия и формальдегида. Показано, что тиометилирование линейных первичных аминов Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O и CH<sub>2</sub>O приводит к N-замещенным 1,3,5-тиадиазинанам и 1,3,5-дитиазинанам, а раз-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

ветвленных и карбоциклических первичных аминов – только к 1,3,5-дитиазинанам.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрометре Bruker Vertex 70v. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С соединений регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 (400.13 и 100.62 соответственно); регистрацию спектров соединения 1е и двумерные гомо- и гетерокорреляционные ЯМР эксперименты выполняли на спектрометре Bruker Ascend 500 (500.17 и 125.78 МГц соответственно), растворитель -CDCl<sub>3</sub>. Хромато-масс-спектральный анализ соединений выполнен на хроматографе Shimadzu GC 2010 с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu, Япония) с капиллярной колонкой Supelco 5ms (60 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), газ-носитель – гелий (температура инжектора и интерфейса – 260°С, ионного источника – 200°С, метод ионизации – ЭУ, 70эВ). Масс-спектры (HRMS) соединений зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker Maxis impact в условиях ионизации электроспреем в режиме регистрации положительных ионов (скорость потока при вводе – 3 мкл/мин). Температуру плавления определяли на приборе РНМК 80/2617 (столик Кофлера). Значение рН растворов определяли с помощью pH-метра pH-340. ТСХ проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А, хроматограммы проявляли в иодной камере. Индивидуальные вещества получали хроматографированием на силикагеле (0.60-0.20 мм).

Общая методика тиометилирования. К смеси 24 г (0.01 моль) Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O, 11.1 мл 37%-ного формалина (0.15 моль) и 0.05 моль соответствующего амина (0.005 моль в случае соединений 4е, 4и, 4з) добавляли 10 мл хлороформа и 10 мл дистиллированной воды. Полученную смесь перемешивали

8 ч комнатной температуре. При малой растворимости веществ смесь нагревали, но не выше 45°С. По окончании реакции водно-хлороформную смесь нейтрализовали 10%-ным раствором HCl до pH 7, перемешивали 30 мин и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали дистиллированной водой ( $3 \times 20$  мл), сушили CaCl<sub>2</sub> и упаривали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>, элюент указан в описании соединения.

**5-н-Бутил-1,3,5-дитиазинан (1б).** Выход 1.60 г (18%), желтое прозрачное масло,  $R_{\rm f}$  0.63 (гексан– АсОЕt, 9.5:0.5). Физико-химические характеристики соединения аналогичны ранее описанным [13]. ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2956, 2926, 1459, 1430, 1335, 1281, 1195, 1097, 1076, 961, 729, 687, 667. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 0.79–0.86 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.22–1.33 м (4H, C<u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.85–2.92 м</u> (2H, CH<sub>2</sub>C<u>H<sub>2</sub>N), 4.00 с (2H, SCH<sub>2</sub>S), 4.32 с (4H, NC<u>H<sub>2</sub>S)</u>. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (<u>C</u>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.1 (NCH<sub>2</sub><u>C</u>H<sub>2</sub>), 34.0 (S<u>C</u>H<sub>2</sub>S), 48.4 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 58.3 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>S). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ( $I_{\rm OTH}$ , %): 177 (30) [*M*]<sup>+</sup>, 98 (100) [*M* – SCH<sub>2</sub>SH]<sup>+</sup>.</u>

**5-н-Пентил-1,3,5-дитиазинан** (1в). Выход 1.43 г (15%), светло-желтое прозрачное масло, *R*<sub>f</sub> 0.56 (гексан–АсОЕt, 9.5:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2955, 2927, 2857, 1680, 1464, 1432, 1384, 1336, 1281, 1194, 965, 886, 759, 729, 688, 667. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 0.88–0.93 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.29–1.37 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40–1.47 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.00 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, *J* 8.0 Гп), 4.11 с (2H, SCH<sub>2</sub>S), 4.44 с (4H, NCH<sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.1 (SCH<sub>2</sub>S), 48.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 58.3 (NCH<sub>2</sub>S). Масс-спектр, *m/z*: 192.0890 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 192.0881).

**5-Изопропил-1,3,5-дитиазинан** (1г). Выход 3.75 г (46%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 37–38°С (т. пл. 40°С [15]), *R*<sub>f</sub> 0.25 (гексан–АсОЕt, 9.5:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2971, 2923, 1623, 1439, 1382, 1325, 1282, 1248, 1196, 1165, 1078, 1038, 1007, 958, 868, 732, 689. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.13 д (6H, CH<sub>3</sub>, *J* 4.0 Гц), 3.75 м (1H, C<u>H</u>), 4.12 с (2H, SC<u>H</u><sub>2</sub>S), 4.50 с (4H, NC<u>H</u><sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 18.2 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (S<u>C</u>H<sub>2</sub>S), 42.5 (N<u>C</u>H), 53.9 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>S). Масс-спектр, *m/z*: 164.0562 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 164.0568). **5-трет-Бутил-1,3,5-дитиазинан (1д).** Выход 1.46 г (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 40– 42°С (т. пл. 44–45°С [16]),  $R_{\rm f}$  0.73 (гексан–AcOEt, 9.5:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2972, 2890, 1429, 1392, 1364, 1286, 1200, 1110, 1060, 953, 682, 656. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.20–1.28 м (9H, CH<sub>3</sub>), 4.11–4.19 м (2H, SCH<sub>2</sub>S), 4.45–4.55 м (4H, NCH<sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 29.3 (CH<sub>3</sub>), 34.5 (SCH<sub>2</sub>S), 53.7 (NCH<sub>2</sub>S), 54.9 (CCH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z*: 178.0729 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 178.0724).

**5-Циклопентил-1,3,5-дитиазинан (1е).** Выход 0.12 г (13%), белое аморфное вещество, т. пл. 40–42°С,  $R_{\rm f}$  0.57 (гексан–AcOEt, 9:1). ИК спектр (плен-ка), v, см<sup>-1</sup>: 2924, 2855, 1462, 1417, 1377, 1335, 1281, 1245, 1193, 1152, 1099, 971, 910, 729, 694. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.26–1.33 м [2H, CH(CH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>2</sub>], 1.67–1.80 м [4H, CH(C<u>H</u><sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>a</sub><u>H</u><sub>b</sub>)<sub>2</sub>], 1.92–1.97 м [2H, CH(CH<sub>a</sub><u>H</u><sub>b</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.92–3.98 м (1H, NC<u>H</u>), 4.11 с (2H, SC<u>H</u><sub>2</sub>S), 4.48 с (4H, NC<u>H</u><sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 23.7 [CH(CH<sub>2</sub><u>C</u>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 30.7 [CH(<u>C</u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 33.7 (S<u>C</u>H<sub>2</sub>S), 56.5 (N<u>C</u>H), 57.7 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>S). Массспектр, *m*/*z*: 190.0740 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 190.0724).

5-Циклогексил-1,3,5-дитиазинан (1ж). Выход 3.4 г (34%), белые кристаллы, т. пл. 58-60°С (т. пл. 69–70°С [13]), R<sub>f</sub> 0.42 (гексан–АсОЕt, 9.5:0.5). Физико-химические характеристики соединения аналогичны ранее описанным [13]. ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2923, 2853, 1463, 1376, 1252, 1087, 958, 865, 727, 685. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.07–1.22 м [3H, CH(CH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>a</sub>H<sub>b</sub>)<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>a</sub>H<sub>b</sub>], 1.29–1.39 м [2H, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>a</sub><u>H</u><sub>b</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 1.59– 1.65 м [1H, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>a</sub><u>H<sub>b</sub></u>], 1.72–1.78 м [2H, CH(C<u>H</u><sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 1.98–2.02 м [2H, СH(CH<sub>a</sub><u>H</u><sub>b</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 3.35–3.42 м (1H, NC<u>H</u>), 4.13 с (2H, SCH<sub>2</sub>S), 4.51 с (4H, NCH<sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 24.8 [CH(CH<sub>2</sub><u>C</u>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 25.9 [CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 30.1 [CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 34.0 (S<u>C</u>H<sub>2</sub>S), 52.5 (N<u>C</u>H), 55.8 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>S). Масс-спектр, *m/z*: 204.0897 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 204.0881).

**5-Циклогептил-1,3,5-дитиазинан (13).** Выход 0.50 г (23%), белые кристаллы, т. пл. 50–52°С,  $R_{\rm f}$  0.39 (гексан–AcOEt, 9:1). ИК спектр (плен-ка), v, см<sup>-1</sup>: 2924, 2854, 1621, 1450, 1389, 1358, 1329, 1282, 1249, 1094, 1064, 946, 726, 673, 630.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н,  $\delta$ , м. д.: 1.50–1.70 м и 1.84–1.90 м [12H, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.64–3.70 м (1H, NC<u>H</u>), 4.14 с (2H, SC<u>H</u><sub>2</sub>S), 4.52 с (4H, NC<u>H</u><sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 23.7 [CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 28.4 [CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 31.1 [CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 34.0 (SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>S), 54.2 (NC<sub>2</sub>H), 56.6 (NC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>S). Массспектр, *m/z*: 255.1566 [*M* + K – H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>KNS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 255.0518).

**5-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)-1,3,5-дитиази**нан (1и). Выход 0.58 г (49 %), светло-желтое прозрачное масло,  $R_f$  0.63 (гексан–АсОЕt, 9.5:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2952, 2899, 1623, 1465, 1385, 1364, 1350, 1284, 1264, 1213, 1137, 1105, 1060, 955, 872, 681, 658. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н,  $\delta$ , м. д.: 0.91 с и 0.92 с [9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.43 с и 1.45 с [8H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.24 с и 4.25 с (2H, SCH<sub>2</sub>S), 4.54 с и 4.56 с (4H, NCH<sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_C$ , м. д.: 29.98 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>3</sub>), 31.8 [<u>C</u>(CH<sub>3</sub>)], 35.4 (S<u>C</u>H<sub>2</sub>S), 51.9 (NC<u>C</u>H<sub>2</sub>C), 54.7 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>S), 58.9 (NC). Масс-спектр, *m/z*: 234.1344 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 234.1350).

**5-Бензил-1,3,5-дитиазинан (1к).** Выход 0.11 г (11%), светло-желтое вязкое масло,  $R_{\rm f}$  0.33 (гексан–AcOEt, 9.5:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 3027, 2915, 2852, 1602, 1494, 1429, 1330, 1195, 964, 740, 691. Спектральные характеристики соединения аналогичны ранее описанным [17]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 4.15 уш. с (2H, SCH<sub>2</sub>S), 4.25 с (2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.45 уш. с (4H, NCH<sub>2</sub>S), 7.28–7.45 м (5H, CH-Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 34.1 (SCH<sub>2</sub>S), 53.3 (NCH<sub>2</sub>Ph), 57.9 (NCH<sub>2</sub>S), 127.5 (CH-Ph), 128.6 (CH-Ph), 129.3 (CH-Ph), 137.4 (C-Ph). Масс-спектр, *m/z*: 210.0398 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup>: 210.0411).

**3,5-Ди(***н***-пропил)-1,3,5-тиадиазинан (2а).** Выход 1.60 г (54%), светло-желтое прозрачное масло,  $R_{\rm f}$  0.43 (бензол–ЕtOAc–*i*-PrOH, 2:1:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2957, 2926, 2855, 1739, 1619, 1458, 1380, 1281, 1249, 1209, 1135, 1079, 1040, 992, 939, 828, 751, 686. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.80 т (6H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.31–1.37 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.70–2.72 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.80 с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 4.18 с (4H, NCH<sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 11.6 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (<u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u>), 54.6 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 56.4 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>S), 73.9 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>N). Масс-спектр, *m/z*: 189.1419 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 189.1429).

**3,5-Ди**(*н*-бутил)-1,3,5-тиадиазинан(26).Выход 1.54 г (29%), бесцветное масло,  $R_f$  0.37 (гексан– AcOEt, 9.5:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2957, 2930, 1459, 1349, 1279, 1250, 1190, 1085, 934, 835, 683. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 0.87–0.92 м (6Н, CH<sub>3</sub>), 1.23–1.39 м (8Н, С<u>H</u><sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.78–2.80 м (4H, CH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>N), 3.87 с (2H, NC<u>H</u><sub>2</sub>N), 4.25 с (4H, NC<u>H</u><sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_C$ , м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (<u>C</u>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.4 (NCH<sub>2</sub><u>C</u>H<sub>2</sub>), 52.5 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 56.5 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>S), 73.9 (N<u>C</u>H<sub>2</sub>N). Масс-спектр, *m/z*: 215.1572 [*M* – H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 215.1582), 239.1550 [*M* + Na]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup>: 239.1558).

**3,5-Ди(***н***-пентил)-1,3,5-тиадиазинан (2в).** Выход 1.53 г (25 %), бесцветное масло,  $R_f$  0.40 (гексан–AcOEt, 9.5:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2929, 2858, 1623, 1465, 1377, 1348, 1281, 1259, 1088, 996, 935, 873, 685, 661. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.81–0.86 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.20–1.30 м (8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30–1.37 м (8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.73–2.76 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.81 с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 4.19 с (4H, NCH<sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_C$ , м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D), 52.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 56.5 (NCH<sub>2</sub>S), 73.9 (NCH<sub>2</sub>N). Macc-спектр, 243.1887 [*M* – H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 243.1895), 267.2792 [*M* + Na]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaS<sup>+</sup>: 267.1871).

**3,5-Дибензил-1,3,5-тиадиазинан** (**2к**). Выход 0.30 г (42 %), белые кристаллы, т. пл. 84–86°С,  $R_{\rm f}$ 0.25 (гексан–AcOEt, 9.5:0.5). ИК спектр (пленка), v, см<sup>-1</sup>: 2924, 2854, 1494, 1460, 1378, 1328, 1280,1246, 1155, 997, 838, 750, 715, 694, 632. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 4.11 с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 4.17 с (4H, PhCH<sub>2</sub>N), 4.30 с (4H, NCH<sub>2</sub>S), 7.33–7.43 м (10H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 56.2 (NCH<sub>2</sub>Ph), 57.3 (NCH<sub>2</sub>S), 73.8 (NCH<sub>2</sub>N), 127.4 (CH-Ph), 128.5 (CH-Ph), 128.8 (CH-Ph), 138.8 (C-Ph). Масс-спектр, *m/z*: 285.1425 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 285.1419).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ибрагимов Асхат Габдрахманович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5249-5920

Ахметова Внира Рахимовна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-5638-7046

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания (АААА-А19-119022290010-9) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахметова В.Р., Анпилогова Г.Р., Хабибуллина Г.Р., Ахмадиев Н.С., Ибрагимов А.Г. // ЖПХ. 2014.
   Т. 87. № 5. С. 595; Akhmetova V.R., Anpilogova G.R., Khabibullina G.R., Akhmadiev N.S., Ibragimov A.G. // Russ. J. Appl. Chem. 2014. Vol. 87. P. 585. doi 10.1134/ S1070427214050085.
- Кунакова Р.В., Хафизова С.Р., Дальнова Ю.С., Алеев Р.С., Халилов Л.М., Джемилев У.М. // Нефтехимия. 2002. Т. 42. № 5. С. 382; Kunakova R.V., Khafizova S.R., Dal'nova Yu.S., Aleev R.S., Khalilov L.M., Dzhemilev U.M. // Petrol. Chem. 2002. Vol. 42. N 5. P. 347.
- Meften M.J., Abdulnabi A.S., Akhmetova V.R., Mavletov M.V. // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. P. 1087.
- Colorado-Peralta R., Guadarrama-Pérez C., Martínez-Chavando L.A., Gálvez-Ruiz J.C., Duarte-Hernández A.M., Suárez-Moreno G.V., Vásquez-Badillo A., Sánchez-Ruiz S.A., Contreras R., Flores-Parra A. // J. Organomet. Chem. 2014. Vol. 751. P. 579. doi 10.1016/j. jorganchem.2013.07.058
- Хафизова С.Р., Ахметова В.Р., Тюмкина Т.В., Халилов Л.М., Кунаков В.Р., Джемилев У.М. // Изв. АН. Сер. хим. 2004. Т. 53. № 8. С. 1652; Khafizova S.R., Akhmetova V.R., Tyumkina T.V., Khalilov L.M., Kunakova R.V., Dzhemilev U.M. // Russ. Chem. Bull. 2004. Vol. 53. Р. 1717. doi 10.1007/s11172-005-0023-z
- 6. Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Ниатиина З.Т., Джемилев У.М. // ХГС. 2009. № 10. С. 1443; Akhmetova V.R., Nadyrgulova G.R., Niatshina Z.N., Dzhemilev U.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. P. 1155. doi 10.1007/s10593-010-0403-7

- Cadenas-Pliego G., Rosales-Hoz M.J., Contreras R., Flores-Parra A. // Tetrahedron: Asym. 1994. Vol. 5. P. 633. doi 10.1016/0957-4166(94)80025-1
- Saito M., Yamamoto T., Osaka I., Miyazaki E., Takimiya K., Kuwabara H., Ikeda M. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. P. 5277. doi 10.1016/j.tetlet.2010.07.152
- Torres M., Vega J.C. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1995. Vol. 106. P. 125. doi 10.1080/10426509508027897
- Pat. 1155450 (1963). Germany // C. A. 1964. Vol. 60.
  P. 3.
- Angiolini L., Duke R.P., Jones R.A.Y., Katritzky A.R. // J. Chem. Soc. Perkin II. 1972. P. 674. doi 10.1039/ P29720000674
- Akhmetova V.R., Khabibullina G.R., Rakhimova E.B., Vagapov R.A., Khairullina R.R., Niatshina Z.T., Murzakova N.N. // Mol. Divers. 2010. Vol. 14. P. 463. doi 10.1007/s11030-010-9248-3
- Хафизова С.Р., Ахметова В.Р., Коржова Л.Ф., Хакимова Т.В., Надыргулова Г.Р., Кунакова Р.В., Круглов Э.А., Джемилев У.М. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. Т. 2. С 423; Khafizova S.R., Akhmetova V.R., Korzhova L.F., Tyumkina T.V., Nadyrgulova G.R., Kunakova R.V., Kruglov E.A., Dzhemilev U.M. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 2. P. 432. doi 10.1007/s11172-005-0268-6
- Ахметова В.Р., Ниатиина З.Т., Хабибуллина Г.Р., Бушмаринов И.С., Борисова А.О., Старикова З.А., Коржова Л.Ф., Кунакова Р.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2010. Т. 59. № 5. С. 980; Akhmetova V.R., Niatshina Z.T., Khabibullina G.R., Bushmarinov I.S., Borisova A.O., Starikova Z.A., Korzhova L.F., Kunakova R.V. // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. N 5. P. 1002. doi 10.1007/s11172-010-0196-y
- Flores-Parra A., Guadarrama-Pérez C., Gálvez Ruiz J.C., Sánchez Ruiz S. A., Suarez-Moreno G.V., Contreras R. // J. Molec. Struct. 2013. Vol. 1047. P. 149. doi 10.1016/j.molstruc.2013.04.021
- Cadenas-Pliego G., Martinez-Aguilera L.M.R., Bello-Ramírez A.M., Rosales-Hoz M. De J., Contreras R., Claude Daran J., Halut S., Flores-Parra A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, relat. Elem. 1993. Vol. 81. P. 111. doi 10.1080/10426509308034380
- Winfield L., Zhang Ch., Reid Ch.A., Stevens E.D., *Trudell M.L., Izenwasser S., Wade D. //* J. Heterocycl. Chem. 2003. Vol. 40. P. 827. doi 10.1002/ jhet.5570400512

СУЛЬФИД НАТРИЯ

# Sodium Sulfide in the Synthesis of *N*-Alkyl-1,3,5-dithiazinanes and 1,3,5-Thiadiazinanes

G. R. Khabibullina, D.K. Yapparova, A. G. Ibragimov, and V. R. Akhmetova\*

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450075 Russia \*e-mail: vnirara@mail.ru

Received June 7, 2021; revised July 16, 2021; accepted July 19, 2021

An approach to the synthesis of 1,3,5-dithiazinanes and 1,3,5-thiadiazinanes was developed based on the cyclothiomethylation of aliphatic amines with 9-aqueous  $Na_2S$  and  $CH_2O$ . Linear aliphatic primary amines form predominantly 1,3,5-thiadiazinanes, while branched ones lead to the formation of 1,3,5-dithiazinanes.

Keywords: sodium sulfide, primary amines, thiomethylation, 1,3,5-dithiazinanes, 1,3,5-thiadiazinanes

УДК 547.583.5;547.564.4;547.77

## ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ N-2-ГАЛОГЕНЭТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ГИДАНТОИНОВ

### © 2021 г. О. А. Колямшин<sup>а,\*</sup>, Ю. Н. Митрасов<sup>b</sup>, В. А. Данилов<sup>a</sup>, А. Н. Васильев<sup>a</sup>

<sup>а</sup> Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Московский пр. 15, Чебоксары, 428015 Россия <sup>b</sup> Чувашский государственный педагогический университет имени И. Я. Яковлева, Чебоксары, 428000 Россия \*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

> Поступило в Редакцию 5 июня 2021 г. После доработки 12 июля 2021 г. Принято к печати 13 июля 2021 г.

Взаимодействие 5,5-диметил-3-(2-хлорэтил)- и 5,5-дифенил-3-(2-бромэтил)гидантоинов с 4-аминобензоатом калия в диметилформамиде в присутствии триэтилбензиламмонийхлорида приводит к образованию 2-[5,5-диметил(дифенил)-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил]этил-4-аминобензоатов, на основе которых синтезированы новые типы малеинимидов – 2-[5,5-диметил(дифенил)-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил]этил-4-(2,5-диоксо-1-азолин-1-ил)бензоаты. Реакции 5,5-диметил-1,3-ди(2-хлорэтил)гидантоина с 4-аминобензоатом калия или 4-N-ацетиламинофенолятом натрия при мольном соотношении реагентов 1:2 также приводят к продуктам монозамещения по положению 3.

Ключевые слова: 5,5-диметил-3-(2-хлорэтил)гидантоин, 5,5-дифенил-3-(2-бромэтил)гидантоин, 5,5-диметил-1,3-ди(2-хлорэтил)гидантоин, *n*-амино-бензойная кислота, 4-N-ацетиламинофенол, малеинимиды

DOI: 10.31857/S0044460X21080060

Известно, производные гидантоина что (2,4-имидазолидиндиона) обладают разноплановой биологической активностью. Например, среди них выявлены соединения, обладающие противосудорожным и антиаритмическим действием [1, 2], поэтому они занимают значительное место в ряду противоэпилептических лекарственных препаратов. Широко известна также антибактериальная и антимикробная активность производных гидантоина [3-7]. Мощной противоопухолевой активностью в отношении линии клеток рака легких, молочной железы и шейки матки обладают N-арилиден-2-(2,5-диоксо-4,4-дифенил)ацетогидразиды [8]. Фунгицидную активность проявил 1,3-диметилол-5,5-диметилгидантоин, который активен против плесневых грибков, вызывающих биодеструкцию промышленных материалов [9].

На основании вышеизложенного можно заключить, что разработка доступных методов синтеза новых функциональных производных гидантоина и изучение их свойств является актуальной проблемой. Весьма перспективными в ее реализации представляются исследования, направленные на разработку методов синтеза производных гидантоина, содержащих в своем составе такие активные биогенные группы, как фрагменты *n*-аминобензойной кислоты или *n*-аминофенола [10, 11].

В продолжение работ по исследованию функциональных производных гидантоина [12–14] нами изучены реакции 5,5-диметил-3-(2-хлорэтил)- (1а), 3-(2-бромэтил)-5,5-дифенил- (1б) и 5,5-диметил-1,3-ди-(2-хлорэтил)гидантоинов (2) с 4-аминобензоатом калия и 4-N-ацетиламинофенолятом натрия.






Общая методика проведения реакций заключалась в нагревании смеси реагентов, взятых в разных мольных соотношениях, при температуре 130–140°С в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии триэтилбензиламмонийхлорида (ТЕВАС) в качестве катализатора. Чистоту синтезированных соединений контролировали данными тонкослойной хроматографии (TCX), состав определяли элементным анализом, а строение подтверждали методами масс-спектрометрии, ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии.

Нами было установлено, что взаимодействие эквимольных количеств галогенидов **1a** и **16** с 4-аминобензоатом калия протекает по схеме нуклеофильного замещения атома галогена. Реакция с бромидом **36**, как и следовало ожидать, протекает легче и с более высоким выходом целевого продукта, чем с хлоридом **3a**. Согласно данным масс-спектрометрии, ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии, процесс завершается образованием ожидаемых 2-[5,5-диметил(дифенил)-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил]этил-4-аминобензоатов **3a**, **б** (схема 1). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н аминобензоатов **3а**, **б** протоны амино- и амидной групп характеризируются синглетами с  $\delta$  5.96–5.98 и 8.26–9.62 м. д. соответственно. Протоны метиленовых групп проявляются в виде двух триплетов с  $\delta$  3.68–3.80 (NCH<sub>2</sub>) и 4.29–4.32 м. д. (OCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.1–5.3 Гц). Дублетные сигналы *n*-фениленовой группы регистрируются при 6.50–6.53 и 7.48–7.57 м. д. (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.7 Гц). Протонам метильных групп соответствует синглет при 1.23 м. д., а фенильных групп – мультиплет при 7.23–7.43 м. д. Отнесение сигналов проведено согласно данным работы [15]. В масс-спектре соединения **3а** имеется пик молекулярного иона с *m/z* 291.

При проведении реакции дихлорида 2 с 4-аминобензоатом калия при мольном соотношении реагентов, равном 1:2, вместо дизамещенного гидантоина 4 нами неожиданно был получен аминобензоат **3a** (схема 2).

Физико-химические константы и спектральные характеристики выделенного при этом продукта оказались полностью идентичными соединению

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021





**За**, полученному из монохлорида **1а**, что свидетельствует об отщеплении 2-хлорэтильной группы в положении 1 гидантоина **2**.

Аналогично протекает взаимодействие 4-Nацетиламинофенолята натрия с дихлоридом 2 при мольном соотношении реагентов 2:1. В результате реакции был выделен исключительно монозамещений гидантоин – 3-[2-(4-ацетиламинофенокси)этил]-5,5-диметил-1,3-диазолидин-2,4-дион 5 выходом 48% (схема 3).

На образование гидантоина 5 однозначно указывают данные масс-спектра, в котором имеется пик молекулярного иона m/z 305, а также ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектров. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н имеется синглет с  $\delta$  8.28 м. д., который, согласно литературным данным [7], соответствует сигналу протона NH-группы в положении 1 гидантоинового цикла. Протоны метильных, ацетильной, и амидной групп в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н характеризируются синглетами с  $\delta$  1.25, 1.99, и 9.76 м. д. соответственно. Протоны этиленовой группы проявляются в виде двух триплетов при 3.69 (NCH<sub>2</sub>) и 4.09 м. д. (OCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.8 Гц), а сигналы *n*-фениленовой группы регистрируются при 6.81 и 7.44 ( ${}^{3}J_{\text{HH}}$  9.0 Гц).

Гидантоин **5** является исходным соединением для синтеза производных *n*-аминофенола, содержащих биогенную 5,5-диметил-2,4-диоксоимидазолидиновую группу. Для снятия ацильной защиты гидантоин **5** кипятили с водным раствором соляной кислоты. При этом, согласно данным масс-спектрометрии, ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии, образуется 3-[2-(4-аминофенокси)этил]-5,5-диметил-1,3-диазолидин-2,4-дион **6** (схема 4).

В масс-спектре соединения **6** имеется пик молекулярного иона с m/z 263. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н аминогруппа однозначно идентифицируется синглетом с  $\delta$  4.61 м. д. Протоны метильных и амидной групп проявляются также в виде синглетов с  $\delta$  1.25 и 8.28 м. д. соответственно. Протоны этиленовой группы проявляются в виде двух триплетов при 3.64 (NCH<sub>2</sub>) и 3.97 м. д. (OCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.9 Гц), а *п*-фениленовой группы – двух дублетов с  $\delta$  6.48 и 6.60 м. д. (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.8 Гц).

В ИК спектрах соединений **3a**, **б**, **5** и **6** содержатся полосы поглощения, характерные для коле-



 $R = CH_3$ , X = Cl(a);  $R = C_6H_5$ , X = Br(6).

баний связей N-H, C-H, C=O, C-O и ароматического кольца.

Амины За, б и 6 представляют повышенный интерес как перспективные синтоны при синтезе новых типов малеинимидов, которые благодаря наличию иминогруппы и высокоактивной двойной связи С=С являются удобной платформой для создания соединений, обладающих потенциальной биологической активностью. Например, на основе N-арилмалеинимидов были синтезированы вещества, рекомендованные в качестве флуоресцентных зондов, селективных к амилоиду [16, 17]. Также известны малеиннимиды, проявляющие высокую инсектицидную, фунгицидную и гербицидную активности [18-20], а некоторые из них были предложены в качестве высокоэффективных фармацевтических препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, диабета 2 типа, рака и ВИЧ [21–23].

Синтез малеинимидов, содержащих в своем составе такие биогенные группы, как фрагменты n-аминобензойной кислоты и гидантоина, проводили в две стадии. Вначале взаимодействием аминобензоатов **3a**, **б** с малеиновым ангидридом в среде ацетона или бензола при комнатной температуре или незначительном нагревании до 40–45°С с выходом 73–87% были получены соответствующие малеамиды **7a**, **б**, которые на второй стадии подвергали внутримолекулярной циклизации в присутствии n-толуолсульфокислоты (p-TSA) с

азеотропной отгонкой выделяющейся воды при кипячении в смеси растворителей ДМФА и толуола. В результате этой реакции с выходом 68–95% образуются 2-[5,5-диметил(дифенил)-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил]этил-4-(2,5-диоксо-1-азолин-1-ил)бензоаты **8а**, **б** (схема 5).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н малеамовых кислот **7а**, **б** наряду с сигналами метильной, фенильной, этиленовой, *n*-фениленовой и NH-групп гидантоинового кольца содержатся дублеты этиленовых протонов с  $\delta$  6.33–6.39 и 6.49–6.70 м. д. (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 12.0–12.7 Гц), а также синглеты амидного (10.50–10.65 м. д.) и карбоксильного протонов (12.90 м. д.), что в совокупности с данными ИК спектров {3338–3189 [C(O)NH], 1707–1710 (C=O), 1624–1627 (CH=CH), 1261–1268 (С–О–С), 1585 см<sup>-1</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)} однозначно подтверждает протекание реакции ацилирования аминобензоатов **3а**, **б** малеиновым ангидридом.

Образование малеинимидов **8a**, **б** подтверждается данными ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н, во-первых, отсутствуют сигналы протонов амидной и карбоксильной групп; во-вторых, содержится по одному синглету с б 7.24 м. д., характерному для магнитно-эквивалентных этиленовых протонов; в-третьих, имеются сигналы метильной, фенильной, этиленовой, *n*-фениленовой и NH-групп гидантоинового цикла. Данные ИК спектроскопии {3303–3177 [C(O)NH], 1716–1722 (C=O), 1272–1279 (С–О–С), 3097, 1604–1606, 830–834, 763, 702 см<sup>-1</sup> ( $C_6H_4$ ,  $C_6H_5$ )} и элементного анализа также подтверждают формирование дигидроимидазольного цикла.

Таким образом, в результате проведенных исследований синтезированы и охарактеризованы новые типы 5,5-дизамещенных гидантоинов и N-арилмалеинимидов, содержащих фрагменты *n*-аминобензойной кислоты и *n*-аминофенола, структура которых изучена методами хромато-масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре  $\Phi$ CM 1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX500 (500.13 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры получены на приборе Finnigam MAT INCOS-50 (энергия ионизирующих электронов – 70эВ). Анализ методом ТСХ проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В, подвижная фаза – 1,4-диоксан, проявитель – пары иода. Элементный анализ осуществляли на анализаторе PerkinElmer 2400 CHN. Температуры плавления определяли капиллярным методом.

**5,5-Диметил-1,3-ди-(2-хлорэтил)гидантоин** (2) получали согласно методике [24]. Выход 93%, т. пл. 59°С (ЕtOH-вода).

5,5-Диметил-3-(2-хлорэтил)гидантоин (1а). К раствору 19.2 г (0.15 моль) 5,5-диметилгидантоина в 40 мл ДМФА постепенно небольшими порциями прибавляли 3.45 г (0.15 моль) металлического натрия в виде тонких пластин и перемешивали при нагревании до 100-110°С в течение 1.5 ч. После того, как весь натрий прореагировал, в реакционную смесь добавляли 44.54 г (0.45 моль) 1.2-дихлорэтана, 0.5 г ТЕВАС и кипятили 4 ч. Осадок хлорида натрия отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Маслянистый остаток перегоняли в вакууме. Выход 17.5 г (61%), бесцветная жидкость, т. кип. 156-160°С (2-3 мм рт. ст.), при комнатной температуре постепенно кристаллизуется, т. пл. 87–88°С (бензол), R<sub>f</sub> 0.61. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3455, 3272, 3233 (NH), 1769, 1706 (С=О), 767 (C-Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.29 с (6Н, CH<sub>3</sub>), 3.69 т (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.0 Гц), 3.79 т (2H, CH<sub>2</sub>Cl, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 6.0 Гц), 8.36 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 190 (23.32)  $[M]^+$ .

**3-(2-Бромэтил)-5,5-дифенилгидантоин** (16). К раствору 0.8 г (20 ммоль) гидроксида натрия в 20 мл воды прибавляли 5.05 г (20 моль) 5,5-дифенилгидантоина и нагревали до гомогенизации смеси, затем добавляли раствор 7.51 г (40 моль) 1,2-дибромэтана в 40 мл этилового спирта и кипятили 4 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 6.6 г (92%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150–152°С (*i*-PrOH) {т. пл. 156–157°С (ЕtOH) [25]}. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3455, 3250, 3180 (N–H), 1768, 1715 (С=О), 1602, 830 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 600 (С–Вг).

2-(5,5-Диметил-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил)этил-4-аминобензоат (За). а. Смесь 3.81 г (0.02 моль) 5,5-диметил-3-(2-хлорэтил)гидантоина 1а, 3.50 г (0.02 моль) калия 4-аминобензоата и 0.2 г ТЕВАС в 20 мл ДМФА перемешивали при 130-140°С в течение 3 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли 300 мл воды и 15 г сульфата магния (для облегчения кристаллизации продукта). Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл) и сушили на воздухе. Выход 3.23 г (55%), бежевый порошок, т. пл. 159–161°С (ЕtOH), *R*<sub>f</sub> 0.60. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3427, 3343, 3252 (NH<sub>2</sub>), 1759, 1695 (C=O), 1281, 1058 (С-О), 3040, 1606, 856 (С6Н4). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.23 с (6Н, 2СН<sub>3</sub>), 3.68 т (2Н, СН<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>*J*<sub>нн</sub> 5.3 Гц), 4.29 т (2Н, СН<sub>2</sub>О, <sup>3</sup>*J*<sub>нн</sub> 5.3 Гц), 5.96 с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.53 ди 7.57 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.7 Гц), 8.26 с [1H, C(O)NH]. Масс-спектр, m/z (*I*<sub>отн</sub>, %): 291 (100) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 57.57; Н 5.84; N 14.36. С<sub>14</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 57.72; H 5.88: N 14.42.

б. Смесь 3.80 г (0.015 моль) 5,5-диметил-1,3ди-(2-хлорэтил)гидантоина, 5.25 г (0.03 моль) калия 4-аминобензоата, 0.2 г ТЕВАС в 20 мл ДМФА перемешивали при 130–140°С в течение 3 ч. Охлаждали смесь до комнатной температуры, добавляли 200 мл воды и 15 г сульфата магния (для облегчения кристаллизации продукта). Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл) и сушили на воздухе. Выход 3.87 г (89%), светло-бежевый порошок, т. пл. 159–161°С (EtOH),  $R_{\rm f}$  0.60.

**2-(2,4-Диоксо-5,5-дифенил-1,3-диазолидин-2-ил)этил-4-аминобензоат (36).** Смесь 2.51 г (7 ммоль) 3-(2-бромэтил)-5,5-дифенилгидантоина 16, 1.23 г (7 ммоль) калия 4-аминобензоата и 0.2 г ТЕВАС в 15 мл ДМФА перемешивали при 120-126°С в течение 2.5 ч и еще 0.5 ч при 140°С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу обрабатывали 150 мл воды. Вылелившийся осалок растирали с волой, отфильтровывали, промывали водой (10×3 мл) и сушили на воздухе. Выход 2.34 г (80%), бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 78-80°С (EtOH), R<sub>f</sub> 0.51. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3462, 3310, 3230 (N-H), 1776, 1713 (C=O), 1271 (C-O-C), 1601,1515, 846, 766, 698 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 3.80 т (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.1 Гц), 4.32 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 5.1 Гц), 5.98 с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.51 ди 7.48 д (4H, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 8.7 Гц), 7.27–7.43 м ((10H, С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.64 с [1H, C(O)NH]. Найдено, %: С 69.39; Н 5.10; N 10.11. С<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.01; Н 5.27; N 10.46.

3-[2-(4-Ацетиламинофенокси)этил]-5,5-диметил-1,3-диазолидин-2,4-дион (5). К раствору 1.41 г (35.2 моль) гидроксида натрия в 30 мл этилового спирта прибавляли 5.32 г (35.2 моль) 4-Nацетиламинофенола и перемешивали при 70°С до полной гомогенизации смеси. К образовавшемуся раствору добавляли 4.45 г (17.6 моль) дихлорида 2, 25 мл ДМФА, 0.2 г ТЕВАС и перемешивали, постепенно повышая температуру до 130°С и одновременно отгоняя спирт. Для завершения реакции смесь выдерживали при 130-140°С 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, добавляли 200 мл воды и 15 г сульфата магния (для облегчения кристаллизации продукта). Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10× 5 мл) и сушили на воздухе. Выход 2.58 г (48%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 163-165°С (1,4-диоксан),  $R_{\rm f}$  0.54. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3450, 3336, 3150 (N-H), 1762, 1712 (С=О), 1658 (амид I), 1542 (амид II), 1237, 1064 (С-О), 3098, 1603, 1512, 823 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.25 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.99 c [3H, CH<sub>3</sub>C(O)], 3.69 T (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.8 Гц), 4.09 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.8 Гц), 6.81 ди 7.44 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.0 Гц), 8.28 с [1H, C(O)NH], 9.76 с [1H, CH<sub>3</sub>C(O)<u>NH</u>]. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 305 (27.53) [M]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 58.87; Н 6.40; N 13.65. С<sub>15</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 59.01; Н 6.27; N 13.76.

**3-[2-(4-Аминофенокси)этил]-5,5-диметил-1,3-диазолидин-2,4-дион (6).** Смесь 1.45 г (4.7 ммоль) соединения **5**, 10 мл концентриро-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

ванной соляной кислоты и 10 мл воды кипятили 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подщелачивали 30%-ным раствором гидроксида калия до рН 10. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (5×3 мл) и сушили на воздухе, затем при 100°С в течение 5 ч. Выход 2.77 г (65%), светло-коричневый порошок, т. пл. 123–126°С (EtOAc), R<sub>f</sub> 0.55. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3456, 3373, 3266 [H<sub>2</sub>N, C(O)NH], 1763, 1707 (C=O), 1239, 1069 (C-O), 3050, 1509, 852 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 1.25 с (6Н, 2СН<sub>3</sub>), 3.64 т (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 5.9 Гц), 3.97 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 5.9 Гц), 4.61 с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.48 д и 6.60 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 8.8 Гц), 8.26 с [1H, C(O)NH]. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 263 (80.88) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.45; Н 6.44; N 15.75. С<sub>13</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 59.30; H 6.51; N 15.96.

4-Оксо-4-{4-[2-(5,5-диметил-2,4-диоксо-1,3диазолидин-2-ил)этоксикарбонил]фениламино}-2-бутеновая кислота (7а). К суспензии 2.27 г (7.8 ммоль) гидантоина За в 10 мл ацетона порциями приливали раствор 0.784 г (8 ммоль) малеинового ангидрида в 5 мл ацетона. Полученную смесь нагревали при 40-45°С в течение 1 ч. Через сутки осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×1.5 мл), сушили на воздухе. Выход 2.65 г (87%), светло-серый порошок, т. пл. 205-206°С (ацетон), *R*<sub>f</sub> 0.04. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3277, 3189 [С(О)NH], 1710 (C=O), 1627 (CH=CH), 1268 (C-O-C), 1585, 854 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 1.22 с (6Н, СН<sub>3</sub>), 3.73 т (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 5.2 Гц), 4.39 т (2H, СН<sub>2</sub>О, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 5.2 Гц), 6.33 д и 6.49 д (2Н, СН=СН, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 12.0 Гц), 7.73 д и 7.87 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 8.8 Гц), 8.30 c [1H, C(O)NH], 10.65 c [1H, C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>], 12.90 с (1Н, СООН). Найдено, %: С 55.53; Н 4.92; N 10.79. С<sub>18</sub>Н<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 55.30; Н 4.59; N 10.36.

4-Оксо-4-{4-[2-(2,4-диоксо-5,5-дифенил-1,3диазолидин-2-ил)этоксикарбонил]фениламино}-2-бутеновая кислота (7б). К суспензии 1.66 г (0.4 ммоль) гидантоина 3б в 6 мл бензола приливали раствор 0.39 г (0.4 ммоль) малеинового ангидрида в 4 мл бензола. Из раствора выделяется осадок, который отфильтровывали, промывали бензолом (3×1 мл) и сушили на воздухе. Выход 1.50 г (74%), светло-серый порошок, т. пл. 201–202°С (ацетон),  $R_f$  0.63. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3338, 3266, 3183 [C(O)N–H], 1770, 1720, 1707 (С=О), 1624 (С=С), 1261 [С–ОС(О)], 1102 (С–ОСН<sub>2</sub>), 1576, 1526, 853, 731, 695 (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н,  $\delta$ , м. д.: 3.98 т (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.1 Гц), 4.53 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.1 Гц), 6.39 д и 6.70 д (2H, CH=CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 12.7 Гц), 7.32–7.42 м (10H, С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.76 д и 7.85 д (4H, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.65 Гц), 8.44 с [1H, C(O)NH], 10.50 с (1H, C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Найдено, %: С 65.49; H 4.51; N 8.18. С<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 65.30; H 4.59; N 8.36.

Общая методика получения малеинимидов 8a, б. Смесь 5 ммоль малеамида 7a или 76, 0.1 г *p*-TsOH, 5 мл ДМФА и 20 мл толуола кипятили с насадкой Дина–Старка в течение 4 ч (вода выделялась в течение 2 ч), затем отгоняли растворители в вакууме. Маслянистый остаток растирали с 80 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл), сушили на воздухе и перекристаллизовывали из спирта.

**2-(5,5-Диметил-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил)этил-4-(2,5-диоксо-1-азолин-1-ил)бензоат (8а).** Выход 1.28 г (69%), светло-розовый порошок, т. пл. 170–172°С (ЕtOH),  $R_{\rm f}$  0.54. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3213 [С(О)NH], 1722 (С=О), 1279 (С–О–С), 3097, 1606, 834 (С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.24 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.75 т (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.1 Гц), 4.45 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.1 Гц), 7.24 с (2H, CH=CH), 7.52 д и 8.00 д (4H, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.64 Гц), 8.31 с [1H, C(O)NH]. Найдено, %: С 58.22; Н 4.61; N 11.32. С<sub>18</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 58.28; Н 4.53; N 11.26.

**2-(2,4-Диоксо-5,5-дифенил-1,3-диазолидин-2-ил)этил-4-(2,5-диоксо-1-азолин-1-ил)бензоат (86).** Выход 0.94 г (95%), желтый порошок, т. пл. 169–171°С (*i*-PrOH),  $R_{\rm f}$  0.54. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3472, 3303, 3177 [С(О)NН], 3093 (Н–С=), 1775, 1716 (С=О), 1604 (С=С), 1272 (С–О–С), 1520, 1505, 830, 763, 702 (С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.88 т (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.0 Гц), 4.47 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.0 Гц), 7.24 с (2H, CH=CH), Гц), 7.31 м (10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.46 д и 7.83 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.5 Гц), 9.68 с [1H, C(O)NH]. Найдено, %: С 67.87; H 4.27; N 8.48. C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 67.30; H 4.41; N 8.56.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колямшин Олег Актарьевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-3473-1827 Митрасов Юрий Никитич, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-4083-7863

Данилов Владимир Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9140-1747

Васильев Андрей Николаевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-1886-9404

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Пат. 32313 (1962). ГДР // РЖХим. 1965. 23 Н 186П.
- 2. Пат. 114751 (1977). ПНР // РЖХим. 1983. 21 О 67П.
- 3. Пат. 3097202 (1960). США // РЖХим. 1965. 23 Н 189П.
- Kong X., Zhang S., Wang Y., Liu Y., Li R., Ren X., Huang T.-S. // Composites Commun. 2019. Vol. 15. P. 25. doi 10.1016/j.coco.2019.06.005
- Pan N., Wang Y., Ren X., Huang T.-S., Kim I.-S. // Mater. Sci. Eng. (C). 2019. Vol. 103. P. 109877. doi 10.1016/j. msec.2019.109877
- Fan X., Ren X., Huang T.-S., Sun Y. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 42600. doi 10.1039/c6ra08465f
- 7. Li X., Liu Y., Jiang Z., Li R., Ren X., Huang T.-S. // Cellulose. 2015. Vol. 22. P. 3609. doi 10.1007/s10570-015-0763-3
- Alkahtani H.M., Alanazi M.M., Aleanizy F.S., Alqahtani F.Y., Alhoshani A., Alanazi F.E., AAlmehizia A.A., Abdalla A.N., Alanazi M.G., El-Azab A.S., Abdel-Aziz A.A.-M. // Saudi Pharm. J. 2019. Vol. 27. P. 682. doi 10.1016/j.jsps.2019.04.003
- Заявка 2483414 (1980). Франция // РЖХим. 1982. 24 О 407П.
- Азев Ю.А., Ермакова О.С., Берсенева В.С., Бакулев В.А. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 11. С. 1799; Azev Yu.A., Ermakova O.S., Berseneva V.S., Bakulev V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N. 11. P. 2442. doi 10.1134/S1070363216110074
- Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Шагун Л.Г., Дорофеев Н.А., Ларина Л.И. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 8.
  С. 1387; Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2016.
  Vol. 86. N 8. P. 1963. doi 10.1134/S1070363216080314
- 12. Колямиин О.А., Митрасов Ю.Н., Кормачев В.В. // ЖОХ. 1995. Т. 65. Вып. 4. С. 672.
- Колямиин О.А., Кольцов Н.И., Митрасов Ю.Н., Смолина И.Н. // Бутлеровск. сообщ. 2016. Т. 48. № 10. С. 103.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

- Кормачев В.В., Колямшин О.А., Митрасов Ю.Н., Братилов Б.И., Козырев С.В. А.с. 1555327 (1988) // Б. И. 1990. № 13.
- Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органическх соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. 438 с.
- 16. Пат. РФ № 2611408 (2015) // Б. И. 2017. № 6.
- Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Kozlov V.A., Sheptukhina A.I., Nikolayeva O.V., Avruyskaya A.A., Mitrasov Y.N. // Modern Technol. Med. 2017. Vol. 9. N 2. P. 91. doi 10.17691/stm2017.9.2.11
- 18. Пат. 938 (1969). Япония // РЖХим. 1973. 22 Н 528П.

- 19. Пат. 3850955 (1972). США // РЖХим. 1975. 17 О 373П.
- 20. Заявка 3712987 (1987). ФРГ // РЖХим. 1989. 16 О 382П.
- 21. Заявка 2006102130/04 (2004). Россия // РЖХим. 08.04- 19 О117П.
- 22. Заявка 2859208 (2003). Франция // РЖХим. 05.16-19 О 106П.
- 23. Пат. 7220774 (2003). США // РЖХим. 08.06-19 О 87П.
- 24. Пат. 4283548 (1979). США // РЖХим. 1982. 10 О 143П.
- Cichoń Z., Zejc A. // Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1973. Vol. 25. N 3. P. 263.

# Some Features of Nucleophilic Substitution Reactions of N-2-Haloethyl Derivatives of 5,5-Substituted Hydantoins

O. A. Kolyamshin<sup>*a*,\*</sup>, Yu. N. Mitrasov<sup>*b*</sup>, V. A. Danilov<sup>*a*</sup>, and A. N. Vasil'ev<sup>*a*</sup>

<sup>a</sup> I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, 428015 Russia <sup>b</sup> I.Ya. Yakovlev Chuvash State Pedagogical University, Cheboksary, 428000 Russia \*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

Received June 5, 2021; revised July 12, 2021; accepted July 13, 2021

Reaction of 5,5-dimethyl-3-(2-chloroethyl)- and 5,5-diphenyl-3-(2-bromoethyl)hydantoins with potassium 4-aminobenzoate in dimethylformamide in the presence of triethylbenzylammonium chloride leads to the formation of 2-[5,5-dimethyl(diphenyl)-2,4-dioxo-1,3-diazolidin-2-yl]ethyl-4-aminobenzoates. The latter were used for synthesis of new types of maleimides, namely 2-[5,5-dimethyl(diphenyl)-2,4-dioxo-1,3-diazolidin-2-yl]ethyl-4-(2,5-dioxo-1-azolin-1-yl)benzoates. Reactions of 5,5-dimethyl-1,3-di(2-chloroethyl)hydantoin with potassium 4-aminobenzoate or sodium 4-*N*-acetylaminophenolate at a molar ratio of 1:2 also lead to 3-monosubstituted products.

**Keywords:** 5,5-dimethyl-3-(2-chloroethyl)hydantoin, 5,5-diphenyl-3-(2-bromoethyl)hydantoin, 5,5-dimethyl-1,3-di-(2-chloroethyl)hydantoin, *p*-aminobenzoic acid, 4-*N*-acetylaminophenol, maleimides

УДК 542.06;547-326;547-327;547.745

# СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ АМИДОВ 4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-2-ПИРРОЛИДОН-3,5,5-ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2021 г. Н. В. Городничева, Е. С. Остроглядов, О. С. Васильева, 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 3 июня 2021 г. После доработки 12 июля 2021 г. Принято к печати 13 июля 2021 г.

Предложен метод синтеза диастереооднородных триамидов 4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоновых кислот на основе реакций аммонолиза соответствующих триметил-1-ацетил-4-арил(гетарил)-2пирролидон-3,5,5-трикарбоксилатов. Строение полученных соединений изучено методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С {<sup>1</sup>H}, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC спектроскопии.

**Ключевые слова:** 2-пирролидон, алкил-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилат, сложный эфир, аммонолиз, амид

DOI: 10.31857/S0044460X21080072

Циклические амиды (лактамы) являются распространенным структурным фрагментом молекул биологически активных природных соединений и синтетических лекарственных препаратов. Наиболее известную группу подобных веществ представляют соединения, содержащие в своей структуре 2-пирролидоновый цикл, функциональная роль которого в деятельности центральной нервной системы и мозговом кровообращении хорошо изучена [1–4].

Среди производных 2-пирролидона выявлено значительное число веществ с ценными фармакологическими свойствами: психотропными, антигипертензивными, иммуностимулирующими и др. [4–10]. Следует отметить, что пирролидоновый цикл является ключевой фармакофорной группой в структуре действующих веществ, широко используемых в медицинской практике ноотропных препаратов, – рацетамов (пирацетам, фенотропил, оксирацетам, леветирацетам и др.) [11]. По своему строению они представляют различные модификации структуры ключевого фармакофорного блока – пирацетама. Их фармакологические свойства существенно зависят от природы и положения заместителя в лактамном цикле или ацетамидном фрагменте [11].

В продолжение наших исследований по поиску новых потенциально биологически активных субстанций в ряду структурно модифицированных аналогов пирацетама, содержащих при атомах углерода лактамного цикла наряду с арильным или гетерильным заместителями карбамоильные фрагменты [11–13], нами изучено взаимодействие диастереооднородных ( $3R^*, 4S^*$ )- (1a-e, 3-M) и ( $3R^*, 4R^*$ )-триметил-1-ацетил-4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилатов ( $1\pi, 1\pi$ ) с аммиаком.

Отметим, что строение трикарбоксилатов 1a-м, в том числе относительная конфигурация хиральных центров C<sup>3</sup> и C<sup>4</sup>, подтверждено ранее данными методов ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} и PCA [14].

Реакции трикарбоксилатов **1а-м** протекают в довольно мягких условиях: в 25%-ном водном растворе аммиака и выдержке в те-



 $R = Ph(a), 4-MeC_6H_4(6), 4-ClC_6H_4(B), 4-MeOC_6H_4(\Gamma), 4-NO_2C_6H_4(д), 4-Me_2NC_6H_4(e), фур-2-ил(ж), пирид-3-ил(3), индол-3-ил(и), 1-метилиндол-3-ил(к), 1-бензилиндол-3-ил(л), 1-метилбензимидазол-2-ил(м).$ 

чение 24 ч при температуре 18–20°С. Процесс сопровождается дезацилированием N-ацетильного фрагмента, аммонолизом всех трех сложноэфирных групп и завершается образованием ранее неизвестных 4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-триамидов **2а**–**м** с выходами 64–95% (схема 1).

Полученные триамиды **2а–м** – бесцветные кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Вещества **2г**, **3** гигроскопичны.

Так как процесс аммонолиза трикарбоксилатов **1а**–**м** не затрагивает хиральные центры молекул, наиболее вероятно, что относительная конфигурация хиральных центров полученных триамидов **2а**–**м** соответствует таковой молекул исходных соединений **1а**–**м**: амиды **2а–е**, **3–л** и **2ж**, **м** имеют ( $3S^*, 4S^*$ )- и ( $3S^*, 4R^*$ )-конфигурацию соответственно.

Строение соединений **2а–м** подтверждено данными физико-химических методов исследования (ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} и экспериментов <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC).

В ИК спектрах соединений **2а**–м присутствуют полосы валентных колебаний амидных групп лактама и боковых фрагментов. Их характеристики имеют близкие значения и хорошо согласуются между собой.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н триамидов **2а**–м содержат один набор сигналов протонов и атомов углерода, что свидетельствует об их диастереооднородности. Например, в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н триамида **2а** присутствуют два дублетных сигнала метиновых протонов пирролидонового цикла С<sup>3</sup>Н при 3.77 м. д. и С<sup>4</sup>Н при 4.01 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ), равной 10.5 Гц. Сигнал протона группы N<sup>1</sup>H (8.27 м. д.) пирролидонового цикла находится в более слабом поле по сравнению с таковыми групп NH<sub>2</sub> (7.07, 7.19, 7.31, 7.55, 7.65 м. д.) амидных фрагментов. При этом сигналы протонов одной из амидных групп NH<sub>2</sub> при атомах C<sup>5</sup> и C<sup>3</sup> лактама при наложении друг на друга образуют один синглет при 7.55 м. д.

Картина спектра ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **2м** в области проявления протонов лактамного цикла незначительно отличается от таковой в спектрах веществ **2а–м**. Так, сигналы протонов C<sup>3</sup>H [4.13 (<sup>3</sup> $J_{34}$ 8.3 Гц)] и C<sup>4</sup>H [4.76 м. д. (<sup>3</sup> $J_{34}$  8.3 Гц)] несколько смещены в более слабое поле.

Отметим, что величины КССВ протонов C<sup>3</sup>H и C<sup>4</sup>H ( ${}^{3}J_{34}$  8.3–11.0 Гц) в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H триамидов **2а**–м, свидетельствуют об их *транс*-расположении, что соответствует ( $3S^*, 4S^*$ )-**2а**–е, 3–л и ( $3S^*, 4R^*$ )-**2ж**, м относительной конфигурации двух хиральных центров в молекулах этих веществ. Эти данные хорошо согласуются с приведенными в литературе [14] значениями констант ( ${}^{3}J_{34}$  10.0–12.0 Гц) для *транс*-расположенных протонов C<sup>3</sup>H и C<sup>4</sup>H в молекулах исходных трикарбоксилатов **1а–м**.

Отнесение сигналов протонов групп NH лактама и NH<sub>2</sub> амидных фрагментов, а также карбонильных атомов углерода пирролидонового цикла и амидных функций в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С для всего ряда полученных триамидов **2а**-м выполнено с помощью экспериментов <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C



НМВС. Так, в спектре  ${}^{1}\text{H}{-}{}^{13}\text{C}$  НМВС соединения **2а** наряду с кросс-пиками между сигналами протонов и атомов углерода пирролидонового цикла [C<sup>3</sup>H/C<sup>4</sup> (3.77/52.82 м. д.), C<sup>4</sup>H/C<sup>3</sup> (4.01/53.37 м. д.)] наблюдается взаимодействие между протоном N<sup>1</sup>H и атомом углерода C<sup>2</sup> (8.27/174.39 м. д.), а также протонами амидных функций N<sup>7</sup>H и атомом C<sup>6</sup> (7.65/173.99 м. д.), N<sup>9</sup>H и атомом C<sup>8</sup> (7.07/169.51 м. д.), N<sup>11</sup>H и атомом C<sup>10</sup> (7.19/169.64 м. д.). Результат НМВС эксперимента свидетельствует о том, что синглетный сигнал при 7.55 м. д. принадлежит разным амидным группам, так как одновременно коррелирует с сигналами атомов углерода C<sup>8</sup> и C<sup>6</sup> при 169.64 и 173.99 м. д. соответственно (схема 2).

Таким образом, в результате проведенного исследования нами разработан удобный и эффективный способ получения ранее неизвестных диастереооднородных 4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамидов – новых представителей рацетамов, содержащих в структуре пирролидонового цикла одновременно три амидные группы и гетероароматические заместители. Полученные триамиды представляют самостоятельный интерес как перспективные биологически активные субстанции, а также могут быть использованы как удобные прекурсоры в синтезе веществ, имеющих теоретическое и прикладное значение.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC зарегистрированы на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 399.78 (<sup>1</sup>H), 100.525 МГц (<sup>13</sup>C) в диметилсульфоксиде- $d_6$  с использованием остаточного сигнала недейтерированного растворителя как внутреннего стандарта. ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 в таблетках КВг. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector EA3000 (CHN Dualmode). Температуры плавления полученных соединений определяли на приборе ПТП (M).

Исходные триметил-1-ацетил-4-гет(арил)-2пирролидон-3,5,5-трикарбоксилаты **1а**–**м** получены по методикам [14, 15].

(3S\*,4S\*)-4-Фенил-2-пирролидон-3,5,5-три**карбоксамид (2а).** Суспензию 1.88 г (0.005 моль) соединения 1а в 30 мл 25%-ного водного раствора аммиака выдерживали при интенсивном перемешивании при температуре 18-20°С в течение 24 ч. Раствор упаривали при пониженном давлении (15-20 мм рт. ст.) на 1/2 первоначального объема. Кристаллический продукт отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 1.10 г (76%), т. пл. 274-275°С (метанол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3453, 3373, 3275-3325 (NH, NH<sub>2</sub>), 1727, 1697, 1680, 1662 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 3.77 д (1Н, С<sup>3</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.5 Гц), 4.01 д (1Н, С<sup>4</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.5 Гц), 7.18-7.30 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.07 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.19 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.31 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.55 c (2H, NH<sub>2</sub>), 7.65 с (1H, NH<sub>2</sub>), 8.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>H}, δ<sub>C</sub>, м. д.: 52.82 (С<sup>4</sup>), 53.37 (С<sup>3</sup>), 69.87 (С<sup>5</sup>), 127.97, 128.34, 129.58, 136.69 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 169.51, 169.64 (C<sup>8</sup>, С<sup>10</sup>), 173.99 (С<sup>6</sup>), 174.39 (С<sup>2</sup>). Найдено N, %: 19.15, 19.34. С<sub>13</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено N, %: 19.30.

Соединения 26-м получали аналогично.

(3S\*,4S\*)-4-(4-Метилфенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (26) получали из 1.95 г (0.005 моль) соединения 16. Выход 1.00 г (66%), т. пл. 273-275°С (метанол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3471, 3427, 3401, 3328, 3273, 3201 (NH, NH<sub>2</sub>), 1750, 1705, 1661 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.72 д (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>34</sub> 11.0 Гц), 3.96 д (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 11.0 Гц), 7.00–7.15 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.05 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.17 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.32 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.53 c (2H, NH<sub>2</sub>), 7.62 c (1H, NH<sub>2</sub>), 8.25 c (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>H}, б<sub>с</sub>, м. д.: 21.19 (СН<sub>3</sub>), 52.63 (C<sup>4</sup>), 53.44 (C<sup>3</sup>), 69.86 (C<sup>5</sup>), 128.95, 129.46, 133.59, 137.06 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.53, 169.72 (C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>), 174.05 (C<sup>6</sup>), 174.46 (С<sup>2</sup>). Найдено, %: С 55.28; Н 5.28; N 18.43. С<sub>14</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 55.26; Н 5.30; N 18.41.

(3*S*\*,4*S*\*)-4-(4-Хлорфенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2в) получали из 1.90 г (0.0046 моль) соединения 1в. Выход 1.10 г (74%), т. пл. 253–255°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3411, 3358, 3274, 3207 (NH, NH<sub>2</sub>), 1731, 1718, 1696, 1678 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.74 д (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>34</sub> 10.8 Гц), 4.02 д (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>34</sub> 10.8 Гц), 7.20 д (2H) и 7.31 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J 8.5 Гц), 7.11 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.24 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.30 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.54 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.67 с (1H, NH<sub>2</sub>), 8.30 с (1H, NH). Найдено N, %: 17.10, 17.15. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl. Вычислено N, %: 17.25.

(3S\*,4S\*)-4-(4-Метоксифенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2г) получали из 1.10 г (0.0027 моль) соединения 1г. Выход 0.77 г (90%), т. пл. 238–240°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3580, 3400, 3357, 3299, 3256, 3199 (NH, NH<sub>2</sub>), 1729, 1690 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 3.72 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 д (1Н, С<sup>3</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 11.0 Гц), 3.99 д (1Н, С<sup>4</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 11.0 Гц), 6.82 д (2Н) и 7.13 д (2Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, <sup>3</sup>*J* 8.7 Гц), 7.09 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.21 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.36 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.56 c (2H, NH<sub>2</sub>), 7.66 c (1H, NH<sub>2</sub>), 8.28 c (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>H}, б<sub>с</sub>, м. д.: 52.34 (С<sup>4</sup>), 53.51 (C<sup>3</sup>), 55.55 (OCH<sub>3</sub>), 69.91 (C<sup>5</sup>), 113.76, 128.42, 130.67, 159.12 ( $C_6H_4$ ), 169.63, 169.80 ( $C^8$ ,  $C^{10}$ ), 174.13 (С<sup>6</sup>), 174.49 (С<sup>2</sup>). Найдено, %: С 47.56, 47.48; Н 5.16, 5.19; N 16.08, 16.14. С<sub>14</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 47.19; Н 5.66; N 15.72.

(3S\*,4S\*)-4-(4-Нитрофенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2д) получали из 2.00 г (0.0047 моль) соединения 1д. Выход 1.50 г (95%). т. пл. 270–272°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3459, 3407, 3323, 3292, 3192 (NH, NH<sub>2</sub>), 1745, 1698, 1661 (C=O), 1523, 1348 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 3.86 д (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.7 Гц), 4.21 д (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.7 Гц), 7.51 д (2Н) и 8.16 д (2Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, <sup>3</sup>*J* 8.7 Гц), 7.20 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.32 c (2H, NH<sub>2</sub>), 7.59 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.61 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.75 c (1H, NH<sub>2</sub>), 8.40 c (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>H}, б<sub>с</sub>, м. д.: 51.72 (С<sup>4</sup>), 53.15  $(C^3)$ , 70.00  $(C^5)$ , 123.42, 131.00, 144.91, 147.40 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.16, 169.28 (C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>), 173.70 (C<sup>6</sup>), 173.70 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: С 46.43, 46.53; Н 3.73, 3.74; N 20.56, 20.75. С<sub>13</sub>Н<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 46.57; H 3.91; N 20.89.

(3*S*\*,4*S*\*)-4-(4-Диметиламинофенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2е) получали из 2.10 г (0.005 моль) соединения 1е. Выход 1.25 г (75%), т. пл. 285–287°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3395, 3269, 3210 (NH, NH<sub>2</sub>), 1722, 1694, 1679 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 2.83 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.71 д (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup> $J_{34}$  11.0 Гц), 3.88 д (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup> $J_{34}$  11.0 Гц), 6.57 д (2H) и 6.99 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J 8.37 Гц), 7.02 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.16 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.35 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.50 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.53 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.60 с (1H, NH<sub>2</sub>), 8.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H},  $\delta_{C}$ , м. д.: 41.40 [N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 52.53 (C<sup>4</sup>), 53.48 (C<sup>3</sup>), 69.94 (C<sup>5</sup>), 113.41, 130.32, 149.26 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.67, 169.89 (C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>), 174.38 (C<sup>6</sup>), 174.58 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: C 53.97, 53.93; H 5.64, 5.60; N 20.95, 20.91. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 54.05; H 5.75; N 21.01.

(3R\*,4S\*)-4-(Фуран-2-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2ж) получали из 1.84 г (0.005 моль) соединения 1ж. Выход 1.00 г (71%), т. пл. 250–252°С (метанол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3454, 3369, 3307-3333, 3193 (NH, NH<sub>2</sub>), 1702, 1687, 1682 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 3.71 д (1Н, С<sup>3</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.9 Гц), 4.11 д (1Н, С<sup>4</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.9 Гц), 6.24 д (1H, Fur, <sup>3</sup>J 3.1 Гц), 6.34 д. д (1H, Fur, <sup>3</sup>J 1.8, 3.1 Гц), 7.52 д (1H, Fur, <sup>3</sup>J 1.8 Гц), 7.19 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.29 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.34 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.50 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.64 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.65 c (1H, NH<sub>2</sub>), 8.31 c (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>H}, б<sub>с</sub>, м. д.: 46.27 (С<sup>4</sup>), 51.98 (C<sup>3</sup>), 68.76 (C<sup>5</sup>), 109.10, 111.05, 143.19, 150.58 (Fur), 169.25, 169.46 (C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>), 173.21 (C<sup>6</sup>), 173.44 (C<sup>2</sup>). Найдено N, %: 19.72, 19.67. С<sub>11</sub>Н<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено N, %: 19.99.

(3*S*\*,4*S*\*)-4-(Пиридин-3-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (23) получали из 1.90 г (0.005 моль) соединения 13. Выход 1.00 г (68%), т. пл. 103–105°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3390 ш, 3198 ш (NH, NH<sub>2</sub>), 1678 ш, 1626 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.83 д (1H, С<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>34</sub> 11.0 Гц), 3.97 д (1H, С<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>34</sub> 11.0 Гц); 6.97 с (1H) и 7.25–8.40 м (10H, Ру + 3NH<sub>2</sub> + NH). Найдено N, %: 20.17, 20.47. С<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·2.5H<sub>2</sub>O. Вычислено N, %: 20.82.

(3*S*\*,4*S*\*)-4-(Индол-3-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2и) получали из 1.24 г (0.003 моль) соединения 1и. Выход 0.67 г (68%), т. пл. 247–249°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3432, 3382, 3274, 3185 (NH, NH<sub>2</sub>), 1686, 1683, 1657 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.81 д (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>34</sub> 11.0 Гц), 4.35 д (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>34</sub> 11.0 Гц), 6.88 т (1H, Ind, <sup>3</sup>J 7.5 Гц), 6.95–7.12 м (2H, Ind), 7.27 д (1H, Ind, <sup>3</sup>J 7.9 Гц), 7.43 д (1H, Ind, <sup>3</sup>J 7.9 Гц), 7.00 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.12 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.68 с (1H, NH<sub>2</sub>), 8.29 с (1H, NH<sub>2</sub>), 11.01 (1H, NH<sub>Ind</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С {<sup>1</sup>H},  $\delta_{C}$ , 1196

м. д.: 45.71 (C<sup>4</sup>), 54.74 (C<sup>3</sup>), 69.98 (C<sup>5</sup>), 110.63, 111.76, 118.74, 119.85, 121.37, 124.43, 128.04, 136.39 (Ind), 170.27, 170.29 (C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>), 174.69 (C<sup>6</sup>), 174.83 (C<sup>2</sup>). Найдено N, %: 21.02, 21.04.  $C_{15}H_{15}N_5O_4$ . Вычислено N, %: 21.27.

(3S\*,4S\*)-4-(1-Метилиндол-3-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2к) получали из 0.86 г (0.002 моль) соединения 1к. Выход 0.53 г (77%), т. пл. 238–240°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3434, 3377, 3324, 3191 (NH, NH<sub>2</sub>), 1684–1674 ш (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 3.68 с (NCH<sub>3</sub>), 3.78 д (1Н, С<sup>3</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.9 Гц), 4.34 д (1Н, С<sup>4</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.9 Гц), 6.93 т 6.93 т (1Н, Ind, <sup>3</sup>J 7.5 Гц), 7.05–7.09 м (2Н, Ind), 7.32  $\mu$  (1H, Ind, <sup>3</sup>J 7.5  $\Gamma\mu$ ), 7.45  $\mu$  (1H, Ind, <sup>3</sup>J 7.5 Γμ), 7.02 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.16 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.45 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.50 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.61 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.68 с (1H, NH<sub>2</sub>), 8.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>H}, δ<sub>C</sub>, м. д.: 33.09 (NCH<sub>3</sub>), 45.54 (C<sup>4</sup>), 54.71 (C<sup>3</sup>), 69.88 (C<sup>5</sup>), 110.00, 110.04, 118.95, 120.11, 121.55, 128.36, 128.76, 136.84 (Ind), 170.09, 170.30 (C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>), 174.62 (C<sup>6</sup>), 174.66 (C<sup>2</sup>). Найдено N, %: 20.11, 20.08. С<sub>16</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено N, %: 20.40.

(35\*,45\*)-4-(1-Бензилиндол-3-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2л) получали из 1.01 г (0.002 моль) соединения 1л. Выход 0.55 г (65%), т. пл. 203-205°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3371 ш, 3191 ш (NH, NH<sub>2</sub>), 1724, 1687, 1681, 1656 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 3.82 д (1Н, С<sup>3</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.9 Гц), 4.36 д (1Н, С<sup>4</sup>Н, <sup>3</sup>*J*<sub>34</sub> 10.9 Гц), 5.32 с (1H, NCH<sub>2</sub>); 5.28 д (1H), 5.32 д (1H) [NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J 14.7 Гц]; 6.91 т (1Н, <sup>3</sup>J 7.5 Гц), 6.99 т (1Н, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 7.12 д (2Н, <sup>3</sup>*J*7.3 Гц), 7.15–7.30 м (5Н) и 7.45 д (1H, 3J 7.9 Гц, Ind, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.05 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.31 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.53 c (2H, NH<sub>2</sub>), 7.64 c (1H, NH<sub>2</sub>), 7.71 с (1H, NH<sub>2</sub>), 8.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>H}, δ<sub>C</sub>, м. д.: 49.80 (NCH<sub>2</sub>), 45.55 (C<sup>4</sup>), 54.66 (C<sup>3</sup>), 69.99 (C<sup>5</sup>), 110.54, 110.56, 119.13, 120.25, 121.64, 127.35, 127.73, 128.67, 128.77, 129.07, 136.12, 138.55 (Ind, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 170.09, 170.30 (C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>), 174.62 (C<sup>6</sup>), 174.66 (С<sup>2</sup>). Найдено N, %: 16.45, 16.48. С<sub>16</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено N, %: 16.70.

(3*R*\*,4*S*\*)-4-(1-Метилбензимидазол-2-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2м) получали из 1.29 г (0.003 моль) соединения 1м. Выход 0.66 г (64 %), т. пл. 243–245°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3378, 3186 ш (NH, NH<sub>2</sub>), 1724, 1683, 1656 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 3.80 с (NCH<sub>3</sub>), 4.13 д (1H, С<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>34</sub> 8.3 Гц), 4.76 д (1H, С<sup>4</sup>H, <sup>3</sup> $J_{34}$  8.3 Гц), 7.05–7.60 м (10H, бензимидазол + 3NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С{<sup>1</sup>H},  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 30.54 (NCH<sub>3</sub>), 42.03 (С<sup>4</sup>), 53.92 (С<sup>3</sup>), 70.35 (С<sup>5</sup>), 110.76, 119.26, 121.89, 122.45, 136.37, 142.39, 152.61 (бензимидазол), 168.88, 169.32 (С<sup>8</sup>, С<sup>10</sup>), 172.35 (С<sup>6</sup>), 172.99 (С<sup>2</sup>). Найдено, %: С 47.28, 47.29; Н 5.05, 5.24; N 22.18, 22.34. С<sub>15</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 47.37; Н 5.30; N 22.10.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Городничева Наталья Валерьевна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3014-457X

Остроглядов Евгений Сергеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-8382-6411

Васильева Ольга Сергеевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-0309-1580

Байчурин Руслан Измаилович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-2737-1448

Макаренко Сергей Валентинович, ORCID: http://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.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21080072 для авторизованных пользователей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Граник В. Г. Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, 2001. С. 78.

- Moloney M. // Nat. Prod. Rep. 2002. Vol. 19. N 5. P. 597. doi 10.1039/B103777N
- Monga V., Meena C., Kaur N., Jain R. // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. N 26. P. 2718. doi 10.2174/092986708786242912.
- 4. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2012. 1216 с.
- 5. Пат. СССР 797219 (1979) // С. А. 1996. Vol. 124. 278178.
- Gouliaev A., Mønster J., Vedsø M., Senning A. // Org. Prep. Proced. Int. 1995. Vol. 27. N 3. P. 273. doi 10.1080/00304949509458465
- Pat. US 4696943 A1 (1985) // C. A. 1986. Vol. 105. 018467.
- 8. Пат. РФ 2440981 (2010).
- Zeller E., Stief H.-J., Pflug B., Sastre-y-Hernández M. // Pharmacopsychiatry. 1984. Vol. 17. N 6. P. 188. doi 10.1055/s-2007-1017435
- Nakamura K. // CNS Drug Rev. 2002. Vol. 8. N 1. P. 70. doi 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00216.x
- Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Васильева О.С., Перфилова В.Н., Остроглядов Е.С., Багметова В.В. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. СПб: Астерион, 2016. 287 с.
- 12. Городничева Н.В., Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Пелипко В.В., Комарова О.В., Берестовицкая В.М. //

ЖОХ. 2016. Т. 86. № 7. С. 1141; Gorodnicheva N.V., Ostroglyadov E.S., Vasileva O.S., Pelipko V.V., Komarova O.V., Berestovitskaya V.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 7. P. 1619. doi 10.1134/ S1070363216070148

- Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Городничева Н.В., Макаренко С.В., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Александрова С.М. // ЖОХ. 2018. Т. 88.
  № 7. С. 1081; Vasil'eva O.S., Ostroglyadov E.S., Gorodnicheva N.V., Makarenko S.V., Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Aleksandrova S.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 7. P. 1374. doi 10.1134/ S1070363218070046
- Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Тюренков И.Н., Ананьев И.В., Лысенко К.А., Перфилова В.Н., Багметова В.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2013. Т. 62. № 11. С. 2401; Berestovitskaya V.M., Vasil'eva O.S., Ostroglyadov E.S., Tyurenkov I.N., Anan'ev I.V., Lyssenko K.A., Perfilova V.N., Bagmetova V.V. // Russ. Chem. Bull. 2013. Vol. 62. N 11. P. 2401. doi 10.1007/s11172-013-0348-y
- Городничева Н.В., Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Макаренко С.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 7. С. 1140; Gorodnicheva N.V., Ostroglyadov E.S., Vasil'eva O.S., Makarenko S.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 1541. doi 10.1134/S1070363219070260

# Synthesis and Structure of 4-Aryl(hetaryl)-2-pyrrolidone-3,5,5-tricarboxylic Acids Amides

## N. V. Gorodnicheva, E. S. Ostroglyadov, O. S. Vasil'eva, R. I. Baichurin, and S. V. Makarenko\*

Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia \*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Received June 3, 2021; revised July 12, 2021; accepted July 13, 2021

Diastereohomogeneous triamides of 4-het(aryl)-2-pyrrolidone-3,5,5-tricarboxylic acids were synthesised by the ammonolysis reactions of the corresponding trimethyl 1-acetyl-4-aryl(hetaryl)-2-pyrrolidone-3,5,5-tricarboxylates. Structure of the synthesized substances was studied by means of IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C HMQC and <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C HMBC spectroscopy methods.

Keywords: 2-pyrrolidone, alkyl-2-pyrrolidone-3,5,5-tricarboxylate, ester, ammonolysis, amide

УДК 547.822.7;547.233.1;547.281.1

# СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ МОРФОЛИНИЕВОЙ СОЛИ 6-АМИНО-4-ФЕНИЛ-2-(ДИЦИАНОМЕТИЛЕН)-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛА

© 2021 г. А. О. Курскова<sup>*a*</sup>, В. В. Доценко<sup>*b,c*</sup>, К. А. Фролов<sup>*a*</sup>, Н. А. Аксенов<sup>*c*</sup>, И. В. Аксенова<sup>*c*</sup>, Б. С. Кривоколыско<sup>*d*</sup>, С. Г. Кривоколыско<sup>*a,d,\**</sup>

<sup>а</sup> Лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени В. Даля, кв. Молодежный 20-А/7, Луганск, 91034 Украина <sup>b</sup> Кубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия <sup>c</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия <sup>d</sup> Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, 91045 Украина \*e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

> Поступило в Редакцию 17 мая 2021 г. После доработки 17 мая 2021 г. Принято к печати 3 июня 2021 г.

При конденсации бензальдегида, малононитрила и димера малононитрила (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила) в присутствии избытка морфолина в этаноле получена морфолиниевая соль 6-амино-4фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила. Последняя в условиях реакции Манниха с участием первичных аминов и формальдегида дает, в зависимости от условий, 6-амино-4фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил, 6-(гидроксиметиламино)-4фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил, 6-(гидроксиметиламино)-4фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил или цвиттер-ионные продукты аминометилирования, 6-(аммониометиламино)-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометаниды. Строение продуктов реакций установлено с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Проведен предикторный анализ биологической активности новых соединений *in silico*.

Ключевые слова: димер малононитрила, 2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридины, аминометилирование, реакция Манниха

DOI: 10.31857/S0044460X21080084

В литературе содержится множество примеров практического применения димера малононитрила (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила) 1 в органическом синтезе (обзорные работы см. [1, 2]). Одним из важных направлений использования димера малононитрила является синтез функциональных гетероциклических соединений – полицианопиридинов [3]. Такие соединения представляют интерес как перспективные флуоресцентные красители [4], реагенты для получения труднодоступных производных ряда нафтиридина [5–8], ингибиторы киназ с противоопухолевым действием [9] и т. п. В ряде работ описан синтез 6-амино-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов 3 или их солей 4 реакцией димера малононитрила 1 с непредельными динитрилами 2 [10–12] (схема 1).

Изоструктурные аналоги соединений **3**, **4** – производные цианоацетамида и цианотиоацетамида **6**, **7** – представляют собой перспективные субстраты для аминометилирования, и в условиях реакции Манниха под действием первичных ами-



В – органическое основание; Х – Н или уходящая группа.







нов и/или формальдегида превращаются в производные пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазина **8** или дигидро[1,2-*a*:1',2'-*e*][1,3,5,7]тетразоцина **9** [13–17] (схема 2).

6-Амино-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы **3** ранее в реакции аминометилирования не вводились. В продолжение наших исследований в области реакций гетероциклизации с участием димера малононитрила

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

[18–21], мы решили изучить поведение аналогов соединений **3**, **4** в условиях реакции Манниха.

Установлено, что последовательное взаимодействие бензальдегида, малононитрила, димера малононитрила **1** в присутствии избытка морфолина в этаноле при 25°C приводит к образованию морфолиниевой соли 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **10** (R = Ph) с выходом 65% (схема 3).

$\begin{array}{c} H \\ 128.4 \\ 129.6 \\ 128.4 \\ 129.6 \\ 128.4 \\ 129.6 \\ 128.4 \\ 129.6 \\ 128.4 \\ 129.6 \\ 128.4 \\ H \\ 135.7 \\ H \\ 128.4 \\ H \\ 135.7 \\ H \\ 13.09 \\ H \\ 42.9 \\ 42.9 \\ 42.9 \\ 42.9 \\ 42.9 \\ 42.9 \\ 42.9 \\ H \\ 42.9 \\ 42$								
S M F	δ <sub>C</sub> ,	М. Д.						
о <sub>Н</sub> , м. д.	<sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C HSQC	<sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C HMBC						
3.09 уш. с (4H, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )	42.9 (CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )	42.9 (CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ), 63.3 (CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> )						
3.74 т (4H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> )	63.3 (CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> )	42.9 (CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ), 63.3 (CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> )						
7.39 м (2H, C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph)	128.4* (C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph)	129.6* (C <sup>4</sup> H, Ph), 160.0 (C <sup>4</sup> )						
7.48 м (2H, C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph)	128.4* (C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph)	128.4* (C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph), 128.4* (C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph), 135.7 (C <sup>1</sup> , Ph)						
7.48 м (1H, C <sup>4</sup> H, Ph)	129.6* (C <sup>4</sup> H, Ph)							

**Таблица 1.** Основные корреляции в спектрах ЯМР  ${}^{1}H{-}{}^{13}C$  HSQC и HMBC соединения  $10^{a}$ 7.48

Строение соединения **10** было изучено с привлечением методов спектроскопии ЯМР на ядрах  ${}^{1}$ Н и  ${}^{13}$ С (DEPTQ), 2D ЯМР ( ${}^{1}$ Н ${}^{-13}$ С HSQC,  ${}^{1}$ Н ${}^{-13}$ С HMBC) (табл. 1), а также ИК спектроскопии.

Установлено, что кратковременное кипячение соли 10 с избытком формалина в EtOH или *i*-PrOH приводит вместо образования продуктов окси- или аминометилирования к выделению 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила 11 с выходами 53 и 56% соответственно. При кипячении соли 10 с избытком НСНО, метиламином или изопропиламином в ЕtOH были получены продукты аминометилирования 12а, б с выходами 35 и 50% по аминогруппе C<sup>6</sup>NH<sub>2</sub> (схема 4). В то же время, проведение реакции Манниха в аналогичных условиях, но с участием пропиламина или пара-толуидина сопровождается реакцией метилирования по Эшвайлеру-Кларку [22, 23] с образованием бетаинов 13а, б (выходы 29 и 41%). При использовании в качестве растворителя изопропанола реакция соли 10 с избытком НСНО и пропиламином либо изопропиламином дает только продукт гидроксиметилирования по аминогруппе С<sup>6</sup>NH<sub>2</sub> – пиридин 14 (выходы 40 и 44%). Полученные результаты можно объяснить следующим образом: образование соединений 11 происходит вследствие связывания морфолина формальдегидом, либо же через подкисление соли 10 муравьиной кислотой, неизбежно присутствующей в водном формалине вследствие окисления/диспропорционирования НСНО. Наличием НСООН можно также объяснить протекание побочной реакции N-метилирования по Эшвайлеру-Кларку в случае соединений 13, поскольку формалин для реакции берется в избытке, и муравьиная кислота, очевидно, присутствует в реакционной массе в достаточном количестве. Образование соединений 12 (вместо 13) предположительно связано с меньшей растворимостью и выведением из сферы реакции.

Примечательно, что в отличие от серных и кислородных аналогов 6, 7, ни в одном из случа-



ев не было отмечено образования 1,3,5-триазинового или 1,3,5,7-тетразоцинового циклов. Столь существенная разница в регионаправленности реакций аминометилирования соли **10** по сравнению с результатами, представленными в работах [13–17], может быть объяснена либо пониженной нуклефильностью атома азота пиридинового цикла вследствие суммарного акцепторного действия двух нитрильных и дицианометиленовой групп, либо образованием устойчивых бетаиновых структур типа **12** без возможности для дальнейшей гетероциклизации.



Рис. 1. Общий вид молекулы соединения 13а в кристалле. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50%-ной вероятности нахождения атома.



Таблица 2. Основные корреляции в спектрах ЯМР HSQC и HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C и <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N соединения 12a

S	δ <sub>C</sub> , 1	М. Д.	δ <sub>N</sub> , м. д.		
о <sub>Н</sub> , м. д.	<sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C HSQC	<sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C HMBC	<sup>1</sup> H– <sup>15</sup> N HSQC	<sup>1</sup> H– <sup>15</sup> N HMBC	
2.79 д (3Н, Ме)	40.6* (Me)	63.2 (NCH <sub>2</sub> N)	_	_	
4.59 м (1H, NCH <sub>2</sub> N)	63.2 (NCH <sub>2</sub> N)	40.6* (Me), 156.2 (C <sup>6</sup> )	_	_	
4.69 м (1H, NCH <sub>2</sub> N)	63.2 (NCH <sub>2</sub> N)	156.2 (C <sup>6</sup> )	-	_	
7.42 м (2H, C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H,	128.4* (C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph)	129.9* (C <sup>4</sup> H, Ph), 160.1	_	_	
Ph)		$(C^{4})$			
7.52 м (1H, C <sup>4</sup> H, Ph)	129.9* (C <sup>4</sup> H, Ph)	128.4* (C <sup>2</sup> H, C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H,	-	_	
		C <sup>6</sup> H, Ph)			
7.52 м (2H, C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H,	128.4* (C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph)	128.4* (C <sup>2</sup> H, C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H,	_	_	
Ph)		C <sup>6</sup> H, Ph)			
8.47 т (1Н, NH)	—	156.2 (C <sup>6</sup> )	86.3 (NH)	230.5 (N <sup>1</sup> )	
8.91 уш. с (1H, N <sup>+</sup> H)	-	-	46.7 (N <sup>+</sup> H)	_	

Строение соединений 11–14 было изучено с использованием методов спектроскопии ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>С (DEPTQ), двумерных экспериментов 2D ЯМР (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC, <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HMBC) (табл. 2–4), а также ИК спектроскопии. Строение соединения **13а** дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурных исследований (рис. 1).

Следует отметить, что полученные соединения являются структурными аналогами 2-амино-6-(R-тио)пиридин-3,5-дикарбонитрилов общей формулы 15 (схема 5). Подобные соединения обла-

дают противомикробным [24–26], антиприонным [27–29], противоопухолевым [30] действием, проявляют свойства ингибиторов тирозинкиназ [31], ингибиторов α-глюкозидазы [32] и агонистов аденозиновых рецепторов [33–36]. Из числа наиболее эффективных препаратов последней группы стоит отметить кападенозон (capadenoson) **16** [37–39] и неладеносон-биаланат (neladenoson bialanate) **17** [40, 41], используемые для лечения стенокардии и хронической сердечной недостаточности.

В связи с этим мы решили провести первичный предикторный анализ и расчет *in silico* воз-





		δ <sub>N</sub> , м. д.		
δ <sub>Н</sub> , м. д.	<sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C HSQC	<sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C HMBC	<sup>1</sup> H– <sup>15</sup> N HSQC	<sup>1</sup> H– <sup>15</sup> N HMBC
0.90 т (3Н, Ме Рг)	11.2* (Me Pr)	17.3 ( <u>C</u> H <sub>2</sub> Me Pr), 55.2 (CH <sub>2</sub> Pr)	_	_
1.70 м (2H, C <u>H</u> <sub>2</sub> Me Pr)	17.3 ( <u>C</u> H <sub>2</sub> Me Pr)	11.2* (Me Pr), 55.2 (CH <sub>2</sub> Pr)	_	_
2.75 д (3Н, Ме)	38.4* (Me)	55.2 (CH <sub>2</sub> Pr), 62.7 (NCH <sub>2</sub> N)	—	—
2.98 м (2H, CH <sub>2</sub> Pr)	55.2 (CH <sub>2</sub> Pr)	17.3 ( <u>C</u> H <sub>2</sub> Me Pr), 62.7 (NCH <sub>2</sub> N)	_	_
4.52 м (1H, NCH <sub>2</sub> N)	62.7 (NCH <sub>2</sub> N)	$156.6 (C^6)$	_	_
4.78 м (1H, NCH <sub>2</sub> N)	62.7 (NCH <sub>2</sub> N)	156.6 (C <sup>6</sup> )	_	—
7.41 м (2H, C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph)	128.8* (C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph)	130.3* (C <sup>4</sup> H, Ph), 160.6 (C <sup>4</sup> )	_	_
7.52 м (1H, C <sup>4</sup> H, Ph)	130.3* (C <sup>4</sup> H, Ph)	_	_	_
7.52 м (2H, C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph)	128.8* (C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph)	128.8* (C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph), 128.8* (C <sup>3</sup> H,	_	_
		C <sup>5</sup> H, Ph), 135.6 (C <sup>1</sup> , Ph)		
8.41 т (1H, NH)	-	62.7 (NCH <sub>2</sub> N), 156.6 (C <sup>6</sup> )	87.2 (NH)	230.1 (N <sup>1</sup> )
8.78 уш. с (1H, N <sup>+</sup> H)	-	_	55.4 (N <sup>+</sup> H)	_





ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021



Габлица 4. Основные корреляции в спектра	х ЯМР HSQC и HMBC	<sup>1</sup> Н– <sup>13</sup> С соединения <b>14</b>
--	-------------------	--

S	δ <sub>C</sub> , м. д.				
о <sub>Н</sub> , м. Д.	<sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C HSQC	<sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C HMBC			
4.84 м (2H, NCH <sub>2</sub> O)	64.6 (NCH <sub>2</sub> O)	156.6 (C <sup>6</sup> )			
5.12 т (1Н, ОН)	_	64.6 (NCH <sub>2</sub> O)			
7.39 м (2H, C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph)	128.5* (C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph)	128.5* (C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph), 129.5* (C <sup>4</sup> H, Ph), 135.7 (C <sup>1</sup> , Ph), 159.7 (C <sup>4</sup> )			
7.49 м (2H, C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph)	128.5* (C <sup>3</sup> H, C <sup>5</sup> H, Ph)	128.5* (C <sup>2</sup> H, C <sup>6</sup> H, Ph), 135.7 (C <sup>1</sup> , Ph)			
7.49 м (1H, C <sup>4</sup> H, Ph)	129.5* (C <sup>4</sup> H, Ph)	128.5* ( $C^{2}H$ , $C^{3}H$ , $C^{5}H$ , $C^{6}H$ , Ph)			

Таблица 5. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений 11–14, спрогнозированные с помощью программного пакета OSIRIS Property Explorer

Coordination	Рис	ск токс	сичнос	ти <sup>а</sup>	Физико-химические параметры							
Соединение	A	В	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug-likeness	drug-score		
11	-	_	_	_	0.59	-4.86	284	133.2	-6.75	0.37		
12a	-	_	_	-	-0.43	-6.54	327	136.6	-5.56	0.28		
126	-	_	_	-	0.34	0.34 -7.22 355 136.6		-5.49	0.25			
13a	-	_	_	-	0.56	-6.75	369	124.5	-5.82	0.26		
136	-	_	_	-	2.40	-8.37	417	124.5	-6.78	0.22		
14	±	+	+	+	0.44	0.44 -5.10 314 139.4 -6.82 0.						

<sup>а</sup> Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

можных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для соединений **11–14**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW)  $\leq$  500,  $c \text{Log}P \leq 5.0$ , TPSA  $\leq 140 \text{ Å}^2$ , число акцепторов водородных связей  $\leq 10$ , доноров  $\leq 5$ ] [42–44] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [45]. Рассчитаны следу-

ющие параметры: cLogP [логарифм коэффициента распределения между *н*-октанолом и водой  $log(c_{octanol}/c_{water})$ ], растворимость (logS), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходство с известными

	e3	ая	]	Ингибирова					
N⁰	Проникновение чер ГЭБ	Гастроинтестинальн абсорбция	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	СҮРЗА4	Тест Эймса	Острая токсичность (крысы) pLD50, lg [1/(моль/кг)]
11	0.6253	0.9863	0.7779	0.5102	0.5340	0.9005	0.6638	0.7887	2.7519
	+	+	+	+	-	-	-	+	
12a	0.8792	0.9191	0.7263	0.5829	0.8480	0.8620	0.6255	0.5961	2.8/31
107	+	+	+	_	_	_	+	+	
126	0.8218	0.8880	0.6892	0.5000	0.7694	0.8321	0.6596	0.5271	2.9129
	+	+	+	—	_	_	+	+	
<b>13</b> a	0.6667	0.8292	0.5545	0.7600	0.7810	0.7380	0.7455	0.6567	2.6426
	+	+	_	—	-	_	-	_	
136	0.8380	0.8057	0.7555	0.5480	0.7632	0.6333	0.6469	0.5172	2.9104
	+	+	+	-	-	_	+	+	
14	0.7717	0.9384	0.6734	0.5252	0.6492	0.7869	0.6961	0.5252	2.5256
	+	+	+	+	_	_	_	_	

Таблица 6. Расчетные параметры ADMET для соединений 11–14<sup>а</sup>

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

лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug-score).

Согласно приведенным в табл. 5 данным, значение cLogP для соединений 11-14 находится в диапазоне –0.43–2.40, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию [42-44]. В то же время значение  $\log S < -4.0$  для всех исследуемых соединений указывает на весьма низкую растворимость (менее 1×10<sup>-4</sup> моль/л), что снижает биодоступность. Молекулярные массы всех соединений и показатели параметра TPSA соответствует критериям пероральной биодоступности. Все соединения, кроме обладающего аминоалкилирующими свойствами гидроксиметильного производного 14, в прогнозе с использованием OSIRIS Property Explorer демонстрируют отсутствие риска возможных токсических эффектов. Для соединения 11 отмечено наивысшее значение показателя фармакологического потенциала соединения (drug-score). Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) также использовался программный пакет admetSAR [46]. Согласно критериям US EPA, по острой пероральной токсичности исследуемые соединения можно отнести к III (**13a**, 500 мг/кг <  $LD_{50}$  < 5000 мг/кг) и II (остальные соединения, 50 мг/кг <  $LD_{50}$  < 500 мг/кг) категориям. Для всех соединений прогнозируется высокая гастроэнтеральная абсорбция и вероятная возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Только для соединения **13a** прогнозируется полное отсутствие ингибирующего действия в отношении цитохромов Р450 и возможного мутагенного эффекта в тесте Эймса (табл. 6).

Возможные протеиновые мишени для показавшего наивысшее значение drug-score соединения **11** соединений были спрогнозированы с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [47] на базе веб-сервера GalaxyWeb [48, 49]. Предварительно 3D-структура была оптимизирована средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводили в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. 7 представлены результаты докинга для соединения **11** для 20

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докинговая оценка протеин- лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин- лигандного взаимодействия
	6aaj	O60674	0.104	-6.462	0.153
	3zbx	P08581	0.084	-9.114	0.152
	4qyg	O14757	0.087	-8.527	0.151
	5n1v	P68400, P68400	0.092	-7.613	0.150
N N	5up3	Q99683	0.091	-7.398	0.146
H <sub>2</sub> N N	60cq	Q13546,	0.065	-10.825	0.146
H H		Q13546			
	3nxx	P00374	0.085	-7.519	0.141
11 <sup>N</sup>	4g9r	P15056, P15056	0.074	-8.883	0.140
	4xs2	Q9NWZ3	0.083	-7.453	0.139
	1unl	Q00535	0.077	-8.100	0.137
	5ebz	015111, 015111	0.072	-8.541	0.136
	6i8z	Q05397	0.089	-6.220	0.135
	6q4e	P24941	0.097	-5.015	0.135
	5hcl	O60885	0.098	-4.718	0.134
	3eyg	P23458	0.076	-7.640	0.133
	2xir	P35968	0.087	-6.181	0.133
	4gj3	P29597	0.081	-6.956	0.133
	4z16	P52333, P52333	0.078	-7.358	0.133
	5gjf	O43318	0.073	-7.924	0.133
	3mtl	Q00536	0.057	-9.968	0.132

Таблица 7. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединения 11

комплексов мишень-лиганд с минимальной свободной энергии связывания  $\Delta G_{\rm bind}$  и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. 7, полученные соединения обнаруживают сродство к широкой группе белков-киназ. В частности, прогнозируется афинность к тирозин-протеиновой Янус-киназе JAK2 (PDB ID 6aaj) (рис. 2), с-Met-киназе (PDB ID 3zbx), серин-треонин-киназе CHK1 (PDB ID 4qyg) и ряду других, что указывает на перспективность изучения активности соединения **11** в отношении аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Суммируя результаты работы, необходимо отметить, что ранее не описанным в литературе способом (последовательной конденсацией бензальдегида, малононитрила и 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила в присутствии избытка



**Рис. 2.** Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **11** и Янус-киназы JAK2 (PDB ID 6aaj) (получено с использованием протокола GalaxySagittarius).

морфолина) была получена морфолиниевая соль 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила. Показано, что аминометилирование этой соли с первичными аминами и избытком формальдегида протекает неоднозначно, с образованием различных производных полицианопиридина, функционализированных по C<sup>6</sup>NH<sub>2</sub>-группе. Установлено образование необычных продуктов восстановления по Эшвейлеру-Кларку; в то же время, образования продуктов гетероциклизации не наблюдалось. В целом следует отметить меньшую реакционную способность производных 2-(дицианометилен)пиридина в сравнении с пиридин-2(1H)-онами и -тионами близкого строения. Предикторный анализ биологической активности показал перспективность молекул как возможных лигандов для белковых мишеней, но при этом спрогнозирована недостаточная растворимость для всех соединений, что подтверждается экспериментально. Возможным направлением дальнейших исследований в данной области является получение соединений с фармакофорным 6-амино-4-арил-3,5-дицианопиридиновым фрагментом, но с лучшими показателями биодоступности.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н записаны на спектроме-TPE Bruker DPX-400 [400.40 (<sup>1</sup>H), 100.63 (<sup>13</sup>C), 40.55 МГц (<sup>15</sup>N)] в ДМСО-*d*<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>. Внутренний стандарт – ТМС или остаточные сигналы растворителя. ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза. Масс-спектры получены на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010S путем прямого ввода вещества в ионный источник (энергия ионизирующего излучения – 70 эВ). Элементный анализ выполнен на C,H,N-анализаторе Carlo Erba 1106, погрешность измерения ±0.4%. Контроль чистоты полученных соединений осуществляли методом TCX на пластинах Silufol UV254, элюент – ацетон-гексан 1:1, проявитель – пары йода, УФ детектор. Температуры плавления определены на столике Кофлера.

Для синтезов использовали коммерчески доступные реагенты, димер малононитрила 1 получен димеризацией малононитрила в присутствии КОН по известному методу [50].

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

Морфолиниевая соль 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила (10). Смесь 0.77 мл (7.5 ммоль) бензальдегида, 0.5 г (7.5 ммоль) малононитрила и 1 капли морфолина в 25 мл этанола перемешивали при 25°C. Через 10 мин прибавляли 1.0 г (7.5 ммоль) димера малононитрила 1 и 1.3 мл (15 ммоль) морфолина. После растворения всех исходных компонентов реакционную массу оставляли на 12 ч, затем образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом и ацетоном, сушили 3 ч при 60°С. Выход 65%, темно-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 281–283°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2165 ш, 2180 ш (C=N), 3253 ш, 3313 ш, 3520 ш (NH<sub>2</sub>, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 3.09 уш. с (4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.74 т (4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 4.8 Гц), 7.00 уш. с (частично в дейтерообмене), 8.66 уш. с (2×2H, NH<sub>2</sub>, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>), 7.39 м (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 7.48 м (3H, C<sup>3</sup>H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 42.9 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 63.3  $(CH_2OCH_2)$ , 80.5, 85.2 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 116.3, 116.6 (4C=N), 128.4\* (C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 129.6\* (C<sup>4</sup>H, Ph), 135.7 (C<sup>1</sup>, Ph), 158.4 (C<sup>6</sup>), 160.0 (C<sup>4</sup>), 161.8 (C<sup>2</sup>). Сигнал углерода С(C≡N)<sub>2</sub> в спектре не обнаруживается. Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 372 (3) [*M* + 1]<sup>+</sup>, 329 (100) [*M* – катион морфолиния +  $46]^+$ , 307 (30) [*M* – катион морфолиния + 1 + 23]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64.49; Н 4.48; N 26.15. С<sub>20</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O. Вычислено, %: С 64.68; Н 4.61; N 26.40. М 371.4.

6-Амино-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (11). К суспензии 0.74 г (2 ммоль) соли 10 в 20 мл этанола или изопропанола прибавляли 3.5 мл 37%-ного НСНО. Реакционную массу нагревали до кипения (происходила гомогенизация) и фильтровали через бумажный фильтр. Образовавшийся осадок через 24 ч отделяли, промывали холодным этанолом и сушили 3 ч при 60°С. Выход 53% (из EtOH), 56% (из *i*-PrOH), мелкокристаллический порошок бежевого цвета, т. пл. 260-263°С (т. пл. 302-307°С [10], 195–197°С [11]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2173 ср. 2200 ср (C≡N), 3285 ш (NH, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м. д.: 7.40 м (2Н, С<sup>2</sup>Н, С<sup>6</sup>Н, Рh), 7.49 м (3H, C<sup>3</sup>H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H, Ph). Сигналы водородов NH, NH<sub>2</sub> не проявляются в следствие дейтерообмена, что отмечалось ранее в работах [10, 11].

Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 48.1 [ $\underline{C}$ (C $\equiv$ N)<sub>2</sub>], 81.3, 85.3 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 116.3 (4C $\equiv$ N), 128.4\* (C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 129.6\* (C<sup>4</sup>H, Ph), 135.6 (C<sup>1</sup>, Ph), 156.5 (C<sup>6</sup>), 159.7 (C<sup>4</sup>), 162.1 (C<sup>2</sup>). Массспектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 353 (50) [M + 23 + 46]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 67.48; H 2.75; N 29.32. C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 67.60; H 2.84; N 29.56. M 284.3.

Общая методика получения соединений 12– 14. Смесь 0.74 г (2 ммоль) соли 10, 2 ммоль соответствующего первичного амина, 3.5 мл 37%-ного НСНО в 20 мл этанола (или изопропанола для соединения 14) доводили до кипения и гомогенизации, затем фильтровали через бумажный фильтр. Образовавшийся осадок через 24 ч отделяли, промывали холодным этанолом и сушили 3 ч при 60°С.

(6-{[(Метиламмонио)метил]амино}-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометанид (12а). Выход 35%, светло-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 242–244°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2183 ср, 2190 ср, 2225 ср (С≡N), 3103 ш, 3290 ш (NH, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м. д.: 2.79 д (3Н, Ме, <sup>3</sup>*J*<sub>НН</sub> 4.7 Гц), 4.59 м, 4.69 м (2Н, NCH<sub>2</sub>N), 7.42 м (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 7.52 м (3H,  $C^{3}H, C^{4}H, C^{5}H, Ph$ ), 8.47 T (1H, NH,  ${}^{3}J_{HH}$  5.7 Гц), 8.91 уш. с, 9.18 уш. с (2Н, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>, частично в дейтерообмене). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTO (ДМСО- $d_6$ ), δ<sub>C</sub>, м. д.: 40.6\* (Me), 45.7 [C(C≡N)<sub>2</sub>], 63.2 (NCH<sub>2</sub>N),  $81.7, 87.0 (C^3, C^5), 115.8, 116.0, 119.0, 121.4 (4C \equiv N),$ 128.4\* (C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 129.9\* (C<sup>4</sup>H, Ph), 135.2 ( $C^1$ , Ph), 156.2 ( $C^6$ ), 160.1 ( $C^4$ ), 161.8 ( $C^2$ ). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 374 (100) [M + 46 + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 65.90; Н 3.89; N 29.69. С<sub>18</sub>Н<sub>13</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 66.04; Н 4.00; N 29.95. М 327.3.

(6-{[(Изопропиламмонио)метил]амино}-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометанид (126). Выход 50%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 191–193°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2157 ср, 2170 ср, 2225 ср, 2237 ср (С $\equiv$ N), 3242 ш, 3297 ш (NH, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>).Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМ-CO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.25 д (6H, 2Me, *i*-Pr, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.4 Гц), 3.53 м (1H, CH *i*-Pr), 4.59 м (2H, NCH<sub>2</sub>N), 7.41 м (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 7.51 м (3H, C<sup>3</sup>H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H, Ph), 8.13 т (1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.8 Гц), 8.38 уш. с (2H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 18.9 (2Me, *i*-Pr), 45.6\* [<u>C</u>(C $\equiv$ N)<sub>2</sub>], 48.3 (CH, *i*-Pr), 52.1\* (NCH<sub>2</sub>N), 81.4\*, 86.7\* (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 115.8\*, 116.1\*, 119.2\*, 121.2\* (4C $\equiv$ N), 128.4 (C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 129.8 (C<sup>4</sup>H, Ph), 135.2\* (C<sup>1</sup>, Ph), 156.1\* (C<sup>6</sup>), 160.1\* (C<sup>4</sup>), 162.0\* (C<sup>2</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 353 (60) [*M* – 2]<sup>+</sup>, 400 (5) [*M* – 1+46]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67.30; H 4.74; N 27.49. С<sub>20</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 67.59; H 4.82; N 27.59. *M* 355.4.

(6-{[(Метил(пропил)аммонио)метил]амино}-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометанид (13а). Выход 29%, светло-коричневый мелкокристаллический порошок, т. пл. 215-217°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2160 с, 2180 с (С≡N), 3101 ш, 3310 ш (NH, N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 0.90 т (3H, Me, Pr, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4 Гц), 1.70 м (2H, С<u>Н</u><sub>2</sub>Ме, Pr), 2.75 д (3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.6 Гц), 2.98 м (2H, CH<sub>2</sub> Pr), 4.52 м, 4.78 м (2H, NCH<sub>2</sub>N), 7.41 м (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 7.52 м (3H, C<sup>3</sup>H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H, Ph), 8.41 т (1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.1 Гц), 8.78 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H, частично в дейтерообмене). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 11.2\* (Me, Pr), 17.3 (<u>CH</u><sub>2</sub>Me, Pr), 38.4\* (Me), 46.9 [<u>C</u>(C $\equiv$ N)<sub>2</sub>], 55.2 (CH<sub>2</sub>, Pr), 62.7 (NCH<sub>2</sub>N), 82.0, 87.5 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 116.2, 116.5, 119.6, 121.8 (4C≡N), 128.8\* (C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 130.3\* (C<sup>4</sup>H, Ph), 135.6 (C<sup>1</sup>, Ph), 156.6 (C<sup>6</sup>), 160.6 (С<sup>4</sup>), 162.3 (С<sup>2</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 392 (45) [*M* + 23]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 68.01; Н 5.10; N 26.40. С<sub>21</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 68.28; Н 5.18; N 26.54. M 369.4.

(6-{[(Метил(4-метилфенил)аммонио)метил]амино}-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометанид (136). Выход 41%, темно-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 271-273°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2112 ш, 2173 ср (С≡N), 3143 ш, 3175 ш, 3200 ш (NH, N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м. д.: 2.18–2.35 м (6H, Me), 4.67 уш. с, 5.21 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>N), 7.05–7.51 м (9H, 2Ar), 8.37 уш. с (1H, NH), 8.83 м (1H, N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 15.2\*, 20.5\* (2Me), 49.7 [C(C≡N)<sub>2</sub>], 63.3 (NCH<sub>2</sub>N), 70.3, 70.9  $(C^3, C^5)$ , 115.4, 116.8, 121.5, 121.8 (4C=N), 128.4 (C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 129.8 (C<sup>4</sup>H, Ph), 128.6, 130.1 (2×2CH, p-Tol), 135.7\* (C<sup>1</sup>, Ph), 138.3 (C<sup>4</sup>, *p*-Tol), 149.1 (C<sup>1</sup>, *p*-Tol), 156.3\* (C<sup>6</sup>), 160.1\* (C<sup>4</sup>), 161.9\* (C<sup>2</sup>). Найдено, %: С 71.63; Н 4.41; N 23.35. С<sub>25</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 71.93; Н 4.59; N 23.49. *M* 417.5.

**6-[(Гидроксиметил)амино]-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (14).** Выход 40% (при использовании PrNH<sub>2</sub>), 44% (при использовании *i*-PrNH<sub>2</sub>), мелко-

кристаллический порошок бежевого цвета, т. пл. >300°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2170 ср, 2195 ср (С $\equiv$ N), 3288 ш, 3315 ш (2NH, OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.84 м (2H, NCH<sub>2</sub>O), 5.12 т (1H, OH, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  6.9 Гц), 7.39 м (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 7.49 м (3H, C<sup>3</sup>H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H, Ph), 7.62 т (1H, NH, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  5.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{С}}$ , м. д.: 64.6 (NCH<sub>2</sub>O), 81.1, 85.3 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 116.3, 116.6 (4C $\equiv$ N), 128.5\* (C<sup>2</sup>H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H, Ph), 129.5\* (C<sup>4</sup>H, Ph), 135.7 (C<sup>1</sup>, Ph), 156.6 (C<sup>6</sup>), 159.7 (C<sup>4</sup>), 162.2 (C<sup>2</sup>). Сигнал углерода <u>С</u>(C $\equiv$ N)<sub>2</sub> в спектре не проявляется. Масс-спектр, *m*/*z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 360 (70) [M + 46]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64.71; H 3.10; N 26.52. С<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: С 64.96; H 3.21; N 26.74. *M* 314.3.

Рентгеноструктурный анализ. Экспериментальный материал для кристалла **13а** (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>) получен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 293(2) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [51] и ShelXD [52], и уточнена с помощью пакета SHELXL [53]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по  $F^2$ . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки **13а**: размер 0.401 × 0.115 × 0.073 мм, кристаллическая система ромбическая, пространственная группа Pbca, M 369.43; параметры элементарной ячейки: a 19.9261(3), b 7.96740(10), c 23.9885(4) Å, V 3808.40(10) Å<sup>3</sup>, Z 8, d<sub>выч</sub> 1.289 г/см<sup>3</sup>; μ(CuK<sub>α</sub> 0.654 мм<sup>-1</sup>, *F*(000) 1552.0, область углов съемки 0 7.37– 152.746°, интервалы индексов отражений: −25 ≤  $h \le 25, -6 \le k \le 9, -29 \le l \le 30,$  число измеренных отражений 20423, число независимых отражений 3965 [R<sub>int</sub> 0.0178, R<sub>sigma</sub> 0.0123], число отражений с  $I > 2\sigma(I)$  3965, число уточняемых параметров 294, *R*-фактор  $[I \ge 2\sigma(I)]$ :  $R_1$  0.0595, w $R_2$  0.1888; R-фактор по всем отражениям:  $R_1$  0.0645, w $R_2$ 0.1961; GOOF по  $F^2$  1.042,  $\Delta \rho_{max}$  и  $\Delta \rho_{min}$  0.54 и -0.38 e/Å<sup>3</sup>. Результаты РСА соединения 13а депонированы в Кембриджский банк структурных данных (СССС 2076093).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

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

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

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

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

Кривоколыско Богдан Сергеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-3181-7609

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova А.М. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 11. P. 989. doi 10.1007/ s10593-018-2383-y
- Shaabani A., Hooshmand S.E. // Mol. Divers. 2018. Vol. 22. P. 207. doi 10.1007/s11030-017-9807-y
- Ершов О.В., Бардасов И.Н. // ХГС. 2017. Т. 53. № 11. С. 1178; Ershov O.V., Bardasov I.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 11. P. 1178. doi 10.1007/s10593-018-2190-5
- Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Chunikhin S.S., Tafeenko V.A., Ershov O.V. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 41. P. 3919. doi 10.1016/j.tetlet.2017.08.076
- Carrión F., Mont N., Batllori X., Borrell J.I., Teixidó J. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. N 1. P. 215. doi 10.1016/j. tet.2006.10.025

- Carrión F., Pettersson S.H., Rifá J., Farran J., Batllori X., Borrell J.I., Teixidó J. // Mol. Divers. 2010. Vol. 14. N 4. P. 755. doi 10.1007/s11030-009-9222-0
- 7. Tu M.S., Li Y., Wang X., Jiang B., Wang S.L., Tu S.J. // RSC Adv. 2013. Vol. 3. N 12. P. 3877. doi 10.1039/ c3ra22328
- Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Belikov M.Y. // Tetrahedron Lett. 2015. Vol. 56. N 40. P. 5434. doi 10.1016/j.tetlet.2015.08.013
- Mohareb R.M., Abouzied A.S., Abbas N.S. // Anti-Cancer Agents Med. Chem. 2017. Vol. 17. N 14. P. 1951. doi 10.2174/1871520617666170725153523
- Fuentes L., Vaquero J.J., Soto J.L. // Synthesis. 1982. N 4. P. 320. doi 10.1055/s-1982-29798
- Helmy N.M., El-Baih F.E.M., Al-Alshaikh M.A., Moustafa M.S. // Molecules. 2011. Vol. 16. N 1. P. 298. doi 10.3390/molecules16010298.
- Fuentes L., Márquez C., Contreras M.C., Lorenzo M.J., Fonseca I., Sanz-Aparicio J., Balcazar J.L. // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32. N 1. P. 29. doi 10.1002/jhet.5570320105
- Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И.С., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2014. Т. 50. № 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. doi10.1007/s10593-014-1447-x
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // XГС. 2007. № 4. С. 621; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. N 4. P. 517. doi 10.1007/s10593-007-0080-3
- Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ЖОрХ. 2014. Т.50. № 12. С. 1823; Khrustaleva A.N., Frolov К.А., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1804. doi 10.1134/S107042801412015X
- Доценко В.В., Суйков С.Ю., Пехтерева Т.М., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. Т. 49. № 7. С. 1082; Dotsenko V.V., Suikov S.Y., Pekhtereva Т.М., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 7. P. 1009. doi10.1007/s10593-013-1339-5
- Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov К.А., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 4. С. 918; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Cherne-

*ga A.N., Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52. N 4. P. 969. doi 10.1023/A:1024420930528

- Tverdokhleb N.M., Khoroshilov G.E., Dotsenko V.V. // Tetrahedron Lett. 2014. Vol. 55. P. 6593. doi 10.1016/j. tetlet.2014.10.046
- Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г. // XГС. 2017. Т. 53. № 5. С. 626; Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N. 5. P. 626. doi 10.1007/s10593-017-2103-z
- Доценко В.В., Беспалов А.В., Русских А.А., Киндоп В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Овчаров С.Н. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 6. С. 823; Dotsenko V.V., Bespalov A.V., Russkikh А.А., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 6. P. 951. doi 10.1134/S1070363221060013
- Clarke H.T., Gillespie H.B., Weisshaus S.Z. // J. Am. Chem. Soc. 1933. Vol. 55. N 11. P. 4571. doi 10.1021/ ja01338a041
- Pine S. H. // J. Chem. Educ. 1968. Vol. 45. N 2. P. 118. doi 10.1021/ed045p118
- 24. Grigor'ev A.A., Shtyrlin N.V., Gabbasova R.R., Zeldi M.I., Grishaev D.Yu., Gnezdilov O.I., Balakin K.V., Nasakin O.E., Shtyrlin Y.G. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 17. P. 2288. doi 10.1080/00397911.2018.1501487
- Kanani M.B., Patel M.P. // Med. Chem. Res. 2013. Vol. 22. P. 2912. doi 10.1007/s00044-012-0292-7
- Makawana J.A., Patel M.P., Patel R.G. // Med. Chem. Res. 2012. Vol. 21. P. 616. doi 10.1007/s00044-011-9568-6
- May B.C., Zorn J.A., Witkop J., Sherrill J., Wallace A.C., Legname G., Prusiner S.B., Cohen F.E. // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. N 1. P. 65. doi 10.1021/jm061045z
- Perrier V., Wallace A.C., Kaneko K., Safar J., Prusiner S.B., Cohen F.E. // Proc. Natl. Acad. Sci. 2000. Vol. 97. P. 6073. doi 10.1073/pnas.97.11.6073
- Reddy T.R.K., Mutter R., Heal W., Guo K., Gillet V.J., Pratt S., Chen B. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. P. 607. doi 10.1021/jm050610f
- Abbas H.A.S., El Sayed W.A., Fathy N.M. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. P. 973. doi 10.1016/j. ejmech.2009.11.039
- Ali M., Khan K.M., Mahdavi M., Jabbar A., Shamim S., Salar U., Taha M., Perveen S., Larijani B., Faramarzi M.A. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 100. Paper N 103879. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103879
- Brandt W., Mologni L., Preu L., Lemcke T., Gambacorti-Passerini C., Kunick C. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. P. 2919. doi 10.1016/j.ejmech.2010.03.017
- 33. Auchampach J.A., Kreckler L.M., Wan T.C., Maas J.E., van der Hoeven D., Gizewski E., Narayanan J.,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

1210

*Maas G.E.* // J., Pharmacol. Exp. Ther. 2009. Vol. 329. P. 2. doi 10.1124/jpet.108.148270

- Beukers M.W., Chang L.C.W., von Frijtag Drabbe Kunzel J.K., Mulder-Krieger T., Spanjersberg R.F., Brussee J., IJzerman A.P. // J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. P. 3707. doi 10.1021/jm049947s
- Chang L.C.W., von Frijtag Drabbe Kunzel J.K., Mulder-Krieger T., Spanjersberg R.F., Roerink S.F., van den Hout G., Beukers M.W., Brussee J., IJzerman A.P. // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 2045. doi 10.1021/ jm049597+
- Betti M., Catarzi D., Varano F., Falsini M., Varani K., Vincenzi F., Dal Ben D., Lambertucci C., Colotta V. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 150. P. 127. doi 10.1016/j.ejmech.2018.02.081
- Louvel J., Guo D., Soethoudt M., Mocking T.A.M., Lenselink E.B., Mulder-Krieger T., Heitman L.H., IJzerman A.P. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 101. P. 681. doi 10.1016/j.ejmech.2015.07.023
- Baltos J.A., Vecchio E.A., Harris M.A., Qin C.X., Ritchie R.H., Christopoulos A., White P.J., May L.T. // Biochem., Pharmacol. 2017. Vol. 135. P. 79. doi 10.1016/j.bcp.2017.03.014
- Bott-Flügel L., Bernshausen A., Schneider H., Luppa P., Zimmermann K., Albrecht-Küpper B., Kast R., Laugwitz K.-L., Ehmke H., Knorr A., Seyfarth M. // PloS One. 2011. Vol. 6. N 3. Paper N e18048. doi 10.1371/ journal.pone.0018048
- Meibom D., Albrecht-Küpper B., Diedrichs N., Hübsch W., Kast R., Krämer T., Krenz U., Lerchen H.-G., Mittendorf J., Nell P.G., Süssmeier F., Vakalopoulos A., Zimmermann K. // ChemMedChem. 2017. Vol. 12. N 10. P. 728. doi 10.1002/cmdc.201700151
- 41. Voors A.A., Bax J.J., Hernandez A.F., Wirtz A.B., Pap A.F., Ferreira A.C., Senni M., van der Laan M.,

*Butler J.* // Eur. J. Heart. Fail. 2019. Vol. 21. N 11. P. 1426. doi 10.1002/ejhf.1591

- 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
- 43. *Lipinski C.A.* // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
- 45. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia, Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. http://www.organicchemistry.org/prog/peo/
- 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
- 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
- 48. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. http://galaxy. seoklab.org/index.html
- Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
- Mittelbach M. // Monatsh. Chem. 1985. Vol. 116. N 5. P. 689. doi 10.1007/bf00798796
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64.
  P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

# Synthesis and Aminomethylation of 6-Amino-2-(dicyanomethylene)-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile Morpholinium Salt

## A. O. Kurskova<sup>a</sup>, V. V. Dotsenko<sup>b,c</sup>, K. A. Frolov<sup>a</sup>, N. A. Aksenov<sup>c</sup>, I. V. Aksenova<sup>c</sup>, B. S. Krivokolysko<sup>d</sup>, and S. G. Krivokolysko<sup>a,d,\*</sup>

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

Received May 17, 2021; revised May 17, 2021; accepted June 3, 2021

Condensation of benzaldehyde with malononitrile and malononitrile dimer (2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile) in the presence of an excess of morpholine in ethanol afforded the morpholinium salt of 6-amino-2-(dicyanomethylene)-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile. The latter, under the Mannich reaction conditions with the participation of primary amines and formaldehyde, gives 6-amino-2-(dicyanomethylene)-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile, 2-(dicyanomethylene)-6-(hydroxymethylamino)-4phenyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile or zwitterionic aminomethylation products, 6-(ammoniomethylamino)-3,5-dicyano-4-phenylpyridin-2-yl)dicyanomethanides. Structure of the obtained compounds was established using 2D NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction analysis. *In silico* predictive analysis of the biological activity of new compounds was carried out.

**Keywords:** malononitrile dimer, 2-(dicyanomethylene)-1,2-dihydropyridines, aminomethylation, Mannich reaction

УДК 547.895;547.866.1

# ОБРАЗОВАНИЕ БЕНЗО[*e*]ЦИКЛОАЛК[*g*][1,4]-ОКСАЗОЦИНОНОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ N-МЕЗИЛ- И N-ТОЗИЛ-N-2-[(1-ЦИКЛОАЛКЕН-1-ИЛ)-ФЕНИЛ]ГЛИЦИНОВ С МОЛЕКУЛЯРНЫМ БРОМОМ

## © 2021 г. Р. Р. Гатауллин\*

Уфимский институт химии Уфимского научного центра Российской академии наук, пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия \*e-mail: gataullin@anrb.ru

> Поступило в Редакцию 8 июня 2021 г. После доработки 25 июня 2021 г. Принято к печати 1 июля 2021 г.

Предложен метод синтеза новых аннелированных с циклоалкенами бензоксазоцинонов из N-тозил- или N-мезил-N-[2-(1-циклоалкен-1-ил)фенил]глицинов. При взаимодействии данных глицинов с бромом при комнатной температуре, независимо от размера карбоциклического кольца, образуются бензо[e]-циклоалка[g][1,4]оксазоциноны, в которых индуцируется двойная связь между атомами C<sup>1</sup>=C<sup>11b</sup> или C<sup>1</sup>=C<sup>12b</sup>. Использование иода в этих целях в случае циклопентенильного гомолога приводит к аналогичной циклизации, в то время как при действии этого галогена на циклогексенильный гомолог образуется 2'-иодспиро[бензоксазепин-5,1'-циклогексан].

Ключевые слова: бензоксазоцин, бензоксазепин, спироциклы, лактонизация, бромциклизация

DOI: 10.31857/S0044460X21080096

Синтез арилконденсированных гетероциклов и изучение их свойств - одно из бурно развивающихся направлений исследований в области органической химии [1-4], где достигнуты значительные успехи в разработке новых подходов к синтезу циклоалка[*a*]-[5], циклоалка[*b*]индолов [6–9], циклогекса[*a*]- [10] и циклопента[*b*]хинолинов [11, 12]. Различные аннелированные бензоксазогетероциклы также привлекательны как объекты исследований [13], в рамках которых ведется поиск новых подходов к синтезу соединений бензоксазинового, бензоксазепинового или бензоксазоцинового ряда [14, 15], в первую очередь, из-за широкого спектра их биологической значимости. Некоторые соединения этого ряда продуцируются также растениями [16], имеются синтетические биологически активные вещества [17], которые представляют интерес для исследователей, работающих в области медицинской химии. В этом ряду обнаружены гетероциклы, проявляющие противоопухолевую активность [18], синтезированы новые соединения, ингибирующие клеточные процессы [19, 20]. Область интереса к бензоксазогетероциклам не ограничивается их изучением в качестве биологически активных объектов, эти соединения привлекательны и для исследователей в области металлокомплексной химии [21–24].

Подходы к синтезу соединений такой структуры зависят как от природы функциональной группы и ее локализации в ядре бензоксазогетероцикла, так и от взаимного расположения атомов азота и кислорода в конденсированном оксазиновом [25] оксазепиновом [26, 27] или оксазоциновом кольце [28].

В синтезе бензоксазогетероциклов используются также методы галогенциклизации, которые ра-





n = 1, R = Ts (a); n = 2, R = Ts (6), Ms (B).

нее эффективно применялись при получении 5- или 6-членных гетероциклов из алкенилкарбоновых кислот, алкенилкарбамидов [29–32]. Существует несколько примеров применения бромциклизации для синтеза замещенных бензоксазепинов [33, 34] из алкениланилидов. Некоторые попытки использовать реакции N-арилсульфонил-N-(2-алкенилфенил)глицинов с иодом привели к 4,1-бензоксазоцинам [35] или 4,1-бензоксазонинам [36].

В данной работе предложен простой метод построения бензо[e]циклоалка[g][1,4]оксазоцинового ядра посредством взаимодействия N-мезил- или N-тозил-N-[2-(1-циклопентен-1-ил)- или -N-[2-(1-циклогексен-1-ил)фенил]глицинов с галогенами. В ходе реакции также индуцируется связь C<sup>1</sup>=C<sup>11b</sup> при образовании бензо[e]циклопента[g][1,4]оксазоцинона и связь C<sup>1</sup>=C<sup>12b</sup> в случае циклогекса[g]-гомолога. При этом в полученных соединениях галоген, инициировавший циклизацию, отсутствует.

Необходимые для этих исследований метиловые эфиры N-тозил-N-(1-циклоалкен-1-илфенил) глицина **1a**, **б**, N-мезильного аналога **1в** были получены реакцией N-тозил- или N-мезил-2-(1-циклоалкен-1-ил)анилина **2a** [37], **26** [38-40] и **2в** [41] с натрием в бензоле с последующим добавлением метилбромацетата к продукту металлирования. Метиловые эфиры **1а–в** превращали в литиевые соли кислот **3а–в** взаимодействием с гидроксидом лития. При добавлении к продуктам щелочного гидролиза раствора HCl были получены соответствующие глицины **3а**–**в** (схема 1). При получении этим методом кислоты **3в** (через натриевую соль тозиламида **2в**) гидролизу подвергали неочищенный метиловый эфир **1в**. Использование катализируемого триэтилбензиламмонийбромидом (TEBAB) N-алкилирования тозиламида **2в** метилбромацетатом позволило синтезировать практически чистый эфир **1в** с высоким выходом (схема 1).

При взаимодействии глицинов **3а**–в с галогенами, наряду с образованием гетероциклического соединения с ожидаемым (7-*экзо*-циклизация) спиросвязанным с циклогексаном продуктом, также была обнаружена неожиданная реакция, которую можно назвать окислительной, поскольку продукт этой трансформации образуется с потерей двух атомов водорода. Оказалось, что реализация направлений внутримолекулярного согалогенирования с образованием ожидаемого спироциклического гетероцикла или продукта галоген-опосредованной окислительной лактонизации, как ни странно, зависит от размера циклоалкенильного кольца производных глицина **3а–в** и природы используемого галогена.

В случае циклопентенильного гомолога **3a** реакция с обоими галогенами протекает однозначно, и при перемешивании раствора этой кислоты с молекулярным иодом или бромом в  $CH_2Cl_2$  в присутствии карбоната калия соединение **4** было получено с удовлетворительным выходом (схема 2).

Оба предполагаемых механизма этой реакции образования гетероцикла 4 являются дискусси-



онными. Хотя о втором направлении трансформации есть ранее опубликованные данные. О первом предложенном механизме прохождения реакции через стадию образования бензоксазепинона А (когда X = Br), который затем превращается в бензоксазоцинон Б с последующим дегидрогалогенированием, литературных данных нет. Второй вероятный механизм реакции образования гетероцикла 4 предполагает стадию генерирования карбокатиона В. После депротонирования карбокатиона В образуется продукт псевдоаллильного галогенирования Г, в котором могут присутствовать атомы брома или иода (X = Br или I), которые достаточно подвижны и легко заменяются карбоксильной группой с образованием лактона 4 (схема 2). В пользу второго предполагаемого направления реакции говорят ранее полученные данные. Легкое замещение галогена на кислородную функцию описаны в реакциях N-мезил- или Nтозил-2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов с источником брома [40, 42, 43]. Аналогичный пример описан также при использовании молекулярного иода в подобных реакциях [44].

При взаимодействии кислот **36**, **в** с молекулярным бромом были получены гетероциклы **56**, **в** с хорошими выходами (схема 3). В то же время взаимодействие кислот **36**, **в** с молекулярным иодом в этих условиях приводит к образованию спиро-конденсированных гетероциклов **66**, **в**, которые медленно темнеют во время хранения, вероятно, из-за процессов, происходящих во время изомеризации к предполагаемому бензоксазоцинону **Ж**. Последний гетероцикл подвергается отщеплению HI с образованием 1,12b-дидегидрогенизированного производного **56**, **в**. Также было показано, что при кипячении бензоксазепинон **6в** в этаноле в течение ~5 ч превращается в бензооксазоцинон **5в** с низким выходом, при этом наблюдается сильное потемнение реакционной смеси.

Вероятно, в случае бромирования глицинов **36**, **в** образование гетероциклов **56**, **в** проходит через стадию образования продукта псевдоаллилбромирования Д, в котором атом брома также легко заменяется на карбоксильную группу глицинового фрагмента. Вторая предполагаемая цепь превращений через стадию начальной галолактонизации с образованием соединения бензоксазепиновой структуры типа **6** (атом Вг вместо атома иода) и изомеризация этого спироцикла в аннелированный гетероцикл **5** маловероятна. Вероятно, продукт реакции бензоксазоциноновой структуры **5** при взаимодействии с бромом образуется достаточно быстро, поскольку в спектрах ЯМР сигналы спироциклического соединения не обнаружены.

### ГАТАУЛЛИН





Последующие процессы расширения цикла типичны для продуктов иодциклизации [36, 45, 46]. В гетероциклах, получаемых через реакцию бромолактонизации, эта изомеризация обычно не наблюдается [47].

Несомненно, и в случае реакции этих глицинов с бромом и иодом в качестве интермедиата должен образовываться ион галогенония. Вероятно, при взаимодействии с иодом образовавшийся классический иодониевый комплекс Е не успевает превратиться в аллилгалогенид. Очевидно, что в случае этого комплекса превращение, приводящее к гетероциклам 66, в, происходит быстрее, чем образование аллилгалогенида. На этом процесс не заканчивается, проходит стадии изомеризации спироциклического соединения, вероятно, в 12b-иодбензоксазоцинон Ж, который затем превращается в 1,12b-дидегидроаналог 56, в. Сильное потемнение при хранении или нагревании, вероятно, указывает на то, что могут существовать и другие пути превращения промежуточных продуктов, ведущих к образованию смолистых продуктов.

Возможность образования аллилгалогенидов в таких реакциях предполагается также на осно-

вании результатов предыдущих исследований по бромированию N-тозил- и N-мезил-2-(1-циклогек-сен-1-ил)анилинов [40–42].

К сожалению, аналогичный синтез сложного эфира посредством реакции бромирования тозилата **26** в присутствии карбоната калия и избытка монобромуксусной кислоты в дихлорметане провести не удалось. В этом случае вместо ожидаемого сложного эфира с высоким выходом был получен N-тозил-2,3,9,9а-тетрагидрокарбазол [40, 48]. Вероятно, пространственная сближенность атома азота и бромзамещенного углеродного атома в этом случае способствует более быстрому замыканию в индолиновое кольцо, чем реакции межмолекулярной этерификации.

Строение гетероциклов 4, 56, в и 66, в установлено спектральными методами. В спектрах ЯМР  $^{13}$ С, записанных в режиме JMOD, сигналы углеродного атома С<sup>3a</sup> бензоксазоцин-5-она 4 и С<sup>4a</sup> бензоксазоцин-6-онов 56, в представлены в виде сигналов с дублетной мультиплетностью при 85.04 и 76.89–76.96 м. д. соответственно. Корреляция этих сигналов с соответствующими им сигналами протонов проводилась путем проведения

Аналогичным HSOC-экспериментов. образом отнесены дублетные сигналы *sp*<sup>2</sup>-гибридизованных атомов углерода  $C^1$ , которые в спектре HSQC имеют кросс-пики с сигналом протона H<sup>1</sup> соответствующего бензоксазоцинона 4, 56, в. Природа сульфонильной группы при атоме азота бензоксазоцинонов 56, в мало влияет на химические сдвиги протонов H<sup>1</sup> и H<sup>4</sup>a. Синглетные сигналы спироуглеродных атомов С<sup>5,1'</sup> бензоксазепинонов **66**, **в** в спектрах ЯМР <sup>13</sup>С представлены в диапазоне 85.69-86.07 м. д. В спектре ЯМР <sup>13</sup>С спирогетероциклов 66 (35.51 м. д.), 6в (35.07 м. д.) дублетные сигналы атомов С<sup>2'</sup> также представлены в довольно узком лиапазоне.

Таким образом, предложен способ получения циклоалка[g]бензоксазоцинонов из N-тозил- или N-мезилпроизводных циклоалкенилфенилглицинов. При взаимодействии N-тозил-N-2-(1-циклопентен-1-ил)фенилглицина с молекулярным бромом или иодом образуется гетероцикл с циклоалк[g]бензоксазоциноновым ядром и продукт реакции не содержит галоген в молекуле. Аналогичным образом протекает реакция N-тозил- или N-мезилзамещенного N-(циклогексенил)фенилглицина с бромом и приводит к соединениям циклогекса[g]бензоксазоциноновой структуры. В то же время при взаимодействии циклогексенильных гомологов этих глицинов с иодом образуются бензоксазепины, спиросочлененные с шиклогексаном. Последние неустойчивы и при хранении подвергаются изомеризации с расширением цикла и последующему дегидрогалогенированию.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и растворители были использованы без дополнительной очистки. Препаративное хроматографическое разделение продуктов реакции проводили на силикагеле МН 60 (35–75 мкм) с последующим анализом методом ТСХ на пластинах Сорбфил (ЗАО «Сорбполимер», Россия) и проявлением парами иода. Спектральный анализ выполнен на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии РАН. Температуры плавления определены на столике Boetius. ИК спектры записаны на спектрометре с преобразователем Фурье IRPrestige-21 Shimadzu. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>) записаны на приборе Bruker Avance III при 500.13 и 125.13 МГц соответственно. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали спектральные методы гомо- и гетероядерной корреляции COSY, HMBC, HSQC. Macc-спектры получены на приборе Shimadzu LCMS-2010EV, колонка Luna 5 $\mu$ C (18) 150 × 4.6 мм, сорбент – октадецилсилан, подвижная фаза – MeCN–H<sub>2</sub>O, 95:5 или MeOH–H<sub>2</sub>O, 95:5. Масс-спектры высокого разрешения получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Агидель». Элементный анализ выполнен на приборе CHNS Elemental Analyzer EURO EA-3000. Содержание галогена определен методом Шенигера с последующим потенциометрическим титрованием.

Получение глицинатов 1а–в. К раствору 1 экв. тозилата 2а–в в бензоле (10 мл) добавляли 1.25 экв. металлического натрия. Полученную смесь нагревали до прекращения выделения водорода, после чего вносили 1.05 экв. метилбромацетата и нагревание продолжали еще 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл) и перемешивали. Продукт реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл), органическую фазу промывали водой (20 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем.

Метил-N-тозил-N-[2-(1-циклопентен-1-ил)фенил]глицинат (1а) получали из 1.05 г (3.5 ммоль) тозилата 2а. Хроматография на колонке с силикагелем (50 г, элюент – С<sub>6</sub>Н<sub>6</sub>) в первых фракциях дает 0.19 г исходного тозиламида 2а (конверсия 82%). Последующее элюирование дает 0.75 г (68% в пересчете на конверсию) продукта реакции 1а в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 81–83°C (EtOH), R<sub>f</sub> 0.27 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-t-BuOMe, 299:1). ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1755, 1492, 1463, 1444, 1397, 1377, 1340, 1307, 1211, 1183, 1159, 1103, 1091, 880, 868, 818, 753, 730, 695, 663, 586, 557. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, м. д.: 7.66 д (2Н, Н<sup>3',5'</sup>, *J* 8.2 Гц), 7.31–7.24 м (4H, H<sup>2',6'</sup>, ArH), 7.21 д (1H, ArH, *J* 7.8 Гц), 7.11 д. т (1H, ArH, J 1.4, 7.8 Гц), 6.09 с (1H, H<sup>2<sup>'''</sup></sup>), 4.43 yiii. c (2H, H<sup>2A</sup>, H<sup>2B</sup>), 3.59 c (3H, OCH<sub>2</sub>), 2.67-2.63 м, 2.49-2.45 м, 1.97-1.91 м (6Н, СН<sub>2</sub>), 2.44 с (3H, ArCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 169.4 (C<sup>1</sup>), 143.5, 140.1, 137.8, 137.7, 136.5 (C<sup>1'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>1''</sup>, C<sup>2"</sup>, C<sup>1""</sup>), 131.5, 130.8, 129.8, 129.2, 128.3, 128.1,

127.2 (С<sup>2',6'</sup>, С<sup>3',5'</sup>, С<sup>3"</sup>, С<sup>4"</sup>, С<sup>5"</sup>, С<sup>6"</sup>, С<sup>2"'</sup>), 52.1 (С<sup>2</sup>), 52.0 (ОСН<sub>3</sub>), 35.9, 33.7, 23.6 (С<sup>3""</sup>, С<sup>4""</sup>, С<sup>5""</sup>), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 231.1 (15) [*M* – СН<sub>3</sub>С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>, 386.1 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, Найдено, %: С 65.21; Н 5.89; N 3.47; S 8.11. С<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 65.43; Н 6.01; N 3.63; S 8.32.

Метил-N-тозил-N-[2-(1-циклогексен-1-ил)фенил]глицинат (1б) получали из 0.98 г (3 ммоль) тозилата 26. Хроматография на колонке с силикагелем в первых фракциях дает 0.18 г исходного тозиламида 26 (конверсия 82%). Последующее элюирование дает 0.79 г (79% в пересчете на конверсию) продукта реакции 16 в виде вязкого масла,  $R_{\rm f}$  0.25 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). ИК спектр (KBr), v, см<sup>-1</sup>: 1761, 1738, 1484, 1441, 1436, 1348, 1203, 1180, 1159, 1137, 1122, 1105, 1092, 879, 867, 779, 757, 656, 592, 555. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 7.68 д (2Н, Н<sup>3',5'</sup>, J 8.2 Гц), 7.28 д (2Н, Н<sup>2',6'</sup>, J 8.2 Гц), 7.23 д. т (1H, ArH, J 1.2, 7.3 Гц), 7.21 д (1H, ArH, J 7.9 Гц), 7.15 д. д (1Н, ArH, J 1.5, 7.6 Гц), 7.11 д. т (1H, ArH, J 1.5, 7.7), 5.64 с (1H, H<sup>1"'</sup>), 4.39 уш. c (2H, H<sup>2A</sup>, H<sup>2B</sup>), 3.57 c (3H, OCH<sub>3</sub>), 2.46 c (3H, АгСН<sub>3</sub>), 2.30–2.26 м, 2.17–2.13 м, 1.77–1.65 м (8H, 4CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 169.1 (C<sup>1</sup>), 144.3, 143.0, 138.3, 136.9, 136.5 (C<sup>1'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>1"</sup>, C<sup>2"</sup>, C<sup>1""</sup>), 130.3, 129.1, 128.3, 128.3, 128.2, 127.8, 126.9  $(C^{2',6'}, C^{3',5'}, C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{6''}, C^{2'''})$ 52.3 (C<sup>2</sup>), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 29.6, 25.7, 23.1, 21.9 (C<sup>3<sup>'''</sup>, C<sup>4<sup>'''</sup></sup>, C<sup>5<sup>'''</sup></sup>, C<sup>6<sup>'''</sup></sup>), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>). Масс-спектр,</sup> m/z ( $I_{0TH_2}$  %): 245 (70)  $[M - CH_3C_6H_4SO_2 + H]^+$ , 400 (100) [M + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 65.99; Н 6.19; N 3.38; S 7.89. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 66.14; H 6.31; N 3.51; S 8.03.

**Метил-N-мезил-N-[2-(1-циклогексен-1-ил)**фенил]глицинат (1в). *а*. Получали по общей методике из 1.04 г (4 ммоль) N-мезилата 2в в 10 мл бензола. Синтезированный неочищенный эфир 1в гидролизовали без дополнительной очистки (см. метод *б* для получения кислоты 3в).

б. Смесь соединения **2в** (0.75 г, 3 ммоль), триэтилбензиламмонийбромида (0.49 г, 0.6 ммоль) и КОН (0.17 г, 3.05 ммоль) интенсивно перемешивали в 10 мл ТГФ в течение 10 мин. После этого к смеси за один прием добавляли метилбромацетат (0.55 г, 3.6 ммоль) и перемешивали 24 ч. Наблюдалось постепенное образование обильного белого осадка бромида калия. К реакционной смеси добавляли t-BuOMe (90 мл) и воду (30 мл), перемешивали до гомогенного состояния. Органический слой отделяли, промывали водой (20 мл) и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали в вакууме и получали 0.99 г сырого порошкообразного вещества 1в, практически чистого, по данным ЯМР. Образец очищали на колонке с силикагелем (5 г) от возможных смолистых примесей. Выход 0.89 г (91%), белый порошок, R<sub>f</sub> 0.5 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>*t*-BuOMe, 200:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 7.50 д. д (1H, ArH, J 7.9, 0.9 Гц), 7.28 д. т (1H, ArH, J 7.6, 1.5 Гц), 7.23 д. т. (1Н, ArH, J 7.7, 1.8 Гц), 7.19 д. д. (1H, ArH, J 7.3, 1.5 Гц), 5.74 м (1H, H<sup>1"</sup>), 4.35 уш. с (2H, H<sup>2A</sup>, H<sup>2B</sup>), 3.71 c (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 c (3H, CH<sub>3</sub>), 2.35-2.32 м, 2.23-2.19 м, 1.80-1.75 м, 1.72-1.69 м (8H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 170.3 (С<sup>1</sup>), 144.7, 137.2, 136.8 (C<sup>1'</sup>, C<sup>2'</sup>, C<sup>1''</sup>), 130.5, 129.5, 128.7,127.7, 127.4 (C<sup>3'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>6'</sup>, C<sup>2''</sup>), 52.7 (NCH<sub>2</sub>), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 42.2 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.6, 25.7, 23.1, 22.0  $(C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{6''})$ . Масс-спектр, m/z ( $I_{0TH}$ , %): 324.1 (20)  $[M + H]^+$ , 285.1 (15)  $[M - CH_3SO_2 + CH_3CN]^+$ , 244.1 (100) [M – CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.28; Н 6.36; N 4.17; S 9.81. С<sub>16</sub>Н<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 59.42; H 6.54; N 4.33; S 9.92.

Получение глицинов За–в. а. К перемешиваемому раствору эфира 1а, б (1 экв.) в смеси ТГФ–  $H_2O$  (3:1, 30 мл) при 20°С добавляли LiOH· $H_2O$ (0.17 г, 4 экв.). Через 3 ч добавляли *t*-BuOMe (30 мл) и воду (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали *t*-BuOMe (2×10 мл). К водной фазе добавляли соляную кислоту (1 н., 30 мл), Выделившуюся в виде белой суспензии кислоту экстрагировали *t*-BuOMe (100 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель упаривали в вакууме. Полученный продукт достаточно чистый для использования в реакции циклизации без дополнительной очистки.

б. Полученный из тозиламида **2а**–в (3 экв.) неочищенный эфир **1а**–в перемешивали в смеси  $T\Gamma\Phi$ –  $H_2O$  (3:1, по объему, 60 мл) при 20°C с LiOH· $H_2O$ (0.42 г, 10 экв.) в течение 4 ч. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводили, как в методе *а*. Примесь исходного амида **2а** в реакцию не вступает, он плохо растворим в водной фазе и при обработке реакционной смеси легко отделяется от литиевой соли кислоты при экстракции органическим растворителем. **N-Тозил-N-[2-(1-циклопентен-1-ил)фенил]**глицин За. *а.* Получали из 0.29 г (0.75 ммоль) тозилата 1а. Выход 0.24 г (86%), бесцветные кристаллы с т. пл. 175–177°С (MeCN).

б. Полученный из сырого тозилата 2а (0.94 г, 3 ммоль) сложный эфир 1а (1.1 г) с примесью исходного тозиламида 2а перемешивали в смеси ТГФ-H<sub>2</sub>O при 20°C с LiOH·H<sub>2</sub>O (0.42 г, 10 ммоль) в течение 4 ч. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводили, как в методе а. Выход 0.81 г (72%). ИК спектр (KBr), v, см<sup>-1</sup>: 3241, 1771, 1727, 1464, 1456, 1377, 1325, 1307, 1141, 1124, 1108, 1090, 895, 750, 734, 660, 570, 555. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 9.20 уш. с (1Н, СООН), 7.61 д (2Н, Н<sup>3',5'</sup>, J 8.1 Гц), 7.31–7.21 м (5H, ArH), 7.14 д. т (1H, ArH, J 2.0, 7.5 Гц), 6.01 с (1H, H<sup>1</sup>"), 4.44 уш. с (2H, H<sup>2A</sup>, H<sup>2B</sup>), 2.64-2.58 м, 2.48-2.42 м, 1.94-1.87 м (6Н, СН<sub>2</sub>), 2.43 с (3H, ArCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 174.5 (C<sup>1</sup>), 143.8, 140.1, 137.9, 137.3, 136.4 (C<sup>1'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>1''</sup>  $C^{2''}, C^{1'''}$ , 131.7, 131.0, 129.9, 128.8, 127.4 ( $C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}, C^{6''}, C^{2'''}$ ), 129.3, 128.1 ( $C^{2',6'}, C^{3',5'}$ ), 52.2 ( $C^{2}$ ), 36.1, 33.8, 23.6 (C<sup>3""</sup>, C<sup>4""</sup>, C<sup>5""</sup>), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>). Maccспектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 372.1 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 217.1 (80)  $[M - CH_3C_6H_4SO_2 + H]^+$ , 370.1 (100)  $[M - H]^-$ (100), 741.4 (10) [2*M*-H]<sup>-</sup>. Найдено, %: С 64.51; Н 5.49; N 3.67; S 8.51. С<sub>20</sub>Н<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 64.67; H 5.70; N 3.77; S 8.63.

N-Тозил-N-[2-(1-циклогексен-1-ил)фенил]глицин (36). Получали по методике а из 0.73 г (1.83 ммоль) эфира 16. Выход 0.55 г (78%), вязкое масло, R<sub>f</sub> 0.2 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 95:5). ИК спектр (KBr), v, cm<sup>-1</sup>: 1726, 1353, 1244, 1214, 1186, 1125, 1105, 1091, 1037, 581. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д: 8.66 уш. с (1Н, СООН), 7.65 д (2Н, Н<sup>3',5'</sup>, *J* 8.3 Гц), 7.27-7.21 м (4Н, ArH), 7.14-7.11 м (2Н, ArH), 5.57 c (1H, H<sup>1</sup>"), 4.39 yiii. c (2H, H<sup>2A</sup>, H<sup>2B</sup>), 2.44 c (3H, АгСН<sub>3</sub>), 2.24–2.20 м, 2.14–2.10 м, 1.73–1.62 м (8Н, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 174.3 (С<sup>1</sup>), 144.1, 143.4, 137.6, 136.6, 136.3 (C<sup>1'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>1''</sup>, C<sup>2''</sup>, C<sup>1'''</sup>), 130.3, 130.3, 128.4, 128.0, 127.0 (C<sup>3"</sup>, C<sup>4"</sup>, C<sup>5"</sup>, C<sup>6"</sup>, C<sup>2'''</sup>), 129.2, 128.0 (C<sup>2',6'</sup>, C<sup>3',5'</sup>), 52.2 (C<sup>2</sup>), 29.5, 25.6, 23.0, 21.8 (C<sup>3"''</sup>, C<sup>4"''</sup>, C<sup>5"''</sup>, C<sup>6"''</sup>), 21.5 (ArCH<sub>3</sub>). Maccспектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 386 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 231 (90) [*M*  $- CH_3C_6H_4SO_2 + H]^+$ , 384 (100) [*M* – H]. Найдено, %: C 65.28; H 5.85; N 3.41; S 8.09. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 65.43; Н 6.01; N 3.63; S 8.32.

N-Мезил-N-[2-(1-циклогексен-1-ил)фенил]глицин (3в). а. Неочищенный эфир 1в, полученный по методике а, гидролизовали в смеси ТГФ-H<sub>2</sub>O (80 мл, 3:1) перемешиванием с LiOH·H<sub>2</sub>O (0.5 г, 12 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали, как описано в методике а получения глицинов За-в. Выход 0.82 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 173–175°С (MeCN). ИК спектр (KBr), v, см<sup>-1</sup>: 3187, 1761, 1322, 1190, 1131, 962, 891, 758, 556. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 10.58 уш. с (1Н, СООН), 7.48 д (1H, ArH, J 7.9 Гц), 7.30–7.19 м (3H, ArH), 5.77–5.75 м (1H, H<sup>1"</sup>), 4.41 уш. с (2H, H<sup>2A</sup>, H<sup>2B</sup>), 3.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.35-2.29 м, 2.22-2.18 м, 1.79-1.74 м, 1.71–1.67 м (8Н, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 175.15 (С<sup>1</sup>), 144.44, 136.80, 136.57 (С<sup>1'</sup>, С<sup>2'</sup>, C<sup>1"</sup>), 130.69, 129.56, 128.86, 128.08, 127.56 (C<sup>3'</sup>,  $C^{4'}$ ,  $C^{5'}$ ,  $C^{6'}$ ,  $C^{2''}$ ), 52.47 ( $C^2$ ), 42.26 ( $SO_2CH_3$ ), 29.80, 25.68, 23.08, 21.96 (С<sup>3"</sup>, С<sup>4"</sup>, С<sup>5"</sup>, С<sup>6"</sup>). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 310.0 (80) [M + H]<sup>+</sup>, 231.1 (100)  $[M - CH_3SO_2 + H]^+$ , 308.1 (100)  $[M - H]^-$ . Найдено, %: C 59.28; H 6.36; N 4.17; S 9.81. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 58.23; Н 6.19; N 4.53; S 10.36.

б. Эфир **1в** (0.86 г, 2.66 ммоль), полученный по методике б, перемешивали с LiOH·H<sub>2</sub>O (0.34 г, 8 ммоль) в смеси ТГФ–H<sub>2</sub>O (80 мл, 3:1) в течение 4 ч. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводили, как описано в методике *а* получения глицинов **3а–в**. Выход 0.74 г (90%), физико-химические характеристики образца идентичны с таковыми для образца, полученного по методике *a*.

7-[(4-Метилфенил)сульфонил]-3,3а,6,7-тетрагидробензо[e]циклопента[g][1,4]оксазоцин-5-(2Н)-он (4). а. К суспензии глицина За (0.37 г, 1 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.69 г, 5 ммоль) в дихлорметане при перемешивании при 20°С добавляли иод (0.77 г, 3 ммоль). Через 24 ч добавляли раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5%, 15 мл) и перемешивали 5 мин. Продукт реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), промывали H<sub>2</sub>O (10 мл) и сушили MgSO<sub>4</sub>. После удаления растворителя остаток хроматографировали на короткой колонке с силикагелем (2 г, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). Выход 0.26 г (70%), белый аморфный порошок, *R*<sub>f</sub> 0.12 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, б, м. д.: 7.10 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, J 8.1 Гц), 7.05 д (1H, ArH, J 7.6 Гц), 7.35 д (1H, ArH, J 7.6 Гц), 7.32 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, J 8.1 Гц), 7.19 д (1Н, ArH, J 7.6 Гц), 6.76 д (1Н, Н<sup>3a</sup>, J 7.6 Гц), 6.71 д (1H, ArH, J 7.9 Гц), 6.40 с (1H, H<sup>1</sup>), 5.32 д (1Н, Н<sup>6А</sup>, *J* 11.0 Гц), 4.16 д (1Н, Н<sup>6В</sup>, *J* 11.0 Гц), 2.46 с (3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.60–2.55 м, 2.54–2.47 м, 2.28–2.21 м, 2.10–2.01 м (4H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.:

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

167.2 (С<sup>5</sup>), 144.4, 141.5, 136.2, 135.8, 134.6 (С<sup>7а</sup>, С<sup>11a</sup>, С<sup>11b</sup>, С<sup>1′</sup>, С<sup>4′</sup>), 134.1, 134.2, 130.0, 129.9, 129.1, 128.7, 127.5 (С<sup>1</sup>, С<sup>8</sup>, С<sup>9</sup>, С<sup>10</sup>, С<sup>11</sup>, С<sup>2′,6′</sup>, С<sup>3′,5′</sup>), 85.0 (С<sup>3a</sup>), 54.2 (С<sup>6</sup>), 32.2, 29.6 (С<sup>2</sup>, С<sup>3</sup>), 21.6 (АгСН<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 739.3 (35) [2*M* + H]<sup>+</sup>, 370.1 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 215.0 (30) [*M* – CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64.88; H 5.07; N 3.67; S 8.61. С<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 65.02; H 5.18; N 3.79; S 8.68.

б. К суспензии **За** (0.18 г, 0.49 ммоль) и  $K_2CO_3$ (0.28 г, 2 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10 мл) при перемешивании добавляли раствор молекулярного брома (0.08 г, 0.5 ммоль) в  $CCl_4$  (1 мл). Реакционную смесь перемешивали 24 ч, добавляли раствор тиосульфата натрия (5%, 5 мл) и перемешивали 5 мин. Продукт экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (40 мл), промывали водой (10 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток (0.18 г) очищали на колонке с силикагелем (2 г,  $C_6H_6$ ). Выход 0.12 г (67%). Спектральные характеристики полученного таким образом соединения **4** идентичны с описанными выше.

8-[(4-Метилфенил)сульфонил]-2,3,4,4а,7,8гексагидро-6*H*-дибензо[*e*,*g*][1,4]оксазоцин-6-он (56). Получали аналогично соединению 5а по методике б реакцией глицина 36 (0.16 г, 0.42 ммоль) с молекулярным бромом (0.08 г, 0.5 ммоль) в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.28 г, 2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Выход 0.12 г (75%), *R*<sub>f</sub> 0.1 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), белый порошок, т. пл. 144-146°С (петролейный эфир). ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1723, 1464, 1377, 1349, 1296, 1166, 1159, 1095, 1037, 907, 769, 744, 690, 576, 546. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 7.61 д (2Н, Н<sup>3',5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.37–7.33 м (2Н, ArH), 7.31 д (2Н, Н<sup>2',6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.24–7.20 м (1Н, ArH), 6.89 д (1Н, ArH, J 8.0 Гц), 6.03 с (1H, H<sup>1</sup>), 5.98–5.90 м (1H, Н<sup>4</sup>а), 5.19 д (1Н, Н<sup>7</sup>А, *J* 15.7 Гц), 4.20 д (1Н, Н<sup>7</sup>В, *J* 15.7 Гц), 2.45 с (3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.22–2.16 м, 1.94–1.89 м, 1.80–1.72 м, 1.69–1.61 м (6H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 167.2 (С<sup>3</sup>), 144.3, 140.5, 137.5, 136.0, 134.2 (C<sup>8a</sup>, C<sup>12a</sup>, C<sup>12b</sup>, C<sup>1'</sup>, C<sup>4'</sup>), 131.9 (C<sup>1</sup>), 130.4, 130.0, 129.9, 128.8, 127.6 (C<sup>6</sup>, C<sup>7</sup>, C<sup>8</sup>, C<sup>9</sup>, C<sup>2',6'</sup>,  $C^{3',5'}$ , 77.0 ( $C^{4a}$ ), 54.1 ( $C^{7}$ ), 30.1, 25.5, 20.0 ( $C^{3}$ ,  $C^{4}$ . C<sup>5</sup>), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>). Macc-cnektp, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 384  $(35) [M + H]^+, 228 (100) [M - CH_3C_6H_4SO_2]^+.$  Maccспектр (HRMS-ESI), *m/z*: 406.1063 (вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>SNa: 406.1089).

8-Метилсульфонил-2,3,4,4а,7,8-гексагидро-6*H*-дибензо[*e*,*g*][1,4]оксазоцин-6-он (5**b**). а. По указанной выше методике б из соединения Зв (0,22 г, 0,72 ммоль) и молекулярного брома (0.12 г, 0.72 ммоль) в присутствии К<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 г, 3.5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). После обработки растворитель упаривали в вакууме, остаток (0.21 г) кристаллизовали из МеОН. Выход 0.12 г. Хроматографией маточного раствора на силикагеле (1 г, С<sub>6</sub>Н<sub>6</sub>) дополнительно выделено 0.03 г соединения 5в. Общий выход 0.15 г (67%), белый порошок, т. пл. 134–136°С (МеОН). ИК спектр (КВг), v, cm<sup>-1</sup>: 1723, 1488, 1347, 1335, 1292, 1155, 1125, 1035, 982, 913, 771, 551. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 7.44–7.40 м (2H, ArH), 7.35 д. т (1H, ArH, J 2.0, 7.0 Гц), 7.30 д (1H, ArH, J 7.6 Гц), 6.22 уш. с (1H, H<sup>1</sup>), 6.06 уш. с (1Н, Н<sup>4</sup>а), 5.16 д (1Н, Н<sup>7</sup>А, *J* 15.6 Гц), 4.29 д (1Н, Н<sup>7В</sup>, *J* 15.6 Гц), 3.01 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 2.37-2.31 м, 2.01-1.96 м, 1.86-1.76 м (6Н, СН<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 167.1 (С<sup>6</sup>), 140.5, 137.5, 134.0 (C<sup>8a</sup>, C<sup>12a</sup>, C<sup>12b</sup>), 132.5 (C<sup>1</sup>), 130.6, 130.4, 129.2, 128.5 (C<sup>9</sup>, C<sup>10</sup>, C<sup>11</sup>, C<sup>12</sup>), 76.9 (C<sup>4a</sup>), 53.6 (C<sup>7</sup>), 39.6 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (C<sup>2</sup>), 25.6, 20.2 (C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 308.1 (40)  $[M + \text{H}]^+$ , 229.1 (100)  $[M - M]^+$  $CH_3SO_2 + H^+$ , 228.0 (40)  $[M - CH_3SO_2]^+$ , 307.1 (70)  $[M]^{-}$ , 306.1 (50)  $[M - H]^{-}$ , 322.1 (100). Maccспектр (HRMS-ESI), *m/z*: 330.0751 (вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>SNa: 330.0776).

б. Суспензию глицина Зв (0.17 г, 0.55 ммоль), I2 (0.2 г, 0.78 ммоль) и К2CO3 (0.19 г, 1.4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) перемешивали в течение 12 ч, затем добавляли раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5%, 10 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (40 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (10 мл) и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток представляет собой практически чистый образец. Выход 0.23 г (96%). Полученный гетероцикл 6в растворяли в этаноле (10 мл), добавляли КНСО3 (0.07 г) и нагревали в течение 5 ч. Наблюдалось сильное потемнение реакционной смеси. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли метиленхлорид (40 мл) и раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5%, 10 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Органическую фазу отделяли, промывали водой (10 мл) и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме. Гетероцикл 5в выделяли хроматографией остатка на силикагеле. Выход
0.034 г (20%). Физико-химические характеристики полученного соединения идентичны характеристикам образца, полученного по методике *a*.

(2'R\*,5S\*)-2'-Иод-1-[4-метилфенил)сульфонил]-1,2-дигидро-3*Н*-спиро[4,1-бензоксазепин-5,1'-циклогексан]-3-он (6б). К перемешиваемой суспензии соединения 36 (0.116 г, 0,3 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.138 г, 1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляли I<sub>2</sub> (0.18 г, 0.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 24 ч, затем добавляли тиосульфат натрия (5%, 20 мл) и перемешивали 10 мин. Продукт экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл), водой (10 мл) и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт реакции выделяли хроматографией на силикагеле (2 г, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). Выход 0.10 г (65%), R<sub>f</sub> 0.45 (CHCl<sub>3</sub>-*t*-BuOMe, 99:1), медленно темнеющий белый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 7.90 д (2Н, Н<sup>3",5"</sup>, *J* 8.2 Гц), 7.50 д (1Н, ArH, *J* 7.0 Гц), 7.45 д (2H, H<sup>2",6"</sup>, J 8.2 Гц), 7.39–7.32 м (2H, ArH), 7.15 д. д (1H, ArH, J 1.4, 7.4 Гц), 5.95 с (1H, H<sup>2'</sup>), 5.09 д (1H, H<sup>2A</sup>, *J* 17.8 Гц), 3.93 д (1H, H<sup>2B</sup>, *J* 17.8 Гц), 2.90 д. т (1Н, Н<sup>3'A</sup>, *J* 4.0 Гц, *J* 13.0 Гц), 2.49 с (3Н, ArCH<sub>3</sub>), 2.29–1.69 м (7Н, Н<sup>3'В</sup>, СН<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 167.1 (C<sup>3</sup>), 144.9, 138.2, 136.9 (C<sup>5a</sup>, C<sup>9a</sup>, C<sup>1"</sup>, C<sup>4"</sup>), 130.4, 129.2, 128.1, 125.5 (C<sup>6</sup>, C<sup>7</sup>, C<sup>8</sup>, C<sup>9</sup>), 130.4, 127.6 (C<sup>2",6"</sup>, C<sup>3",5"</sup>), 86.1 (C<sup>5,1'</sup>), 52.8 (C<sup>2</sup>), 35.5 (C<sup>2'</sup>), 32.4, 31.8, 21.1, 21.0 (C<sup>3'</sup>, C<sup>4'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>6'</sup>), 21.6 (ArCH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>0TH</sub>, %): 384.1 (20)  $[M + H - HI]^+$ , 230.1 (100)  $[M - I - Ts + H]^+$ , 384.2 (100) [M – H – I]<sup>-</sup>. Найдено, %: С 49.18; Н 4.21; I 24.48; N 2.67; S 6.16. С21H22INO4S. Вычислено, %: C 49.32; H 4.34; I 24.82; N 2.74; S 6.27.

(2'R\*,5S\*)-2'-Иод-1-метилсульфонил-1,2-дигидро-3Н-спиро[4,1-бензоксазепин-5,1'-циклогексан]-3-он (6в). Получали аналогично соединению **66** реакцией глицина **3**в (0.21 г, 0.68 ммоль) и I<sub>2</sub> (0.69 г, 2.72 ммоль) в присутствии 0.69 г (5 ммоль) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>. Был получен неочищенный кристаллический остаток (0.2 г), ограниченно растворимый в смеси CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub> (1:2), промывка которого в 1 мл этого растворителя дает 0.1 г относительно чистого соединения 6в в виде светло-коричневого порошка. Дополнительно 0.08 г соединения 6в выделяли хроматографией маточного раствора на колонке с силикагелем. Общий выход 0.18 г (61%), темнеющий белый порошок, т. пл. 105-109°С. ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1710, 1492, 1458, 1364, 1352, 1335, 1302, 1290, 1275, 1166, 1111, 968, 917, 896,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

764, 751, 628, 593, 560, 548, 512. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 7.51–7.50 м (2Н, АгН), 7.45 д. т (1Н, АгН, J 1.4, 7.8 Гц), 7.40 д. т (1H, ArH, J 1.4, 7.5 Гц), 5.83 д (1H, H<sup>2'</sup>, J 1.8 Гц), 5.00 д (1H, H<sup>2A</sup>, J 17.8 Гц), 3.96 д (1H, H<sup>2B</sup>, *J* 17.8 Гц), 3.27 с (3H, CH<sub>2</sub>), 2.91 д. т (1H, H<sup>3'A</sup>, J 4.0 Гц, J 13.1 Гц), 2.29–1.69 м (7H, H<sup>3'B</sup>, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 166.6 (С<sup>3</sup>), 138.2, 137.9 (C<sup>5a</sup>, C<sup>9a</sup>), 130.2, 129.5, 128.2, 125.3 (C<sup>6</sup>, C<sup>7</sup>, C<sup>8</sup>, C<sup>9</sup>), 85.7 (C<sup>5,1'</sup>), 51.0 (C<sup>2</sup>), 41.3 (CH<sub>3</sub>), 35.1 (C<sup>2'</sup>), 32.5, 32.0, 21.2, 21.1 (С<sup>3'</sup>, С<sup>4'</sup>, С<sup>5'</sup>, С<sup>6'</sup>). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{OTH}}$ , %): 436.1 (25)  $[M + \text{H}]^+$ , 308.1 (50)  $[M - \text{I}]^+$ , 230.1 (100)  $[M - I - CH_3SO_2 + H]^+$ , 470.1 (30) [M - I]H + 2H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>, 308.1 (100). Найдено, %: С 41.24; H 4.11; I 28.78; N 3.14; S 7.22. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 41.39; Н 4.17; I 29.15; N 3.22; S 7.37.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-3269-2729

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках программы «Дизайн, направленный синтез и изучение биологической активности функционализированных бензоконденсированных гетероциклов, полигетеромоно-, бициклических N-, N,O-, S,O-содержащих систем и производных урацила» (государственное задание, номер темы АААА-А19-119011790021-4).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21080096 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Козлов Н.Г., Терешко А.Б. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 5. С. 707; Kozlov N.G., Tereshko A.B. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 5. P. 694. doi 10.1134/ S1070428016050134
- Степаков А.В., Бойцов В.М., Ларина А.Г., Молчанов А.П. // ЖОрХ. 2014, Т. 50. Вып. 3. С. 400; Stepakov A.V., Boitsov V.M., Larina A.G., Molchanov A.P.

// Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 3. P. 389. doi 10.1134/S1070428014030154

- Тарантин А.В., Глушков В.А., Супоницкий К.Ю., Кудряшов А.А., Майорова О.А., Толстиков А.Г. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 10. С 1474; Tarantin A.V., Glushkov V.A., Suponitskii K.Yu., Kudryashov A.A., Maiorova O.A., Tolstikov A.G. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 10. P. 1479. doi 10.1134/ S1070428010100076
- Петров А.А., Касаточкин А.Н., Емелина Е.Е., Нелюбина Ю.В., Антипин М.Ю. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 9. С. 1403; Petrov A.A., Kasatochkin A.N., Emelina E.E., Nelyubina Yu.V., Antipin M.Yu. // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. N 9. P. 1390. doi 10.1134/ S1070428009090139
- Tejeda J.E.C., Landschoot B.K., Kerr M.A. // Org. Lett. 2016. Vol. 18. N 9. P. 2142. doi 10.1021/acs. orglett.6b00768
- Haak E. // Synlett. 2019. Vol. 30. N 3. P. 245. doi 10.1055/s-0037-1610336
- Гатауллин Р.Р. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 9. С. 1239; Gataullin R.R. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 9. P. 1227. doi 10.1134/S1070428016090013
- Гатауллин Р.Р. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 2. С. 163; Gataullin R.R. // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 2. P. 151. doi 10.1134/S1070428013020012
- Гатауллин Р.Р. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 3. С. 335; Gataullin R.R. // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. N 3. P. 309. doi 10.1134/S1070428009030014
- Глухарева Т.В., Деева Е.В., Платонова А.Ю., Гайде И.В., Кодес М.И., Моржерин Ю.Ю. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 5. С. 757; Glukhareva T.V., Deeva E.V., Platonova A.Yu., Geide I.V., Kodess M.I., Morzherin Yu.Yu. // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. N 5. P. 743. doi 10.1134/S1070428009050170
- Szymański P., Lázničková A., Lázniček M., Bajda M., Malawska B., Markowicz M., Mikiciuk-Olasik E. // Int. J. Molec. Sci. 2012. Vol. 13. No 8. P. 10067. doi 10.3390/ijms130810067
- Зализная Е.В., Фарат О.К., Горобец Н.Ю., Марков В.И., Зубатюк Р.И., Мазепа А.В., Ващенко Е.В. // ХГС. 2015. Т. 51. № 4. С. 327; Zaliznaya E.V., Farat O.K., Gorobets N.Yu., Markov V.I., Zubatyuk R.I., Mazepa A.V., Vashchenko E.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 4. P. 327. doi 10.1007/s10593-015-1703-8
- Narjes F., Crescenzi B., Ferrara M., Habermann J., Colarusso S., Ferreira M., Stansfield I., Mackay A., Conte I., Ercolani C., Zaramella S., Palumbi M., Meuleman P., Leroux-Roels G., Giuliano C., Fiore F., Di Marco S., Baiocco P., Koch U., Migliaccio G., Altamura S., Laufer R., DeFrancesco R., Rowley M. // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. N 1. P. 289. doi 10.1021/jm1013105

- Kaur H., Kumar S., Chaudhary A., Kumar A. // Arabian J. Chem. 2012. Vol. 5. N 3. P. 271. doi 10.1016 / j.arabjc.2010.09.011
- Matloubi Moghaddam F., Taheri S., Mirjafary Z., Saeidian H., Kiamehr M., Tafazzoli M. Helv. Chim. Acta. 2011. Vol. 94. N 1. P. 142. doi 10.1002/hlca.201000144
- Prapalert W., Santiarworn D., Liawruangrath S., Liawruangrath B., Pyne S.G. // Natur. Prod. Commun. 2014. Vol. 9. N 10. P. 1433. doi 10.1177/ 1934578X1400901008
- Hanessian S., Jennequin T., Boyer N., Babonneau V., Soma U., la Cour C.M., Millan M.J., De Nanteuil G. // ACS Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 5. N 5. P. 550. doi 10.1021/ml400528y
- Shimomura K., Manda T., Mukumoto S., Masuda K., Nakamura T., Mizota T., Matsumoto S., Nishigaki F., Oku T., Moil J., Shibayama F. // Cancer Res. 1988. Vol. 48. N 5. P. 1166.
- Dockendorff C., Faloon P.W., Pu J., Yu M., Johnston S., Bennion M., Penman M., Nieland T.J.F., Dandapani S., Perez J.R., Munoz B., Palmer M.A., Schreiber S.L., Krieger M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015. Vol. 25. N 10. P. 2100. doi 10.1016/j.bmcl.2015.03.073
- Miki T., Kori M., Mabuchi H., Banno H., Tozawa R., Nakamura M., Itokawa S., Sugiyama Y., Yukimasa H. // Bioorg. Med. Chem. 2002. Vol. 10. N 2. P. 401. doi 10.1016/S0968-0896(01)00290-5
- Попов Л.Д., Зайченко Н.Л., Венидиктова О.В., Валова Т.М., Барачевский В.А., Шиенок А.И., Кольцова Л.С., Левченков С.И., Коган В.А. // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 5. С. 843; Ророv L.D., Zaichenko N.L., Venidiktova O.V., Valova T.M., Barachevskii V.A., Shienok A.I., Kol'tsova L.S., Levchenkov S.I., Kogan V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 5. P. 934. doi 10.1134/S1070363214050259
- Распопова Е.А., Морозов А.Н., Буланов А.О., Попов Л.Д., Щербаков И.Н., Левченков С.И., Коган В.А. // ЖОХ. 2012. Т. 82. Вып. 8. С. 1396; Raspopova E. A., Morozov A. N., Bulanov A.O., Popov L.D., Shcherbakov I.N., Levchenkov S.I., Kogan V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. N 8. P. 1457. doi 10.1134/ S1070363212080233
- Барачевский В.А., Кобелева О.И., Валова Т.М., Попов Л.Д., Щербаков И.А., Буланов А.О., Коган В.А. // Рос. хим. ж. 2009. Т. 53. N 1. С. 110; Barachevskii V.A., Kobeleva O.I., Valova T.M., Popov L.D., Shcherbakov I.A., Bulanov A.O., Kogan V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. N 12. C. 2787. doi 10.1134/ S1070363209120378
- 24. Буланов А.О., Попов Л.Д., Бондаренко Г.И., Коган В.А. // ЖОХ. 2006. Т. 76. Вып. 8. С. 1326; Виlanov A.O., Popov L.D., Bondarenko G.I., Kogan V.A. //

Russ. J. Gen. Chem. 2006. Vol. 76. N 8. P. 1272. doi 10.1134/S1070363206080196

- Шинкевич Е.Ю., Новиков М.С., Хлебников А.Ф., Костиков Р.Р., Kopf J., Magull J. // ЖОрХ. 2007.
   Т. 43. Вып. 7. С. 1071; Shinkevich E.Y., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Kostikov R.R., Kopf J., Magull J. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 7. P. 1065. doi 10.1134/S1070428007070214
- Yadav L., Singh A., Chawla R. // Synthesis. 2012.
  Vol. 44. N 15. P. 2353. doi 10.1055/s-0031-1290988
- Fukamachi S., Konishi H., Kobayashi K. // Helv. Chim. Acta. 2011. Vol. 94. N 6. P. 987. doi 10.1002/ hlca.201000421
- Борисов А.В., Коваленко С.С., Коваленко С.М. // XГС. 2015. Т. 51. № 7. С. 678; Borisov A.V., Kovalenko S.S., Kovalenko S.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 7. P. 678. doi 10.1007/s10593-015-1756-8
- Jian X., Liu H. In: Comprehensive Organic Synthesis / Eds P. Knochel, G.A. Molander, J. Johnson. Amsterdam; Heidelberg: Elsevier LTD, 2014. Vol. 4. P. 412.
- Ким Д.Г., Петрова К.Ю., Фролова Т.В., Шарутин В.В., Овчинникова И.Г., Ежикова М.А., Кодесс М.И. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. Вып. 9. С. 1420; Kim D.G., Petrova K.Yu., Frolova T.V., Sharutin V.V., Ovchinnikova I.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 9. P. 1333. doi 10.1134/ S1070428019090112
- Ким Д.Г., Фролова Т.В., Петрова К.Ю., Шарутин В.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 5. С. 707; *Kim D.G., Frolova T.V., Petrova K.Y., Sharutin V.V. //* Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 901. doi 10.1134/S1070363219050074
- Гатауллин Р.Р., Ишбердина Р.Р., Шитикова О.В., Миннигулов Ф.Ф., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. // ХГС. 2006. Т. 42. N 8. С. 1184; Gataullin R.R., Ishberdina R.R., Shitikova O.V., Minnigulov F.F., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // Chem. Heterocycl. Compd. 2006. Vol. 42. N 8. P. 1025. doi 10.1007/s10593-006-0199-7
- Martínez W.R., Militão G.C.G., da Silva T.G., Silva R.O., Menezes P.H. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. N 28. P. 14715. doi 10.1039/C3RA44937H
- 34. Gataullin R.R., Ishberdina R.R., Kazhanova T.V., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // Mendeleev Commun. 2004. Vol. 14. N 5. P. 219. doi 10.1070/MC2004v014n05ABEH001924
- Gataullin R.R., Mescheryakova E.S., Sultanov R.M., Fatykhov A.A., Khalilov L.M. // Synthesis. 2019. Vol. 51. N 18. P. 3485. doi 10.1055/s-00000084
- Мазгарова Г.Г., Супоницкий К.Ю., Гатауллин Р.Р. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 8. С. 1172; Mazgarova G.G., Suponitskii K.Yu., Gataullin R.R. // Russ. J.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 8. P. 1155. doi 10.1134/ S1070428014080144

- Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. // ЖОрХ. 2002. Т. 41. Вып. 10. С. 1577; Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. // Russ. J. Org. Chem. 2002. Vol. 41. N 10. P. 1525. doi 10.1023/A:1022572909355
- Li Y.-L., Li J., Ma A.-L., Huang Y.-N., Deng J. // J. Org. Chem. 2015. Vol. 80. N 8. P. 3841. doi 10.1021/acs. joc.5b00090
- Ortgies S., Breder A. // Org. Lett. 2015. Vol. 17. N 11. P. 2748. doi 10.1021/acs.orglett.5b0115
- Гатауллин Р.Р., Сотников А.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. // ЖОрХ. 2005. Т. 41. Вып. 5. С. 730; Gataullin R.R., Sotnikov A.M., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // Russ. J. Org. Chem. 2005. Vol. 41. N 5. P. 715. doi 10.1007/s11178-005-0231-x
- Gataullin R.R., Sotnikov A.M., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. // Mendeleev Commun. 2003. Vol. 13. N 5. P. 235. doi 10.1070/MC2003v013n05ABEH001699
- Кириллова И.А., Залимова М.М., Мулюкова Р.В., Вахитова Ю.В., Хуснитдинов Р.Н., Гатауллин Р.Р. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 3. С. 390; Kirillova I.A., Zalimova М.М., Mulyukova R.V., Vakhitova Yu.V., Khusnitdinov R.N., Gataullin R.R. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 3. P. 418. doi 10.1134/S1070363218030076
- Гатауллин Р.Р., Фатыхов А.А. // ЖОХ. 2008. Т. 78. Вып. 3. С. 457; Gataullin R.R., Fatykhov A.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2008. Vol. 78. N. P. 442. doi 10.1134/ S1070363208030183
- Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // Mendeleev Commun. 2001. Vol. 11. N 5. P. 201. doi 10.1070/MC2001v-011n05ABEH001490
- Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. // ЖОрХ. 2001.
   Т. 37. Вып. 9. С. 1357; Gataullin R.R., Minnigulov F.F., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // Russ. J. Org. Chem. 2001. Vol. 37. N 9.
   P. 1289. doi 10.1023/A:1013183605455
- Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Хакимова Т.В., Кажанова Т.В., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. Vol. 50. N 3. C. 437; Gataullin R.R., Minnigulov F.F., Khakimova T.V., Kazhanova T.V., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // Russ. Chem. Bull. 2001. Vol. 50. N 3. P. 456. doi 10.1023/A:1011309223588
- Jiang X., Liu S., Yang S., Jing M., Xu L., Yu L P., Wang Y., Yeung Y.-Y. // Org. Lett. 2018. Vol. 20. N 11. 3259. doi 10.1021/acs.orglett.8b0112
- Arisawa M., Terada Y., Takahashi K., Nakagawa M., Nishida A. // J. Org. Chem. 2006. Vol. 71. N 11. P. 4255. doi 10.1021/j0060308u

## Formation of Benzo[*e*]cycloalk[*g*][1,4]oxazocinones by Reaction of *N*-Mesyl- or *N*-Tosyl-*N*-2-[(1-cycloalken-1-yl)phenyl]glycines with Molecular Bromine

### R. R. Gataullin\*

Ufa Institute of Chemistry of Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia \*e-mail: gataullin@anrb.ru

Received June 8, 2021; revised June 25, 2021; accepted July 1, 2021

The synthesis of new cycloalkene annelated benzoxazocinones from *N*-tosyl- or *N*-mesyl-*N*-[2-(1-cycloalken-1-yl)phenyl]glycines was reported. Upon stirring of these glycines with bromine at room temperature, regardless of the size of the carbocyclic ring, benzo[*e*]cycloalk[*g*][1,4]oxazocinones were formed, in which an olefin moiety is induced between the  $C^1=C^{11b}$  or  $C^1=C^{12b}$  carbon atoms. The use of iodine for this purpose in the case of a cyclopentenyl derivative leads to a similar cyclization, while upon reaction of this halogen with a cyclohexenyl homologue forms a spiro-fused 2'-iodo[benzoxazepine-5,1'-cyclohexane].

Keywords: benzoxazocine, benzoxazepine, spirocycles, lactonization, bromocyclization

УДК 548.737;541.124;547.314

## РЕАКЦИИ (1-БРОМЭТЕНИЛ)(ДИФЕНИЛ)-ФОСФИНОКСИДА С NH-, ОН- И SH-НУКЛЕОФИЛАМИ

# © 2021 г. М. Ж. Овакимян, Г. Ц. Гаспарян, А. С. Погосян, А. С. Бичахчян\*, Л. В. Дердзян, Г. М. Степанян, Р. Е. Мурадян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, Институт органической химии, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения \*e-mail: arpenikb@mail.ru

> Поступило в Редакцию 28 апреля 2021 г. После доработки 21 июня 2021 г. Принято к печати 23 июня 2021 г.

Исследованы реакции (1-бромэтенил)(дифенил)фосфиноксида с NH-, OH-, SH-нуклеофилами. Взаимодействие фосфиноксида со спиртами и алкантиолами приводит к образованию продуктов присоединения, в то время как в реакциях с пиразолом, имидазолом и триазолом образуются 2-(азол-1-ил)производные (*E*)-(винил)(дифенил)фосфиноксида. Изучена антибактериальная и противоопухолевая активность исходного фосфиноксида и его полученных производных.

Ключевые слова: (1-бромэтенил)(дифенил)фосфиноксид, нуклеофильное присоединение, алкантиол, пиразол, имидазол, спирты

**DOI:** 10.31857/S0044460X21080102

Оксиды третичных фосфинов, относящиеся к одному из важнейших классов соединений P(V), обладают биологической активностью [1-5] и находят широкое применение в качестве комплексообразователей, экстрагентов солей металлов, мономеров [6-10]. Согласно имеющимся литературным данным, присутствие функциональных групп, способных образовывать координационные связи с ионом металла, повышает эффективность и избирательность комплексообразования фосфиноксидов [11]. Имеется небольшое число работ, посвященных реакциям нуклеофильного присоединения, в частности тиофенола, дифенилфосфиноксида, 2,3-диметилбутадиена и реактива Гриньяра, к [1-бром(хлор)этенил](дифенил)фосфиноксиду, полученному из (винил)(дифенил)фосфиноксида [12-14]. (1-Бромэтенил)(дифенил)фосфиноксид 1 в условиях радикального галогенирования образует продукт бромирования - (1,1,2-трибромэтил)(дифенил)фосфиноксид – и легко вступает в реакцию нуклеофильного присоединения с метанолом в присутствии гидроксида натрия, приводя с количественным выходом к (1-бром-2-метоксиэтил)(дифенил)фосфиноксиду [15].

С целью синтеза дифенилфосфорилпроизводных, включающих гетероатомы, нами изучены реакции фосфиноксида 1 с N-, O-, S-нуклеофилами. Фосфиноксид 1 легко взаимодействует с избытком этанола и пропан-2-ола, а также с этантиолом и 2-сульфанилэтанолом в присутствии эквимольного количества гидроксида натрия при комнатной температуре, образуя с высокими выходами продукты присоединения по Михаэлю 2–5 (схема 1).

В отличие от спиртов и тиолов с 2-кратным избытком NH-нуклеофилов, в частности с 3,5-диметилпиразолом и имидазолом, фосфиноксид 1



Схема 2.



взаимодействует в присутствии 2-кратного мольного избытка гидроксида натрия в ацетонитриле при комнатной температуре, приводя к 2-(азол-1-ил)производным **6** и **7** (винил)(дифенил)фосфиноксида. В тех же условиях незамещенный пиразол образует продукт двойного присоединения – 1,1'-[2-(дифенилфосфорил)этан-1,1-диил]бис(1*H*-пиразол) **8**. Взаимодействие эквимольных количеств фосфиноксида **1** и пиразола в присутствии 2-кратного мольного количества гидроксида натрия приводит к 1-[(*E*)-2-(дифенилфосфорил) этенил]-1*H*-пиразолу **9**. Аналогично пиразолу 1,2,4-триазол при эквимольном соотношении реагентов образует 1-[(*E*)-2-(дифенилфосфорил)-этенил]-1*H*-(1,2,4-триазол) **10** (схема 2).

Образование соединений 6, 7, 9, 10 возможно двумя альтернативными путями (схема 3). По пути *а* на первой стадии под действием гидроксида натрия происходит дегидробромирование фосфиноксида 1 с образованием ацетиленового интермедиата **A**, а на второй – присоединение NH-нуклеофила. По пути *б* продукт реакции образуется в результате последовательных реакций присоединения по Михаэлю и дегидробромирования.

Специально поставленным опытом установлено, что (1-бромэтенил)(дифенил)фосфиноксид 1 при действии гидроксида натрия в условиях реакции нуклеофильного присоединения не подвергается дегидробромированию и без изменения возвращается обратно. Исходя из этого следует, что образование соединений 6, 7, 9, 10, по всей вероятности, протекает по пути *б*.

Исследования антибактериальной активности исходного фосфиноксида **1** и синтезированных соединений показали, что все они обладают противомикробными свойствами. Однако только соединение **1** проявляет выраженную активность, подавляя рост всех использованных бактерий в зоне диаметром 18–22 мм. Остальные соединения оказывают слабое действие (*d* 11–14 мм) и значительно уступают контрольному препарату фуразолидону (*d* 24–25 мм).



Противоопухолевую активность фосфиноксида 1 и синтезированных соединений изучали в отношении мышиной саркомы-180 [16]. При изучении острой токсичности исследуемых соединений установлено, что значения LD<sub>100</sub> соединений 4 и 8 составляют 1000 мг/кг, а максимально переносимая доза – 450–500 мг/кг. Для остальных соединений эти показатели равны 500 и 225 мг/кг соответственно. Химиотерапевтическими исследованиями показано, что соединение 4 проявляет умеренную противоопухолевую активность, подавляя рост опухоли на 49–52% (p < 0.03). Остальные соединения не проявляют противоопухолевую активность.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе Specord UR-75 в метиленхлориде. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 [300.077 МГц (<sup>1</sup>H), 75.46 (<sup>13</sup>C) и 121.47 МГц (<sup>31</sup>P)] при 303 К, используя в качестве растворителя смесь ДМСО- $d_6$ -ССl<sub>4</sub> (1:3). Химические сдвиги приведены относительно ТМС (<sup>1</sup>H) и 85%-ной H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (<sup>31</sup>P).

(1-Бром-2-этоксиэтил)(дифенил)фосфиноксид (2). Смесь 0.49 г (1.6 ммоль) (1-бромэтенил)-(дифенил)фосфиноксида 1 и 0.064г (1.6 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл этанола интенсивно перемешивали 10 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), водой и сушили CaCl<sub>2.</sub> Хлороформ удаляли в вакууме, остаток промывали абсолютным эфиром и сушили в вакууме. Выход 0.43 г (76.1%), вязкое светло-желтое вещество. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3080, 3030, 1620, 1600, 1330. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.0 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J 7.3 Гц), 3.4 т. т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J4.3, <sup>2</sup>J2.2 Гц), 3.7–3.89 м (2H, CHBrCH<sub>2</sub>), 5.19 д. д. д (1H, CHBrCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J8.2, <sup>2</sup>J 4.5, <sup>3</sup>J 1.2 Гц), 7.4–7.58 м (10H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р:  $\delta$ <sub>P</sub> 26.78 м. д. Найдено, %: С 54.71; H 5.42; Br 22.34; P 8.53. С<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrO<sub>2</sub>P. Вычислено, %: С 54.39; H 5.09; Br 22.66; P 8.78.

[1-Бром-2-(изопропилокси)этил](дифенил)фосфиноксид (3) получали аналогично из 0.28 г (0.9 ммоль) фосфиноксида 1 и 0.036 г (0.9 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл изопропилового спирта. Выход 0.23 г (69.6%), вязкое желтое вещество. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3080, 3030, 1620, 1595, 1340. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 0.96 д [3H, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, *J* 5.7 Гц], 1.01 д [3H, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, *J* 5.7 Гц], 3.43–3.52 м [1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.68–3.88 м (2H, CHBrCH<sub>2</sub>), 5.14 д. д. д (1H, CHBrCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*8.1, <sup>2</sup>*J*6.8, <sup>3</sup>*J*4.9 Гц), 7.38–7.58 м (10H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р: δ<sub>Р</sub> 26.87 м. д. Найдено, %: C 55.24; H 5.73; Br 22.04; P 8.13. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrO<sub>2</sub>P. Вычислено, %: C 55.59; H 5.45; Br 21.80; P 8.45.

Взаимодействие фосфиноксида 1 с SH- и NH-нуклеофилами. Смесь фосфиноксида 1, SHили NH-нуклеофила и гидроксида натрия в 10 мл ацетонитрила интенсивно перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), водой и сушили CaCl<sub>2</sub>. Хлороформ удаляли в вакууме, остаток промывали абсолютным эфиром и сушили в вакууме.

[1-Бром-2-(этилсульфанил)этил](дифенил)фосфиноксид (4) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида 1, 0.12 г (2 ммоль) этантиола и 0.039 г (0.98 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.24 г (67.8%), вязкое желтое вещество. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3055, 3020, 1630, 1590, 1320. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 1.12 т (3Н, SCH<sub>2</sub>C<u>H<sub>3</sub></u>, *J*7.4 Гц), 2.45 д. к (2H, SC<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*7.4, <sup>2</sup>*J*1.2 Гц), 2.84 д. д. д [1H, СНВгС<u>Н</u><sub>*a*</sub> (Н<sub>6</sub>), <sup>1</sup>*J* 14.8, <sup>2</sup>*J* 11.0, <sup>3</sup>*J* 5.5 Гц], 3.04 д. д. д [1H, CHBrC( $H_{\alpha}$ )<u>H</u><sub>β</sub>, <sup>1</sup>*J*14.8, <sup>2</sup>*J*6.1, <sup>3</sup>*J*3.0 Гц], 5.13 д. д (1H, C<u>H</u>BrCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J 11.0, <sup>2</sup>J 3.0 Гц), 7.43–7.57 м (10H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 3.9, 25.3, 33.2, 46.18 д (Ј64.1 Гц), 127.7 (Ј12.1 Гц), 130.7 (Ј9.0 Гц), 131.35 (Ј 2.7 Гц),131.6 (Ј 106.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р: б<sub>р</sub> 28.27 м. д. Найдено, %: С 51.71; Н 5.12; Br 21.34; Р 8.73. С<sub>16</sub>Н<sub>18</sub>BrOPS. Вычислено, %: С 52.03; H 4.88; Br 21.68; P 8.40.

2-{[2-Бром-2-(дифенилфосфорил)этил]сульфанил}этанол (5) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида 1, 0.15 г (2 ммоль) 2-сульфанилэтанола и 0.039 г (0.98 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.3 г (79.5%), белые кристаллы, т. пл. 156–158°С (ацетон). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3400, 3060, 3030, 1640, 1600, 1340. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 2.49-2.68 м (2H, SCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2.79 д. д. д [1H, СНВгС<u>Н</u><sub>а</sub> (Н<sub>в</sub>), <sup>1</sup>*J*13.1, <sup>2</sup>*J*6.5, <sup>3</sup>*J*2.8 Гц], 3.09 д. д. д. [1H, CHBrC(H<sub>α</sub>)<u>H<sub>β</sub></u>, <sup>1</sup>J 14.7, <sup>2</sup>J 5.8, <sup>3</sup>J 3.1 Γμ], 3.48 д. д (2H, OCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*11.8, <sup>2</sup>*J*5.2 Гц), 4.52 т (1H, OH, 5.6 Гц.), 5.23 д. д (1Н, С<u>Н</u>ВгСН<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*11.2, <sup>2</sup>*J*3.1 Гц), 7.41–7.58 м (10H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р: б<sub>Р</sub> 28.44 м. д. Найдено, %: С 49.51; Н 5.02; Br 21.04; Р 8.43. С<sub>16</sub>Н<sub>18</sub>ВгО<sub>2</sub>РЅ. Вычислено, %: С 49.87; Н 4.68; Вг 20.78; P 8.05.

1-[(*E*)-2-(Дифенилфосфорил)этенил]-3,5диметил-1*H*-пиразол (6) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида 1, 0.19 г (2 ммоль) 3,5-диметилпиразола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.28 г (88.7%), белый порошок, т. пл. 205–207°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3075, 3030, 1645, 1610, 1550, 1330. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.20 с [3H, 5-(CH<sub>3</sub>)<sub>Pyr</sub>], 2.39 д [3H, 3-(CH<sub>3</sub>)<sub>Pyr</sub>, *J* 0.8 Гц], 5.92 к (1H, H<sup>4</sup><sub>Pyr</sub>, *J* 0.8 Гц), 6.66 д. д (1H, PCH=, <sup>1</sup>*J* 21.5, <sup>2</sup>*J* 14.5 Гц), 7.43–7.55 м (6H<sub>Ar</sub>), 7.53 т (1H, =CHN, *J* 14.5 Гц), 7.68–7.75 (4H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 10.0, 13.1, 102.7 д (*J* 108.8 Гц), 107.6, 127.9 д (*J* 12.0 Гц), 130.3 д (*J* 10 Гц), 130.8 д (*J* 2.8 Гц), 134.1 д (*J* 106.2. Гц), 136.2 д (*J* 12.0 Гц), 140.2, 150.8. Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р: δ<sub>P</sub> 21.89 м. д. Найдено, %: С 71.02; Н 5.57; N 9.01; Р 9.96. С<sub>19</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OP. Вычислено, %: С 70.81; Н 5.90; N 8.69; Р 9.63.

1-[(Е)-2-(Дифенилфосфорил)этенил]-1Нимидазол (7) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида 1, 0.13 г (2 ммоль) имидазола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.24 г (65.3%), белый порошок, т.пл. 177-178°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3070, 3030, 1640, 1590, 1530, 1340. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 6.98 д. д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>Im</sub>, <sup>1</sup>*J*1.4, <sup>2</sup>*J* 1.2 Гц), 7.01 д. д (1Н, РСН=, <sup>1</sup>*J* 18.4, <sup>2</sup>*J* 15.4 Гц), 7.45–7.55 м (6H<sub>Ar</sub>), 7.69 д. д (1H, H<sup>5</sup><sub>Im</sub>, <sup>1</sup>J 1.4, <sup>2</sup>J 1.2 Гц), 7.71–7.79 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.81 д. д (1H, =CHN, <sup>1</sup>*J* 15.4, <sup>2</sup>*J* 14.8 Гц), 8.12 д. д (1Н, Н<sup>2</sup><sub>Im</sub>, <sup>1</sup>*J* 1.2, <sup>2</sup>*J* 1.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 106.0 д (*J* 104.4 Гц), 116.6, 128.0 д (J 12.2 Гц), 130.4 д (J 9.9 Гц), 131.0 д (Ј 2.6 Гц), 131.2, 133.87 д (Ј 106.1 Гц), 137.16 д (J 11.0 Гц), 137.4. Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р: б<sub>р</sub> 21.30 м. д. Найдено, %: С 69.57; Н 4.89; N 9.37; Р 10.77. С<sub>19</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OP. Вычислено, %: С 69.39; Н 5.1; N 9.52; P 10.54.

1,1'-[2-(Дифенилфосфорил)этан-1,1-диил]**бис(1***H***-пиразол) (8)** получали из 0.3 Г (0.98 ммоль) фосфиноксида 1, 0.13 г (2 ммоль) пиразола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.23 г (64.8%), белый порошок, т. пл. 186–188°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3070, 3030, 1590, 1545, 1330. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 3.76 д. д (2Н, РС<u>H</u><sub>2</sub>CH, <sup>1</sup>*J* 10.7, <sup>2</sup>*J* 6.9 Гц), 5.98 д. д (2H, H<sup>4</sup><sub>Руг</sub>, <sup>1</sup>*J* 2.4, <sup>2</sup>*J* 1.8 Гц), 7.06 д. т (1Н, РСН<sub>2</sub>С<u>Н</u>, <sup>1</sup>*J* 8.9, <sup>2</sup>*J* 6.8 Гц), 7.19 д (2Н, Н<sup>5</sup><sub>Руг</sub> *J* 1.7 Гц), 7.32–7.47 м (6H<sub>Ar</sub>), 7.62–7.71 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.72 д. д (2H, H<sup>3</sup><sub>Pyr</sub>, J 2.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 34.17 д (J 68.5 Гц), 69.3, 105.25 д (Ј 3.0 Гц), 127.6 д (Ј 12.0 Гц), 128.7, 130.03 д (Ј 9.5 Гц), 130.7 д (Ј 2.6 Гц), 132.5 д (J 100.5 Гц), 138.74. Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р: бр 25.30 м. д. Найдено, %: С 66.71; Н 5.02; N 15.65; Р 8.24. С<sub>20</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>4</sub>OP. Вычислено, %: С 66.3; Н 5.25; N 15.47; P 8.56.

**1-**[(*E*)-**2-**(Дифенилфосфорил)этенил]-*ІН*-пиразол (9) получали из 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида **1**, 0.066 г (0.98 ммоль) пиразола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.24 г (83.3%), белый порошок, т. пл. 168–170°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3075, 3030, 1645, 1610, 1520, 1330. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 6.37 т (1Н, Н<sup>4</sup><sub>Руг</sub>, *J* 2.1 Гц), 6.88 д. д (1Н, РСН=, <sup>1</sup>*J* 19.8, <sup>2</sup>*J* 15.0 Гц), 7.44–7.54 м (6H<sub>Ar</sub>), 7.6 уш. с (1H, H<sup>5</sup><sub>Руг</sub>), 7.69–7.79 (4H<sub>Ar</sub>), 7.86 т (1H, =CHN, *J* 14.8 Гц), 8.16 д (1H, H<sup>3</sup><sub>Руг</sub> *J* 2.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 104.15 д (*J* 107.4 Гц), 107.54, 127.97 д (*J* 12.2 Гц), 130.41 д (*J* 10.0 Гц), 130.86, 130.95 д (*J* 2.7 Гц), 133.87 д (*J* 106.5 Гц), 140.27 д (*J* 12.0 Гц), 141.86. Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р:  $\delta_{\rm P}$ 21.63 м. д. Найдено, %: С 69.61; H 5.43; N 9.18; Р 10.27. С<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OP. Вычислено, %: С 69.39; H 5.10; N 9.52; Р 10.54.

**1-**[*(Е)*-**2-**(Дифенилфосфорил)этенил]-1*Н*-(1,2,4-триазол) (10) получали 0.3 г (0.98 ммоль) фосфиноксида 1, 0.067 г (1 ммоль) 1,2,4-триазола и 0.078 г (2 ммоль) гидроксида натрия. Выход 0.23 г (95.8%), белый порошок, т. пл. 160–162°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3060, 3030, 1640, 1610, 1500, 1340. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.06 д. д (1H, PCH=, <sup>1</sup>*J* 19.5, <sup>2</sup>*J* 14.9 Гц), 7.45–7.57 м (6H<sub>Ar</sub>), 7.7–7.78 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.96 д (1H, H<sup>5</sup><sub>triazole</sub>, *J* 0.8 Гц), 8.12 д. д. д (1H, =CHN, <sup>1</sup>*J* 14.9, <sup>2</sup>*J* 14.4, <sup>3</sup>*J* 0.9 Гц), 8.93 с (1H, H<sup>3</sup><sub>triazole</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р: δ<sub>Р</sub> 20.83 м. д. Найдено, %: С 65.42; H 5.02; N 14.51; Р 10.87. С<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>OP. Вычислено, %: С 65.08; H 4.75; N 14.24; Р 10.51.

Антибактериальную активность фосфиноксида 1 и его синтезированных производных изучали методом диффузии в агаре [16] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел в 1 мл среды. В опытах использованы грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* 209 р., *Bacillus subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55). Соединения испытывали в разведении 1:20 в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (*d*) зон отсутствия роста микроорганизмов в месте нанесения соединений после суточного выращивания микроорганизмов в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали фуразолидон [17].

При изучении противоопухолевой активности предварительно определяли острую токсичность соединений на белых беспородных мышах при однократном внутрибрюшинном введении. Были установлены абсолютно смертельная (LD<sub>100</sub>) и максимально переносимая дозы. В химиотерапевтических опытах соединения вводили внутрибрюшинно в течение 6 сут в дозах 1/10–1/15 от LD<sub>100</sub>. Эксперименты проводили в полном соответствии с Европейской конвенцией и директивами Европейского Парламента по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasburg  $N_0$  123.18.03.1986. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). Полученные результаты подтверждали статистической обработкой по методу Стьюдента–Фишера.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Овакимян Марлена Жирайровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6508-0721

Гаспарян Гаяне Цатиковна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-2779-2728

Бичахчян Арпеник Сейрановна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-6883-3469

Дердзян Лиана Ваниковна, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-9937-8120

Степанян Грачия Мовсесович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-8677-401X

Мурадян Рафаэль Егиазарович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-4110-9454

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Yamada M., Asai K., Yamashita J., Suyama T., Niimi T., Maddali K., Fujie M., Nakamura S., Yamashita M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2010. Vol. 185. P. 2286. doi 10.1080/10426501003598622
- Collins D.J., Rowley L.E., Swan J.M. // Aust. J. Chem. 1974. Vol. 27. P. 815. doi 10.1071/CH9740815c
- Makita R., Yamashita M., Fujie M., Yamaoka M., Kiyofuji K., Yamada M., Yamashita J., Tsunekawa K., Asai K., Suyama T., Toda M., Tanaka Y., Sugimura H., Magata Y., Ohnishi K., Nakamura S. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2013. Vol. 188. P. 213. doi 10.1080/10426507.2012.744016
- Collins D.J., Mollard S.-A., Rose N., Swan J.M. // Aust. J. Chem. 1974. Vol. 27. P. 2365. doi 10.1071/ CH9742365

#### ОВАКИМЯН и др.

- Yamaoka M., Yamashita M., Yamada M., Fujie M., Kiyofuji K., Ozaki N., Asai K., Niimi T., Suyama T., Yamashita J., Sawada A., Makita R., Sugiyama M., Toda M., Nakamura S., Ohnishi K. // Pure Appl. Chem. 2012. Vol. 84. N 1. P. 37. doi 10.1351/PAC-CON-11-10-09
- Cerrada E., Laguna M., Hursthouse Mike B, Terroba R. // Polyhedron. 2001. Vol. 20. P. 2863. doi 10.1016/S0277-5387(01)00897-X
- Lang H.-F., Fanwick P.-E., Walton R.-A.// Inorg. Chim Acta. 2002. Vol. 329. P. 9. doi 10.1016/S0020-1693(01)00790-3
- Levason W., Reid G., Majella V., Zhang W. // Polyhedron. 2009. Vol. 28. P. 4010. doi 10.1016/j.poly.2009.08.025
- Wahl G., Kleinhen D., Schorm A., Sundermeyer J., Stowasser R., Rummey Ch., Bringmann G., Fickert C., Kiefer W. // Chem. Eur. J. 1999. Vol. 5. P. 3237. doi 10.1002/(SICI)1521-3765(19991105)5: 11<3237::AID-CHEM3237>3.0.CO;2-O
- Grachova E.V., Linti G., Protasova I.D., Tunik S.P. / Z. anorg. allg. Chem. 2009. Vol. 635. P. 2294. doi 10.1002/ zaac.200900147

- 11. Русина М.Н., Поликарпов Ю.М., Ярошенко Г.Ф., Тимакова Л.М. // ЖОХ. 1983. Т. 43. С. 238.
- Pietrusiewicz K.M., Wisniewski W., Zabłocka M. // Tetrahedron. 1989.Vol. 45. N 1. P. 337. doi 10.1016/0040-4020(89)80061-4
- Pietrusiewicz K.M., Wisniewski W., Zabłocka M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1990. Vol. 49–50. P. 263. doi 10.1080/10426509008038956
- Pietrusiewicz K.M., Zabłocka M. // Chem. Rev. 1994.
  Vol. 94. P. 1375. doi 10.1021/cr00029a009
- Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бичахчян А.С., Дердзян Л.В. // ЖОрХ. 2020. Т. 56.
   Вып. 1. Р. 112; Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Bichakhchyan A.S., Derdzyan L.V. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 1. P. 90. doi 10.31857/S 0514749220010152
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. Миронова А.Н. М: Гриф и К, 2012.
- 17. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 851.

### Reactions of (1-Bromoethenyl)(diphenyl)phosphine Oxide with NH-, OH- and SH-Nucleophiles

### M. Zh. Ovakimyan, G. Ts. Gasparyan, A. S. Poghosyan, A. S. Bichakhchyan\*, L. V. Derdzyan, H. M. Stepanyan, and R. E. Muradyan

Institute of Organic Chemistry, Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia \*e-mail: arpenikb@mail.ru

Received April 28, 2021; revised June 21, 2021; accepted June 23, 2021

The reactions of (1-bromoethenyl)(diphenyl)phosphine oxide with NH-, OH-, SH-nucleophiles were studied. The reaction of phosphine oxide with alcohols and alkanethiols led to the formation of the corresponding adducts, while in reactions with pyrazole, imidazole and triazole (vinyl)(diphenyl)phosphine oxide 2-(azol-1-yl) derivatives were formed. Antibacterial and antitumor activity of (1-bromoethenyl)(diphenyl)phosphine oxide and its derivatives was studied.

**Keywords:** (1-bromoethenyl)(diphenyl)phosphine oxide, nucleophilic addition, alkanethiol, pyrazole, imidazole, alcohols

#### 1230

УДК 547.341

## ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ МЕРКАПТОМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭФИРОВ 3-(ФУРИЛ)-3-(ДИЭТОКСИФОСФОРИЛ)АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ

#### © 2021 г. Л. М. Певзнер\*

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

> Поступило в Редакцию 28 июня 2021 г. После доработки 28 июня 2021 г. Принято к печати 10 июля 2021 г.

Эфиры *E*-3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловых кислот, содержащие меркаптометильную группу в положении фуранового кольца, соседствующем с алкеновым фрагментом, легко генерируются в водно-этанольной среде действием эквивалента гидроокиси калия на соответствующую тиурониевую соль. Они очень легко присоединяются по двойной связи алкенового фрагмента с образованием дигидротиопирано[3,4-*b*]фуранов, дигидротиопирано[4,3-*b*]фуранов или дигидротиопирано[3,4-*c*]фуранов в зависимости от относительного расположения заместителей в фурановом кольце. Циклизация стерически загруженного эфира 3-(3-метил-4-меркаптометил-5-*трет*-бутилфуран-4-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты приводит формированию аннелированной системы дигидротиено[3,4-*c*]фурана.

**Ключевые слова:** фурилакрилаты, тиурониевые соли, меркаптометилфураны, внутримолекулярное нуклеофильное присоединение, дигидротиопиранофураны, дигидротиенофураны

DOI: 10.31857/S0044460X21080114

Интерес к предельным гетероциклам, аннелированным с фурановым кольцом, был проявлен сравнительно давно при попытках синтезировать нуклеотиды, у которых один из остатков фосфорной кислоты в дифосфате дезоксирибозы был заменен на тиопирановый цикл [1]. Для построения аннелированной гетероциклической системы использовали циклизацию разветвленно-цепного тиосахара, который сам по себе труднодоступен. В дальнейшем были использованы более удобные подходы к получению 7*H*-тиопирано[3,4-*b*]фуранов, включающие ацилоиновую конденсацию 3-гидрокситетрагидропиран-4-она с 1,3-дикетонами [2] и реакцию Принса между 6-меркаптогексен-1-олом и ароматическими альдегидами [3]. Однако эти методы также достаточно трудоемки, и функционализация тиопиранового цикла при их использовании практически невозможна. В дальнейшем для построения указанной гетероциклической системы была использована внутримолекулярная конденсация Кляйзена с участием этоксикарбонилметилтиоксометильного фрагмента, введенного в соседствующее со сложноэфирной группой положение фуранового кольца [4]. Однако оказалось, что реакция очень чувствительна к наличию других СН-кислотных центров в молекуле. В результате доступным оказался сравнительно небольшой ряд гидротиопиранофуранов, имеющих сложноэфирную и гидрокси- или алкоксигруппу в тиопирановом кольце.

Вместе с тем, постоянный интерес к указанным аннелированным гетероциклам показывает, что от подобных структур можно ожидать проявления высокой биологической активности. Следователь-

#### ПЕВЗНЕР









R = H, X = Cl(4a); R = t-Bu, X = Br(46); R = X = Br(4B); R = H(5a), t-Bu(56), Br(5B).

но, разработка новых методов их построения является актуальной задачей.

Ранее нами было изучено присоединение бутантиола к эфирам 3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты [Певзнер Л.М., ЖОХ, 2017, т. 87, вып. 6]. Оказалось, что эта реакция протекает очень легко в присутствии следовых количеств гидроксида калия при комнатной температуре. Хотя процесс не отличался региоселективностью, мы решили попытаться использовать внутримолекулярный вариант этой реакции, генерируя мепкаптометильную группу путем разложения соответствующей тиурониевой соли эквивалентом гидроокиси калия в водно-этанольной среде. Можно было ожидать преимущественного образования аннелированных систем, содержащих дигидротиопирановый и фурановый циклы поскольку предельные пятичленные циклы аннелируются к фурановому кольцу достаточно трудно [5].

Существует три варианта сочленения дигидротиопиранового и фуранового циклов: [3,4-*b*] (1), [4,3-*b*] (2) и [3,4-*c*] (3), в которых атом серы непосредственно не связан с фурановым кольцом (схема 1).

В качестве исходных соединений для получения веществ с типом аннелирования 1 были выбраны синтезированные ранее фосфорилированные галогенметильные производные фурилакрилатов **4а–в** [6, 7]. Получение тиурониевых солей проводили кипячением этанольных растворов этих соединений с 10%-ным мольным избытком тиомочевины. В случае хлорида **4а** реакция завершалась в течение 9 ч, тогда как бромиды **4б**, **в** реагировали в течение 4 ч. После этого раствор тиурониевой соли обрабатывали 1 эквивалентом 20%-ного водного раствора гидроксида калия и полученную смесь кипятили в течение 4 ч (схема 2).

В спектрах ЯМР <sup>31</sup>Р продуктов реакции сигнал ядра фосфора наблюдается в интервале 23.5– 24.3 м. д., характерном для предельных фосфонатов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н около 3.5–3.7 м. д. присутствует сигнал протонов АВ-системы, расщеплен-ЖУРНАЛ ОБШЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021





ной дополнительно от фосфора, с константами  $J_{AB}$  16 Гц и  $J_{PH}$  4–5 Гц, которые были отнесены к фрагменту фуран-CH<sub>2</sub>S. Сигнал соответствующего ядра углерода располагается при 21.9-22.3 м. д.  $({}^{4}J_{PC} 2.3-2.5 \Gamma$ ц). Сигнал протона H<sup>4</sup> тиопиранового фрагмента регистрируется в спектрах соединений 56, в в виде уширенного дублета при 3.69 м. д. (Ј<sub>РН</sub> 20.0 и 23.6 Гц соответственно). В спектре соединения 5а он сильно перекрывается с сигналом соседнего протона Н<sup>5</sup>. Дублет соответствующего ядра углерода C<sup>4</sup> находится при 35.9–36.4 м. д. (<sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 142.8–143.3 Гц). Сигнал углерода С<sup>5</sup> обнаруживается при 40.7-40.9 м. д. (<sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 2.1-2.3 Гц). Сигнал ядра углерода карбонильной группы имеет сдвиг около 170 м. д., характерный для насыщенных карбоновых кислот. Он расщеплен от фосфора с константой  ${}^{3}J_{\rm PC}$  14–17 Гц.

Таким образом, полученные спектральные данные однозначно доказывают, что в ходе реакции происходит формирование насыщенного шестичленного гетероцикла, содержащего сульфидный атом серы. Выходы соединений **5а**–в составили 30, 86 и 14% соответственно. Отсюда следует, что присутствие атома брома в  $\alpha$ -положении фуранового кольца, видимо, вызывает проявление побочных направлений, связанных с расщеплением связи С–Вг и разрушением фуранового кольца. Напротив, введение *трет*-бутильной группы стабилизирует систему.

Реакция внутримолекулярной циклизации с образованием фрагмента 2 была изучена на при-

мере известных фурилакрилатов **6a**, **б** [6, 7] и 5-*трет*-бутильного производного **6в** синтезированного по следующей схеме из описанного ранее хлорангидрида **7** [Певзнер Л.М., ЖОХ, 2003, т. 73, вып. 11].

Его фосфорилирование триэтилфосфитом в бензоле при 60–70°С в течение 4 ч привело к образованию ацилфосфоната 8. Последний был введен в реакцию Виттига с этоксикарбонилметилентрифенилфосфораном, в результате которой был получен эфир *E*-3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты 9 (схема 3). Эфир 9 обработкой дихлорметилметиловым эфиром в хлороформе при 40°С в присутствии следовых количеств хлорида цинка был превращен в целевое хлорметильное производное 6в. Подробное описание синтеза и спектральные характеристики полученных соединений приведены в Экспериментальной части.

Получение тиурониевой соли и ее разложение (схема 4) проводили как описано выше. В спектрах ЯМР <sup>31</sup>Р полученных соединений сигнал ядра фосфора наблюдается при 21.8–21.9 м. д., что характерно для предельных фосфонатов, связанных через углеродный атом с  $\alpha$ -положением фуранового кольца. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **10а**, **б** наблюдается сигнал протонов, образующих АВ-систему, расщепленную дополнительно от ядра фосфора. При этом сигнал протона H<sub>A</sub>, расположенный в более сильном поле, имеет меньшую константу спин-спинового взаимодействия с ядром фосфора, чем сигнал протона H<sub>B</sub>. Кроме того, в

**ПЕВЗНЕР** 



1234





R = H, X = Cl (6a); R = X = Br (66); R = t-Bu, X = Cl (6B); R = H (10a), t-Bu (106).



спектре соединения **10а** сигнал протона  $H_B$  дополнительно расщеплен от протона  $H^6$  тиопиранового кольца с  $J_{\rm HH}$  1.6 Гц. В соединении **10б** взаимодействие более слабое, и вместо дополнительной кон-

станты в спектре наблюдается уширение. Сигнал соответствующего ядра углерода С<sup>4</sup> располагается при 22.8–22.9 м. д. ( ${}^{4}J_{\rm PC}$  2.3 Гц). Сигнал протона H<sup>7</sup> проявляется при 3.83–3.89 м. д. ( $J_{\rm PH}$  22.0–22.4 Гц),



R = X = H, Y = Cl (11a); R = X = Y = Br (116); R = t-Bu, X = H, Y = Cl (11B); R = t-Bu, X = Y = Br (11r); R = X = H (19a); R = X = Br (19b); R = t-Bu, X = H (19b); R = t-Bu, X = H (19c).

а сигнал соответствующего ядра углерода – при 36.4–37.7 м. д. ( ${}^{1}J_{\rm PC}$  141.7–142.4 Гц). Сигнал ядра углерода С<sup>6</sup> наблюдается при 41.3–41.6 м. д. ( ${}^{2}J_{\rm PC}$  2.1–2.3 Гц), а сигнал карбонильного ядра углерода около – 170 м. д. ( ${}^{3}J_{\rm PC}$  15.3–15.5 Гц).

Полученные данные свидетельствуют о том, что и в данном случае происходит образование насыщенного гетероциклического фрагмента, имеющего сульфидный атом серы. Качественно, влияние заместителей проявляется так же, как и при циклизации, рассмотренной выше. Незамещенное соединение **6а** дает продукт циклизации **10а** с выходом 28%, бромид **66** в условиях реакции полностью разлагается, а в случае 5-*трет*-бутильного производного **6в** соединение **106** образуется с выходом 51%.

Внутримолекулярная циклизация с образованием фрагмента **3** была изучена на примере известных соединений **11а**, **б**, **г** [6, 7], и специально синтезированного вещества **11в** (схема 5). Получение последнего соединения начинали с бромирования известного эфира 4-метил-5-*трет*-бутилфуран-3-карбоновой кислоты **12** [7] N-бромсукцинимидом. Образовавшееся 4-бромметильное производное **13** обработкой метилатом натрия в смеси метанола с бензолом было превращено в эфир 4-метоксиметил-5-третбутилфуран-3-карбоновой кислоты 14. Щелочным гидролизом последнего была получена кислота 15, из которой действием хлористого тионила был получен хлорангидрид 16. Он был введен в реакцию Арбузова с триэтилфосфитом в бензоле при 60°С в мольном соотношении хлорангидрид:фосфит = 1:1.5. Фосфорилирование продолжалось 4 ч и завершалось образованием ацилфосфоната 17, существующего в виде двух конформеров в соотношении 1:0.5 с химическими сдвигами сигналов фосфора -3.04 и -4.30 м. д. соответственно. В основном конформере дублет карбонильного ядра углерода наблюдается при 193.84 м. д. ( ${}^{1}J_{PC}$ 178.2 Гц), а в минорном конформере – при 202.49 м. д. (<sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 192.8 Гц). Удвоенные сигналы наблюдались также для протонов и ядер углерода метоксиметильной и трет-бутильной групп.

Ацилфосфонат 17 был введен в реакцию Виттига с этоксиметилентрифенилфосфораном, что привело к образованию 3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилата 18 (схема 5). Заменой метоксиметильной группы в этом соединении на хлорметильную действием дихлорметилметилового эфира в присутствии хлористого цинка было





синтезировано целевое соединение **11в**. Методики синтеза и спектральные данные подробно приведены в Экспериментальной части.

Получение тиурониевых солей из соединений **11а**–г и их разложение проводили аналогично рассмотренным выше случаям (схема 6).

Сигнал ядра фосфора в спектрах ЯМР <sup>31</sup>Р полученных соединений наблюдается при 20.7-24.3 м. д., т. е. в области, характерной для насыщенных фосфонатов. Во всех случаях в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н наблюдали сигналы протонов АВ-системы протонов фрагмента C<sup>4</sup>H<sub>2</sub> с характерной константой около 15 Гц. Если положение 2 фуранового кольца было занято *трет*-бутильной группой, то дополнительно проявляются константы взаимодействия каждого из этих протонов с ядром фосфора. Сигнал углерода C<sup>4</sup> проявляется в пределах 20.1-23.4 м. д. и от фосфора не расщепляется. Сигнал ядра углерода C<sup>7</sup>, непосредственно связанного с фосфором, располагается в пределах 31.6-34.6 м. д.  $({}^{1}J_{PC}$  134–147 Гц), а сигнал углерода С<sup>6</sup> – в области 37-41 м. д. (<sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 0-4 Гц). Сигнал соседнего ядра карбонильного углерода находится в области 168–170 м. д. (<sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 12–19 Гц), характерной для насыщенных карбоновых кислот. Таким образом, и в данном случае внутримолекулярное нуклеофильное присоединение SH-группы приводит к формированию насыщенного шестичленного гетероцикла, содержащего сульфидный атом серы.

Выходы продуктов циклизации **19а-г** различаются значительно меньше, чем в структурах с типами аннелирования 1 и 2. Так, соединение 19а со свободными положениями 2 и 5 фуранового кольца было получено с выходом 61%. В случае дибромида 19б выход снизился до 49%, а для соединении 19г, имеющем бром и *трет*-бутильную группу он составил 63%, тогда как для соединении 19в, имеющем только *трет*-бутильный заместитель он увеличился до 74%. Таким образом, и в случае аннелирования типа 3 качественно прослеживается аналогичное влияние заместителей на выход продукта циклизации.

Представляло интерес также выяснить, насколько размер заместителей в положениях 2 и 5 фуранового кольца будет сказываться на строении продуктов циклизации. С этой целью был син-3-(2-метил-4-хлорметил-5-трет-бутезирован тил-3-фуранил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилат 20 и исследован процесс его циклизации (схема 7). Синтез целевого соединения начинали исходя из описанного эфира 21 [Певзнер Л.М., ЖОХ, 2002, т. 72, вып. 7]. Его щелочным гидролизом была получена кислота 22, которая действием хлористого тионила была превращена в хлорангидрид 23. Фосфорилирование последнего проводили действием триэтилфосфита в мольном соотношении хлорангидрид: фосфит = 1:1.5 в бензоле при 60-70°С в течение 4 ч. Ядро фосфора в образовавшемся фуроилфосфонате 24 резонирует при -2.64 м. д. Сигнал ядра углерода, связанного с фосфором, регистрируется при 195.99 м. д. (<sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 180.5 Гц).

Полученный фосфонат 24 вводили в реакцию Виттига с этоксикарбонилметилентрифенилфос-

1236

фораном в бензоле при кипячении. Неожиданно оказалось, что вместо обычного продукта Е-конфигурации в этом случае образуется Z-изомер 25 (схема 7). Константа спин-спинового взаимодействия между протоном при двойной связи и ядром фосфора в этом случае имеет характерное для *транс*-конфигурации значение 43.6 Гц, тогда как обычно наблюдаемая для продуктов Е-конфигурации величина составляет 21–23 Гц. Напротив, константа взаимодействия <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> между ядром фосфора и карбонильным углеродом вместо обычно наблюдаемого значения 27-29 Гц уменьшилась до 8.2 Гц. Таким образом, оказалось, что увеличение стерической загруженности фуранового кольца приводит к изменению конфигурации продукта в реакции Виттига. При этом более термодинамически выгодным становится соединение, у которого фосфонатная и сложноэфирная группы имеют иис-расположение относительно двойной связи.

Соединение 25 обработкой дихлорметилметиловым эфиром в присутствии хлористого цинка было превращено в хлорметильное производное 26. Строение алкенового фрагмента при этом не изменилось. Взаимодействие с тиомочевиной и гидролиз тиурониевой соли проводили аналогично описанным ранее случаям. В спектре ЯМР <sup>31</sup>Р выделенного продукта наблюдали сигнал ядра фосфора при 22.36 м. д., характерный для предельных фосфонатов. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н наблюдается сигнал протонов АВ-системы, дополнительно расщепленной от фосфора с параметрами  $\delta_{HA}$  2.98 м. д., δ<sub>HB</sub> 3.10 м. д., J<sub>PA</sub> 6.0, J<sub>PB</sub> 13.6, J<sub>AB</sub> 14.6 Гц. Сигнал соответствующего ядра углерода располагается при 29.51 м.д. с константой Ј<sub>РС</sub> 7.9 Гц. Сигнал ядра углерода, непосредственно связанного с фосфором, находится при 49.75 м. д. (<sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 157.9 Гц). Анализ спектра DEPT показывает, что протона при этом атоме углерода нет. Кроме того, при 3.97 м. д. в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н располагается сигнал протона метиленовой группы при сере с константами J<sub>AB</sub> 15.0 и J<sub>PA</sub> 4.6 Гц. Второй компонент этой АВ-системы, видимо, перекрывается с сигналами протонов групп ОСН<sub>2</sub> и вследствие этого не был идентифицирован. Сигнал соответствующего ядра углерода располагается при 39.42 м. д. (*J*<sub>PC</sub> 5.1 Гц). Полученные спектральные данные показывают, что в данном случае полученный продукт можно описать структурой 27, в которой фурановое кольцо аннелировано с предельным пятичленным гетероциклом. Можно предположить, что из-за сильной стерической загруженности кольца алкеновый фрагмент не может развернуться в положение, при котором становится возможной атака меркаптид-иона на атом углерода боковой цепи, соседствующий со сложноэфирной группой. В результате происходит присоединение в обратном направлении, сходное с тем, которое наблюдается в реакции бутантиола с 3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилатами [Певзнер Л.М., ЖОХ, 2017, т. 87, вып. 6]. Выход продукта **27** составил 72%.

Таким образом, меркаптометильные производные Е-3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилатов в момент образования вступают в реакцию внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по двойной связи акрилата с образованием дигидро-5*H*-тиопирано[3,4-*b*]фуранов, дигидро-4*H*-тиопирано[4,3-*b*]фуранов или дигидро-4*H*-тиопирано[3,4-*c*]фуранов в зависимости от относительного расположения меркаптометильной группы и алкенового фрагмента в фурановом кольце. В случае сильно стерически загруженного тризамещенного ацилфосфоната в результате реакции Виттига неожиданно образуется Z-3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилат. Полученное на его основе меркаптометильное производное циклизуется с образованием 4H, 6H-тиено[3, 4-c]фуранового фрагмента.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С, и <sup>31</sup>Р получали на приборе Bruker AVANCE-400 (400.13, 100.16, 161.97 МГц соответственно).

Диэтил-3-метоксиметил-5-*трет*-бутил-2-фуроилфосфонат (8). К раствору 2.08 г 3-метоксиметил-5-*трет*-бутил-2-фуроилхлорида 7 в 30 мл бензола прибавляли 2.4 мл триэтилфосфита и полученную смесь нагревали 4 ч при 60–70°С. После удаления легколетучих веществ остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.85 г (95%), светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.34 с (9H, CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 1.38 т (6H, CH<sub>3</sub>-фосфонат,  $J_{HH}$  7.2 Гц), 3.42 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.29 д. к (4H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат,  $J_{HH}$  7.2,  $J_{PH}$  14.8 Гц), 4.66 с (2H, OCH<sub>2</sub>-фуран), 6.42 д (1H, H<sup>4</sup>-фуран,  $J_{\rm PH}$  1.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 16.48 д (CH<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup> $J_{\rm PC}$  5.8 Гц), 28.65 (CH<sub>3</sub>*трет*-бутил), 33.49 (С-четв., *трет*-бутил), 58.90 (CH<sub>3</sub>O), 63.73 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup> $J_{\rm PC}$  7.2 Гц), 66.88(OCH<sub>2</sub>-фуран), 107.01 д(С<sup>4</sup>-фуран, <sup>4</sup> $J_{\rm PC}$ 2.1 Гц), 138.54 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup> $J_{\rm PC}$  9.2 Гц), 146.16 д (С<sup>2</sup>фуран, <sup>2</sup> $J_{\rm PC}$  60.4 Гц), 171.19 (С<sup>5</sup>-фуран), 185.50 д (С=O, <sup>1</sup> $J_{\rm PC}$  184.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\rm P}$ –1.14 м. д.

Этиловый эфир 3-(3-метоксиметил-5-*трет*бутилфур-2-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (9). К раствору 2.85 г фуроилфосфоната 8 в 30 мл бензола прибавляли при перемешивании 3.6 г этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана и полученную смесь кипятили 10 ч. Горячую смесь разбавляли 100 мл гексана и перемешивали 30 мин, после чего оставляли на ночь. Отфильтровывали окись трифенилфосфина, фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали досуха. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.23 г (65%), светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.21 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.26 с (9H, CH<sub>3</sub>-mpemбутил), 1.29 т (6Н, СН<sub>3</sub>-фосфонат, J<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 3.29 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.07–4.14 м (6H, CH<sub>2</sub>O-эфир, СН<sub>2</sub>О-фосфонат), 4.16 д (2Н, ОСН<sub>2</sub>-фуран, J<sub>PH</sub> 1.6 Гц), 6.13 с (1Н, Н<sup>4</sup>-фуран), 6.90 д (1Н, СН, *J*<sub>PH</sub> 22.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.06 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.26 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.5 Гц), 28.88 (CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 32.74 (С-четв., *трет*-бутил), 58.06 (CH<sub>3</sub>O), 61.01 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 62.77 д (СН<sub>2</sub>О-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.8 Гц), 66.64 уш. с (ОСН<sub>2</sub>-фуран), 104.60 (С<sup>4</sup>-фуран), 124.76 д (С<sup>4</sup>фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.2 Гц), 132.90 д (РС=, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 174.6 Гц), 133.64 д (=СН, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 10.2 Гц), 140.69 (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.9 Гц), 164.33 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 26.4 Гц), 165.56 д (C<sup>5</sup>-фуран,  ${}^{4}J_{PC}$  1.8 Гц). Спектр ЯМР  ${}^{31}P$  (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>р</sub> 13.14 м. д.

Этиловый эфир 3-(3-[хлорметил-5-*трет*бутилфур-2-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (10). К раствору 2.23 г акрилата 9 в 25 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 2 мл дихлорметилметилового эфира и 0.05 г хлористого цинка. Реакционную массу нагревали при 35–40°С 8 ч, затем промывали 10 мл воды, 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высу-

шенный раствор фильтровали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.94 г (86%), светло-желтого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.19 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.25 с (9H, CH<sub>3</sub>-mpemбутил), 1.26-1.34 м (6Н, СН<sub>3</sub>-фосфонат), 4.06-4.15 м (6Н, СН<sub>2</sub>О-эфир, СН<sub>2</sub>О-фосфонат), 4.39 с (2Н, СІСН<sub>2</sub>-фуран), 6.13 с (1Н, Н<sup>4</sup>-фуран), 6.94 д (1Н, CH, *J*<sub>PH</sub> 21.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.98 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.22 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{PC}$ 6.3 Гц), 28.80 (CH<sub>3</sub>-трет-бутил), 32.75 (С-четв., трет-бутил), 37.84 (ClCH<sub>2</sub>), 61.21 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 63.06 д (СН<sub>2</sub>О-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.8 Гц), 105.13 (С<sup>4</sup>-фуран), 123.30 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.4 Гц), 132.08 д (=СН, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 9.7 Гц), 132.42 д (РС=, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 174.6 Гц), 140.63 (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.4 Гц), 164.06 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 26.1 Гц), 165.79 д (С<sup>5</sup>-фуран, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): б<sub>р</sub> 12.51 м. д.

Этиловый эфир 4-бромметил-5-трет-бутилфуран-3-карбоновой кислоты (13). Смесь 3.53 г этилового эфира 4-метил-5-*трет*-бутилфуран-3-карбоновой кислоты, 3.30 г N-бромсукцинимила. 0.1 г азобис(изобутиронитрила) и 50 мл четыреххлористого углерода кипятили 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид и отгоняли четыреххлористый углерод. Остаток перегоняли в вакууме. Выход 4.42 г (88%), бесцветная вязкая жидкость, т. кип. 111°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.35 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.37 с (4.5H, CH<sub>3</sub>*трет*-бутил), 1.38 с (4.5H, CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 4.32 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 4.73 с (1H, CH<sub>2</sub>Br), 4.87 с (1H, CH<sub>2</sub>Br), 7.84 с (1H, H<sup>2</sup>-фуран). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.28 (CH<sub>3</sub>-эфир), 23.63 (CH<sub>2</sub>Br), 29.05 (CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 29.21 (СН<sub>3</sub>-трет-бутил), 34.66 (С-четв., трет-бутил), 60.28 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 115.13 (С<sup>4</sup>-фуран), 117.87 (С<sup>3</sup>фуран), 146.02 (С<sup>2</sup>-фуран), 161.99 (С=О), 163.05 (C<sup>5</sup>-фуран).

Метиловый эфир 4-метоксиметил-5-*трет*бутилфуран-3-карбоновой кислоты (14). Растворяли 0.35 г натрия в 5 мл метанола и к полученному раствору прибавляли раствор 4.42 г бромида 13 в 50 мл бензола и 0.2 г иодида калия. Полученную смесь кипятили при перемешивании 12 ч, затем отфильтровывали осадок. Фильтрат упаривали, остаток растворяли в 50 мл этилацетата,

промывали 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Перегонкой в вакууме получали 2.68 г (80%) соединения **14** в виде подвижного масла с т. кип. 92°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.36 с (9H, CH<sub>3</sub>-*mpem*-бутил), 3.39 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.80 с (3H, CH<sub>3</sub>OCO), 4.62 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 7.82 с (1H, H<sup>2</sup>-фуран). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 29.32 (CH<sub>3</sub>-*mpem*-бутил), 34.36 (С-четв., *mpem*-бутил), 51.17 (CH<sub>3</sub>O), 57.88 (<u>C</u>H<sub>3</sub>OCO), 62.84 (CH<sub>2</sub>O), 114.18 (C<sup>4</sup>-фуран), 118.60 (C<sup>3</sup>-фуран), 145.59 (C<sup>2</sup>-фуран), 162.86 (C=O), 163.93 (C<sup>5</sup>-фуран).

4-Метоксиметил-5-*трет*-бутилфуран-3-карбоновая кислота (15). Смесь 3.08 г эфира 14, 1 г гидроксида калия, 5 мл воды и 25 мл этанола кипятили 6 ч. После этого реакционную массу упаривали, остаток растворяли в 40 мл воды, промывали 10 мл этилацетата и подкисляли до рН 2. Выпавшее масло постепенно кристаллизовалось. Его растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и получали 2.04 г (71%) кислоты 15, т. пл. 53°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: общие сигналы, 1.36 с (3H, CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 1.38 с (3H, СН<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 1.40 с (3Н, СН<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 7.96 с (1Н, Н<sup>2</sup>-фуран), 11.42 уш. с (1Н, СООН); основной конформер, 3.41 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.66 с (2H, CH<sub>2</sub>O); минорный конформер, 3.39 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.53 c (2H, CH<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: общие сигналы, 28.42 (СН<sub>3</sub>-трет-бутил), 29.34 (СН<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 29.62 (СН<sub>3</sub>-трет-бутил), 34.13 (С-четв., трет-бутил), 34.40 (С-четв., третбутил), 34.70 (С-четв., *трет*-бутил); основной конформер, 51.75 (CH<sub>3</sub>O), 62.86 (CH<sub>2</sub>O), 113.83 (C<sup>4</sup>-фуран), 118.61 (С<sup>3</sup>-фуран), 147.22 (С<sup>2</sup>-фуран), 163.11 (С<sup>5</sup>-фуран), 168.48 (С=О); минорный конформер, 51.85 (CH<sub>3</sub>O), 64.12 (CH<sub>2</sub>O), 112.63 (C<sup>4</sup>-фуран), 114.68 (C<sup>3</sup>-фуран), 157.34 (C<sup>2</sup>-фуран), 164.66 (С<sup>5</sup>-фуран), 169.45 (С=О). Соотношение конформеров 1:0.8.

**Хлорангидрид 4-метоксиметил-5-***трет***бутилфуран-3-карбоновой кислоты** (16). К раствору 1.97 г кислоты 15 в 15 мл бензола прибавляли при перемешивании 1 мл хлористого тионила и 3 капли ДМФА. Полученную смесь кипятили при перемешивании 5 ч, затем перегоняли в вакууме. Выход 1.61 г (87%), т. кип. 102°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.39 с (3H, CH<sub>3</sub>-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

*трет*-бутил), 3.39 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.54 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 8.11 с (1H, H<sup>2</sup>-фуран). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 29.23 (CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 29.33 (CH<sub>3</sub>*трет*-бутил), 34.35 (С-четв., *трет*-бутил), 34.43 (С-четв., *трет*-бутил), 114.12 (С<sup>4</sup>-фуран), 124.12 (С<sup>3</sup>-фуран), 151.60 (С<sup>2</sup>-фуран), 159.13 (С=О), 163.54 (С<sup>5</sup>-фуран).

Диэтил-4-метоксиметил-5-*трет*-бутил-3фуроилфосфонат (17). Раствор 1.61 г хлорангидрида 16 и 1.9 мл триэтилфосфита в 40 мл бензола нагревали при перемешивании при 60-70°С 4 ч. После удаления легколетучих веществ остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.30 г (99%), светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: общие сигналы: 1.32-1.36 м (9H, CH<sub>3</sub>-эфир, CH<sub>3</sub>-фосфонат), 1.37 с (9H, CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 4.17-4.30 м (6H, CH<sub>2</sub>O-эфир, CH<sub>2</sub>O-фосфонат), 8.68 с (1Н, Н<sup>2</sup>-фуран); основной конформер, 3.37 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.60 с (2Н, СН<sub>2</sub>О-фуран); минорный конформер, 3.25 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.55 с (2H, CH<sub>2</sub>O-фуран). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: общие сигналы, 29.23 (CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 29.33 (CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 34.35 (С-четв., трет-бутил), 34.42 (С-четв., трет-бутил), 113.83 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.9 Гц), 126.33 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 69.2 Гц), 152.75 д (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 4.1 Гц), 163.54 (С<sup>5</sup>-фуран); основной конформер, 16.34 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 57.95 (СН<sub>3</sub>О), 62.84 (CH<sub>2</sub>O-фуран), 63.89 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.0 Гц), 193.84 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 178.2 Гц); минорный конформер, 16.11 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{PC}$  6.7 Гц), 57.68 (CH<sub>3</sub>O), 63.64 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.3 Гц), 65.96 (СН<sub>2</sub>О-фуран), 202.49 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 192.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>), б<sub>р</sub>, м. д.: -3.04, -4.30 (соотношение конформеров 1:0.55).

Этиловый эфир *E*-3-(4-метоксиметил-5*трет*-бутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (18). Смесь 2.27 г фуроилфосфоната 17, 2.85 г этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана и 30 мл бензола кипятили при перемешивании 10 ч, после чего горячий раствор разбавляли 80 мл гексана, перемешивали 30 мин и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали окись трифенилфосфина, фильтрат пропускали через слой силикагеля и отгоняли растворители. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.21 г (80%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: общие сигналы, 1.15 т (3H, CH<sub>3</sub>эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.27–1.31 м (6H, CH<sub>3</sub>-фосфонат), 4.06–4.13 м (4Н, СН<sub>2</sub>О-фосфонат), 4.23 к (2Н, СН<sub>2</sub>О-эфир, *J*<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 6.87 д (1Н, =СН, *J*<sub>PH</sub> 22.8 Гц), 7.26 д (1Н, Н<sup>2</sup>-фуран, J<sub>PH</sub> 2.8 Гц); основной конформер, 1.36 с (9H, CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 3.26 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.56 с (2H, CH<sub>2</sub>O-фуран); минорный конформер, 1.34 с (9H, CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 3.34 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.41 с (2H, CH<sub>2</sub>O-фуран). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: общие сигналы, 13.82 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.26 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.4 Гц), 16.37 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 60.82 (СН<sub>2</sub>О-эфир), 62.93 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.0 Гц), 63.66 д (СН<sub>2</sub>О-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.4 Гц), 114.50 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.4 Гц), 119.81 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.5 Гц), 132.09 д (=СН, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 9.8 Гц), 135.85 д (=СР, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 176.5 Гц), 137.03 д (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.6 Гц), 160.92 (С<sup>2</sup>-фуран), 164.42 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 28.6 Гц); основной конформер, 29.18 (СН<sub>3</sub>-трет-бутил), 34.02 (С-четв., трет-бутил), 57.47 (CH<sub>3</sub>O), 64.36 (CH<sub>2</sub>O-фуран); минорный конформер, 29.36 (CH<sub>3</sub>-mpemбутил), 34.54 (С-четв., *трет*-бутил), 57.71 (СН<sub>3</sub>О), 65.93 (CH<sub>2</sub>O-фуран). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>2</sub>): б<sub>р</sub> 14.25 м. д. (соотношение конформеров 1:0.5).

Этиловый эфир Е-3-(4-хлорметил-5-третбутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (11в). Смесь 1.87 г акрилата 18, 1.5 мл дихлорметилметилового эфира, 0.1 г хлористого цинка и 30 мл хлороформа перемешивали 10 ч. Температура реакционной массы поднималась с 30 до 35°С, а затем постепенно возвращалась к исходному значению. Образовавшуюся смесь разбавляли 30 мл хлороформа, промывали 20 мл воды, 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 20 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.86 г (98%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.16 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.31 т (6H, CH<sub>3</sub>-фосфонат, J<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 1.38 уш. с (9Н, СН<sub>3</sub>-трет-бутил), 4.08-4.16 м (4H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат), 4.34 к (2H, СН<sub>2</sub>О-эфир, *J*<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 4.49 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 6.91 д (1Н, =СН, *J*<sub>PH</sub> 22.4 Гц), 7.24 д (1Н, Н<sup>2</sup>-фуран, *J*<sub>PH</sub> 3.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.86 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.28 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.0 Гц), 16.32 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.0 Гц), 29.15 (СН<sub>3</sub>-

*трет*-бутил), 34.49 (С-четв., *трет*-бутил), 36.89 (СН<sub>2</sub>Сl), 60.97 (СН<sub>2</sub>О-эфир), 63.24 д (СН<sub>2</sub>О-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.3 Гц), 114.82 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 4.9 Гц), 118.92 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.2 Гц), 132.19 д (=СН, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 10.1 Гц), 135.49 д (=СР, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 178.6 Гц), 137.51 д (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.6 Гц), 160.92 (С<sup>2</sup>-фуран), 164.11 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 28.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (СDСl<sub>3</sub>): δ<sub>P</sub> 13.52 м. д.

2-Метил-4-метоксиметил-5-*трет*-бутилфуран-3-карбоновая кислота (22). Смесь 3.32 г эфира 21, 1 г гидроксида калия, 5 мл воды и 25 мл этанола кипятили 6 ч. После этого реакционную массу упаривали, остаток растворяли в 40 мл воды, промывали 10 мл этилацетата и подкисляли до рН 2. Выпавшее масло постепенно кристаллизовалось. Полученную твердую фазу затирали с водой до образования мелкокристаллического порошка, отфильтровывали и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 2.64 г (84%), т. пл. 65°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.38 с (9Н, СН<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 2.55 с (3Н, СН<sub>3</sub>-фуран), 3.42 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.63 с (2H, CH<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{C}$ , м. д.: 14.28 (CH<sub>3</sub>-фуран), 29.67 (CH<sub>3</sub>трет-бутил), 34.13 (С-четв., трет-бутил), 57.74 (CH<sub>3</sub>O), 63.68 (CH<sub>2</sub>O), 113.13 (С<sup>4</sup>-фуран), 113.96 (С<sup>3</sup>-фуран), 158.70 (С<sup>2</sup>-фуран), 159.46 (С<sup>5</sup>-фуран), 168.96 (C=O).

Хлорангидрид 2-метил-4-метоксиметил-5*трет*-бутилфуран-3-карбоновой кислоты (23). Смесь 2.64 г кислоты 22, 1.3 мл хлористого тионила, 2 капель ДМФА и 30 мл бензола кипятили при перемешивании 6 ч и перегоняли в вакууме. Выход 2.77 г (97%), т. кип. 118°С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.37 с (9H, CH<sub>3</sub>-*mpem*бутил), 2.64 с (3H, CH<sub>3</sub>-фуран), 3.39 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.51 с (2H, CH<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 15.93 (CH<sub>3</sub>-фуран), 29.49 (CH<sub>3</sub>-*mpem*-бутил), 34.13 (С-четв, *трет*-бутил), 58.14 (CH<sub>3</sub>O), 63.08 (CH<sub>2</sub>O), 114.79 (С<sup>4</sup>-фуран), 118.76 (С<sup>3</sup>-фуран), 160.10 (С<sup>2</sup>-фуран), 160.38 (С=O), 160.59 (С<sup>5</sup>-фуран).

Диэтил-2-метил-4-метоксиметил-5-*трет*бутил-3-фуроилфосфонат (24). Смесь 2.64 г хлорангидрида 23, 4 мл триэтилфосфита и 40 мл бензола нагревали 4 ч при 60–70°С. Образовавшуюся смесь упаривали, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 3.51 г (95%), светло-коричневое мас-

ло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.31 с (9H, CH<sub>3</sub>-*mpem*-бутил), 1.33 т (6H, CH<sub>3</sub>-фосфонат,  $J_{\rm HH}$ 7.2 Гц), 2.61 с (3H, CH<sub>3</sub>-фуран), 3.31 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.11 д. к (2H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат,  $J_{\rm HH}$  7.2,  $J_{\rm PH}$  14.0 Гц), 4.19 д. к (2H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат,  $J_{\rm HH}$  7.2,  $J_{\rm PH}$  14.8 Гц), 4.48 с (2H, CH<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.71 (CH<sub>3</sub>-фуран), 16.27 д (CH<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup> $J_{\rm PC}$  5.8 Гц), 29.43 (CH<sub>3</sub>-*mpem*-бутил), 33.93 (С-четв., *mpem*-бутил), 57.78 (CH<sub>3</sub>O), 63.57 (CH<sub>2</sub>O), 63.72 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup> $J_{\rm PC}$  7.5 Гц), 64.18 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup> $J_{\rm PC}$  7.2 Гц), 114.78 д (C<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup> $J_{\rm PC}$  7.7 Гц), 122.26 д (C<sup>3</sup>-фуран, <sup>2</sup> $J_{\rm PC}$  66.3 Гц), 158.03 (C<sup>5</sup>фуран), 159.42 д (C<sup>2</sup>-фуран, <sup>3</sup> $J_{\rm PC}$  1.1 Гц), 195.99 д (C=O, <sup>1</sup> $J_{\rm PC}$  180.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\rm P}$ -2.64 м. д.

Этиловый эфир Z-3-(2-метил-4-метоксиметил-5-трет-бутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (25). Смесь 3.51 г фуроилфосфоната 24, 4.23 г этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана и 40 мл бензола кипятили при перемешивании 10 ч, после чего горячую смесь разбавляли 130 мл гексана, перемешивали 30 мин и оставляли на ночь. Отфильтровывали окись трифенилфосфина, фильтрат пропускали через слой силикагеля и отгоняли растворители. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.94 г (70%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.18–1.23 м (9H, CH<sub>3</sub>-эфир, CH<sub>3</sub>-фосфонат), 1.31 с (9H, CH<sub>3</sub>-трет-бутил), 2.20 д (3H, CH<sub>3</sub>фуран, J<sub>PH</sub> 2.4 Гц), 3.28 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.02–4.16 м (4H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат), 4.19 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 4.26 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 6.48 д (1H, CH=, J<sub>PH</sub> 43.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 12.32 (CH<sub>3</sub>-фуран), 14.04 (CH<sub>3</sub>-эфир), 16.13 д (CH<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.4 Гц), 29.47 (СН<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 33.94 (С-четв., *трет*-бутил), 57.62 (СН<sub>3</sub>О), 61.19  $(CH_2O-эфир), 62.44 д (CH_2O-фосфонат, {}^2J_{PC} 6.3 Гц),$ 64.94 (CH<sub>2</sub>O), 114.95 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 3.6 Гц), 118.50 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 8.9 Гц), 132.94 д (=СН, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 10.0 Гц), 133.25 д (СР=, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 175.3 Гц), 157.41 (С<sup>2</sup>-фуран), 158.86 (С<sup>5</sup>-фуран), 165.34 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 8.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): б<sub>Р</sub> 12.07 м. д.

Этиловый эфир Z-3-(2-метил-4-хлорметил-5-*трет*-бутилфур-3-ил)-3-(диэтоксифосфорил)акриловой кислоты (26). Смесь 2.49 г акрилата 25, 2 мл дихлорметилметилового эфира, 0.3 г хлористого цинка и 40 мл хлороформа перемешивали

10 ч при 30-32°С. Реакционную массу промывали 15 мл воды, 15 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор пропускали через слой силикагеля, отгоняли хлороформ, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.07 г (82%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), *б*, м. д.: 1.16 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.22 т (6H, CH<sub>3</sub>-фосфонат, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.35 с (9Н, СН<sub>3</sub>-трет-бутил), 2.19 д (3Н, СН<sub>3</sub>-фуран, J<sub>PH</sub> 2.0 Гц), 4.02–4.16 м (4H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат), 4.27 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 4.53 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 6.53 д (1H, CH=, J<sub>PH</sub> 43.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 12.20 уш. с (СН<sub>3</sub>-фуран), 14.05 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.16 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.2 Гц), 29.33 (СН<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 34.03 (С-четв., *трет*-бутил), 37.31 (CH<sub>2</sub>Cl), 61.38 (СН<sub>2</sub>О-эфир), 62.70 д (СН<sub>2</sub>О-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.4 Гц), 115.06 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.9 Гц), 117.60 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 9.1 Гц), 132.07 д (=СН, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 9.7 Гц), 132.09 д (СР=, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 179.6 Гц), 158.77 (С<sup>2</sup>-фуран), 162.38 (С<sup>5</sup>-фуран), 165.08 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 8.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>Р</sub> 11.70 м. д.

Реакция галогенметильных производных 3-(фурил)-3-(диэтоксифосфорил)акрилатов С тиомочевиной (общая методика). К раствору 4 ммоль галогенметильного производного в 30 мл этанола прибавляли 4.05 ммоль тиомочевины и полученную смесь кипятили 4 ч в случае бромидов и 10 ч в случае хлоридов. К образовавшемуся раствору тиурониевой соли прибавляли раствор 4.1 ммоль гидроксида калия в смеси 10 мл этанола и 1 мл воды и кипятили 4 ч. После этого отгоняли этанол, остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отгоняли хлороформ, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

**Этиловый эфир 4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5***H***-тиопирано[<b>3,4-***b*]фуран-**5**-кар**боновой кислоты (5а).** Выход 30%, светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.25–1.30 м (6Н, CH<sub>3</sub>-фосфонат), 1.34 уш. т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 3.57 д. д (1H, H<sup>7</sup><sub>A</sub>, *J*<sub>AB</sub> 16.0, *J*<sub>PA</sub> 4.0 Гц), 3.60 д. д (1H, H<sup>7</sup><sub>B</sub>, *J*<sub>AB</sub> 16.0, *J*<sub>PB</sub> 4.0 Гц), 3.73–3.81 м (2H, H<sup>4,5</sup>), 4.02–4.14 м (4H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат), 4.17 к (1H, CH<sub>2</sub>O-эфир, *J*<sub>HH</sub> 6.8 Гц), 4.18 к (1H, CH<sub>2</sub>O-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 6.50 уш. с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.27 д (1H, H<sup>2</sup>-фуран,  $J_{\rm HH}$  1.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.02 (CH<sub>3</sub>эфир), 16.34 д (CH<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{\rm PC}$  5.6 Гц), 16.36 д (CH<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{\rm PC}$  7.2 Гц), 22.29 д (C<sup>7</sup>,  ${}^{4}J_{\rm PC}$ 2.3 Гц), 36.35 д (C<sup>4</sup>,  ${}^{1}J_{\rm PC}$  142.5 Гц), 40.74 д (C<sup>5</sup>,  ${}^{2}J_{\rm PC}$ 2.2 Гц), 61.92 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 62.60 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат,  ${}^{2}J_{\rm PC}$  6.8 Гц), 62.82 д (CH<sub>2</sub>O-фоссфонат,  ${}^{2}J_{\rm PC}$ 6.7 Гц), 111.41 д (C<sup>3</sup>-фуран,  ${}^{3}J_{\rm PC}$  1.4 Гц), 112.19 д (C<sup>4</sup>-фуран,  ${}^{2}J_{\rm PC}$  8.1 Гц), 140.29 (C<sup>2</sup>-фуран), 145.59 д (C<sup>5</sup>-фуран,  ${}^{3}J_{\rm PC}$  10.6 Гц), 170.65 д (C=O,  ${}^{3}J_{\rm PC}$ 17.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\rm P}$  24.10 м. д.

Этиловый эфир 2-*трет*-бутил-4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5Н-тиопирано[3,4-b]фуран-5-карбоновой кислоты (5б). Выход 86%, светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.21 с (9Н, CH<sub>3</sub>-*mpem*бутил), 1.22-1.30 м (9H, CH<sub>3</sub>-фосфонат, CH<sub>3</sub>эфир), 3.55 д. д (1Н, Н<sup>7</sup><sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> 16.0, J<sub>PA</sub> 4.0 Гц), 3.71–3.77 м (2H, H<sup>7</sup><sub>B</sub>, H<sup>4</sup>), 4.02–4.14 м (4H, CH<sub>2</sub>Oфосфонат), 4.15 к (1Н, СН<sub>2</sub>О-эфир, J<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 4.16 д. д (1Н, Н<sup>5</sup>, *J*<sub>НН</sub> 2.4 Гц, *J*<sub>PH</sub> 6.8 Гц), 4.17 к (1Н, СН<sub>2</sub>О-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц),. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.05 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.24 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{PC}$  5.7 Гц), 16.29 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{PC}$ 5.8 Гц), 22.39 д (С<sup>7</sup>, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.4 Гц), 28.97 (СН<sub>3</sub>-третбутил), 32.43 (С-четв., *трет*-бутил), 36.36 д (С<sup>4</sup>, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 141.8 Гц), 40.97 д (С<sup>5</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.3 Гц), 61.81  $(CH_2O-эфир), 62.62 д (CH_2O-фосфонат, {}^2J_{PC} 6.8 Гц),$ 62.64 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.7 Гц), 103.78 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 1.1 Гц), 111.93 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 8.0 Гц), 143.41 д (С<sup>5</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 10.7 Гц), 161.87 (С<sup>2</sup>-фуран), 170.18 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 14.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): б<sub>р</sub> 24.34 м. д.

Этиловый эфир 2-бром-4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5*H*-тиопирано[3,4-*b*]фуран-5-карбоновой кислоты (5в). Выход 14%, светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.26–1.35 м (9H, CH<sub>3</sub>-фосфонат, CH<sub>3</sub>-эфир), 3.54 д. д (1H, H<sup>7</sup><sub>A</sub>, *J*<sub>AB</sub> 16.0, *J*<sub>PA</sub> 4.0 Гц), 3.38 д. д. д (1H, H<sup>7</sup><sub>B</sub>, *J*<sub>AB</sub> 16.0, *J*<sub>PB</sub> 5.0, *J*<sub>BH</sub> 1.6 Гц), 3.69 уш. д (1H, H<sup>4</sup>, *J*<sub>PH</sub> 23.6 Гц), 4.06–4.23 м (7H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат, CH<sub>2</sub>O-эфир, H<sup>4</sup>), 6.42 уш. с (1H, H<sup>3</sup>-фуран). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{C}$ , м. д.: 14.08 (CH<sub>3</sub>-эфир), 16.41 д (CH<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 16.42 д (CH<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.4 Гц), 21.93 д (C<sup>7</sup>, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.5 Гц), 35.96 д (C<sup>4</sup>, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 143.3 Гц), 40.30 д (C<sup>5</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.1 Гц), 62.07 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 62.02 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.6 Гц), 62.72 д (CH<sub>2</sub>O-фос фонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.0 Гц), 112.89 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 1.0 Гц), 115.22 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 8.5 Гц), 145.49 (С<sup>5</sup>-фуран), 147.51 д (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 10.8 Гц), 169.84 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 15.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (СDСl<sub>3</sub>): δ<sub>P</sub> 23.51 м. д.

Этиловый эфир 7-(диэтоксифосфорил)-6,7дигидро-4Н-тиопирано[4,3-b]фуран-6-карбоновой кислоты (10а). Выход 28%, светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.24 уш. с (6Н, CH<sub>3</sub>-фосфонат), 1.32 т (3Н, СН<sub>3</sub>-эфир, J<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 3.43 д. д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> 15.6, J<sub>PA</sub> 3.6 Гц), 3.69 д. д. д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>B</sub>, J<sub>AB</sub> 15.6, J<sub>PB</sub> 4.8, J<sub>BH</sub> 1.6 Гц), 3.89 уш. д (1Н, Н<sup>7</sup>, J<sub>PH</sub> 22.4 Гц), 4.07-4.13 м (5H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат, H<sup>6</sup>), 4.16 к (2Н, СН<sub>2</sub>О-эфир, J<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 6.24 уш. с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.33 уш. с (1H, H<sup>2</sup>-фуран). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.06 (CH<sub>3</sub>-эфир), 16.34 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.6 Гц), 16.35 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{\rm PC}$  5.9 Гц), 22.87 д (С<sup>4</sup>,  ${}^{4}J_{\rm PC}$  2.3 Гц), 36.66 д (С<sup>7</sup>, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 142.4 Гц), 41.36 д (С<sup>6</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.3 Гц), 61.93 (СН<sub>2</sub>О-эфир), 62.56 д (СН<sub>2</sub>О-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.8 Гц), 63.08 д (СН<sub>2</sub>О-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.7 Гц), 110.02 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 3.2 Гц), 115.39 д (С<sup>4</sup>фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 8.7 Гц), 141.14 д (С<sup>5</sup>-фуран, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 3.3 Гц), 144.08 д (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 11.6 Гц), 169.95 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 15.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_P$  21.78 м. д.

Этиловый эфир 2-*трет*-бутил-7-(диэтоксифосфорил)-6,7-дигидро-4Н-тиопирано[4,3-b]фуран-6-карбоновой кислоты (10б). Выход 51%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.20 т (3Н, CH<sub>3</sub>-фосфонат, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.22 с (9H, CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 1.28 т (3H, СН<sub>3</sub>-фосфонат, *J*<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 1.31 т (3Н, СН<sub>3</sub>-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 3.39 д. д (1H, H<sup>4</sup><sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> 15.4, J<sub>PA</sub> 4.4 Гц), 3.69 уш. д. д (1H, H<sup>4</sup><sub>B</sub>, J<sub>AB</sub> 15.4, J<sub>PB</sub> 5.6 Гц), 3.83 уш. д (1H, H<sup>7</sup>, J<sub>PH</sub> 22.0 Гц), 4.08 д. к (4H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат, J<sub>HH</sub> 7.2, J<sub>PH</sub> 14.8 Гц), 4.15 к (CH<sub>2</sub>O-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 4.21 д. д (1Н, Н<sup>6</sup>, J<sub>HH</sub> 3.0, J<sub>PH</sub> 11.6 Гц), 5.79 с (1Н, Н<sup>3</sup>-фуран). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.04 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.11 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{PC}$  6.6 Гц), 16.37 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{PC}$ 5.9 Гц), 22.96 д (С<sup>4</sup>, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.3 Гц), 28.96 (СН<sub>3</sub>-*mpem*бутил), 32.48 (С-четв., *трет*-бутил), 36.38 д (С<sup>7</sup>, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub>) 141.7 Гц), 41.37 д (С<sup>6</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 2.1 Гц), 61.82 (СН<sub>2</sub>Оэфир), 62.29 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.9 Гц), 63.02 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат,  ${}^{2}J_{PC}$  7.1 Гц), 102.56 д (C<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 3.1 Гц), 115.54 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 8.9 Гц), 141.67 д (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 12.2 Гц), 162.69 д (С<sup>5</sup>-фуран, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 3.5 Гц), 170.10 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 15.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>Р</sub> 21.89 м. д.

Этиловый эфир 7-(диэтоксифосфорил)-6,7-дигидро-4*H*-тиопирано[3,4-с]фуран-6-карбоновой кислоты (19а). Выход 61%, светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.19 т (3Н, CH<sub>3</sub>-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.24 т (6Н, СН<sub>3</sub>-фосфонат, *J*<sub>НН</sub> 7.2 Гц), 3.57 д (1Н,  ${\rm H}^{4}_{\rm A},~J_{\rm AB}$ 15.4 Гц), 3.64 д (1<br/>H,  ${\rm H}^{4}_{\rm B},~J_{\rm AB}$ 15.4 Гц), 3.81 д. д (1Н, Н<sup>7</sup>, J<sub>PH</sub> 23.3, J<sub>HH</sub> 5.2 Гц), 3.99–4.11 м (5H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат, H<sup>6</sup>), 4.17 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 7.22 с (1Н, Н<sup>2</sup>-фуран), 7.52 д (1Н, Н<sup>5</sup>фуран, *J*<sub>PH</sub> 1.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{C_2}$  м. д.: 14.03 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.29 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{PC}$ 5.7 Гц), 16.31 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 21.17 (C<sup>4</sup>), 32.73 д (C<sup>7</sup>, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 140.3 Гц), 41.66 д (C<sup>6</sup>, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 2.6 Гц), 61.80 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 62.73 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат,  ${}^{2}J_{PC}$  6.9 Гц), 62.90 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат,  ${}^{2}J_{PC}$ 6.8 Гц), 114.32 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.5 Гц), 116.87 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.4 Гц), 137.22 (С<sup>2</sup>-фуран), 141.16 д (С<sup>5</sup>-фуран, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 170.24 д (С=О, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): б<sub>Р</sub> 24.29 м. д.

Этиловый эфир 2,9-дибром-7-(диэтоксифосфорил)-6,7-дигидро-4Н-тиопирано[3,4-с]фуран-6-карбоновой кислоты (19б). Выход 49%, желто-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.24 т (3Н, СН<sub>3</sub>-фосфонат, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.26 т (3H, CH<sub>3</sub>-фосфонат, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.36 т (3Н, СН<sub>3</sub>-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 3.36 д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> 15.6 Гц), 3.62 д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>в</sub>, J<sub>АВ</sub> 15.6 Гц), 3.75 д. д (1Н, Н<sup>7</sup>, J<sub>PH</sub> 22.3, J<sub>HH</sub> 2.4 Гц), 4.10-4.22 м (6Н, СН<sub>2</sub>О-фосфонат, СН<sub>2</sub>Оэфир), 4.27 д. д (1H, H<sup>6</sup>, J<sub>PH</sub> 10.8, J<sub>HH</sub> 2.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.05 (CH<sub>3</sub>-эфир), 16.44 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.6 Гц), 20.15 (С<sup>4</sup>), 34.62 д  $(C^7, {}^1J_{PC} 147.6 \Gamma \mu), 40.28 уш. с (C^6), 62.04 (CH<sub>2</sub>O-э$ фир), 62.41 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.9 Гц), 117.77 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 9.6 Гц), 118.43 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 3.0 Гц), 142.41 д (С<sup>5</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 149.71 д (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 1.1 Гц), 169.71 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 19.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): б<sub>Р</sub> 22.87 м. д.

Этиловый эфир 2-*трет*-бутил-7-(диэтоксифосфорил)-6,7-дигидро-4*H*-тиопирано[3,4-*c*]фуран-6-карбоновой кислоты (19в). Выход 74%, светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: общие сигналы, 1.29–1.36 м (9H, CH<sub>3</sub>-фосфонат, CH<sub>3</sub>-эфир), 4.01–4.11 м (2H, H<sup>6</sup>,H<sup>7</sup>), 4.04– 4.37 м (4H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат), 4.34 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир, J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 7.14 д (1H, H<sup>5</sup>-фуран, J<sub>PH</sub> 3.2 Гц);

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

основной конформер, 1.36 с (9Н, СН<sub>3</sub>-третбутил), 3.10 д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> 7.6 Гц), 3.79 д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>B</sub>, J<sub>AB</sub> 7.6 Гц); минорный конформер, 1.37 с (9Н, СН<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 3.08 д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> 5.2 Гц), 3.95  $\mu$  (1H, H<sup>4</sup><sub>B</sub>, J<sub>AB</sub> 5.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{C}$ , м. д.: общие сигналы, 16.13 д (CH<sub>3</sub>-фосфонат,  ${}^{3}J_{PC}$ 6.7 Гц), 16.33 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.2 Гц), 22.69 (С<sup>4</sup>), 62.94 д (СН<sub>2</sub>О-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.1 Гц), 63.44 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.5 Гц), 114.61 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.2 Гц), 120.98 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.0 Гц), 137.89 д (С<sup>5</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.2 Гц), 161.45 (С<sup>2</sup>-фуран), 169.13 д (C=O, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 13.7 Гц); основной конформер, 14.12 (CH<sub>3</sub>-эфир), 29.72 (CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 33.37 д (С<sup>7</sup>, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 137.6 Гц), 34.55 (С-четв., *трет*-бутил), 41.74 д (С<sup>6</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 4.9 Гц); минорный конформер, 14.04 (CH<sub>3</sub>-эфир), 28.39 (CH<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 33.42 д (С<sup>7</sup>, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 133.4 Гц), 34.39 (С-четв., *трет*-бутил), 41.05 д (C<sup>6</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 4.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>P</sub>, м. д.: 20.08, 24.54 (соотношение конформеров 1:0.5).

Этиловый эфир 2-трет-бутил-9-бром-7-(диэтоксифосфорил)-6,7-дигидро-4Н-тиопирано[3,4-с]фуран-6-карбоновой кислоты (19г). Выход 63%, светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.17–1.35 м (9Н, СН<sub>3</sub>-фосфонат, СН<sub>3</sub>-эфир), 1.36 с (9Н, СН<sub>3</sub>-третбутил), 3.12 д. д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> 15.2, J<sub>PA</sub> 6.6 Гц), 3.24 д (1H, H<sup>4</sup><sub>B</sub>, J<sub>AB</sub> 15.2, J<sub>PB</sub> 13.6 Гц), 3.78 д. д (1H, H<sup>6</sup>, J<sub>PH</sub> 12.4, J<sub>HH</sub> 4.4 Гц), 4.04–4.37 м (7H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат, CH<sub>2</sub>O-эфир, H<sup>7</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}$ C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.05 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.32 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.5 Гц), 16.52 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 23.42 (С<sup>4</sup>), 28.87 (СН<sub>3</sub>-трет-бутил), 31.61 д (С<sup>7</sup>, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 134.5 Гц), 33.49 (С-четв., *трет*-бутил), 37.66 д (С<sup>6</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 3.9 Гц), 60.64 (СН<sub>2</sub>О-эфир), 63.49 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.9 Гц), 63.67 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 117.76 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.0 Гц), 120.78 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 3.7 Гц), 143.75 д (С<sup>5</sup>фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.4 Гц), 149.45 д (С<sup>2</sup>-фуран, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 1.7 Гц), 168.83 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 14.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): б<sub>Р</sub> 20.72 м. д.

Этиловый эфир [2-метил-4-(диэтоксифосфорил)-8-*трет*-бутил-4*H*,7*H*-тиено[3,4-*c*]фуран-4-ил]уксусной кислоты (27). Выход 72%, светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.10 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.18 с (9H, CH<sub>3</sub>-*mpem*-бутил), 1.26–1.31 м (6H, CH<sub>3</sub>-фосфонат), 2.23 д (3H, CH<sub>3</sub>-фуран, *J*<sub>PH</sub> 3.2 Гц), 2.98 д. д (1H, H<sub>A</sub>-ацетил, *J*<sub>AB</sub> 14.6, *J*<sub>PA</sub>

6.0 Гц), 3.09 д (1Н, Н<sub>АВ</sub>-ацетил, *J*<sub>АВ</sub> 14.6, *J*<sub>РВ</sub> 13.6 Гц), 3.97 д. д (1H, H<sup>6</sup><sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> 15.0, J<sub>PA</sub> 4.6 Гц), 4.00–4.37 м (7H, CH<sub>2</sub>O-фосфонат, CH<sub>2</sub>O-эфир, H<sup>6</sup><sub>B</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 12.70 д (CH<sub>3</sub>-фуран, <sup>4</sup>*J*<sub>PC</sub> 1.0 Гц), 13.97 (СН<sub>3</sub>-эфир), 16.35 д (СН<sub>3</sub>фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.1 Гц), 16.41 д (СН<sub>3</sub>-фосфонат, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 6.5 Гц), 29.00 (СН<sub>3</sub>-*трет*-бутил), 29.51 (СН<sub>2</sub>ацетил), 31.61 д (С<sup>7</sup>, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> 134.5 Гц), 32.82 (С-четв., *трет*-бутил), 39.42 д (С<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 5.1 Гц), 49.75 д (С<sup>4</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 157.9 Гц), 60.45 (СН<sub>2</sub>О-эфир), 63.19 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 7.9 Гц), 63.59 д (CH<sub>2</sub>O-фосфонат, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.7 Гц), 124.02 д (С<sup>4</sup>-фуран, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 4.3 Гц), 124.84 д (С<sup>3</sup>-фуран, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> 5.6 Гц), 141.70 д (С<sup>2</sup>фуран,  ${}^{3}J_{PC}$  5.5 Гц), 150.22 д (С<sup>5</sup>-фуран,  ${}^{4}J_{PC}$  1.0 Гц), 168.99 д (С=О, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> 15.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (CDCl<sub>3</sub>): б<sub>Р</sub> 22.36 м. д.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 785.00.Х6019 с использованием оборудования инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kawai K., Chin J., Just G. // Nucleosides, Nucleotides. 1990. Vol. 9. P. 1045. doi 10.1080/07328319008046061
- Subba Reddy B.V., Venkateswarlu A., Borkar P., Yadav J.S., Sridhar B., Gree R. // J. Org. Chem. 2014. Vol. 79. P. 2716. doi 10.1021/j0402832t
- Schickmous B., Christoffers J. // Eur. J. Org. Chem. 2014. N 20. P. 4410. doi 10.1002/ejoc201402388
- Певзнер Л.М., Степанова Н.П. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 2. С. 173. doi 10.31857/S0044460X2002002X; Pevzner L.M., Stepanova N.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 2. P. 166. doi 10.1134/ S1070363220020024
- Boberg F., Kieso A. // Lieb. Ann. 1959. Vol. 626. N 1. P. 71. doi 10.1002/jlac19596260108
- Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 8. С. 1327; Pevzner L.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 8. P. 1864. doi 10.1134/S1070363216080156
- Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 6. С. 896. doi 10.31857/S0044460X2106007X; *Pevzner L.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 6. P. 1016. 10.1134/ S1070363221060074

### Intramolecular Cyclization of Mercaptomethyl Derivatives of 3-(Furyl)-3-(diethoxyphosphoryl)acrylic Acids

### L. M. Pevzner\*

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

Received June 28, 2021; revised June 28, 2021; accepted July 10, 2021

*E*-3-(Furyl)-3-(diethoxyphosphoryl)acrylic acids esters containing a mercaptomethyl group in the position of the furan ring adjacent to the alkene moiety are easily generated in an aqueous ethanol medium by the action of an equivalent of potassium hydroxide on the corresponding thiuronium salt. They are very easily attached at the double bond of the alkene fragment to form dihydrothiopyrano[3,4-*b*]furans, dihydrothiopyrano[4,3-*b*]-furans or dihydrothiopyrano[3,4-*c*]furans, depending on the relative position of the substituents in the furan ring. Cyclization of sterically hindered 3-(3-methyl-4-mercaptomethyl-5-*tert*-butylfuran-4-yl)-3-(diethoxyphosphoryl)-acrylic acid ester leads to the formation of an annelated dihydrothion[3,4-*c*]furan system.

**Keywords:** furylacrylates, thiuronium salts, mercaptomethylfurans, intramolecular nucleophilic addition, dihydrothiopyranofurans, dihydrothienofurans УДК 547.786;547.788

## ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТИЛАМИНА С 1,2-АЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ: СИНТЕЗ, КОМПЛЕКСЫ С ПАЛЛАДИЕМ, КАТАЛИЗ РЕАКЦИИ СУЗУКИ

© 2021 г. Е. А. Акишина<sup>*a*,\*</sup>, Е. А. Дикусар<sup>*a*</sup>, С. К. Петкевич<sup>*a*</sup>, Р. С. Алексеев<sup>*b*</sup>, Н. А. Бумагин<sup>*b*</sup>, В. И. Поткин<sup>*a*</sup>

<sup>а</sup> Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, ул. Сурганова 13, Минск, 220072 Беларусь <sup>b</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия \*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

> Поступило в Редакцию 24 мая 2021 г. После доработки 3 июня 2021 г. Принято к печати 7 июня 2021 г.

Синтезированы новые производные метиламина с 1,2-азольными фрагментами (фенилизоксазольным, *n*-толилизоксазольным, 2,5-диметилфенилизоксазольным и 4,5-дихлоризотиазольным) и их палладиевые комплексы. Показано, что полученные N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламиновые комплексы палладия проявляют высокую каталитическую активность в реакции Сузуки в водной среде.

**Ключевые слова:** метиламин, 5-арилизоксазолы, 4,5-дихлоризотиазол, комплексы палладия, катализ, реакция Сузуки

DOI: 10.31857/S0044460X21080126

В настоящее время большое внимание уделяется разработке новых биологически активных субстанций, содержащих азольные фрагменты. В этом отношении являются перспективными 1,2-азольные производные метиламина [1–3]. Метиламин содержится в растениях семейства молочайных Mercurlalis annua и Mercurlalis perennis, часто образуется при разложении алкалоидов и белковых веществ [4]. Метилированные амины являются важнейшими прекурсорами в органическом синтезе, поэтому они повсеместно используются в синтезе лекарственных препаратов, пестицидов, красителей [5]. Наиболее коммерчески значимыми являются фармацевтические препараты эфедрин и теофиллин, пестициды карбофуран, карбарил и метам-натрий.

Цель данной работы – синтез новых производных метиламина с 1,2-азольными фрагментами (фенилизоксазольным, *п*-толилизоксазольным, 2,5-диметилфенилизоксазольным и 4,5-дихлоризотиазольным), их комплексов с палладием и испытание полученных комплексов в качестве потенциальных катализаторов в реакции Сузуки. Ранее нами были получены различные функционализированные 1,2-азолы и показано, что они являются эффективными лигандами палладиевых комплексов в катализе реакций кросс-сочетания [6–12].

Выбранный маршрут синтеза включает две последовательных стадии: конденсацию 5-арилизоксазол- или 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегидов с метиламином в соответствующие азометины (а), и далее, их восстановление боргидридом натрия в амины 1–4 ( $L^{1-4}$ ) (б) (схема 1). В результате серии экспериментов были подобраны оптимальные условия, и целевые амины были получены с выходом 65–75%. Поскольку синтезированные N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламины 1–4 представляют собой маслообразные соединения, для удобства работы с ними и хранения они были переведены





Ar = Ph (1, 5), p-Tol (2, 6), 2,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (3, 7).





в соответствующие гидрохлориды по реакции с газообразным HCl в диэтиловом эфире.

Синтез комплексов палладия проводили в среде метанола, в котором новые лиганды  $L^{1-4}$  обладают достаточной растворимостью. При добавлении к раствору тетрахлорпалладата натрия в метаноле (0.05 М.) растворов лигандов  $L^{1-4}$  в метаноле (0.02 М.) (L:Pd = 1:1) характерная темно-коричневая окраска Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> мгновенно переходит в желто-оранжевую, и в реакционных смесях, по данным TCX, полностью исчезают исходные лиганды. По данным элементного анализа, полученные комплексы 10–12, представляющие собой желто-

оранжевые или светло-коричневые порошки, имеют состав LPdCl<sub>2</sub>. Синтезированные комплексы охарактеризованы данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии.

Для испытания комплексов L<sup>1</sup>PdCl<sub>2</sub>–L<sup>4</sup>PdCl<sub>2</sub> в качестве катализаторов реакции Сузуки были использованы их растворы в ДМФА (0.02 М). Исходя из стоящих перед нами задач по адаптации новых катализаторов к водным средам и разработке основ экологически безопасных процессов, при выборе растворителей для реакции мы ориентировались, прежде всего, на воду. В качестве модельной реакции Сузуки была выбрана реакция 4-метоксифе-

№ опыта	Pd	<i>T</i> , ℃	Время, мин	Выход <sup>б</sup> , %
1	$L^{1}PdCl_{2}(9)$	20	5	100
2	$L^{1}PdCl_{2}(9)$	100	<1	99
3	$L^{1}PdCl_{2}(9)^{B}$	100	5	100
4	$L^{1}PdCl_{2}(9)^{r}$	100	10	98
5	$L^2PdCl_2(10)$	20	5	100
6	$L^2PdCl_2(10)$	100	<1	100
7	$L^{2}PdCl_{2}(10)^{r}$	100	10	97
8	$L^{3}PdCl_{2}(11)$	20	5	100
9	$L^{3}PdCl_{2}(11)$	100	<1	98
10	$L^{3}PdCl_{2}(11)^{\Gamma}$	100	10	100
11 <sup>д</sup>	$L^{3}PdCl_{2}(11)^{B}$	20	15	100
12	$L^4PdCl_2(12)$	20	15	46
13	$L^4PdCl_2(12)$	100	5	96

**Таблица 1**. Каталитическая активность комплексов палладия с N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламинами LPdCl<sub>2</sub> (9–12) в реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой<sup>а</sup>

<sup>а</sup> ArBr (0.50 ммоль), Ar'B(OH)<sub>2</sub> (0.60 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.25 ммоль), 0.1 мол% LPdCl<sub>2</sub>, 5 мл H<sub>2</sub>O.

<sup>6</sup> Выход по данным ЯМР <sup>1</sup>Н относительно 0.5 ммоль тетрахлорэтана.

<sup>в</sup> 0.01 мол%.

г 0.001 мол%.

<sup>д</sup> Реакция с 3-иодбензойной кислотой.

нилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой (схема 2). Испытания проводили при 20 и 100°С в присутствии комплексов палладия и карбоната калия в качестве основания на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. Результаты испытания каталитической активности комплексов представлены в табл. 1.

Как следует из полученных данных, изоксазольные комплексы 9-11 проявляют очень высокую каталитическую активность в широком интервале температур. Например, в присутствии 0.1 мол% этих комплексов реакция завершается полностью за 5 мин при 20°С, давая с количественным выходом продукт кросс-сочетания – 4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту 13 (оп. № 1, 5, 8). При 100°С продолжительность реакции не превышает 1 мин (оп. № 2, 6, 9). При повышенной температуре в водной среде при уменьшении количества катализатора в 10-100 раз время реакции составляет не более 5-10 мин (TON до 10<sup>5</sup>, TOF до 6×10<sup>5</sup> ч<sup>-1</sup>) (оп. № 3, 4, 7, 10). При использовании в реакции вместо арилбромида соответствующего иодпроизводного количество катализатора можно сократить на порядок даже при комнатной температуре (оп. № 11). Изотиазольный комплекс палладия **12** при комнатной температуре проявляет меньшую активность, но при повышенной температуре достаточно активен (оп. № 12, 13).

Высокая каталитическая активность разработанных комплексов палладия, количественные выходы и применение воды в качестве реакционной среды позволяют максимально упростить процедуру выделения продуктов и сделать процесс кросс-сочетания более экологически безопасными. Для получения аналитически чистых образцов реакционную смесь после завершения реакции фильтровали, затем прибавляли 10–15% (по объему) спирта, нагревали практически до кипения и медленно подкисляли 10%-ной HCl при перемешивании. В результате получается мелкокристаллический, хорошо фильтрующийся осадок бифенилкарбоновой кислоты **13**.

Таким образом, разработан двухстадийный способ синтеза новых производных метиламина с 1,2-азольными фрагментами. На их основе получены высокоэффективные палладиевые катализаторы для реакции Сузуки в водных средах. Синтезированные N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламины и их палладиевые комплексы представляют интерес для их биотестирования с целью выявления цито-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

статической, антимикробной и фунгицидной активности.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы растворители и реактивы квалификации ОСЧ с содержанием основного компонента более 99.9%.

ИК спектры записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записаны на спектрометре Avance-500 Bruker и Bruker Avance II 400 в CDCl<sub>2</sub> (1-4), ДМСО-d<sub>6</sub> (5-8) или ДМФА-d<sub>7</sub> (9-12) относительно остаточных сигналов растворителей. Исследования методом ВЭЖХ-МС выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Ouad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 ( $4.6 \times 50$  MM; 1.8 MKM). Мобильная фаза: смесь воды, содержащей 0.05% (по объему) муравьиной кислоты, и ацетонитрила (от 40 до 90% за 10 мин), скорость элюирования – 0.5 мл/мин. Элементный анализ С.Н.N.S-содержащих соединений выполнен на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Содержание палладия в комплексах определено методом атомно-абсорбционной спектрометрии на спектрометре АО Аквилон МГА-915. Контроль за ходом реакций осуществлен методом TCX на пластинах Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub>.

**N-Метил-1-(5-арилизоксазол- или 4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метиламины** 1–4 (общая методика). Смесь 2 ммоль соответствующего 5-арилизоксазол- или 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида, 0.15 г (2.1 моль) гидрохлорида метиламина и 2 г (2.4 моль) гидрокарбоната натрия в 50 мл абсолютного метанола перемешивали 96 ч при 20°С, периодически прибавляя порциями (3×0.15 г, 2.1 моль) гидрохлорид метиламина. Реакционную смесь фильтровали через стеклянный фильтр Шотта, растворитель удаляли в вакууме.

Остаток, содержащий азометин и хлорид натрия, суспендировали в 50 мл безводного изопропилового спирта. К полученной смеси при перемешивании при 20°С в течение 96 ч прибавляли порциями (8×0.04 г, 0.001 моль) боргидрид натрия. Растворитель удаляли, остаток разбавляли водой (50 мл) и перемешивали 2 ч. К полученной суспензии в 3–4 приема прибавляли 6 г (0.07 моль) гидрокарбоната натрия и перемешивали еще 2 ч. Целевые амины экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл), объединенные эфирные вытяжки сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме.

**N-Метил-1-(5-фенилизоксазол-3-ил)метил**амин (1). Выход 0.28 г (75%), т. пл. 39–40°С. ИК спектр, v. см<sup>-1</sup>: 3329, 3111, 3064, 2971, 2934, 2885, 2849, 2793, 1614, 1592, 1574, 1501, 1464, 1451, 1422, 1384, 1340, 1318, 1261, 1105, 1050, 948, 825, 805, 765, 691. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.67 уш. с (1H, NH), 2.47 с (3H, MeN), 3.83 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.50 с (CH<sub>изокс</sub>), 7.37–7.43 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.71– 7.75 м (2H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 36.16 (MeN), 46.89 (CH<sub>2</sub>), 98.89 (CH<sub>изокс</sub>), 125.82 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.01 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.15 (1CH<sub>Ar</sub>), 127.56, 163.49, 169.99 (3С<sub>четв</sub>). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\rm отн}$ , %): 189.10 (84) [*M*+*H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.23; Н 6.58; N 14.77. С<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 70.19; Н 6.43; N 14.88.

N-Метил-1-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]метиламин (2). Выход 0.27 г (66%), масло. ИК спектр, v, cm<sup>-1</sup>: 3317, 3129, 3059, 3032, 2970, 2923, 2884, 2854, 2796, 1619, 1599, 1568, 1515, 1465, 1432, 1384, 1342, 1315, 1289, 1260, 1184, 1170, 1112, 1048, 1020, 1011, 948, 890, 823, 801, 716, 680, 506. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.03 уш. c (1H, NH), 2.34 c (3H, MeAr), 2.46 c (3H, MeN), 3.82 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.45 с (CH<sub>изокс</sub>), 7.19 д (2H<sub>Ar</sub>, J 7.8 Гц), 7.60 д (2H<sub>Ar</sub>, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), б<sub>с</sub>, м. д.: 21.44 (<u>Me</u>Ar), 36.04 (MeN), 46.79 (CH<sub>2</sub>), 98.27 (CH<sub>130KC</sub>), 125.70 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.64 (2CH<sub>Ar</sub>), 124.78, 140.38, 163.27, 170.16 (4С<sub>иетв</sub>). Найдено, %: С 71.38; Н 7.12; N 13.78. Масс-спектр, m/z ( $I_{0TH}$ , %): 203.10 (84) [M+H]<sup>+</sup>. С<sub>12</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 71.26; Н 6.98; N 13.85.

**N-Метил-1-[5-(2,5-диметилфенил)изоксазол-3-ил]метиламин (3).** Выход 0.30 г (69%), масло. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3320, 3175, 3133, 3046, 3024, 2975, 2925, 2867, 2850, 2794, 1584, 1505, 1460, 1423, 1383, 1341, 1300, 1290, 1257, 1200, 1180, 1150, 1134, 1104, 1047, 1012, 962, 917, 890, 858, 810, 730, 687, 550, 454. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.93 уш. с (1H, NH), 2.35 с (3H, <u>Me</u><sub>2</sub>Ar), 2.44 с (3H, MeN), 2.52 с (3H, <u>Me</u><sub>2</sub>Ar), 3.89 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.41 с (CH<sub>изокс</sub>), 7.07–7.21 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.52 с (1H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 20.98 (<u>Me</u><sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 21.12 (<u>Me</u><sub>2</sub>Ar), 36.27 (MeN), 47.04 (CH<sub>2</sub>), 101.97 (CH<sub>изокс</sub>), 129.01 (CH<sub>Ar</sub>), 130.82 (CH<sub>Ar</sub>), 131.38 (CH<sub>Ar</sub>), 126.95, 133.14, 135.86, 163.02, 170.28 (5С<sub>четв</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 217.10 (84) [*M* + *H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 72.32; H 7.59; N 12.78. С<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 72.19; H 7.46; N 12.95.

*N*-Метил-1-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метиламин (4). Выход 0.26 г (65%), масло. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3327, 3083, 2975, 2941, 2867, 2850, 2796, 1611, 1509, 1474, 1449, 1373, 1334, 1300, 1169, 1114, 1084, 967, 922, 892, 844, 807, 777, 761, 717, 621, 511, 435. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.93 уш.с (1H, NH), 2.47 с (3H, MeN), 3.86 с (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 36.15 (MeN), 51.71 (CH<sub>2</sub>), 122.30, 147.70, 165.76 (3С<sub>четв</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 198.10 (84) [*M*+*H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 30.82; H 3.17; Cl 35.68; N 14.01; S 16.03. C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 30.47; H 3.07; Cl 35.98; N 14.21; S 16.27.

**Гидрохлориды аминов 5-8** (*общая методика*). Через раствор 1 ммоль амина **1–4** в 20 мл абсолютного эфира в течение 15 мин пропускали газообразный сухой HCl. Осадок гидрохлорида амина отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре и сушили в вакууме.

Гидрохлорид N-метил-1-(5-фенилизоксазол-3-ил)метиламина (5). Выход 0.18 г (79%), т. пл. 200–202°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3126, 2985, 2963, 2922, 2852, 2783, 2762, 2705, 2558, 2435, 1613, 1594, 1575, 1504, 1478, 1451, 1432, 1422, 1354, 1331, 1289, 1257, 1191, 1075, 1053, 1037, 1012, 970, 949, 921, 815, 763, 687, 672, 644, 495. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 2.62 с (3Н, MeN), 4.31 c (2H, CH<sub>2</sub>), 7.28 c (CH<sub>1130Kc</sub>), 7.49–7.60 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.81–7.87 м (2H<sub>Ar</sub>), 9.94 уш. с (2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 32.94 (MeN), 43.13 (CH<sub>2</sub>), 101.27 (CH<sub>изокс</sub>), 126.21 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.02 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.42 (CH<sub>Ar</sub>), 126.92, 158.26, 170.34 (3С<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 58.99; Н 5.91; Cl 15.55; N 12.36. С<sub>11</sub>Н<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 58.80; H 5.83; Cl 15.78; N 12.47. M 224.69.

**Гидрохлорид N-метил-1-[5-(***п***-толил)изоксазол-3-ил]метиламина (6). Выход 0.19 г (78%), т. пл. 234–236°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3127, 3017, 2988, 2958, 2920, 2856, 2763, 2705, 2558, 2435,**  1622, 1600, 1571, 1516, 1480, 1471, 1459, 1437, 1424, 1353, 1323, 1289, 1260, 1184, 1115, 1052, 1037, 1011, 970, 950, 920, 870, 837, 807, 760, 716, 682, 652, 504, 420. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.36 с (3H, <u>Me</u>Ar), 2.61 с (3H, MeN), 4.29 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.21 с (CH<sub>изокс</sub>), 7.36 д (2H<sub>AF</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.72 д (2H<sub>AF</sub>, *J* 7.7 Гц), 9.95 уш. с (2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 21.61 (<u>Me</u>Ar), 32.95 (MeN), 43.15 (CH<sub>2</sub>), 100.58 (CH<sub>изокс</sub>), 126.16 (2CH<sub>AF</sub>), 130.54 (2CH<sub>AF</sub>), 124.27, 141.38, 158.17, 170.51 (4C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 60.49; Н 6.45; Cl 14.55; N 11.68. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 60.38; Н 6.33; Cl 14.85; N 11.74. *M* 238.72.

Гидрохлорид N-метил-1-[5-(2,5-диметилфенил)изоксазол-3-ил]метиламина (7). Выход 0.20 г (81%), т. пл. 188–190°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3160, 3136, 2957, 2924, 2848, 2761, 2700, 2560, 2441, 1592, 1578, 1506, 1475, 1458, 1436, 1413, 1380, 1360, 1294, 1170, 1147, 1050, 1038, 1010, 963. 949, 935, 880, 816, 764, 730, 690, 650, 549, 455. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 2.33 c (3H, Me<sub>2</sub>Ar), 2.41 c (3H, MeN), 2.62 c (3H, Me<sub>2</sub>Ar), 4.32 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.19 с (CH<sub>изокс</sub>), 7.21-7.25 м (1H<sub>Ar</sub>), 7.26–7.31 м (1H<sub>Ar</sub>), 7.53 с (1H<sub>Ar</sub>), 9.99 уш. с (2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>). δ<sub>C</sub>, м.д.: 20.98 (<u>Me</u><sub>2</sub>Ar), 21.16 (<u>Me</u><sub>2</sub>Ar), 32.88 (MeN), 43.18 (CH<sub>2</sub>), 104.17 (CH<sub>1430Kc</sub>), 128.78 (CH<sub>Ar</sub>), 131.76 (CH<sub>Ar</sub>), 132.11 (CH<sub>Ar</sub>), 126.31, 133.33, 136.30, 157.92, 170.17 (5С<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 61.90; Н 6.81; Cl 13.85; N 10.79. С<sub>13</sub>Н<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 61.78; H 6.78; Cl 14.03; N 11.08. M 252.74.

Гидрохлорид N-метил-1-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метиламина (8). Выход 0.18 г (78%), т. пл. 174–176°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2960, 2930, 2767, 2689, 2592, 2432, 1602, 1581, 1515, 1469, 1444, 1430, 1420, 1378, 1321, 1168, 1147, 1097, 1049, 982, 951, 867, 849, 816, 554, 515, 434. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.66 с (3H, MeN), 4.32 с (2H, CH<sub>2</sub>), 9.90 уш.с (2H, NH<sup>±</sup><sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 33.44 (MeN), 47.43 (CH<sub>2</sub>), 122.37, 148.83, 159.55 (3C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 25.92; Н 3.08; Cl 45.32; N 11.82; S 13.55. C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 25.72; Н 3.02; Cl 45.54; N 12.00; S 13.73. *M* 233.54.

Общая методика синтеза комплексов палладия с N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламинами (9–12). 10 мл (1 ммоль) 0.1 М. раствора Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> в метаноле разбавляли 10 мл метанола и к полученному раствору при перемешивании прибавляли раствор 1 ммоль соответствующего лиганда 1–4 в 50 мл МеОН при комнатной температуре. При смешении реагентов характерная красно-коричневая окраска раствора  $Na_2PdCl_4$  быстро переходила в желто-оранжевую, и наблюдалось образование светло-коричневого осадка. Анализ реакционной смеси через 5 мин методом TCX (элюент – эфирметанол, 3:0.1) показал отсутствие исходных лигандов. Затем смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. После удаления растворителя, остаток промывали водой, метанолом и сушили при комнатной температуре.

Дихлор[N-метил-1-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил-кN)метанамин-кN]палладий (9). Выход 0.271 г (74%), светло-коричневый порошок, т. пл. 259°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3146, 3114, 2924, 2854, 1604, 1590, 1570, 1510, 1466, 1445, 1425, 1400, 1377, 1317, 1280, 1253, 1073, 1043, 1023, 948, 923, 817, 767, 689. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМФА-*d*<sub>7</sub>), б, м. д.: 2.76 д (3H, MeN, *J* 5.9 Гц.), 3.96 д. д (1Н, СН<sub>2</sub>, *J* 17.0, 3.7 Гц), 4.46 д. д (1Н, СН<sub>2</sub>, J 17.0, 6.7 Гц), 6.45 уш. с (H, NH), 7.42 с (1H, Н<sup>4</sup><sub>изокс</sub>), 7.57–7.64 м (3Н, Н<sup>3,4,5</sup>), 7.87–7.93 м (2Н,  $H^{2,6}$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМФА- $d_7$ ),  $\delta_C$ , м.д.:42.1(MeN),52.7(CH<sub>2</sub>),100.4(C<sup>4</sup><sub>ИЗОКС</sub>),126.1(C<sup>1</sup>), 126.6 (С<sup>2,6</sup>), 130.0 (С<sup>3,5</sup>), 132.4 (С<sup>4</sup>), 169.56 (С<sup>3</sup><sub>Изокс</sub>), 171.4 (С<sup>5</sup>изокс). Найдено, %: С 36.23; Н 3.39; N 7.52; Pd 29.22. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OPd. Вычислено, %: С 36.14; H 3.31; Cl 19.40; N 7.66; O 4.38, Pd 29.11.

Дихлор{N-метил-1-[5-(4-метилфенил)-1,2оксазол-3-ил-кN]метанамин-кN}палладий (10). Выход 0.353 г (93%), желто-оранжевый порошок, т. пл. >265°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3531, 3154, 3114, 3055, 3034, 2944, 1611, 1590, 1565, 1519, 1476, 1416, 1394, 1329, 1314, 1279, 1254, 1184, 1123, 1080, 1036, 1016, 948, 922, 811, 715, 677, 638, 620. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМФА-*d*<sub>7</sub>), δ, м. д.: 2.41c (3H, MeAr), 2.78 д (3H, MeN, J 5.9 Гц), 3.97 д. д (1Н, СН<sub>2</sub>, *J* 17.0, 3.7 Гц), 4.48 д. д (1Н, СH<sub>2</sub>, J 17.0, 6.7 Гц), 6.50 уш. с (H, NH), 7.39 с (1H, Н<sup>4</sup><sub>изокс</sub>), 7.44 д (2H, H<sup>3,5</sup>, *J* 8.1 Гц), 7.81 д (2H, H<sup>2,6</sup>, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМФА- $d_7$ ), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.3 (MeAr), 42.2 (MeN), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 99.9 (C<sup>4</sup><sub>изокс</sub>), 123.5 (C<sup>1</sup>), 126.6 (C<sup>2,6</sup>), 130.7 (C<sup>3,5</sup>), 143.2 (C<sup>4</sup>), 169.6 (C<sup>3</sup><sub>изокс</sub>), 171.7 (C<sup>5</sup><sub>изокс</sub>). Найдено, %: С 37.89; H 3.81; N 7.30; Pd 27.93. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OPd. Вычислено, %: С 37.97; Н 3.72; СІ 18.68; N 7.38; О 4.22; Pd 28.04.

Дихлор{N-метил-1-[5-(2,5-диметилфенил)-1.2-оксазол-3-ил-кN]метанамин-кN}палладий (11). Выход 0.378 г (96%), светло-оранжевый порошок, т. пл. >250°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3483, 3458, 3169, 3133, 3026, 2957, 2935, 2867, 1615, 1577, 1495, 1471, 1416, 1390, 1328, 1292, 1253. 1200, 1167, 1140, 1088, 1056, 1030, 992, 960, 933, 886, 867, 808, 725, 679, 625, 538. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМФА-*d*<sub>7</sub>), δ, м. д.: 2.36 с (3H, 5-MeAr), 2.47 с (3H, 2-MeAr), 2.78 д (3H, MeN, J 5.9 Гц), 3.98 д. д (1Н, СН<sub>2</sub>, *J* 17.0, 3.7 Гц), 4.49 д. д (1Н, СН<sub>2</sub>, J 17.0, 6.7 Гц), 6.50 уш. с (Н, NH), 7.23 с (1Н, H<sup>4</sup><sub>изокс</sub>), 7.34 м (2Н, Н<sup>3,4</sup>), 7.56 с (1Н, Н<sup>6</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМФА-*d*<sub>7</sub>), *б*<sub>С</sub>, м. д.: 20.6 (2-MeAr), 20.7 (5-MeAr), 42.3 (MeN), 53.0 (CH<sub>2</sub>), 103.2 (C<sup>4</sup><sub>изокс</sub>), 125.5 (C<sup>1</sup>), 129.5 (C<sup>6</sup>), 132.5 (C<sup>4</sup>), 133.0 (C<sup>3</sup>), 134.6 (C<sup>4</sup>), 136.9 (C<sup>5</sup>), 169.3 (C<sup>3</sup><sub>Изокс</sub>), 172.0 (С<sup>5</sup><sub>изокс</sub>). Найдено, %: С 39.57; Н 4.19; N 7.04; Pd 26.91. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OPd. Вычислено, %: С 39.67; H 4.10; Cl 18.01; N 7.12; O 4.06; Pd 27.04.

Дихлор[N-метил-1-(4,5-дихлор-1,2-тиазол-3-ил-кN)метанамин-кN}палладий (12). Выход 0.332 г (89%), светло-коричневый порошок, т. пл. >260°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3527, 3458, 3162, 2932, 2018, 1633, 1608, 1513, 1447, 1431, 1393, 1319, 1112, 1076, 996, 940, 923, 845, 569. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМФА-*d*<sub>7</sub>), δ, м. д.: 2.77 д (3H, MeN, *J* 5.9 Гц) 4.12 д. д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 17.5, 4.4 Гц), 4.62 д. д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 17.4, 6.7 Гц), 6.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМФА-*d*<sub>7</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 42.3 (MeN), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 120.9 (С<sup>4</sup><sub>изотиазол</sub>), 149.4 (С<sup>5</sup><sub>изотиазол</sub>), 173.3 (С<sup>3</sup><sub>изотиазол</sub>). Найдено, %: С 15.95; Н 1.70; N 7.39; Pd 28.31; S 8.48. С<sub>5</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>PdS. Вычислено, %: С 16.04; Н 1.62; Cl 37.88; N 7.48; Pd 28.42; S 8.56.

Каталитическая активность комплексов палладия с N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламинами в реакции Сузуки. К смеси 0.6 ммоль арилборной кислоты, 0.5 ммоль арилбромида и 1.25 ммоль  $K_2CO_3$  в 5 мл  $H_2O$  добавляли 0.1– 0.001 мол% LPdCl<sub>2</sub>. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при соответствующей температуре (табл. 1). Ход реакций контролировали методом TCX (элюент – гексан– $Et_2O$ , 3:1) с применением калибровочных растворов соответствующего биарила и арилбромида (при мольном соотношении 1:1 и 9:1). Выход продукта определяли методом ЯМР <sup>1</sup>Н при использовании тетрахлорэтана (0.5 ммоль) в качестве внутреннего

стандарта. Для выделения продукта кросс-сочетания реакционную смесь разбавляли водой, нагревали, фильтровали, затем добавляли 10–15% (по объему) этилового спирта, нагревали до ~50°С и медленно подкисляли 5%-ной HCl до pH 2–3 при перемешивании. В итоге формируются хорошо фильтрующиеся осадки, и без применения хроматографических методов получаются аналитически чистые образцы продуктов кросс-сочетания.

**4'-Метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (13)**. Выход 0.112 г (97%), белый кристаллический порошок, т. пл. 203–204°С (т. пл. 202– 203°С [13]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 3.83 с (3H, MeO), 7.05 д. д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 6.8, 2.1 Гц), 7.56 т (1H, H<sub>Ar</sub>, *J* 7.7 Гц), 7.66 д. д (2H, H<sup>2',6'</sup>, *J* 6.8, 2.1 Гц), 7.83–7.94 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 8.11 д. д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 7.8, 2.0 Гц), 13.12 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>С</sub>, м. д.: 54.3 (MeO), 114.0, 127.2, 127.4, 127.6, 128.5, 130.6, 131.0, 132.4, 141.0, 159.7, 168.5 (СООН). Найдено, %: С 73.64; Н 5.37. С<sub>14</sub>Н<sub>12</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 73.67; Н 5.30.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Акишина Екатерина Александровна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0803-8623

Дикусар Евгений Анатольевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-3868-1871

Петкевич Сергей Константинович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7823-3208

Алексеев Роман Сергеевич, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-3714-0379

Бумагин Николай Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8371-900X

Поткин Владимир Иванович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-0250-837X

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-58-00005-Бел\_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х20Р-017).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Мусатов Д.М., Стародубцева Е.В., Ракишев А.К., Турова О.В., Виноградов М.Г. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 8. С. 1181; Musatov D.M., Starodubtseva E.V., Rakishev A.K., Turova O.V., Vinogradov M.G. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 8. P. 1199. doi 10.1134/ s1070428011080136
- Young R.J., Borthwick A.D., Brown D., Burns-Kurtis C.L., Campbell M., Chan C., Charbaut M., Convery M.A., Diallo H., Hortense E., Irving W.R., Kelly H.A., King N.P., Kleanthous S., Mason A.M., Pateman A.J., Patikis A.N., Pinto I.L., Pollard D.R., Senger S., Shah G.P., Toomey J.R., Watson N.S., Westona H.E., Zhoua P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. N 1. P. 28. doi 10.1016/j.bmcl.2007.11.019
- Banert K., Hagedorn M., Hemeltjen C., Ihle A., Weigand K., Priebe H. // Arkivoc. 2016. N 5. P. 338. doi 10.24820/ark.5550190.p009.846
- Cromwell B.T. // Biochem J. 1949. Vol. 45. N 1. P. 84. doi 10.1042/bj0450084
- Eller K., Henkes E., Rossbacher R., Höke H. Amines, Aliphatic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012. Vol. 2. P. 648. doi 10.1002/14356007. a02\_001
- Kletskov A.V., Bumagin N.A., Petkevich S.K., Dikusar E.A., Lyakhov A.S., Ivashkevich L.S., Kolesnik I.A., Potkin V.I. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. N 15. P. 10384. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01035
- Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudinin D.G., Potkin V.I. // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 2. P. 159. doi 10.1055/s-0039-1690688
- Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Поткин В.И. // ХГС. 2017. Т. 53. Вып. 12. С. 1340; Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Potkin V.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 12. P. 1340. doi 10.1007/s10593-018-2216-z
- Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Алексеев Р.С., Поткин В.И. // ХГС. 2019. Т. 55. Вып. 6. С. 508; Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Alekseev R.S., Potkin V.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. N 6. P. 508. doi 10.1007/s10593-019-02492-8
- 10. Бумагин Н.А., Поткин В.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 2. С. 321; Bumagin N.A., Potkin V.I. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 2. P. 321. doi 10.1007/ s11172-016-1306-2
- Bumagin N.A. // Catal. Commun. 2016. Vol. 79. P. 17. doi 10.1016/j.catcom.2016.02.016
- Potkin V.I., Bumagin N.A., Petkevich S.K., Lyakhov A.S., Rudakov D.A., Livantsov M.V., Golantsov N.E. // Synthesis. 2012. Vol. 44. N 1. P. 151. doi 10.1055/s-0031-1289618
- Dauben W. G., Tanabe M. // J. Am. Chem. Soc. 1953. Vol. 75. N 20. P. 4969. doi 10.1021/ja01116a026

АКИШИНА и др.

## Methylamine Derivatives with 1,2-Azole Fragments: Synthesis, Palladium Complexes, Catalysis of the Suzuki Reaction

### E. A. Akishina<sup>*a*,\*</sup>, E. A. Dikusar<sup>*a*</sup>, S. K. Petkevich<sup>*a*</sup>, R. S. Alekseyev<sup>*b*</sup>, N. A. Bumagin<sup>*b*</sup>, and V. I. Potkin<sup>*a*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus <sup>b</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia \*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

Received May 24, 2021; revised June 3, 2021; accepted June 7, 2021

New methylamine derivatives with 1,2-azole fragments (phenylisoxazole, *p*-tolylisoxazole, 2,5-dimethylphenylisoxazole and 4,5-dichloroisothiazole) and their palladium complexes were synthesized. It was shown that palladium complexes with the obtained *N*-methyl-1-(1,2-azol-3-yl)methylamine exhibit high catalytic activity in the Suzuki reaction in aqueous medium.

**Keywords:** methylamine, 5-arylisoxazoles, 4,5-dichloroisothiazole, palladium complexes, catalysis, Suzuki reaction

УДК 539.1.044:535.683

## СПЕКТРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОДЫ НА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ФОТОХРОМНЫХ СПИРОПИРАНОВ С ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ В АЦЕТОНИТРИЛЕ

© 2021 г. О. В. Венидиктова<sup>*a*</sup>, Т. М. Валова<sup>*a*</sup>, А. М. Горелик<sup>*a*</sup>, В. А. Барачевский<sup>*a,b,\**</sup>

<sup>а</sup> Центр фотохимии Федерального научно-исследовательского центра «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук, ул. Новаторов 7/1, Москва, 119421 Россия <sup>b</sup> Межведомственный центр аналитических исследований в области физики, химии и биологии при Президиуме Российской академии наук, Москва, 117997 Россия \*e-mail: barva@photonics.ru

> Поступило в Редакцию 1 июня 2021 г. После доработки 7 июля 2021 г. Принято к печати 8 июля 2021 г.

Проведено сравнительное спектральное исследование комплексообразования молекул нитрозамещенных индолиновых спиропиранов с ионами металлов в ацетонитрильном и водно-ацетонитрильном растворах, а также в ацетонитриле в присутствии кислоты. Показано, что в присутствии воды металлокомплексы не образуются вследствие протонирования молекул фотохромных спиропиранов. Протонированные комплексы, полученные в присутствии воды, отличаются от протонных комплексов, возникающих при взаимодействии с кислотой, спектральными и фотохромными свойствами. Предложен фотохромный способ обнаружения ионов металлов в водных растворах.

Ключевые слова: фотохромизм, комплексообразование, спектроскопия, спиропираны, влияние воды

DOI: 10.31857/S0044460X21080138

Фотохромные органические соединения из классов спиросоединений (спиропиранов, Z=C и спирооксазинов, Z=N) (схема 1а) и хроменов (схема 1б), претерпевающие фотоиндуцированное превращение из бесцветной циклической формы А в окрашенную ациклическую форму Б, содержащую фенолятный кислород, образуют комплексы с ионами металлов [1, 2].

Обладая различной электронной структурой, эти две формы красителя имеют различную способность к комплексообразованию с ионами металлов. В результате этого фотопроцессы с участием фотохромных спиросоединений позволяют осуществить фотоуправляемое связывание и высвобождение присутствующих в растворе катионов металлов. Присутствие в растворах ионов металлов, взаимодействующих с анионными центрами молекулы, приводит к изменению формы и положения поверхностей потенциальной энергии основного и возбужденных состояний молекулы, определяющих их фотофизические и фотохимические свойства.

Фотоуправляемая способность к связыванию катионов металлов может представлять большой интерес во многих областях науки, включая химию, биологию и охрану окружающей среды. Разработка методов анализа присутствующих в растворах ионов металлов с использованием фотохромных соединений должна обеспечить высокую чувствительность, селективность, обратимость, а также возможность визуализации спектральных изменений происходящих при их комплексообразовании с ионами металлов.



До сих пор исследование комплексообразования фотохромных соединений с ионами металлов проводилось, в основном, в ацетонитриле [1, 2]. Однако наибольший практический интерес представляют результаты таких исследований в водных растворах, которые, к сожалению, практически отсутствуют [1, 2].

H<sub>3</sub>CO

1

Целью настоящей работы является исследование возможности определения содержания ионов металлов в водно-ацетонитрильных растворах и поиски способов сенсорики таких ионов в водных растворах с использованием фотохромных соединений из класса спиропиранов.

В качестве объектов исследования использовали фотохромные соединения из класса спиропиранов – 1',3',3'-триметил-6-нитро-8-метоксиспиро[2*H*-1-бензопиран-2,2'-индолин] **1** и 1'-(2-гидроксиэтил)-3',3'-диметилспиро[2*H*-1-бензопиран-2,2'-индолин] **2** (схема 2), которые были синтезированы по известным методикам [3, 4].

ЮH

2

Как известно, механизм фотохромных превращений спиропиранов включает фотодиссоциацию –С–О– связи бесцветной формы **A** под действием УФ излучения и последующую термическую *цис/транс*-изомеризацию с образованием окрашенной мероцианиновой формы **Б** (схема 3) [1].

Обратное превращение формы **Б** в изомер **A** осуществляется при облучении видимым светом или спонтанно. Скорость спонтанного обесцвечивания возрастает при повышении температуры.

Фотоиндуцированные обратимые спектральные изменения в процессе фотохромных превращений спиропирана 1 в ацетонитриле пред-



ставлены на рис. 1. Соединение 1 проявляет положительный фотохромизм. При УФ облучении практически бесцветное исходное соединение 1 в циклической форме A (рис. 1а, l; табл. 1) становится окрашенным, а в спектре фотоиндуцированного поглощения появляется полоса мероцианиновой окрашенной формы **Б** с максимумом при 580 нм (рис. 1а, 2; табл. 1). Эта полоса поглощения после выключения активирующего излучения спонтанно исчезает с образованием исходного циклического изомера A (рис. 1а, 3-6).

Как было показано ранее, введение ионов металлов в ацетонитрильный раствор этого спиропирана приводит к образованию его комплексов, проявляющих отрицательный фотохромизм (рис. 16) [5]. Сразу после введения в раствор фотохромного соединения ионов магния или тербия появляются полосы поглощения металлокомплексов мероцианиновой формы **Б** с максимумами при 490 и 470 нм соответственно (рис. 16, *1*; табл. 1), которые гипсохромно сдвинуты на 90 и 110 нм относительно положения максимума полосы поглощения фотоиндуцированной мероцианиновой формы **Б** в отсутствие ионов в растворе. Под действием видимого излучения эти полосы исчезают (рис. 16, *2*; табл. 1) и восстанавливаются после выдержки растворов в темноте (рис. 16, *3*).

В смешанном водно-ацетонитрильном растворителе (4:1 по объему) спиропиран 1 частично окрашен, о чем свидетельствует появление поло-



**Рис. 1.** Спектры поглощения соединения 1 в отсутствие (а) и в присутствии перхлората магния ( $c_1:c_{Mg} = 1:100$ ) в ацетонитриле (б) до (1), после УФ (2, а) или видимого (2, б) облучения и в процессе последующего темнового обесцвечивания (3–6).

Растворитель	Ион ( <i>c</i> <sub>1</sub> : <i>c</i> <sub>ион</sub> )	$\lambda_{\mathbf{b}}^{\max}$ , нм	$\Delta D_{\mathbf{b}}^{\mathrm{od}}$	$\pm \Delta \lambda_{\mathbf{b}}$ , нм
Ацетонитрил	-	580	+1.14	_
	$Mg^{2+}(1:100)$	490	-1.06	-90
	$Tb^{3+}(1:100)$	470	-0.96	-110
Вода-ацетонитрил (4:1)	_	530	-<0.1	-50
	$Mg^{2+}(1:100)$	530	-<0.1	-50
	$Tb^{3+}(1:100)$	530	-<0.1	-50

Таблица 1. Спектральные характеристики спиропирана 1 и его комплексов с ионами металлов<sup>а</sup>

<sup>а</sup> λ<sub>Б</sub><sup>max</sup> – длина волны максимума полосы поглощения хромена **1** в видимой области спектра; ΔD<sub>Б</sub><sup>фот</sup> – изменение величины оптической плотности в максимуме полосы поглощения мероцианиновой формы **Б**; ±Δλ<sub>Б</sub> – сдвиг максимумов полос поглощения комплексов относительно максимума полосы поглощения полосы поглощения спиропирана **1** в ацетонитриле.

Таблица 2. Спектральные характеристики водно-ацетонитрильных растворов соединения 1 (с 4×10<sup>-5</sup>M.)<sup>а</sup>

Вода:ацетонитрил	$\lambda_{A0.5}^{\max}$ ,нм ( $D_A^{\max}$ )	$\lambda_{A18}^{max}$ , нм ( $D_A^{max}$ )	$\lambda_{\mathbf{b}18}^{\max}$ , нм ( $D_{\mathbf{b}}^{\max}$ )
0.5:1	550 (0.79)	550 (0.66)	550 (0.61)
1:1	545 (1.05)	545 (0.80)	545 (0.74)
2:1	540 (1.24)	540 (0.86)	540 (0.80)
3:1	535 (1.24)	535 (0.95)	535 (0.86)
4:1	535 (1.31)	535 (1.01)	535 (0.92)

<sup>a</sup> λ<sub>A0.5</sub><sup>max</sup> и λ<sub>A18</sub><sup>max</sup> – длины волн максимумов полос поглощения спиропирана 1 через 0.5 и 18 ч после приготовления растворов соответственно; λ<sub>Б18</sub><sup>max</sup> – длина волны максимума полосы поглощения через 18 ч после приготовления раствора и последующе-го облучения видимым светом через светофильтр ЖС-12; D<sub>A</sub><sup>max</sup> и D<sub>B</sub><sup>max</sup> – величины оптической плотности в максимумах полос поглощения до и после облучения видимым светом соответственно.



**Рис. 2.** Спектры поглощения соединения 1 в смеси вода–ацетонитрил (4:1) сразу после приготовления раствора (1), спустя 0.5 ч (2), после облучения видимым (3) и УФ светом (4).

сы поглощения незначительной интенсивности с максимумом при 535 нм (рис. 2, 1; табл. 1). После выдерживания раствора в темноте в течение 0.5 ч интенсивность полосы поглощения возрастала в несколько раз (рис. 2, 2). Воздействие видимого (рис. 2, 3) и УФ света (рис. 2, 4) на исследуемый раствор не приводит к существенному изменению интенсивности этой полосы поглощения.

Исходя из полученных результатов исследования, можно предположить, что в водно-ацетонитрильных растворах образуются несветочувствительные протонированные комплексы мероцианиновой формы **Б** спиропирана **1**. При этом обнаруживается зависимость спектральных характеристик водно-ацетонитрильных растворов спиропирана **1** от соотношения компонентов смешанного растворителя, результаты которых представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что протонированные комплексы мероцианиновой формы спиропирана **1** образуются сразу после его введения в водно-аце-


**Рис. 3.** Спектры поглощения соединения **1** в смеси вода–ацетонитрил (4:1) в присутствии перхлората магния ( $c_1:c_{Mg} = 1:100$ ) сразу после приготовления раствора (1), спустя 0.5 ч (2), после облучения видимым (3) и УФ светом (4).

тонитрильные растворы. Их концентрация возрастает с увеличением содержания воды в смешанном растворе, о чем свидетельствует рост величины оптической плотности в максимуме полосы поглощения до соотношения 4:1 (табл. 2). При этом максимум полосы поглощения испытывает батохромный сдвиг от 550 до 530 нм (табл. 2). Интенсивность полосы поглощения незначительно снижается с увеличением времени выдержки раствора в темноте и под действием видимого излучения (табл. 2). Введение в фотохромный водноацетонитрильный раствор ионов магния (рис. 3) или тербия практически не меняет спектральных характеристик растворов (табл. 1).



**Рис. 4.** Спектры поглощения соединения 1 ( $c_1 4 \times 10^{-5}$  М.) в ацетонитриле в присутствии кислоты в мольном соотношении 1:1 до (*1*) и после облучения УФ (*2*) и видимым светом (*3*).

Для сравнения было проведено спектральное исследование протонирования спиропирана 1 в присутствии хлорной кислоты HClO<sub>4</sub>. Как видно из рис. 4, образующийся протонный комплекс поглощает в спектральной области 400-460 нм, отличной от той, в которой поглощает протонный комплекс спиропирана в водно-ацетонитрильном растворе. Кроме того, он обладает фотохромными свойствами.

Спиропиран 2, как и соединение 1, в отсутствие ионов металлов проявляет в ацетонитриле положительный фотохромизм, а в их присутствии – отрицательный фотохромизм (табл. 3).

Растворитель	Ион ( <i>c</i> <sub>2</sub> : <i>c</i> <sub>ион</sub> )	$\lambda_{\mathbf{b}}^{\max}$ , нм	$\Delta D_{\mathbf{b}}$	$\pm \Delta \lambda_{\mathbf{b}},$ нм
Ацетонитрил	_	560	+1.2	_
	$Mg^{2+}(1:100)$	500	-0.035	-60
	$Tb^{3+}(1:100)$	480	-0.67	-80
Вода-ацетонитрил (4:1)	_	510	-0.58	_
	Mg <sup>2+</sup> (1:100)	510	-0.57	-50
	$Tb^{3+}(1:100)$	510	-0.27	-50

Таблица 3. Спектральные характеристики спиропирана 2 и его комплексов с ионами металлов



**Рис. 5.** Спектры поглощения соединения **2** до (1) и после облучения видимым (2) и УФ светом (3), а также после повторного облучения видимым светом и последующей темновой релаксации (4) в смеси вода–ацетонитрил, 4:1 ( $c_2 4 \times 10^{-5}$  M.).

В водно-ацетонитрильном растворе молекулы спиропирана 2 образуют протонные комплексы мероцианиновой формы, которые нечувствительны к присутствию ионов металлов (табл. 3). Однако в отличие от спиропирана 1 протонированная форма соединения 2 чувствительна к воздействию видимого облучения и проявляет фотохромные свойства с чрезвычайно медленной релаксацией фотообесцвеченной формы в исходное окрашенное состояние (рис. 5, табл. 3).

Как и в случае спиропирана 1, протонированная форма соединения 2, полученная после добавления кислоты в фотохромный раствор, спектрально отличается от протонированной формы, полученной в водно-ацетонитрильном растворе. Спектральное различие протонированных форм, полученных в водно-ацетонитрильном растворе и в ацетонитриле в присутствии кислоты, для обоих спиропиранов можно объяснить различием свойств растворителей. В ацетонитриле образуются ассоциаты молекул растворителя различного размера вследствие диполь-дипольного взаимодействия молекул [6, 7]. При добавлении воды к ацетонитрилу возникают гетеромолекулярные ассоциаты с сильными водородными связями меж-



**Рис. 6.** Спектры поглощения соединения 1 ( $c_1$  1.10<sup>-3</sup> М.) в ацетонитриле до (1, 3, 5) и после (2, 4, 6) облучения УФ светом в отсутствие (1, 2), в присутствии ионов Mg<sup>2+</sup> (3, 4) и вымытых из фильтровальной бумаги и растворенных непосредственно в ацетонитриле (5, 6).

ду атомом водорода молекул воды и атомом азота цианогруппы [8, 9]. Введение кислот в ацетонитрильные растворы приводит к изменению структуры растворителя, в которой протоны более активно локально взаимодействуют с фенолятным кислородом спиропиранов.

Для обоих спиропиранов характерно то, что протонные комплексы отличаются более эффективным взаимодействием протонов с мероцианиновой формой спиропиранов по сравнению с ионами металлов. По этой причине водно-ацетонитрильные растворы фотохромных соединений нечувствительны к присутствию ионов металлов.

В связи с трудностью определения ионов металлов в водных растворах вследствие протонирования фотохромных соединений необходимы паллиативные способы детектирования ионов в водных средах. Для решения этой проблемы был предложен способ промежуточного извлечения ионов металлов из водных растворов с помощью фильтровальной пористой бумаги [10]. Способ заключается в том, что первоначально ионы металлов, содержащиеся в воде, адсорбирутся на фильтровальной бумаге, погруженной в этот раствор. После высушивания бумажного носителя с адсор-

бированными ионами металлов его перемещали в раствор спиропирана в ацетонитриле. В результате возникали фотохромные комплексы со спектральными свойствами, аналогичными тем, которые образовывались при непосредственном взаимодействии спиропирана и ионов металла (рис. 6).

Анализ результатов сравнительного спектрального исследования комплексообразования фотохромных спиропиранов в водно-ацетонитрильных и ацетонитрильных растворах показывает, что в присутствии воды металлокомплексы фотоиндуцированной мероцианиновой формы не образуются вследствие протонирования этой формы. Обратимость процессов протонирования спиропиранов в водно-ацетонитрильных растворах зависит от структуры фотохромных соединений.

Структура протонных комплексов, полученных в водно-ацетонитрильных и ацетонитрильно-кислотных растворах различна, о чем свидетельствуют их различия в спектральных и фотохромных свойствах.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1',3',3'-Триметил-6-нитро-8-метоксиспиро[2*H*-1-бензопиран-2,2'-индолин] **1** и 1'-(2-гидроксиэтил)-3',3'-диметилспиро[2*H*-1-бензопиран-2,2'-индолин] **2** были получены по известным методикам [3, 4].

Сравнительные исследования проводили в ацетонитриле (99.8%, ACS №271004) и в смеси воды и ацетонитрила в объемном соотношении 4:1. Мольное соотношение концентраций спиропиранов и солей металлов Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (ACS №222283) и Tb(NO<sub>3</sub>)·6H<sub>2</sub>O (ACS №217212)) составляло от 1:10 до 1:100. Во всех измерениях концентрация фотохромных соединений в растворах ( $c 4 \times 10^{-5}$ M.) была неизменной.

Спектрально-кинетические измерения проводили с использованием спектрофотометра Cary 60 UV-Vis Agilent Technologies в кварцевой кювете с длиной оптического пути 1 см. При проведении фотохимических исследований использовали осветитель LC-4 Hamamatsu с ксеноновой лампой L8253. УФ излучение выделяли стеклянным светофильтром УФС-1 (E 53.5×10<sup>-4</sup> BT/см<sup>2</sup>), а видимый свет – светофильтром ЖС-12 (E 50.2× 10<sup>-4</sup> BT/см<sup>2</sup>).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Венидиктова Ольга Владимировна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2289-0863

Валова Татьяна Михайловна, ORCID: http// orcid.org/0000-0002-2103-8011

Горелик Александр Михайлович, ORCID: http// orcid.org/0000-0002-1809-8443

Барачевский Валерий Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6524-9646

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность А.Р. Туктарову за предоставление образца 1'-(2-гидроксиэтил)-3',3'-диметилспиро[2H-1-бензопиран-2,2'индолина].

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по государственному заданию Федеральному научно-исследовательскому центру «Кристаллография и фотоника» РАН.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Paramonov S.V., Lokshin V., Fedorova O.A. // J. Photochem. Photobiol. (C). 2011. Vol. 12. P. 209. doi 10.1016/j.jphotochemrev.2011.09.001
- Барачевский В.А. // Обзорн. ж. хим. 2013. Т. З. № 1. С. 58; Barachevsky V. A. // Rev. J. Chem. 2013. Vol. 3. P. 52. doi 10.1134/S2079978012040012
- Audic C., Gautron R. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1968. N 5. P. 2075.
- Sakata T., Yan Y., Marriott G. // J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. P. 2009. doi 10.1021/jo0482070.
- Gorelik A.M., Venidiktova O.V., Kobeleva O.I., Valova T.M., Barachevsky V.A. // Dyes and Pigments. 2021. Vol. 184. Article 108833. doi 10.1016/j. dyepig.2020.108833
- Ueno M., Ueyama S., Hashimoto S., Tsuchihashi N.J., Ibuki K. // J. Solut. Chem. 2004. Vol. 33. P. 827. doi 10.1023/B:JOSL.0000043644.72771.b3

### ВЕНИДИКТОВА и др.

- Guillaume Y.C., Guinchard C. // Analyt. Chem. 1997. Vol. 69. N 2. P. 183. doi 10.1021/ac960679i
- Jamroz D., Stangret J., Lindgren J. // J. Am. Chem. Soc. 1993. Vol. 115. N 14. P. 6165. doi 10.1021/ ja00067a036
- Bertie J.E., Lan Z. // J. Chem. Phys. (B). 1997. Vol. 101. P. 4111. doi 10.1021/JP9639511
- Барачевский В.А., Айт А.О., Горелик А.М., Кобелева О.И., Валова Т.М., Венидиктова О.В., Попова Г.В. Пат. РФ № 2510013 С1 (2012) // Б. И. 2014. № 8.

## Spectral Study of the Effect of Water on the Complex Formation of Photochromic Spiropyrans with Metal Ions in Acetonitrile

O. V. Venidiktova<sup>a</sup>, T. M. Valova<sup>a</sup>, A. M. Gorelik<sup>v</sup>, and V. A. Barachevsky<sup>a,b,\*</sup>

 <sup>a</sup> Photochemistry Center, Federal Scientific Recearch Center "Crystallography and Photonics" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119421 Russia
 <sup>b</sup> Interdepartment Center of Analytical Research in Physics, Chemistry and Biology at the Presidium of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia
 \*e-mail: barva@photonics.ru

Received June 1, 2021; revised July 7, 2021; accepted July 8, 2021

A comparative spectral study of the complexation of molecules of nitro-substituted indoline spiropyrans with metal ions in acetonitrile and water-acetonitrile solutions, as well as in acid-containing acetonitrile, was carried out. It was shown that in the presence of water, metal complexes are not formed due to protonation of photochromic spiropyran molecules. The protonated complexes obtained in the presence of water differ from the protonic complexes that arise upon interaction with an acid, by their spectral and photochromic properties. A photochromic method for detecting metal ions in aqueous solutions was proposed.

Keywords: photochromism, complex formation, spectroscopy, spiropyrans, water effect

1260

УДК 541.572.128

# РЕАКЦИЯ МЕТАЛЛООБМЕНА *о,о'-*ДИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНАТОВ Cd(II) С СОЛЯМИ *d*-МЕТАЛЛОВ В ДМФА

© 2021 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 24 мая 2021 г. После доработки 24 мая 2021 г. Принято к печати 10 июня 2021 г.

Спектрофотометрическим методом изучены реакции металлообмена 5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирината Cd(II) и 5,10,15,20-тетра-(2,6-дифторфенил)порфирината Cd(II) с хлоридами кобальта и цинка в ДМФА. Рассчитаны кинетические параметры металлообмена, предложен возможный стехиометрический механизм. Синтезированы и идентифицированы методами электронной абсорбционной, ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии и масс-спектрометрии комплексы цинка(II) и кобальта(II) с 5,10,15,20тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирином и 5,10,15,20-тетра-(2,6-дифторфенил)порфирином.

Ключевые слова: тетракис(2,6-дигалогенофенил)порфирины, комплексы Cd(II), реакции металлообмена, электронная спектроскопия поглощения

DOI: 10.31857/S0044460X2108014X

Все проявления жизни на Земле так или иначе связаны с фотосинтетической функцией растений, в основе которой лежит вещество, имеющее порфириновую структуру. Реакции металлообмена с природными порфиринами протекают в биосистемах животных и растений и играют важную роль в регулировании биологических процессов. Впервые возможные механизмы металлообмена природных и синтетических металлопорфиринов в органических растворителях обсуждались в работах [1–6].

Реакции металлообмена нашли практическое применение в синтезе труднодоступных комплексов природных и синтетических порфиринов и фталоцианинов. В качестве исходных соединений используют лабильные комплексы порфиринов с ионами Cd(II) и Mg(II) [7, 8], которые в условиях реакции металлообмена с солями металлов легко превращаются в новые металлопорфирины [9, 10]. Реакция металлообмена (1) может быть использована для получения заданных металломолекулярных структур на поверхностях, причем отмечается возможность металлообмена при взаимодействии тетрафенилпорфиринатов Fe(II) и Cu(II) с металлическим кобальтом [11].

 $MP + M'X_n(Solv)_{m-n} \to M'P + MX_n(Solv)_{m-n}.$  (1) Здесь MP и M'P – металлопорфирины,  $M'X_n(Solv)_{m-n}$  – сольваты солей металлов.

Исследование действия различных факторов на протекание металлообмена в растворах металлопорфиринов позволяет не только лучше понять механизм процесса, но и подобрать оптимальные условия синтеза металлопорофиринов, образующихся по реакции (1). Нами изучены реакции металлообмена 5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирината Cd(II) 1 и 5,10,15,20-тетра-(2,6-ди-





фторфенил)порфирината Cd(II) **2** с хлоридами кобальта и цинка в диметилформамиде (схема 1).

Изменения ЭСП в ходе реакций металлообмена соединений 1 и 2 с  $CoCl_2$  и  $ZnCl_2$  в ДМФА представлены на рис. 1, полученные экспериментальные данные приведены в табл. 1–4.

Экспериментальные данные показывают, что скорость металлообмена соединений 1 и 2 с  $CoCl_2$  и ZnCl<sub>2</sub> в ДМФА описывается уравнением первого порядка по кадмиевому комплексу. Об этом свидетельствует прямолинейная зависимость  $log(c_{MP}^0/c_{MP})$  от времени прохождения реакции т (рис. 2).



**Рис. 1.** Изменение ЭСП в ходе реакции металлообмена 5,10,15,20-тетра-(2,6-дифторфенил)порфирината Cd(II) **2** с ZnCl<sub>2</sub> в ДМФА при 343 К в начальный момент времени (*1*) и через 80 мин (*2*). *c*<sub>CdP</sub> 2.5×10<sup>-5</sup> моль/л; *c*<sub>ZnCl<sub>2</sub></sub> 2.5×10<sup>-3</sup> моль/л.

В ходе исследования металлообмена комплексов кадмия **1** и **2** с CoCl<sub>2</sub> и ZnCl<sub>2</sub> в ДМФА обнаружено, что порядок реакции по соли, определенный как тангенс угла наклона прямолинейной зависимости  $\log k_{3\phi} = f(\log c_{\text{соли}})$ , равен единице во всех случаях, и кинетическое уравнение реакции металлообмена соединений **1** и **2** с CoCl<sub>2</sub> и ZnCl<sub>2</sub> в ДМФА имеет вид (2).

$$-dc_{\rm MP}/d\tau = k_{\rm v}[{\rm MP}][{\rm MCl}_2], \qquad (2)$$
  
MP = 1 2 MCl<sub>2</sub> = CoCl<sub>2</sub> ZnCl<sub>2</sub>

Из данных табл. 1–4 следует, что реакция металлообмена соединений 1 и 2 с  $CoCl_2$  и  $ZnCl_2$  в ДМФА протекает по бимолекулярному ассоциа-



Рис. 2. Зависимость  $log(c_{CdP}^0/c_{CdP})$  от времени взаимодействия 5,10,15,20-тетра-(2,6-дифторфенил)порфирината Cd(II) 2 с ZnCl<sub>2</sub> в ДМФА при 323 (*1*), 333 (*2*), 343 К (*3*).  $c_{ZnCl_2}$  2.5×10<sup>-3</sup> моль/л.

### РЕАКЦИЯ МЕТАЛЛООБМЕНА

**Таблица 1.** Скорости обмена  $Cd^{2+}$  на  $Co^{2+}$  в комплексе 5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирината Cd(II) в ДМФА ( $c_{CdP} 2.5 \times 10^{-5}$  моль/л)

<i>с</i> <sub>CoCl2</sub> ×10 <sup>3</sup> , моль/л	Т, К	$k_{ m sq}  imes 10^4$ , c <sup>-1</sup>	<i>k</i> <sub>v</sub> ×10 <sup>2</sup> , л/(моль∙с)	<i>Е</i> <sub>а</sub> , кДж/моль	ΔS <sup>≠</sup> , Дж/(моль∙К)
2.5	298	0.38 <sup>a</sup>	1.52	37±15	$-208\pm50$
	338	$2.20{\pm}0.07$	8.80		
	343	2.88±0.10	11.52		
	348	3.22±0.14	12.88		

<sup>а</sup> Рассчитанное значение.

**Таблица 2.** Скорости обмена  $Cd^{2+}$  на  $Zn^{2+}$  в комплексе 5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирината Cd(II) в ДМФА ( $c_{CdP} 2.5 \times 10^{-5}$  моль/л)

<i>c</i> <sub>ZnCl2</sub> ×10 <sup>2</sup> , моль/л	Т, К	$k_{3\phi} \times 10^4$ , c <sup>-1</sup>	<i>k</i> <sub>v</sub> ×10 <sup>3</sup> , л/(моль∙с)	$E_{\rm a}$ , кДж/моль	∆ <i>S</i> <sup>≠</sup> , Дж/(моль∙К)
1.25	298	0.81ª	6.48	36±8	-211±26
	333	3.79±0.09	30.32		
	343	5.10±0.07	40.80		
	353	7.89±0.37	63.12		
1.0	298	0.70 <sup>a</sup>	7.00	32±1	-224±4
	333	2.78±0.0	27.80		
	343	3.96±0.06	39.60		
	353	5.41±0.23	54.10		
0.75	298	0.52 <sup>a</sup>	6.93	32±8	-228±26
	333	2.07±0.10	27.60		
	343	2.67±0.12	35.60		
	353	3.97±0.15	52.94		

<sup>а</sup> Рассчитанное значение.

**Таблица 3.** Скорости обмена  $Cd^{2+}$  на  $Co^{2+}$  в комплексе 5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирината Cd(II) в ДМФА ( $c_{CdP} 2.5 \times 10^{-5}$  моль/л)

$c_{\rm CoCl_2} \times 10^3$ , моль/л	Т, К	$k_{3\phi} \times 10^4,  \mathrm{c}^{-1}$	<i>k</i> <sub>v</sub> ×10 <sup>2</sup> , л/(моль∙с)	$E_{\mathrm{a}}$ , кДж/моль	$\Delta S≠$ , Дж/(моль·К)
2.5	298	1.35 <sup>a</sup>	5.40	71±13	-90±42
	303	$2.27 \pm 0.09$	9.08		
	313	4.76±0.11	19.04		
	323	12.86±0.32	51.44		
2.0	298	1.09 <sup>a</sup>	5.45	73±11	$-84 \pm 38$
	303	$1.86 \pm 0.06$	9.30		
	313	$4.08 \pm 0.11$	20.40		
	323	11.14±0.50	55.70		
1.5	298	0.9 <sup>a</sup>	6.07	69±17	-98±57
	303	$1.55 \pm 0.06$	10.33		
	313	$3.02 \pm 0.09$	20.13		
	323	8.46±0.29	56.40		

<sup>а</sup> Рассчитанное значение.

#### ЗВЕЗДИНА и др.

<i>с</i> <sub>ZnCl2</sub> ×10 <sup>3</sup> , моль/л	Т, К	$k_{\mathrm{s}\phi} \times 10^4$ , c <sup>-1</sup>	<i>k</i> <sub>v</sub> ×10 <sup>2</sup> , л/(моль·с)	<i>Е</i> а, кДж/моль	<i>∆S</i> <sup>≠</sup> , Дж/(моль·К)
2.5	298	0.38 <sup>a</sup>	1.52	57±22	-148±74
	323	2.35±0.07	9.40		
	333	3.46±0.09	13.84		
	343	7.93±0.20	31.72		
2.0	298	0.31 <sup>a</sup>	1.55	54±20	-159±68
	323	1.73±0.07	8.65		
	333	2.52±0.10	12.60		
	343	5.52±0.18	27.60		
1.5	298	0.24 <sup>a</sup>	1.60	53±25	-164±85
	323	1.33±0.05	8.87		
	333	1.81±0.06	12.07		
	343	4.14±0.12	27.60		

**Таблица 4.** Скорости обмена  $Cd^{2+}$  на  $Zn^{2+}$  в комплексе 5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирината Cd(II) в ДМФА ( $c_{CdP} 2.5 \times 10^{-5}$  моль/л)

<sup>а</sup> Рассчитанное значение.

тивному механизму [12]. Размер иона металла в составе исходного комплекса способствует металлообмену. Из-за большого размера ион Cd(II) выходит из плоскости порфиринового цикла и может эффективно сольватироваться растворителем. В совокупности с активацией внеплоскостных колебаний связей N–M это облегчает протекание реакции (1).

Для установления влияния природы сольвата соли на скорость металлообмена проведено сравнение истинных констант скоростей ( $k_v^{298}$ ) реакций комплексов кадмия **1** и **2** с CoCl<sub>2</sub> и ZnCl<sub>2</sub> в ДМФА. Металлообмен соединения **1** с CoCl<sub>2</sub> в ДМФА протекает в 2 раза быстрее, чем с ZnCl<sub>2</sub> (табл. 1, 2). Металлообмен комплекса **2** с CoCl<sub>2</sub> в ДМФА протекает в 3.6 раза быстрее, чем с ZnCl<sub>2</sub> (табл. 3, 4)

Из-за более выраженного –*I*-эффекта *o*-F-замещенные тетрафенилпорфиринаты Cd(II) **2** обладают в 3.6 раза большей скоростью металлообмена в ДМФА с CoCl<sub>2</sub> и в 2.3 раза – с ZnCl<sub>2</sub> по сравнению с *o*-Cl-замещенными **1**.

Методом отбора проб исследованы реакции металлообмена *орто*-замещенных порфиринатов Cd(II) **1**, **2** с хлоридами и ацетатами цинка(II) и кобальта(II) в диметилформамиде. Найдены оптимальные условия синтеза 2,6-дигалогенозамещенных порфиринатов Zn(II) и Co(II).

5,10,15,20-Тетра-(2,6-дихлорфенил)порфиринат Zn(II) 3 получен при кипячении раствора Cd(II)-порфирина 1 в диметилформамиде с ZnCl<sub>2</sub> (мольное соотношение реагентов 1:10) в течение 2 мин. Для образования 5,10,15,20-тетра-(2,6-дифторфенил)порфирината Zn(II) 5 достаточно нагревания до температуры кипения раствора комплекса кадмия 2 с хлоридом цинка в ДМФА. На реакцию металлообмена (1) существенное влияние оказывает положение заместителей в фенильных группах Cd(II)-порфирина. В отличие от о, о'-дигалогенофенилзамещенных комплексов 1, 2 при смешивании 5,10,15,20-тетра-(4-хлорфенил)порфирината Cd(II) с хлоридом цинка *n*-хлорфенилзамещенный комплекс Zn(II) образуется при комнатной температуре через 20 мин [13].

Металлообмен кадмиевых комплексов с ацетатами цинка протекает медленнее, чем с хлоридами цинка, из-за образования более прочного сольвата соли Zn [14]. 5,10,15,20-Тетра-(2,6-дихлорфенил)порфиринат Zn(II) образуется через 12 мин при кипячении раствора Cd(II)-порфирина 1 в диметилформамиде с Zn(OAc)<sub>2</sub> (мольное соотношение реагентов 1:10). В сравнимых условиях 5,10,15,20-тетра-(2,6-дифторфенил)порфиринат Zn(II) образуется через 2 мин.

При кипячении раствора комплекса кадмия 1 в диметилформамиде с CoCl<sub>2</sub> в течение 30 с об-

разуется 5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфиринат Co(II) **4**. Для образования 5,10,15,20тетра-(2,6-дифторфенил)порфирината Co(II) **6** достаточно нагревания Cd(II)-порфирина **2** с CoCl<sub>2</sub> в ДМФА до 100°С. Замена хлорида кобальта на ацетат кобальта приводит к существенному увеличению времени реакции металлообмена: o,o'-дихлорфенилзамещенный комплекс Co(II) **4** получен при взаимодействии Cd(II)-порфирина **1** с Co(OAc)<sub>2</sub> (мольное соотношение реагентов 1:10) в течение 20 мин. Реакция металлообмена Cd(II)-порфирина **2** с Co(OAc)<sub>2</sub> в кипящем ДМФА протекает в течение 2 мин с образованием 5,10,15,20-тетра-(2,6-дифторфенил)порфирината Co(II) **6**.

На рис. 3 приведены электронные спектры поглощения *о*,*о*'-дихлорфенилзамещенных порфиринатов Cd(II), Zn(II) и Co(II) в хлороформе. Характеристики электронных спектров поглощения синтезированных соединений в ДМФА представлены в табл. 5.

Строение полученных комплексов изучено методами масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н. Спектральные данные Co(II)-тетрафенилпорфиринов подобны описанным ранее в работе [15].

Таким образом, при изучении металлообмена 5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирината Cd(II) и 5,10,15,20-тетра-(2,6-дифторфенил)порфирината Cd(II) с хлоридами и ацетатами кобальта и цинка в ДМФА обнаружено сильное влияние *орто*-замещения в комплексах и природы соли на скорость реакции.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали 5,10,15,20тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирин и 5,10,15,20тетра-(2,6-дифторфенил)порфирин (Porphychem), хлориды и ацетаты цинка(II) и кобальта(II) (Across), оксид алюминия (Merck), CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (Aldrich), ДМФА (Panreac); растворители (XЧ) использовали без дополнительной обработки.

Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре Cary-100 (Varian). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц) получали на приборе Bruker AV III-500 (внутренний стандарт – TMC). Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Maldi ToF Shimadzu Biotech Axima Confidence (матрица – дигидроксибензойная кислота).



**Рис. 3**. ЭСП 2,6-дихлорзамещенных комплексов Cd(II) (1), Zn(II) (2), Co(II) (3) в хлороформе.

Методика кинетического эксперимента и обработка экспериментальных данных подробно описаны в работе [16].

Комплексы кадмия 1 и 2 получали по методу Адлера [17].

**5,10,15,20-Тетра-(2,6-дихлорфенил)порфиринат Cd(II) (1)** получали по известной методике [18] из 0.02 г (0.0225 ммоль) тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирина и 0.052 г (0.225 ммоль) Cd(OAc)<sub>2</sub>, продолжительность реакции – 3 мин. Выход 0.02 г (0.02 ммоль, 88%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>), δ, м. д.: 8.73 с (8Н, пиррол), 7.36 д (8Н, Н<sup>м</sup>, *J* 7.6 Гц), 6.97 г (4Н, Н<sup>n</sup>, *J* 7.65 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 1000.2 (82) [*M*]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>44</sub>H<sub>20</sub>CdCl<sub>8</sub>N<sub>4</sub>: 1000.7).

**5,10,15,20-Тетра-(2,6-дифторфенил)порфиринат Cd(II) (2)**. Смесь 0.02 г (0.0264 ммоль)

Таблица 5. Параметры электронных спектров поглощения галогензамещенных тетрафенилпорфиринатов Cd(II) (1, 2), Zn(II) (3, 5) и Co(II) (4, 6) в ДМФА

Комплекс	Полосы Соре, λ, нм (lgε)	Q-Полосы, λ, нм (lgε)
1	418 (4.77), 438 (5.53)	578 (4.34), 620 (3.98)
2	413 (4.88), 435 (5.63)	572 (4.41), 612 (3.89)
3	405 (4.66), 426 (5.50)	559 (4.35), 594 пл
5	399 (4.76), 419 (5.64	552 (4.44), 588 пл
4	411 (5.32)	532 (4.26)
6	407 (5.39)	532 (4.36)

тетра-(2,6-дифторфенил)порфирина и 0.061 г (0.264 ммоль) Cd(OAc)<sub>2</sub> в 5 мл ДМФА кипятили 30 с. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и переосаждали из гексана. Выход 0.021 г (0.0242 ммоль, 92%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 8.96 с (8H, пиррол), 7.09 д (8H, H<sup>M</sup>, J 7.6 Гц), 6.96 т (4H, H<sup>n</sup>, J 7.65 Гц). Массспектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 870.88 (87) [M + 2H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>44</sub>H<sub>20</sub>CdF<sub>8</sub>N<sub>4</sub>: 869.08).

Исследование реакций металлообмена 2,6-дигалогенозамещенных порфиринатов Cd(II) с солями цинка и кобальта в ДМФА проводили методом отбора проб. Через определенные промежутки времени из реакционной смеси отбирали равные по объему пробы, растворяли в равном количестве ДМФА, помещали в кювету спектрофотометра и записывали электронные спектры поглощения при комнатной температуре.

**5,10,15,20-Тетра-(2,6-дихлорфенил)порфиринат Zn(II) (3).** *а*. Смесь 0.02 г (0.02 ммоль) комплекса 1 и 0.027 г (0.2 ммоль) хлорида цинка(II) в 12 мл ДМФА кипятили 2 мин. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – дихлорметан. Выход 0.018 г (0.0190 ммоль, 94%).

б. Смесь 0.02 г (0.02 ммоль) комплекса 1 и 0.037 г (0.2 ммоль) Zn(OAc)<sub>2</sub> в 12 мл ДМФА кипятили 12 мин, затем обрабатывали, как в описано в методе *а*. Выход 0.017 г (0.0179 ммоль, 89%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 8.75 с (8H, пиррол), 7.79 д (8H, H<sup>*u*</sup>, *J* 7.6 Гц), 7.70 т (4H, H<sup>*n*</sup>, *J* 7.65 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 952.9 (98) [*M*]<sup>+</sup> (вычислено для С<sub>44</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>8</sub>N<sub>4</sub>Zn: 953.7).

**5,10,15,20-Тетра-(2,6-дихлорфенил)порфири**нат Со(II) (3). *а*. Смесь 0.02 г (0.02 ммоль) комплекса 1 и 0.026 г (0.2 ммоль) СоСl<sub>2</sub> в 15 мл ДМФА кипятили 30 с. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду, затем прибавляли твердый NaCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – хлороформ. Выход 0.018 г (0.0190 ммоль, 94%).

б. Смесь 0.02 г (0.02 ммоль) комплекса 1 и 0.035 г (0.2 ммоль) Со(ОАс)<sub>2</sub> в 15 мл ДМФА кипя-

тили 20 мин, затем обрабатывали, как описано в методе *а*. Выход 0.017 г (0.0180 ммоль, 89). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 14.65 уш. с (8H, пиррол), 9.45 уш. с (4H, H<sup>n</sup>), 8.90 уш. с (8H, H<sup>n</sup>). Массспектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 947.69 (98) [M + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>44</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>8</sub>CoN<sub>4</sub>: 947.22).

**5,10,15,20-Тетра-(2,6-дифторфенил)порфиринат Zn(II) (5).** *а*. Смесь 0.02 г (0.023 ммоль) комплекса **2** и 0.031 г (0.23 ммоль) ZnCl<sub>2</sub> в 5 мл ДМФА нагревали до температуры кипения. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду, затем прибавляли твердый NaCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – дихлорметан, затем хлороформ. Выход 0.018 г (0.0219 ммоль, 95%).

б. Смесь 0.02 г (0.023 ммоль) комплекса **2** и 0.042 г (0.23 ммоль) Zn(OAc)<sub>2</sub> в 5 мл ДМФА кипятили 2 мин, затем обрабатывали, как в описано в опыте *a*. Выход 0.017 г (0.0297 ммоль, 90%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 8.99 с (8H, пиррол), 7.82 г (4H, H<sup>*n*</sup>, *J* 7.65 Гц), 7.41 д (8H, H<sup>*м*</sup>, *J* 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 823.4 (98) [M + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>44</sub>H<sub>20</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>Zn: 822.1).

**5,10,15,20-Тетра-(2,6-дифторфенил)порфиринат Со(II) (6).** *а*. Смесь 0.02 г (0.023 ммоль) комплекса **2** и 0.03 г (0.23 ммоль) СоСl<sub>2</sub> в 5 мл ДМФА нагревали до 100°С. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду, затем прибавляли твердый NaCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушивали и хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – дихлорметан, затем хлороформ. Выход 0.018 г (0.0221 ммоль, 95%).

б. Смесь 0.02 г (0.023 ммоль) комплекса 2 и 0.041 г (0.23 ммоль) Со(ОАс)<sub>2</sub> в 5 мл ДМФА кипятили 2 мин, затем обрабатывали, как описано в методе *а*. Выход 0.017 г (0.0209 ммоль, 90%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 15.36 уш. с (8H, пиррол), 9.43 уш. с (4H, H<sup>n</sup>), 9.28 уш. с (8H, Н<sup>м</sup>). Массспектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 815.96 (97) [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для С<sub>44</sub>H<sub>20</sub>CoF<sub>8</sub>N<sub>4</sub>: 815.61).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Мамардашвили Нугзар Жораевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9778-5227

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-03-00078 А) с привлечением оборудования Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grant C., Hembright P. // J. Am. Chem. Soc. 1969. Vol. 91. N 15. P. 4195. doi 10.1021/ja01043a030
- Хембрайт П. // Усп. хим. 1977. Т. 46. № 7. С. 1207; Hambright P. // Russ. Chem. Rev. 1977. Vol. 46. N 7. P. 1207.
- Hambright P. In: Porphyrin handbook / Eds K. Smith, K. Kadish, R. Guillard. New York: Academic Press, 2000. Vol. 3. P. 129.
- Березин Б.Д., Румянцева С.В., Березин М.Б. // Коорд. хим. 2004. Т. 30. № 4. С. 312; Berezin B.D., Rumyantseva S.V., Berezin M.B. // Russ. J. Coord. Chem. 2004. Vol. 30. N 4. Р. 291. doi 10.1023/B:RU CO.0000022806.85114.93
- Березин М.Б., Звездина С.В., Березин Б.Д. // Коорд. хим. 2007. Т. 33. № 7. С. 499; Berezin M.B., Zvezdina S.V., Berezin B.D. // Russ. J. Coord. Chem. 2007. Vol. 33. N 7. P. 488. doi:10.1134/S1070328407070032
- Звездина С.В., Березин М.Б., Березин Б.Д. // Корд. химия. 2010. Т.36. № 12. С. 925; Zvezdina S.V., Berezin M.B., Berezin B.D. // Russ. J. Coord. Chem. 2010. Vol. 36. N 12. P. 913. doi 10.1134/S1070328410120080
- Linstead R.P., Weiss F.T. // J. Chem. Soc. 1950. P. 2975. doi 10.1039/JR9500002975
- Чижова Н.В., Хелевина О.Г., Березин Б.Д. // ЖОХ. 2003. Т. 73. Вып. 10. С. 1738; Chizhova N.V., Khelevina O.G., Berezin B.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2003. Vol. 73. N 10 P. 1645. doi 10.1023/B:RUGC.0000016039.52090.d2

- Stuzhin P.A., Ivanova S.S., Koifman O.I., Petrov O.A., Nazarova A. // Inorg. Chem. Commun. 2014. Vol. 49. P. 72. doi 10.1016/j.inoche.2014.09.002
- Чижова Н.В., Иванова Ю.Б., Русанов А.И., Хрушкова Ю.В., Мамардашвили Н.Ж. // ЖОрХ. 2019. Т. 55.
   Вып. 5. С. 753; Chizhova N.V., Ivanova J.B., Rusanov A.I., Khrushkova J.V., Mamardashvili N.Z. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 5. P. 655. doi 10.1134/S1070428019050129
- Hötger D., Abufager P., Morchutt C., Alexa P., Grumelli D., Dreiser J., Stepanow S., Gambardella P., Busnengo H., Etzkorn M., Gutzler R., Kerna K.// Nanoscale. 2018. Vol. 10. P. 21116. doi 10.1039/c8nr04786c
- Звездина С.В., Березин М.Б., Березин Б.Д. // ЖНХ. 2007. Т. 52. № 8. С. 1354; Zvezdina S.V., Berezin M.B., Berezin B.D. // Russ. J. Inorg. Chem. 2007. Vol. 52. N 8. P. 1269. doi 10.1134/S0036023607080177
- Звездина 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
- Березин Б.Д., Голубчиков О.А. Координационная химия сольватокомплексов солей переходных металлов. М.: Наука, 1992. 234 с.
- Чижова Н.В., Кумеев Р.С., Мамардашвили Н.Ж. // ЖНХ. 2013. Т. 58. № 6. С. 836; Chizhova N.V., Kumeev R.S., Mamardashvili N.Z. // Russ. J. Inorg. Chem. 2013. Vol. 58. N 6. Р. 740. doi 10.1134/ S0036023613060089
- Звездина С.В., Мамардашвили Н.Ж. // Коорд. хим. 2012. Т. 38. № 5. С. 333; Zvezdina S.V., Mamardashvili N.Zh. // Russ. J. Coord. Chem. 2012. Vol. 38. N 5. P. 323. doi 10.1134/ S1070328412050120
- Adler A.D., Longo F.R., Kampas F., Kim J. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1970. Vol. 32. P. 2443. doi 10.1016/0022-1902(70)80535-8
- Чижова Н.В., Мамардашвили Г.М., Дмитриева О.А., Мамардашвили Н.Ж., Койфман О.И. // Макрогетероциклы. 2019. Т. 12. № 4. С. 364; Chizhova N.V., Mamardashvili G.M., Dmitrieva O.A., Mamardashvili N.Z., Koifman O.I. // Macroheterocycles. 2019. Vol. 12. N 4. P. 364. doi 10.6060/mhc190556m

# Metal Exchange Reactions of *o*,*o*'-Dihalosubstituted Cd(II) Tetraphenylporphyrinates with *d*-Metal Salts in DMF

## 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 May 24, 2021; revised May 24, 2021; accepted June 10, 2021

The metal exchange reactions of Cd(II)-5,10,15,20-tetra-(2,6-dichlorophenyl)porphyrin and Cd(II)-5,10,15,20-tetra-(2,6-difluorophenyl)porphyrin with Zn(II) and Co(II) cations in dimethylformamide were studied by the spectrophotometric method. The kinetic parameters of the metal exchange reaction were calculated and a possible stoichiometric mechanism of the process is proposed. The metal exchange reactions of 2,6-dihalogenated cadmium porphyrins with Zn(II) and Co(II) chlorides and acetates in dimethylformamide were investigated by the sampling method. Zn(II)- and Co(II)-complexes with 5,10,15,20-tetra-(2,6-dichlorophenyl)porphyrin and 5,10,15,20-tetra-(2,6-difluorophenyl)pophirin were synthesized and identified by UV-Vis, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and mass spectrometry methods.

**Keywords:** tetra-(2,6-dihalophenyl)porphyrins, Cd(II) complexes, complexation, metal exchange reactions, electronic absorption spectroscopy

УДК 547.458.88

# КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II) С ЯБЛОЧНЫМ ПЕКТИНОМ, МОДИФИЦИРОВАННЫМ L-ГИСТИДИНОМ И L-ФЕНИЛАЛАНИНОМ

© 2021 г. Р. Х. Мударисова<sup>*a*,\*</sup>, О. С. Куковинец<sup>*b*</sup>, С. В. Колесов<sup>*a*</sup>

<sup>а</sup> Уфимский институт химии Уфимского исследовательского центра Российской академии наук, пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия <sup>b</sup> Башкирский государственный университет, Уфа, 450014 Россия \*e-mail: mudarisova@anrb.ru

> Поступило в Редакцию 26 мая 2021 г. После доработки 26 мая 2021 г. Принято к печати 10 июня 2021 г.

На основе яблочного пектина, модифицированного L-гистидином и L-фенилаланином, получены новые полимерные комплексы меди(II). Спектрофотометрическими методами определена стехиометрия образующихся комплексов, интервалы pH их существования, а также рассчитаны константы устойчивости и стандартные термодинамические характеристики ( $\Delta H^{\circ}, \Delta G^{\circ}, \Delta S^{\circ}$ ) комплексообразования. Выявлены особенности термического поведения медных комплексов на основе пектиновых лигандов.

Ключевые слова: яблочный пектин, химическая модификация, аминокислоты, комплексообразование, медь(II), константы устойчивости

DOI: 10.31857/S0044460X21080151

Комплексные соединения металлов на основе полимеров находят применение в качестве стимуляторов роста растений и животных, а также в качестве профилактических, лечебных и защитных средств [1, 2]. Среди полимерных металлокомплексов, в которых один из лигандов – аминокислота, а другой – биополимер, найдены соединения, обладающие потенциальной биологической активностью [3-9]. Изучение комплексообразования модифицированных аминокислотами полисахаридов с ионами «металлов жизни» связано с решением многих проблем биохимии и медицины [10-12]. Медь – типичный биометалл, играющий важную роль в ферментативных процессах, в кроветворении, а находясь в составе антиоксидантной ферментной защитной системы организма, участвует в детоксикации пероксидных радикалов.

Незаменимые аминокислоты фенилаланин и гистидин играют значительную роль в химических и биохимических процессах. Фенилаланин принимает участие в формировании и стабилизации пространственной трехмерной структуры белков, которая необходима для их корректной работы в организме [13, 14]. Гистидин входит в состав активных центров многих ферментов и является предшественником в биосинтезе гистамина [15, 16]. Эта одна из важнейших аминокислот, которая способствует росту и восстановлению тканей, в большом количестве находится в гемоглобине. Используемые в качестве полимерной матрицы пектиновые полисахариды обладают разнообразной биологической активностью и способностью к комплексообразованию как с органическими, так и неорганическими субстанциями [17–21].

Нами исследованы комплексные соединения меди(II) с яблочным пектином, модифицированным L-гистидином и L-фенилаланином. Синтез гомолигандных медных комплексов на основе яблочного пектина (HL<sup>1</sup>), индивидуальных фенилаланина (HL<sup>2</sup>) и гистидина (HL<sup>3</sup>) проводили в



**Рис. 1.** Электронные спектры поглощения водных растворов  $Cu^{2+}(1)$ ,  $HL^4(2)$ ,  $HL^4-Cu^{2+}(3)$ .  $c_{HL}$  10<sup>-3</sup> моль/л,  $c_{Cu^{2+}}$  10<sup>-3</sup> моль/л, 298 K, растворитель – вода.

водной среде в одну стадию при взаимодействии с сульфатом меди(II). Гетеролигандные комплексы меди с модифицированными фенилаланином (HL<sup>4</sup>) и гистидином (HL<sup>5</sup>) пектинами проводили в две стадии. На первой стадии при взаимодействии пектина с фенилаланином или с гистидином получали модифицированные пектиновые лиганды. На второй стадии из полимерных лигандов и сульфата меди(II) получали медные комплексы модифицированных пектинов.

За основу изучения образования комплексов было принято изменение формы спектров поглощения и величин оптической плотности растворов сульфата меди(II) в присутствии исследуемых лигандов (HL). Формирование комплексов HL–Cu<sup>2+</sup> сопровождается гиперхромным эффектом и гипсохромным сдвигом (рис. 1, 2) и зависит от кислотности среды. В качестве оптимальной выбрана длина волны 800 нм, при которой собственное поглощение реагентов при разных величинах pH



**Рис. 2.** Электронные спектры поглощения водных растворов Cu<sup>2+</sup> (1), HL<sup>5</sup> (2), HL<sup>5</sup>–Cu<sup>2+</sup> (3).  $c_{\rm HL}$  10<sup>-3</sup> моль/л,  $c_{\rm Cu^{2+}}$  10<sup>-3</sup> моль/л, 298 K, растворитель – вода.

незначительно, а комплексные соединения обнаруживают значительный гиперхромный эффект. Формирование максимума светопоглощения и возрастание оптической плотности происходит постепенно с понижением кислотности растворов. Комплексообразование начинается в кислой среде и продолжается в средах с pH 6–8 в зависимости от природы лигандов (рис. 3). При оптимальной величине pH 6–8 оптическая плотность комплекса как в УФ области, так и в видимой области спектра достигает наибольшего значения. Уменьшение кислотности до pH > 8 приводит к гидролизу комплекса и выпадению осадка гидроксида меди(II).

Образование комплексных соединений подтверждается данными ИК спектроскопии (табл. 1). В ИК спектрах комплексов HL–Cu<sup>2+</sup> полосы поглощения  $v_{as}(COO^{-})$ ,  $v_{s}(COO^{-})$  проявляются в области 1622–1600 и 1415–1395 см<sup>-1</sup> соответственно. При координации депротонированной карбоксильной группы с атомом металла частота асимметричного

Комплекс	УФ спектр, λ, нм	ИК спектр, v, см <sup>-1</sup>
HL <sup>1</sup> –Cu <sup>2+</sup>	805	3307 v(O–H), 1609 v <sub>as</sub> (C=O), 1411v <sub>s</sub> (C=O), 1143–1019 v(C–O, С–C)
$HL^2-Cu^{2+}$	241, 250, 260, 264,	3333 ν(N–H), 3249 ν(N–H), 1620 ν <sub>as</sub> (C=O), 1496 ν <sub>s</sub> (C=O), 1564 δ(N–H),
	787	$1574 \nu (C=C_{Ar})$
$HL^3-Cu^{2+}$	208, 687	3133 ν(N–H), 1620 ν <sub>as</sub> (C=O), 1590 δ(N–H), 1400 ν <sub>s</sub> (C=O)
$HL^4-Cu^{2+}$	240, 250, 260, 263,	3326 v(N–H), 3252 v(N–H), 3600–3100 v(O–H), 1615 v <sub>as</sub> (C=O), 1415
	780	v <sub>s</sub> (C=O), 1138, 1020 v(C–O, C–C)
$HL^5-Cu^{2+}$	206, 681	3600–3100 v(O–H), 3139 v(N–H), 1600 v <sub>as</sub> (C=O), 1409 v <sub>s</sub> (C=O), 1144, 1022
		v(C–O, C–C)

Таблица 1. Спектральные характеристики комплексов меди(II) с модифицированным яблочным пектином



 $R = H, CH_3.$ 

валентного колебания повышается, а частота симметричного валентного колебания понижается. Так как разность волновых чисел валентных асимметричных и симметричных колебаний ионизированных карбоксильных групп меньше 300 см<sup>-1</sup>, можно предполагать бидентантную координацию карбоксильных групп лиганда с катионом меди(II) [22]. В полимерных комплексах HL<sup>1</sup>–Cu<sup>2+</sup>, НL<sup>4</sup>-Си<sup>2+</sup> и HL<sup>5</sup>-Си<sup>2+</sup> наблюдается высокочастотное смещение полосы поглощения вторичных гидроксильных групп полимерного лиганда в результате ослабления водородных связей за счет координации катионов меди(II) с кислородными атомами гидроксильных групп при атомах C<sup>2</sup> углеводных остатков. Кроме того, положение полос поглощения v(C-O, C-C) пиранозного цикла полимерного лиганда смещается в длинноволновую область. Это может быть обусловлено связью ионов меди с кольцевым кислородным атомом пиранозного цикла, что характерно для мономерных уроновых кислот [23].

На основе литературных [23–25] и полученных нами спектральных данных ниже приведены пред-

полагаемые графические формулы полимерных комплексов, включающих фенилаланин (HL<sup>4</sup>–Cu) и гистидин (HL<sup>5</sup>–Cu) (схема 1).

Мольное соотношение компонентов в комплексах  $HL-Cu^{2+}$ , равное 2:1, установлено методами



Рис. 3. Изменение оптической плотности от pH водных растворов HL<sup>1</sup>–Cu<sup>2+</sup> (1), HL<sup>4</sup>–Cu<sup>2+</sup> (2), HL<sup>2</sup>–Cu<sup>2+</sup> (3), HL<sup>3</sup>–Cu<sup>2+</sup> (4), HL<sup>5</sup>– Cu<sup>2+</sup> (5).  $c_{\rm HL}$  10<sup>-3</sup> моль/л,  $c_{\rm Cu^{2+}}$  10<sup>-3</sup> моль/л, 298 К.

Соединение	Т, К	β <sub>к</sub> ×10 <sup>−3</sup> , л/моль	$\Delta H^{\circ}$ , кДж/моль	$\Delta S^{\circ}$ , Дж/(моль·К)	$\Delta G^{\circ}$ , кДж/моль
HL <sup>1</sup> –Cu <sup>2+</sup>	273	1.2±0.1	-9.1±0.1	35.6±0.2	-19.8±0.1
	298	$0.6{\pm}0.1$			
	313	$1.0{\pm}0.1$			
$HL^2-Cu^{2+}$	273	$1.3{\pm}0.1$	$-10.7{\pm}0.1$	20.8±0.1	$-16.8 \pm 0.1$
	298	$1.0{\pm}0.1$			
	313	$0.7{\pm}0.1$			
$HL^3-Cu^{2+}$	273	$1.5 \pm 0.2$	$-14.3 \pm 0.1$	10.3±0.1	$-17.3 \pm 0.1$
	298	$1.3{\pm}0.1$			
	313	$0.8{\pm}0.1$			
$HL^4-Cu^{2+}$	273	$1.8{\pm}0.1$	$-13.7{\pm}0.1$	12.4±0.1	$-17.4 \pm 0.1$
	298	$1.4{\pm}0.1$			
	313	$0.8{\pm}0.1$			
$HL^5-Cu^{2+}$	273	5.1±0.2	$-15.0\pm0.1$	16.8±0.1	$-19.9 \pm 0.1$
	298	3.1±0.2			
	313	2.0±0.1			

Таблица 2. Константы устойчивости и термодинамические характеристики комплексов Cu(II) с модифицированным яблочным пектином

изомолярных серий и мольных отношений. Из угла наклона зависимости  $[Cu^{2+}]_0/(A - A_0)$  от 1/[HL], где [Cu<sup>2+</sup>]<sub>0</sub> – начальная концентрация сульфата меди(II), [HL] – концентрация лиганда, А и А<sub>0</sub> – оптические плотности растворов в присутствии и в отсутствие HL, определены константы устойчивости комплексов (табл. 2). Устойчивость комплексов с Си<sup>2+</sup> изменяется в следующем порядке: HL<sup>1</sup> < HL<sup>2</sup> <  $HL^3 < HL^4 < HL^5$ . Таким образом, модификация пектина аминокислотами повышает устойчивость комплексов в 1.5-5 раз, что можно объяснить повышением основности модифицированного пектинового лиганда, а также его полидентантностью и способностью к кооперативным взаимодействиям. На устойчивость комплексов также влияет вид модифицирующей полисахарид аминокислоты. Устойчивость комплексов HL<sup>5</sup>-Cu<sup>2+</sup> выше, чем  $HL^4$ – $Cu^{2+}$ , что может быть обусловлено строением молекулы HL<sup>5</sup>, в состав которой входят пиррольный и пиридиновый атомы азота, оказывающие влияние на комплексообразование. Вероятнее всего, причина стабилизации комплекса – эффект так называемого *d*-*π*-взаимодействия [26] с переносом электронной плотности с *p*-орбитали атома кислорода карбонильной группы пектиновой матрицы через d-орбиталь иона металла на  $\pi$ -акцепторную систему имидазольного фрагмента гистидина.

Комплексообразование исследуемых систем характеризуются отрицательными значениями энтальпии и положительными значениями энтропии, т.е. связывание компонентов комплексов энтальпийно-энтропийно благоприятно ( $\Delta H^{\circ} < 0$ ,  $\Delta S^{\circ} > 0$ ). Увеличение экзотермичности реакций при переходе от двух- к трехкомпонентным комплексам меди(II), по-видимому, можно объяснить стабилизацией комплексов за счет кооперативного характера взаимодействия полимерного лиганда с ионом металла [25]. Положительные значения энтропии связаны с высвобождением молекул воды из координационной сферы металлокомплексов.

К одной из физико-химических характеристик комплексов меди с полимерами, определяющих их применение, относится термическая устойчивость. Термоокислительное разложение всех лигандов и комплексов металлов с полимерами протекает в две ступени. С практической точки зрения, наиболее важна первая ступень потери массы в интервале 313–626 К. Из данных по термической устойчивости комплексов (табл. 3) следует, что комплекс  $HL^1$ – $Cu^{2+}$  характеризуется более высокой устойчивостью, чем сам пектин, по всей вероятности, из-за стабилизирующего влияния ионов  $Cu^{2+}$ . Комплексы  $HL^2$ – $Cu^{2+}$  и  $HL^3$ – $Cu^{2+}$  также характеризуются повышенной термоокислительной

#### КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II)

Соединение	Температура начала ступени, К	Температура конца ступени, К	Потеря массы, %
HL <sup>1</sup>	333.5	620.7	63.5
$HL^2$	460.9	625.6	93.4
$HL^3$	284.2	634.4	38.4
$HL^4$	320.2	481.7	23.6
$HL^5$	328.9	505.9	30.3
$HL^1-Cu^{2+}$	403.0	625.9	52.0
$HL^2-Cu^{2+}$	326.8	572.8	53.9
$HL^3-Cu^{2+}$	293.9	581.2	20.9
$HL^4$ – $Cu^{2+}$	312.9	558.6	41.4
$HL^5-Cu^{2+}$	314.9	586.4	43.2

Таблица 3. Характеристики распада полученных соединений на первой ступени темоокислительного разложения

Таблица 4. Элементный состав комплексов Cu(II) с модифицированным яблочным пектином

Vorgeore	Найдено, %				Фотите	Вычислено, %			
Комплекс C H N		Cu <sup>2+</sup>	Формула	C	Н	N	Cu <sup>2+</sup>		
$HL^1-Cu^{2+}$	29.44	4.88	_	11.08	$[Cu(C_{13}H_{16}O_{12})_2]_n$	29.41	3.39	_	12.06
$HL^{2}-Cu^{2+}$	54.31	4.63	7.12	15.45	$Cu(C_9H_9NO_2)_2$	54.77	5.58	7.10	16.23
$HL^{3}-Cu^{2+}$	37.79	4.01	21.97	16.32	$Cu(C_6H_7N_3O_2)_2$	38.46	4.81	22.44	17.09
$HL^{4}-Cu^{2+}$	32.02	2.97	1.31	5.66	$[Cu(C_{13}H_{18}O_{12} \cdot 2C_9H_9NO_2)_2]_n$	31.71	3.07	1.48	6.77
HL <sup>5</sup> -Cu <sup>2+</sup>	35.31	5.68	9.17	6.49	$[Cu(C_{13}H_{18}O_{12} \cdot 2C_6H_7N_3O_2)_2]_n$	34.20	4.80	9.20	7.0

устойчивостью: для комплекса  $HL^3-Cu^{2+}$  потеря массы на первой ступени на 17.5%, а для комплекса  $HL^2-Cu^{2+}$  – на 39.5% меньше, чем потеря массы при деструкции индивидуальных лигандов. Полимерные комплексы  $HL^4-Cu^{2+}$  и  $HL^5-Cu^{2+}$  характеризуются еще большей стабильностью: потеря массы начинается при более низкой температуре, не сопровождаясь тепловыми эффектами, и составляет 41–43%. Данные элементного анализа полученных комплексов представлены в табл. 4.

Таким образом, при взаимодействии яблочного пектина, модифицированного L-гистидином и/или L-фенилаланином, с сульфатом меди(II) получены комплексы металл–лиганд, 1:2. При формировании комплексов координация с ионом меди(II) осуществляется как за счет функциональных групп модифицирующей пектин аминокислоты (карбоксильной, а в случае гистидина и азота имидазольного кольца), так и посредством водородных связей с гидроксигруппами пектина. Устойчивость комплексов с модифицированными пектинами возрастает по сравнению с комплексами на основе индивидуальных аминокислот и с комплексом медь-пектин.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментах использовали пектин марки Unipectine XPP 240 с молекулярной массой 26000 Да и степенью этерификации 66%. Phe, His (XЧ) использовали без дополнительной очистки и перед взятием навесок высушивали в вакуумном шкафу до постоянной массы при 343 К.

ИК спектры образцов записывали на спектрометре Shimadzu IR-Prestige-21 (700–3600 см<sup>-1</sup>, вазелиновое масло). Величину удельного вращения измеряли на поляриметре Perkin–Elmer (модель 141). УФ спектры водных растворов соединений снимали в кварцевых кюветах толщиной 1 см на спектрофотометре UV-VIS SPECORD М-40. Кислотность растворов контролировали на pH-метре "АНИОН 4100". Необходимую кислотность раствора создавали, добавляя растворы HCl и NaOH. Изучение термического разложения образцов проводили на приборе синхронного термического анализа ТГА–ДСК (Mettler Toledo) при нагреванияи на воздухе со скоростью 5 град/мин в интервале температур от 298 до 773 К. Образцы соединений массой 5–8 мг нагревали в тиглях из оксида алюминия объемом 70 мкл.

Состав образующихся соединений при взаимодействии пектина с катионами меди(II) определяли спектрофотометрическими методами изомолярных серий и мольных отношений [27]. Суммарная концентрация компонентов в изомолярной серии  $1.0 \cdot 10^{-4}$  моль/л. В сериях растворов с постоянной концентрацией катиона меди(II), равной  $5.0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, концентрацию полисахарида изменяли от  $2.5 \cdot 10^{-5}$  до  $5 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Постоянство ионной силы поддерживали 0.1 М. раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (XЧ).

Пектиновые лиганды (HL<sup>4</sup> и HL<sup>5</sup>). Общая методика. Полисахарид (1 г, 5.68 ммоль) растворяли в 20 мл воды (pH 7–7.1). Аминокислоту (5.68 ммоль) суспендировали в 20 мл воды и доводили pH смеси до 7–7.1. К раствору полисахарида при интенсивном перемешивании по каплям прибавляли раствор аминокислоты при 298 К. Реакцию проводили 4 ч. По окончании реакции модифицированный полисахарид осаждали этиловым спиртом, переосаждали из водного раствора в спирт, осадок отделяли и промывали трижды спиртом, затем диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

Яблочный пектин (HL<sup>1</sup>).  $\alpha_D^{20}$  228.0°. ИК спектр (вазелиновое масло), v, см<sup>-1</sup>: 3388 (O–H), 1741 (C=O), 1149, 1024 (С–O–С). УФ спектр (вода),  $\lambda_{max}$ , нм: 210. Найдено, %: С 40.25; Н 5.49. (С<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>12</sub>)<sub>*n*</sub>. Вычислено, % С 42.11; Н 4.86.

Фенилаланин (HL<sup>2</sup>).  $\alpha_D^{20}$  –57.0°. ИК спектр (вазелиновое масло), v, см<sup>-1</sup>: 3087–3031 (N–H), 2929 (С–H), 2717, 2551, 2170 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1619, 1458 (С=О в СОО<sup>-</sup>), 1587 (С=С<sub>Ar</sub>). УФ спектр (вода),  $\lambda_{max}$ , нм: 249, 255, 262, 267.

Гистидин (HL<sup>3</sup>).  $\alpha_D^{20}$  –59.8°. ИК спектр (вазелиновое масло), v, см<sup>-1</sup>: 3126–3004 (N–H), 2711, 2017 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1634, 1413 (С=О в СОО<sup>-</sup>), 1588–1570 (N=CH). УФ спектр (вода),  $\lambda_{max}$ , нм: 211.

Пектин, модифицированный фенилаланином (HL<sup>4</sup>).  $\alpha_D^{20}$  (H<sub>2</sub>O) 144°. УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм: 249, 254, 260, 266. Выход 83.4%. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3050–2400 (O–H), 3390, 3337 (N–H), 3049–3028 (C–H<sub>Ar</sub>), 1605 [δ(N–H)], 1582 (С=О в СОО<sup>-</sup>), 1144–1019 (С–О, С–С). Найдено, %: С 52.13; Н 5.81; N 5.01. (С<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>12</sub>·2 С<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>n</sub>. Вычислено, %: С 53.45; Н 5.75; N 4.02.

Пектин, модифицированный гистидином (HL<sup>5</sup>). Выход 85.6%.  $\alpha_D^{20}$  (H<sub>2</sub>O) 99°. УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм: 206. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3127–3560 v(O–H), 1634 v(C=O в COO<sup>-</sup>), 1148–1018 v(C=O, C–C), 1593–1568 v(N=CH), 1085 [ $\delta$ (N–H)]. Найдено, %: C 42.83; H 5.23; N 11.25. (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>12</sub>·2 C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>n</sub>. Вычислено, %: C 44.38; H 5.33; N 11.40.

Комплексы лигандов  $HL^{1}$ – $HL^{5}$  с медью(II) (общая методика). К 20 мл раствора лиганда прибавляли при перемешивании при 323 К в течение 1.0–1.5 ч 0.1 М. раствор NaOH в дистиллированной воде (0.1 г щелочи на 0.2 г лиганда), затем добавляли раствор сульфата меди(II), с 0.01 моль/л. Через 30 мин продукт реакции осаждали ацетоном, центрифугировали, промывали этиловым спиртом, затем диэтиловым эфиром и сушили при 313–323 К в вакууме.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мударисова Роза Ханифовна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-6597-3124

Колесов Сергей Викторович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5790-3452

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 г. г. (госзадание № АААА-А20-120012090024-5) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

 Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш. Фармакохимические основы применения пектинов и альгинатов. Пятигорск.: РИА-КМВ, 2016. 260 с.

- Kumar R.S., Arunachalam S. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 1878. doi 10.1016/j.ejmech.2008.11.001
- Николаева Л.С., Семенов А.Н., Бурова Л.И. // ЖНХ. 2011. Т. 56. № 4. С. 689; Nikolaeva L.S., Semenov A.N., Burova L.I. // Russ. J. Inorg. Chem. 2011. Vol. 56. N 4. P.689. doi 10.1134/S003602361104022X
- Aree T., Arunchai R., Koonrugsa N., Intasiri A. // Spectrochim. Acta (A). 2012. Vol. 96. P. 736. doi 10.1016/j.saa.2012.07.049
- Yoksan R., Akashi M. // Carbohydr. Polym. 2009. Vol. 75. P. 95. doi 10.1016/j.carbpol.2008.07.001
- Akita T., Matsui Y., Yamamoto T.A. // J. Mol. Struct. 2014. Vol. 1060. P. 138. doi 10.1016/j. molstruc.2013.12.020
- Park J.S., Han T.H., Lee K.Y., Han S.S., Hwang J.J., Moon D.H., Kim S.Y., Cho Y.W. // J. Controlled Release. 2006. Vol. 115. P. 37. doi 10.1016/j.jconrel.2006.07.011
- Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е., Майстренко Е.С., Калугина М.Д. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. Вып. 11–13. С. 412.
- Wang Y., Han Q., Wang Y., Qin D., Luo Q., Zhang H. // Colloids and Surfaces (A). 2020. Vol. 597. P. 124763. doi 10.1016/j.colsurfa.2020.124763
- 10. Исаева Э.Л., Асламбекова Э.Р. // Вестн. Мед. инст. 2019. Т. 15. Вып. 1. С. 18.
- Феофанова М.А., Францева Ю.В., Журавлев Е.В., Рясенский С.С., Баранова Н.В. // ЖФХ. 2013. Т. 87. № 8. С. 1432.; Feofanova М.А., Frantseva Yu.V., Zhuravlev E.V., Ryasensky S.S., Baranova N.V. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2013. Vol. 87. N. 8. P. 1417. doi 10.1134/S0036024413080116
- Мударисова Р.Х., Сагитова А.Ф., Куковинец О.С., Ахметшина Л.И. // Вестн. БашГУ. 2018. Т. 23. Вып. 2. С. 323.
- 13. Якубке Х. Д. Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки. М.: Мир, 1985. 82 с.
- 14. *Хазова О.А.* Аминокислоты. М.: Предтеча, 2010. 64 с.
- 15. Болотин С.Н., Буков Н.Н., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т. Координационная химия природных аминокислот. М.: ЛКИ, 2008. 240 с.
- 16. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984. Т. 2. 405 с.
- Марков П.А., Попов С.В., Никитина И.Р., Оводова Р.Г., Оводов Ю.С. // Хим. раст. сырья.
   2010. № 1. С. 21; Markov P.A., Popov S.V., Nikitina I.R., Ovodova R.G., Ovodov Y.S. // Russ. J.
   Bioorg. Chem. 2011. Vol. 37. P. 817. doi 10.1134/ S1068162011070132

- Куковинец О.С., Мударисова Р.Х., Володина В.П., Тарасова А.В., Мокина А.З., Абдуллин М.И. // ХПС. 2014. Вып. 1. С. 48; Kukovinets O.S., Mudarisova R.K., Volodina V.P. Tarasova A.V., Mokina A.Z., Abdullin M.I. // Chem. Natur. Compd. 2014. Vol. 50. N 1. P. 50. doi 10.1007/s10600-014-0864-5
- Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepaeva O.V., Mironova L.G., Mindubaev A.Z., Nizameev I.R., Kholin K.V., Milyukov V.A. // Carbohydr. Polym. 2015. Vol. 134. P. 524. doi 10.1016/j. carbpol.2015.07.034
- Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Миронова Л.Г., Немтарев А.В., Выштакалюк А.Б., Холин К.В., Низамеева Г.Р., Милюков В.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68. № 1. С. 48; Minzanova S.T., Mironov V.F., Mironova L.G., Nemtarev A.V., Vyshtakalyuk A.B., Kholin K.V., Nizameeva G.R., Milyukov V.A. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 1. P. 48. doi 10.1007/ s11172-019-2414-6
- Куковинец О.С., Мударисова Р.Х., Сагитова А.Ф., Абдуллин М.И. // ЖОХ. 2017. Т.87. Вып. 4. С. 645; Kukovinets O.S., Mudarisova R.Kh., Sagitova A.F, Abdullin M.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol 87. N 4. P. 645. doi 10.1134/S1070363217040181
- Chu D.Q., Xu J.Q., Duan L.M., Wang T.G., Tang A.Q., Ye L. // Eur. J. Inorg. Chem. 2001. Vol. 5. P. 1135.
- Алексеев Ю.Е., Гарновский А.Д., Жданов Ю.А. // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 8. С. 723; Alekseev Yu.E., Garnovskii A.D., Zhdanov Yu.A. // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N. 8. Р. 649. doi 10.1070/ RC1998v067n08ABEH000343
- Миронов В.Ф., Карасева А.Н., Цепаева О.В., Выштакалюк А.Б., Минзанова С.Т., Морозов В.И., Карлин В.В., Юнусов Э.Р., Миндубаев А.З. // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровск. сообщ. 2003. Вып. 3. С. 45.
- Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш // ЖФХ. 2013. Т. 87.
   № 9. С. 1527; Kaisheva N.S., Kaishev A.S // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2013. Vol. 87. N 12. P. 2044. doi 10.1134/S0036024413120108
- Sigel H. // IUPAC Coord. Chem. 20. Invit. Lect. 20th Int. Conf. Coord. Chem., Calcutta, 1979. Oxford: Pergamon Press, 1980. P. 27.
- Булатов М.И., Калинкин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Ленинград.: Химия, 1986. 432 с.
- Золотов Ю.А. Основы аналитической химии. Практическое руководство. М.: ВШ, 2001. 463 с.

МУДАРИСОВА и др.

# Copper(II) Complexes with Apple Pectin Modified with L-Histidine and L-Phenylalanine

## R. Kh. Mudarisova<sup>*a*,\*</sup>, O. S. Kukovinets<sup>*b*</sup>, and S. V. Kolesov<sup>*a*</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia <sup>b</sup> Bashkir State University, Ufa, 450078 Russia \*e-mail: mudarisova@anrb.ru

Received May 26, 2021; revised May 24, 2021; accepted June 10, 2021

New metal-polymer copper(II) complexes were obtained on the basis of apple pectin modified with L-histidine and L-phenylalanine. Spectrophotometric methods were used to determine the stoichiometry of the resulting complexes, the pH ranges of their existence, and also calculated the constans of stability and standard thermodynamic characteristics ( $\Delta H^{\circ}$ ,  $\Delta G^{\circ}$ ,  $\Delta S^{\circ}$ ) of the complexation process. The features of the thermal behavior of copper complexes based on pectin ligands have been revealed.

Keywords: apple pectin, chemical modification, histidine, phenylalanine, complexation, copper(II), stability constants

УДК 547.621

# ТЕРМООКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ГИДРОКСИПОЛИХЛОРБИФЕНИЛОВ

© 2021 г. Т. И. Горбунова<sup>*a*,\*</sup>, А. В. Майорова<sup>*b*</sup>, Т. В. Куликова<sup>*b*</sup>, М. Г. Первова<sup>*a*</sup>, А. П. Сафронов<sup>*c*,*d*</sup>

<sup>а</sup> Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, ул. С. Ковалевской 22, Екатеринбург, 620137 Россия

<sup>b</sup> Институт металлургии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, 620016 Россия

<sup>с</sup> Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина,

Екатеринбург, 620002 Россия

<sup>d</sup> Институт электрофизики Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, 620016 Россия \*e-mail: gorbunova@ios.uran.ru

> Поступило в Редакцию 13 мая 2021 г. После доработки 13 мая 2021 г. Принято к печати 28 мая 2021 г.

Методом синхронного термического анализа исследована деструкция гидроксипроизводных, синтезированных из индивидуальных ди-, три-, тетра- и пентахлорбифенилов – типичных представителей коммерческих смесей полихлорбифенилов. Установлен исчерпывающий термораспад гидроксипроизводных, который характеризуется отсутствием испарения и более низкими энергозатратами по сравнению с термолизом технических смесей полихлорбифенилов и смесей их метокси- и гидроксипроизводных.

Ключевые слова: полихлорбифенилы, гидроксипроизводные хлорбифенилов, термодеструкция

DOI: 10.31857/S0044460X21080163

Термолиз полихлорбифенилов, относящихся к стойким органическим загрязнителям, выполненный на стандартном оборудовании, отличается от термолиза химически модифицированных полихлорбифенилов - смесей их алкокси- и гидроксипроизводных [1]. По результатам синхронного термического анализа деструкции коммерческой смеси полихлорбифенилов Совол обнаружено, что нагревание сопровождается преимущественно испарением исходных конгенеров, а не их термораспадом. В аналогичных условиях функционализированная методом нуклеофильного замещения (S<sub>N</sub>) алкокси- и гидроксигруппами смесь Совол подвергается терморазложению до летучих соединений. Значительную часть выбросов при термолизе составляют углекислый газ и соединения хлора.

Количественные характеристики газообразных отходов при термолизе зависят от количества атомов хлора в производных полихлорбифенилов и от природы замещающих атомы хлора групп. Для повышения экологичности термолиза модифицированных полихлорбифенилов желательно отсутствие атомов хлора в структурах разлагаемых производных, тогда при термической деструкции будут отсутствовать вредные хлорсодержащие выбросы [2]. Однако исчерпывающая замена атомов хлора в конгенерах полихлорбифенилов с помощью реакций S<sub>N</sub> при атмосферном давлении и температуре ниже 200°С практически невозможна [3]. Самые перспективные замещающие группы – это гидроксигруппы, поскольку в условиях радикального-цепного механизма термолиза они преимущественно превращаются в воду. Введение гидроксигрупп в молекулы полихлорбифенилов по механизму S<sub>N</sub> и последующее терморазложение гидроксипроизводных приведет не только к уменьшению выбросов опасных хлорсодержащих соединений, но и к снижению уровня выделения углекислого газа по сравнению с термолизом смеси алкокси- и гидроксипроизводных [1].





*x* = 2 (ПХБ 12), 3 (ПХБ 29), 4 (ПХБ 70), 5 (ПХБ 101); *y* = 1–4; *z* = 0–2.

Исследования термолиза производных полихлорбифенилов за рубежом практически отсутствуют, поскольку там частично решена проблема утилизации полихлорбифенилов методом сжигания с использованием высокотехнологичного оборудования на базе ракетного двигателя [4]. Исследуются и развиваются альтернативные способы уничтожения полихлорбифенилов с использованием ускорителя электронного пучка [5], лазеров с высокой мощностью [6], гидротермальных технологий [7] и др. В РФ из-за отсутствия высокотехнологичного оборудования сжигания полихлорбифенилов [4] исследование первоначальной химической модификации хлораренов с последующим сжиганием полученных соединений остается актуальным.

Коммерческие смеси полихлорбифенилов состоят из нескольких десятков конгенеров [8]. Смесь Совол (ОСТ 06-01-24-85) состоит из три-, тетра-, пента-, гекса- и гептахлорбифенилов с преобладанием пентахлорбифенилов, а смесь Трихлорбифенил (ОСТ 06-01-43-79), состоит из ди-, три-, тетра- и пентахлорбифенилов с преобладанием трихлорбифенилов. Гидроксипроизводные на основе российских смесей полихлорбифенилов были получены ранее [9], но их термолиз не исследовался. Предварительное изучение термической деструкции гидроксипроизводных, полученных из индивидуальных конгенеров, позволит сформировать представления об энергетических затратах на термолиз гидроксипроизводных, синтезированных на основе конгенеров из состава коммерческих смесей полихлорбифенилов, выявить наиболее характерные особенности их термической деструкции и оценить уровни газообразных выбросов.

Нами исследовано термическое разложение гидроксипроизводных индивидуальных конгенеров, моделирующее поведение гидроксипроизводных на основе реальных смесей полихлорбифенилов. 3,4-Дихлорбифенил (ПХБ 12), 2,4,5-трихлорбифенил (ПХБ 29), 2,5,3',4'-тетрахлорбифенил (ПХБ 70) и 2,4,5,2',5'-пентахлорбифенил (ПХБ 101), синтезированные по реакции Гомберга–Бахмана–Хея из соответствующих полихлорбензолов и -анилинов [10], использованы в качестве исходных соединений для получения гидроксипроизводных.

		Полученные соед	цинения (схема 1)	II	Доля в смеси, %	
№ смеси исходный конгенер	У	Z	число изомеров			
1	ПХБ 12	1	1	2	82.3	
		1	0	2	17.7	
2	ПХБ 29	2	1	3	100	
3	ПХБ 70	2	1	1	3.1	
		3	1	3	64.4	
		2	2	3	32.5	
4	ПХБ 101	4	1	3	92.8	
		3	2	3	7.2	

Таблица 1. Продукты взаимодействия конгенеров полихлорбифенила со щелочью в среде 2-аминоэтанола<sup>а</sup>

<sup>а</sup> По данным работы [11].



**Рис. 1.** Термограммы массопотерь смесей **1–4** (*1–4*) при нагревании со скоростью 5 град/мин: (а) – интегральные кривые; (б) – дифференциальные кривые.

Взаимодействие этих соединений со щелочью в среде 2-аминоэтанола приводит к соответствующим гидроксипроизводным 1–4 в виде смесей изомеров (схема 1, табл. 1) [11], которые далее подвергались термолизу.

На рис. 1 сопоставлены кривые массопотерь для смесей 1-4. Термическое разложение смесей 1-4 характеризуется многостадийностью. Кривые термогравиметрии (ТГ кривые) смесей 3 и 4, синтезированных из конгенеров ПХБ 70 и ПХБ 101 соответственно, смещены относительно ТГ кривых смесей 1 и 2 в область более высоких температур (рис. 1). На ТГ кривых смесей 1-4 присутствуют практически одинаковые ступени, но для образцов 3 и 4 они наблюдаются при температурах на ~50°С выше в сравнении с профилями для смесей 1 и 2. Кроме того, профили кривых ДТГ смесей 1, 2 и 3, 4 сгруппированы попарно и находятся примерно в одной температурной области, что, очевидно, определяется количеством атомов хлора в молекулах. Для всех образцов четко выделяются четыре пика скорости потери массы, что соответствует деструкции изученных ранее в аналогичных условиях смесей алкокси- и гидроксипроизводных полихлорббифенилов [1]. Максимальные по высоте пики скорости потери массы образцов наблюдаются для смесей 1 и 2 при ~260°С, а для смесей 3 и 4 – при ~300°С. Минимальные по высоте пики для всех образцов 1-4 имеют вид плеча в области 330°С. Кроме того, на кривых ДТГ смесей 1 и 2 проявляются пики в области 470 и 510°С соответственно, а на кривых ДТГ образцов 3 и 4 – в области 480 и 520°С соответственно.

Отнесение ступеней на кривых массопотерь (рис. 1а) и соответствующих пиков на кривых скорости потери массы (рис. 1б) к каким-либо определенным процессам термодеструкции смесей 1–4 затруднено. Вероятно, два последних пика на ТГ-кривых образцов 1–4, имеющих различное количество атомов хлора, обусловлены выгоранием углеродного остатка после деструкции, что



Рис. 2. Термограммы ДСК термической деструкции смесей 1–4 (1–4).

характерно для этого температурного диапазона [1]. Стадии термодеструкции до выгорания углеродного остатка индивидуальны для пар смесей 1, 2 и 3, 4.

На рис. 2 сопоставлены кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термических процессов, наблюдающихся при нагревании образцов 1-4. Профили термограмм ДСК образцов 1-4 похожи между собой, но имеются особенности. На кривых ДСК образцов 1-4 в области 50°С зарегистрирован эндотермический пик, обусловленный испарением остаточного количества толуола, используемого при экстракции соединений 1-4 из реакционной массы. Второй эндоэффект при разложении образцов 1, 2 зарегистрирован при 260°С, а для смесей 3, 4 – при 300°С, что соответствует наибольшей потере массы на ТГ кривых (рис. 1). Этот эндоэффект связан с разложением до 350°C всех четырех образцов. Третий и четвертый экзотермические пики на кривых разложения смесей 1 и 2 находятся в области 400-470 и 470-560°С соответственно. Для образца 3 соответствующие эндоэффекты наблюдаются при 480 и 540°С, а для смеси 4 два последних экзотермических пика фактически сливаются в один большой эффект тепловыделения в области температур от 490 до 560°С. Все наблюдаемые экзотермические процессы связаны с горением образцов 1-4. Окисление образцов 3, 4, синтезированных из тетра- (ПХБ 70) и пентахлорбифенила (ПХБ 101) соответственно, происходит при более высоких температурах и со значительно большим тепловыделением по сравнению со смесями 1, 2, полученными из ди- (ПХБ 12) и трихлорбифенила (ПХБ 29) соответственно.

Кривые потери массы и термограммы ДСК хорошо согласуются с результатами масс-спектрометрического анализа газов, образующихся при деструкции образцов 1–4 (рис. 3).

В соединениях 1–4 присутствуют химические связи  $C_{Ar}-C_{Ar}$  (цикл),  $C_{Ar}-C_{Ar}$  (бифенил),  $C_{Ar}-H$ ,  $C_{Ar}-O$ ,  $C_{Ar}-Cl$  и O–H, энергия разрыва которых составляет 610.4, 523.4, 457.6, 352.1, 392.7 и 428.3 кДж/моль соответственно [12]. Термодеструкция смесей 1–4 начинается с разрушения самых непрочных из перечисленных связей  $C_{Ar}$ –O с отрывом частицы HO<sup>•</sup> и связей  $C_{Ar}$ –Cl с образованием радикала СІ<sup>•</sup>. Возможны варианты рекомбинации (1)–(3) этих двух частиц.

$$\mathrm{HO}^{\bullet} + \mathrm{HO}^{\bullet} \to \mathrm{HO}_{-}\mathrm{OH}, \tag{1}$$

$$Cl^{\bullet} + Cl^{\bullet} \rightarrow Cl - Cl,$$
 (2)

$$\mathrm{HO}^{\bullet} + \mathrm{Cl}^{\bullet} \to \mathrm{HO}\mathrm{-Cl}. \tag{3}$$

Нестабильные перекись водорода и хлорноватистая кислота в условиях радикально-цепного механизма термолиза разлагаются на воду, атомарный кислород и на хлороводород, атомарный кислород соответственно. Вероятно, поэтому на первых ступенях потери массы при нагревании смесей 1–4 регистрируются выбросы воды и соединений хлора (рис. 3а–в).

Последующее увеличение температуры термолиза приводит к разрушению более прочных связей  $C_{Ar}$ -H,  $C_{Ar}$ - $C_{Ar}$  (бифенил) и  $C_{Ar}$ - $C_{Ar}$  (цикл), что отражается на последних ступенях на кривых массопотерь (рис. 3г).

На основании установленных термоэффектов становятся более понятными различия в поведении исходных конгенеров смеси Совол [1] и соединений 1-4 в условиях линейного разогрева в термоанализаторе. В конгенерах смеси полихлорбифенилов Совол связи САг-О отсутствуют, и поэтому в температурном интервале, соответствующем их разрыву, доминирует испарение исходных конгенеров, а на термограммах ионного тока отсутствуют какие-либо сигналы. При нагревании соединений 1-4, напротив, на термограммах ионного тока обнаружены частицы с массовыми числами 18, 35, 36 и 44, что соответствует выделению при термолизе H<sub>2</sub>O, Cl<sup>•</sup>, HCl и CO<sub>2</sub>. На термограммах ионного тока наиболее выраженные сигналы H<sub>2</sub>O, Cl<sup>•</sup>, HCl наблюдаются для смесей 3 и 4, синтезированных из тетра- и пентахлорбифенилов соответственно. Для самого нестабильного образца 3 зарегистрированы первые пики выделения H<sub>2</sub>O, Cl', HCl при 190°С. При термолизе смеси 4 те же вещества выделяются при 300°С, а при термолизе образцов 1 и 2 – при ~290°С.

Выделение H<sub>2</sub>O из образцов **1–4** протекает в несколько ступеней до 470–480°С. Эффекты выделения Cl<sup>•</sup> и HCl сглажены и просматриваются до 500°С. На термограммах смеси **4**, синтезированной из пентахлорбифенила, наблюдаются наиболее выраженные сигналы Cl<sup>•</sup> и HCl.



**Рис. 3.** Термограммы ионного тока продуктов газовыделения при деструкции смесей **1–4**: (a) – вода, (б) – хлор, (в) –хлороводород, (г) – углекислый газ.

В диапазоне 400–560°С на термограммах образцов 1–4 выделяется CO<sub>2</sub>. Это свидетельствует об активном окислении образцов при этой температуре. Во всех случаях форма сигнала представляет собой два пика, первый из которых более интенсивен.

Проведенное исследование показывает, что гидроксипроизводные 1–4 на основе конгенеров полихлорбифенила при нагревании претерпевают термораспад в отличие от исходных конгенеров смеси Совол. Термодеструкция образцов 1–4 протекает в широком диапазоне температур и заканчивается на 50–70°С раньше, чем термодеструкция смеси метокси- и гидроксипроизводных полихлорбифенила, полученной на основе смеси

Совол [1]. Уровень выделения углекислого газа при термораспаде смесей **1–4** более низкий в сравнении с термодеструкцией смесей метокси- и гидроксипроизводных [1], поскольку в качестве атакующего нуклеофила при модификации исходных конгенеров использовали гидроксигруппу, которая в условиях термолиза превращается в воду.

Представленные данные получены для гидроксипроизводных на основе ди-, три-, тетра- и пентахлорбифенилов, входящих в смеси Совол и Трихлорбифенил. Полученные результаты позволяют оценить двухстадийный способ (химическая функционализация и термолиз) ликвидации опасных полихлорбифенилов как перспективный с экологической и экономической точек зрения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез гидроксипроизводных 1–4 на основе индивидуальных конгенеров полихлорбифенилов. Смесь 3.36 г (0.06 моль) КОН и 10 мл 2-аминоэтанола перемешивали до полного исчезновения частиц КОН при нагревании (~120°С), затем охлаждали и вносили 0.01 моль полихлорбифенила. Полученную смесь нагревали до кипения и перемешивали 17 ч при той же температуре, затем охлаждали и добавляли разб. НСl до pH  $\approx$  1–2. Продукты реакции экстрагировали толуолом (2×15 мл). Экстракты объединяли, сушили CaCl<sub>2</sub> и анализировали методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии.

Для анализа выделенных смесей продуктов взаимодействия 1–4 использовали газовый хроматограф Shimadzu GC 2010 (Япония) с пламенно-ионизационным детектором, кварцевой капиллярной колонкой GsBP-5MS (полидиметилсилоксан, 5 мас% фенильных групп) длиной 30 м, диаметром 0.25 мм с толщиной пленки 0.25 мкм. Температура колонки: начальная 40°С (изотерма 3 мин), программирование со скоростью 10 град/мин до 280°С (изотерма 30 мин), температура испарителя – 250°С, детектора – 300°С; газ-носитель – азот, деление потока 1:30, расход – 1.0 мл/мин.

Для идентификации синтезированных соединений 1-4 применяли газовый хроматограф-масс-спектрометр Agilent GC 7890A MSD 5975С inert XL EI/CI с кварцевой капиллярной колонкой HP-5MS (полидиметилсилоксан, 5 мас% фенильных групп) длиной 30 м, диаметром 0.25 мм с толщиной пленки 0.25 мкм и квадрупольным масс-спектрометрическим детектором. Масс-спектры регистрировали в условиях ионизации электронами (энергия ионизации – 70 эВ) при сканировании в диапазоне 20-1000 Да. Температура колонки: начальная 40°С (изотерма 3 мин), программирование 10 град/мин до 280°С (изотерма 40 мин), температура испарителя – 250°С, переходной камеры – 280°С, масс-спектрометрического источника – 230°С, квадруполя – 250°С; газ-носитель – гелий, деление потока 1:50, расход – 1.0 мл/мин.

Идентификацию синтезированных производных полихлорбифенила проводили с привлечением базы данных NIST2014 (National Institute of Standards and Technology, версия 2014 г.). Для термогравиметрических исследований толуольные растворы синтезированных образцов **1–4** выдерживали на воздухе в чашках Петри до постоянной массы для удаления растворителя. Термогравиметрические исследования деструкции смесей **1–4** с одновременной регистрацией масс-спектра проводили с использованием термоанализатора NETZSCH STA409 PC в комплекте с масс-спектрометром QMC 403 C (Aeolos). Образцы нагревали от комнатной температуры до 600°C со скоростью 5 град/мин при непрерывной продувке воздухом с объемной скоростью 20 мл/мин. Синхронные масс-спектры получали в режиме непрерывного сканирования массовых чисел, соответствующих H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, <sup>35</sup>Cl и H<sup>35</sup>Cl.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Майорова Анна Владимировна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-1143-9209

Сафронов Александр Петрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-0725-7015

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-24126) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Maiorova A.V., Safronov A.P., Kulikova T.V., Gorbunova T.I., Pervova M.G., Shunyaev K.Yu. // J. Mater. Cycles Waste Manage. 2020. Vol. 22. P. 1552. doi 10.1007/s10163-020-01044-z
- Занавескин Л.Н., Аверьянов В.А., Трегер Ю.А. // Усп. хим. 1996. Т. 65. № 7. С. 667; Zanaveskin L.N., Averyanov V.A., Treger Yu.A. // Russ. Chem. Rev. 1996. Vol. 65. N 7. P. 617. doi 10.1070/ RC1996v065n07ABEH000271
- Gorbunova T.I., Subbotina J.O., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // J. Hazard. Mater. 2014. Vol. 278. P. 491. doi 10.1016/j.jhazmat.2014.06.035
- 4. Пат. 2005519 (1994). РФ // Б. И. 1994. № 1. С. 36.

- Jung I.H., Lee M.J, Mah Y.J. // Radiat. Phys. Chem. 2012. Vol. 81. P. 899. doi 10.1016/j. radphyschem.2011.12.042
- Anthofer A., Kögler P., Friedrich C., Lippmann W., Hurtado A. // Opt. Laser Technol. 2017. Vol. 87. P. 31. doi 10.1016/j.optlastec.2016.07.006
- Shi D., Ma J., Wang H., Wang P., Hu C., Zhang J., Gu L. // Fuel Process. Technol. 2019. Vol. 195. 106157. doi 10.1016/j.fuproc.2019.106157
- Занавескин Л.Н., Аверьянов В.А. // Усп. хим. 1998.
   Т. 67. № 8. С. 788; Zanaveskin L.N. Averyanov V.A. // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 8. P. 713. doi 10.1070/RC1998v067n08ABEH000412
- Горбунова Т.И., Первова М.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // ЖПХ. 2019. Т. 92. Вып. 7. С. 947. doi 10.1134/S004446181907017X; Gorbunova T.I., Pervova M.G., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // Russ. J.

Appl. Chem. 2019. Vol. 92. N 7. P. 1039. doi 10.1134/ S1070427219070218

- Mullin M.D., Pochini C.M., McGrindle M.R., Romkes M., Safe S.H., Safe L.M. // Environ. Sci. Technol. 1984. Vol. 18. P. 468. doi 10.1021/es00124a014
- Горбунова Т.И., Первова М.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 12. С. 1847. doi 10.31857/S0044460X20120069; Gorbunova T.I., Pervova M.G., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 12. P. 1847. doi 10.1134/ S1070363220120063
- Гурвич Л.В., Карачевцев Г.В., Кондратьев В.Н., Лебедев Ю.А., Медведев В.А., Потапов В.К., Ходеев Ю.С. Энергии разрыва химических связей. Потенциалы ионизации и сродство к электрону. М.: Наука, 1974. 351 с.

## **Thermo-Oxidative Destruction of Hydroxypolychlorobiphenyls**

T. I. Gorbunova<sup>a,\*</sup>, A. V. Maiorova<sup>b</sup>, T. V. Kulikova<sup>b</sup>, M. G. Pervova<sup>a</sup>, and A. P. Safronov<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> I.Ya. Postovskii Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620137 Russia

<sup>b</sup> Institute of Metallurgy of the Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620016 Russia <sup>c</sup> Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

<sup>d</sup> Institute of Electrophysics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620016 Russia \*e-mail: gorbunova@ios.uran.ru

Received May 13, 2021; revised May 13, 2021; accepted May 28, 2021

The destruction of hydroxy derivatives synthesized from individual di-, tri-, tetra, and pentachlorobiphenyls as typical representatives of commercial mixtures of polychlorobiphenyls was studied by method of synchronous thermal analysis. A complete thermal decomposition of hydroxy derivatives was established, which is characterized by absence of evaporation process and lower energy consumption (by 50–70°C) compared to thermolysis of technical mixtures of polychlorobiphenyls and mixtures of their methoxy and hydroxy derivatives, respectively.

Keywords: polychlorobiphenyls, hydroxy derivatives, thermal destruction

ОБЗОР

УДК 661.183.2

# ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, ПОРИСТАЯ СТРУКТУРА И СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА АДСОРБЕНТОВ ИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ТЕХНОГЕННЫХ СУБСТРАТОВ

## © 2021 г. В. В. Самонин\*, Е. А. Спиридонова, А. С. Зотов, М. Л. Подвязников, А. В. Гарабаджиу

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия \*e-mail: samonin@lti-gti.ru

> Поступило в Редакцию 6 июня 2021 г. После доработки 2 июля 2021 г. Принято к печати 5 июля 2021 г.

В обзоре приводятся сведения о пористой структуре и сорбционных свойствах углеродных и углерод-минеральных сорбентов, полученных из органических техногенных субстратов. В качестве субстратов техногенного происхождения приводятся полимерные материалы, полупродукты нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей промышленности, сельскохозяйственные отходы, целлюлоза и ее производные, такие как хитин и хитозан. Анализируются применяемые способы получения адсорбентов из органических техногенных субстратов, приводятся параметры пористой структуры и сорбционной активности адсорбентов по органическим соединениям и катионам цветных металлов.

**Ключевые слова:** Адсорбент, микропоры, мезопоры, удельная поверхность, сорбционная активность, активация, техногенные субстраты

DOI: 10.31857/S0044460X21080175

#### 1. Введение

2. Происхождение, строение и химический состав органических отходов	1285
перспективных для получения адсорбентов	
3. Полимерные материалы – химическая база для получения углеродных адсорбентов	1285
<ol> <li>Углеродные адсорбенты из полупродуктов нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей промышленности</li> </ol>	1288
5. Целлюлоза и ее производные – основа для получения углеродных адсорбентов	1292
6. Хитин и хитозан, как ионообменные сорбенты	1299
<ol> <li>Сельскохозяйственные растительные субстраты и их использование в качестве сорбентов и основы для получения сорбирующих материалов</li> </ol>	1301
8. Заключение	1305

#### 1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время адсорбенты с развитой пористой структурой и высокими поглотительными характеристиками являются одним из наиболее эффективных материалов, используемых для достижения высокой степени очистки газовых и жидких сред, что используется как для обеспечения безопасности человека и окружающей среды, так и в различных отраслях промышленности. Эффективность углеродных сорбентов зависит от их пористой структуры, характеризующейся такими параметрами как удельная поверхность, объем микро-, мезо- и макропор, распределение пор по размеру, эффективный радиус пор, характеристическая энергия адсорбции. Для оценки сорбционной активности пористых материалов, в нашей стране и за рубежом наиболее часто определяют такие характеристики как адсорбция по метиленовому голубому, иодное число, время защитного действия по различным компонентам в газовых и жидких средах, количество кислотных и основных центров на активной поверхности адсорбентов, сорбционную способность по катионам и анионам различных веществ, сорбционную способность по органическим веществам различных классов из газовых и жидких сред и др.

Традиционные, наиболее масштабно применяемые синтетические сорбенты – активные угли, получают из широко востребованного сырья – ископаемого угля (преимущественно каменного угля, определенных марок), угля-сырца (преимущественно древесина из березы), торфа и др.

Альтернативой является получение сорбционно-активных углеродных материалов с определенной пористой структурой из различного рода углеродсодержащих техногенных отходов.

Утилизация отходов является в настоящее время одной из глобальных проблем человечества. Отходы образуются как на стадии производства продукции, так и на стадии ее потребления, и делятся на отходы производства и потребления [1]. Наиболее представительными [2] по объему и разнообразию отходами являются промышленные производственные отходы. Их структура и характеристика представлена в табл. 1 [3].

Основная масса образующихся отходов — отходы горнодобывающего и горноперерабатывающего производства (70-80%). Из всего объема добываемых природных ресурсов и минерального сырья используется в конечном итоге всего лишь 5-10%. Как видно из анализа данных табл. 1, все отходы можно подразделить на органические и минеральные (неорганические). К основным видам органических отходов относятся полимерные материалы – отходы химической и перерабатывающей промышленности (пластмасса, покрышки автотранспорта и др.), отходы механической и химической переработки древесины (щепа и опилки, лигнин, ДСП и др.), сельскохозяйственные растительные отходы (косточки плодов, жмых кукурузы, солома и др.), отходы переработки морепродуктов (хитин, хитозан), отходы и недостаточно реализуемые полупродукты нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей промышленности (нефтешламы, битумы, коксы и т. п.) и пр. По меткому выражению Д.И. Менделеева: «В химии нет отходов, есть только неиспользованное сырье». Несомненно, что данные органические углеродсодержащие материалы могут служить ценным сырьем для получения продукции высокой потребительской стоимости. К такой продукции относятся сорбирующие углеродные материалы, которые широко применяются во многих отраслях промышленности, в том числе в области экологии, для защиты человека и окружающей среды [4].

## 2. ПРОИСХОЖДЕНИЕ, СТРОЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКИХ ОТХОДОВ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АДСОРБЕНТОВ

Принципиальная схема получения углеродных адсорбентов может быть представлена следующими взаимосвязанными функциональными стадиями, определяющими прочностные и сорбционные свойства материала (рис. 1). Условия проведения каждого этапа определяют химическое строение, пористую структуру и сорбционные свойства адсорбентов.

Для производства углеродных адсорбентов возможно использование различного рода органических материалов. К ним предъявляются следующие требования:

– наличие в составе материала большого количества углерода. Как правило, чем больше со-

#### САМОНИН и др.

Наименование производства	Основные процессы – источники образования отходов	Основные виды промышленных отходов данной отрасли
Горнодобывающая промышленность	Добыча и первичная переработка полезных ископаемых	Пустые породы, шламы обогатительных фабрик
Металлургическая про- мышленность	Плавление, отливка, формование	Лом черных и цветных металлов, окалина, формовочные смеси, шлаки
Металлообрабатывающая промышленность и машиностроение	Изготовление металлических изделий для промышленности, науки и техники	Металлолом, формовочные смеси, гальваношлаки, стекло
Приборостроение	Изготовление приборов различного назначения	Отходы черных и цветных металлов, стекла, пластмассы
Электротехническая промышленность	Изготовление электротехнического оборудования	Отходы черных, цветных и редких металлов, стекла, пластмассы
Производство строительных материалов и стекла	Производство цемента, гипса, стекла, изготовление изделий из камня	Отходы стекла, цемента, глины, керамики, гипса, асбеста, камня, бумаги, абразивных изделий
Химическое и фармацевтическое производство	Изготовление химикатов, включая лаки, краски, взрывчатые вещества, лекарства	Отходы органических и неорганических химикатов, масел, лаков, растворителей, пигментов
Резинотехническая про- мышленность	Изготовление синтетических каучуков и изделий на их основе	Остатки каучука и пластмасс
Лесопильные и дерево- обрабатывающие заводы, мебельные комбинаты и фабрики	Изготовление и обработка пиломатериа- лов, деревянных конструкций	Деревянные отходы, отходы композицион- ных материалов на основе древесины
Картонно-целлюлозные комбинаты, типографское и издательское дело	Изготовление и переработка бумажных материалов, типографские работы	Отходы бумаги и картона, тканей, наполнителей бумаги, типографской кра- ски, отходы клея
Швейное производство	Раскрой тканей, пошив изделий на их основе	Отходы тканей, ниток, резины, кожи, меха
Предприятия по произ- водству продуктов пита- ния	Переработка, упаковка и перевозка	Отходы мяса, жира, костей, овощей, фруктов, злаковых, бумаги, полимеров, фольги, деревянной упаковки
Коммунальное хозяйство (водоснабжение, водоот- ведение, теплоснабжение)	Изготовление и эксплуатация систем во- доснабжения, водоотведения и теплоснаб- жения	Обрезки труб, резины, отходы изоляци- онных и конструкционных материалов, шламы

#### Таблица 1. Источники образования отходов в различных отраслях промышленности

держание элементного углерода, тем выше выход продукта;

- высокая однородность исходной структуры;

 наличие так называемых летучих (компоненты, которые в процессе пиролиза (карбонизации) удаляются из материала, но в значительной мере способствуют формированию графитоподобной турбостратной структуры карбонизата. Такие соединения, радикалы, представлены элементами H, S, O, N и др.;

 плотность и прочность структуры (является важным требованием при получении активных углей дробленого типа);  достаточное количество образуемых техногенных отходов, так как выход продукта даже в случае использования качественного исходного сырья составляет не более 30%;

– отсутствие ядовитых элементов, способных к выделению из материала или встраиванию их в структуру активного угля. Причем не всегда примеси в исходном сырье оказывают отрицательное влияние на готовый адсорбент. В ряде случаев при использовании определенных технологических приемов, приведенных ниже, наличие внешних включений способствует процессу активации (химической, каталитической) и целенаправлен-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

1286



Рис. 1. Принципиальная схема получения углеродных сорбентов.

ному развитию пористой структуры, химическому модифицированию поверхности с образованием дополнительных активных центров, приводящих к появлению у адсорбентов ярко выраженных ионо-обменных свойств.

В соответствии с этими требованиями, перспективными для получения адсорбентов являются природные или синтетические полимеры различной степени полимеризации и сшитости. К ним относятся ископаемые угли, торф, древесина, скорлупа и косточки плодов, хитин и хитозан, лигнин, пластмассы, резина и пр.

Кроме первых двух примеров, все перечисленные сырьевые материалы представляют собой отходы промышленного или сельхозпроизводства. Их элементный состав представлен в основном углеродом в совокупности с кислородом и водородом. Абсолютно сухая древесина в среднем содержит 49–50% углерода, 43–44% кислорода, 6% водорода и 0.1-0.3% азота. Близкий состав имеют косточки персика, абрикосов, слив, вишен и других растений. Однако, кроме этого, они содержат цианистоводородную кислоту и амигдалин – глюкозид, генцибиозид нитрила миндальной кислоты, химической формулы C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>11</sub>. Косточки плодов также содержат большой набор различных витаминов и такие элементы, как калий, кальций, магний, кремний. Подобные примеси и микропримеси в целлюлозных материалах способствуют получению тонкопористых углеродных сорбентов при активации, за счет реализации процесса химической активации. Некоторые материалы, такие, как хитин и продукт его переработки хитозан, содержат в своем составе различные аминогруппы. Данный полисахарид содержит 47-48% углерода, 39-40 % кислорода, 6% водорода и 7% азота. Наличие аминогруппы позволяет предполагать возможность применения его в качестве ионообмен-



Рис. 2. Блок-схема получения гранулированных активных углей методом парогазовой активации.

ного сорбента. Все эти материалы, как правило, в большей или меньшей степени, характеризуются наличием неорганической составляющей. Ее количество составляет в зависимости от вида материала от 0.5 до 10 мас%.

## 3. ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ – ХИМИЧЕСКАЯ БАЗА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ УГЛЕРОДНЫХ АДСОРБЕНТОВ

Преимуществом данных материалов перед иными видами сырья является их упорядоченная структура, что способствует получению углеродных адсорбентов с регулярной пористой структурой со значительным объемом микропор. Также в пользу применения полимерных материалов для получения углеродных адсорбентов говорит достаточно высокое содержание углерода в полимерах.

Полимерные отходы, представляющие собой обрезки материалов, образующиеся при изготовлении изделий в различных отраслях промышленности, а также изношенные вышедшие из эксплуатации полимерные изделия представляют большой интерес как сырье для получения углеродных адсорбентов. Обычно препятствием к использованию полимеров для синтеза углеродных адсорбентов выступает их значительная стоимость, в то время как отходы полимерных материалов свободны от этого недостатка. Трудности организации производств углеродных адсорбентов на основе полимерных отходов заключаются в проблеме их классификации по видам в объемах, достаточных для организации объема производства приемлемого по экономическим показателям.

Одним из наиболее масштабных видов полимерных отходов являются автомобильные шины, представляющие собой каучуки с различными наполнителями. Результаты проведенных исследований [5], направленных на использование отходов утилизации автомобильных шин в качестве сырья для получения углеродных сорбентов, показали, что переработку отходов утилизации шин целесообразно осуществлять по низкозатратной одностадийной схеме путем измельчения и фракционирования исходного сырья с последующей карбонизацией выделенной фракции. Данная схема получения является классической, характерной для ряда технологий получения гранулированных промышленных углей методом парогазовой активации, и схематично представлена на рис. 2.

При этом в качестве целевой продукции получаются дешевый углеродный сорбент для рекуперации паров летучих углеводородов и высококалорийный газ для производственных целей и бытовых нужд. Такие материалы обладают достаточно высокими значения предельного объема сорбционного пространства и относительно невысокой характеристической энергией адсорбции (до 18 кДж/моль). Так как такие материалы работают в цикловых процессах сорбции-десорбции, то для повышения прочности на истирание их получают в форме гранул с добавлением связующего.

Так, в качестве связующих веществ применяли сульфитно-спиртовую барду (класс лигносульфонатов), обладающую поверхностно-активными и связующими свойствами, выпускаемую в виде 54%-ного водного раствора, низкосернистый нефтяной пек с температурой размягчения ~140°С, получаемый как твердый остаток каталитического крекинга нефти и обладающий спекающими свойствами при термообработке. Пек измельчали до порошкообразного состояния, смешивали в определенных пропорциях с измельченным отходом утилизации шин, смачивая для лучшего гра-



Рис. 3. Блок-схема получения гранулированных активных углей методом химической активации.

нулирования (увеличение адгезии) поверхностно-активным веществом ОП-10, и перемешивали до пастообразного состояния. Полученные пасты разного состава гранулировали в экструдерном грануляторе с получением гранул цилиндрической формы, которые сушили в сушильном шкафу при 90±5°С, карбонизировали при 800°С со скоростью подъема температуры 5-7 град/мин и активировали парогазовой смесью при 800°C в течение 30 мин. Карбонизат имеет развитую структуру пор, в том числе сорбирующих ( $Ws 0.32 \text{ см}^3/\Gamma$ ), что говорит о возможности его применения в сорбционных процессах. Использование нефтяного пека в качестве связующего при получении гранулированных сорбентов из отходов утилизации шин позволяет получать карбонизат с высокими показателями прочности и насыпной плотности, активацией которого достигается развитие большого объема сорбирующих пор (*W*<sub>s</sub> 0.45) при сохранении прочности на достаточно высоком уровне. Сорбционная емкость полученного материала по метиленовому голубому достигает 70 мг/г.

Наряду с приемом парогазовой (физической) активации отработанные шины после проведения пиролиза химически активировали щелочными химическими агентами (КОН, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) для получения активных углей [6]. Такой подход также широко используется при получении активных углей и в общем виде может быть представлен схемой (рис. 3). Введение химического модификатора возможно на различных стадиях, но преимущественно обработку исходного сырья активаторами осуществляют на стадии смешения компонентов, так как введение модификатора, как правило, влияет на прочность формуемого материала.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

Кроме этого, такие материалы могут адсорбировать NO<sub>r</sub> (NO) при низкой температуре (25°C) из моделируемого дымового газа промышленного процесса, причем такие материалы по эффективности удаления NO<sub>r</sub>, могут быть сравнимы с промышленными активными углями. Самая высокая эффективность удаления NO составила 75% для активированных углей, полученных из отработанных шин с использованием КОН, что коррелирует с самой высокой площадью поверхности по методе Брунауэра-Эммета-Теллера и самым большим объемом микропор. Активные угли, полученные из отработанных шин с использованием К<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, недостаточно эффективны при удалении NO из дымовых газов. Активность адсорбции NO адсорбентами, полученными из отработанных шин, уменьшалась в ряду химических активаторов KOH >  $K_2CO_3$  > NaOH > Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Площадь поверхности активного угля повышается с 170 м<sup>2</sup>/г при температуре активации 700°С, до 243 м<sup>2</sup>/г при 800°С и до 621 м<sup>2</sup>/г при температуре активации 900°С. Наблюдается аналогичное увеличение объема микропор от 0.184 см<sup>3</sup>/г при 700°С до 0.437 см<sup>3</sup>/г при 900°С. Как увеличение площади поверхности, так и увеличение объема микропор получаемых углеродных адсорбентов напрямую коррелируют с повышением эффективности поглощения NO.

Активные угли из синтетических полимерных материалов характеризуются высокой чистотой, низкой зольностью, регулярной структурой и возможностью прямого формирования пористой структуры [7]. Такие активные угли характеризуются емкостью по иоду 400–1000 мг/г, насыпной плотностью 0.28–0.42 г/см<sup>3</sup>, активностью по мети-

#### САМОНИН и др.



Рис. 4. Схема процесса карбонизации.

леновому голубому 180–320 мг/г. Объем микропор варьировался в пределах 0.12–0.37 см<sup>3</sup>/г.

Сорбционные свойства активных углей в значительной степени зависят от физико-химических свойств полимерных отходов, но не уступают промышленным маркам активных углей.

В качестве исходного углеродсодержащего сырья использованы связанная резина на основе сополимера стирола и бутадиена, текстильный ламинат (хлопчатобумажная ткань, армированная фенольной смолой и прессованная), наполненный полимер, пропитанный и отвержденный эпоксидной смолой. Было определено влияние строения структурной единицы полимера и его физико-химических свойств на формирование пористой структуры получаемых углеродных адсорбентов, обоснованы требования к химическому составу полимерных отходов как сырья для производства активных углей. Эти требования включают в себя: наличие ароматической составляющей в структуре полимера, расположение бензольных колец в полимерной основе, наличие гетероатомов (кислород, азот), высокий индекс ароматичности и мас-



Рис. 5. Молекула политэтилентерефталата.

совое содержание кислорода в полимерной композиции.

В общем виде процесс пиролиза углеродсодержащего сырья может быть представлен схемой (рис. 4), основная задача которого состоит в повышении содержания количества углерода, характеризующегося турбостратным строением.

Для получения активного угля с развитой удельной поверхностью и высокой активностью по *n*-нитрофенолу возможно применение в качестве исходного сырья полиэтилентерефталата (рис. 5) из использованных пластиковых бутылок путем физической активации паром и химической активации гидроксидом калия в контролируемых условиях нагрева и атмосферах. При этом степень развития микро- и мезопористости заметно больше при использовании парогазовой активации. И наоборот, развитие макропористости значительно выше при использовании гидроксида калия.

Сложность получения углеродного скелета из такого типа углеродсодержащих материалов связана с необходимостью значительной перегруппировки структуры в процессе пиролиза, что обеспечивается строго определенными параметрами процесса, решающее влияние оказывает скорость подъема температуры, предельное значение температуры, состав атмосферы, продолжительность контакта промежуточных продуктов в зоне реакции. При оптимальных условиях проведения процесса карбонизации происходит совместное протекание сложных комбинированных реакций,



Рис. 6. Схема получения углеродных материалов из отходов пластиков.

включающих процессы рекомбинации и синтеза, приводящих к формированию прочного карбонизата.

В общем виде методы получения соответствуют схемам, представленным на рис. 2 и 3 [8]. Для полученных адсорбентов определен химический состав, морфология материала, а также пористая структура и химические свойства поверхности. Углеродные материалы протестированы в качестве адсорбентов для удаления *n*-нитрофенола и/или Fe(III) из водного раствора. Для сравнения также использовался промышленный активный уголь (авторы указывают Darco, 1.5 мм). Выход углерода в процессе приготовления углеродного адсорбента парогазовой активацией ниже 10%, а при активации гидроксидом калия – в диапазоне 24.62-32.07%. Полученные материалы обладают значительным содержанием углерода и очень низким содержанием золы. Площадь поверхности адсорбентов достигает 1235 м<sup>2</sup>/г при парогазовой активации и не более 1002 м<sup>2</sup>/г при активации гидроксидом калия. Углеродные адсорбенты из полиэтилентерефталата демонстрируют более высокую адсорбционную активность по отношению к *п*-нитрофенолу, чем промышленный уголь, как с точки зрения скорости адсорбции, так и адсорбционной емкости. Напротив, исследованный промышленный адсорбент действует как лучший поглотитель ионов Fe(III). По сравнению с сорбцией индивидуальных компонентов, одновременное присутствие обоих загрязняющих агентов в растворе практически не влияет на процесс адсорбции, за исключением равновесия для Fe(III).

Вопрос использования полиэтилентерефталатов для получения углеродных адсорбентов был рассмотрен в том числе с позиции практической целесообразности [9]. Наряду с полиэтилентерефталатами исследование охватывает различные термопласты. Отмечается, что низкий выход углерода может сделать производство пористых углей из пластиковых отходов непрактичным, поэтому авторы предлагают альтернативный комплексный

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

подход для будущих исследований, чтобы пористые угли могли быть получены в качестве побочного продукта при превращении пластмасс в газообразные и жидкие продукты. В работе показана возможность развития методом химической активации в получаемых из полиэтилентерефталатов адсорбентах удельной поверхности до 2240 м<sup>2</sup>/г и объема микропор 1.10 см<sup>3</sup>/г с использованием солей и оксидов Са и Zn, а методом физической активации удельной поверхности – до 1740 м<sup>2</sup>/г и объема пор 0.93 см<sup>3</sup>/г. При активации диоксидом углерода удельная поверхность материалов достигала 2468 м<sup>2</sup>/г, сорбционная емкость по фенолу 291 мг/г, по нафталину – 30 мг/г. Однако выход углерода при этом довольно низок (обычно около 10%), что делает производство углеродных адсорбентов из пластмасс недостаточно привлекательным. Но увязка производства адсорбентов из пластиковых отходов с другими процессами, такими как получение жидкого топлива и газов с высокой теплотворной способностью, может характеризоваться значительным экономическим эффектом.

На основе пластиков, таких как полистирол возможно получения трехмерной (3D) сетчатой структуры пористого углерода с помощью реакции Фриделя–Крафта с отходами полистирола, служащими источником углерода. Данный метод отличается от классических способов получения сорбентов, но в то же время стадия прокалки аналогична условиям проведения процесса карбонизации (рис. 6) [10].

Монодисперсные частицы кремнезема диаметром около 30 нм получали методом Штобера. При этом 5 г пенополистирола растворяли в 100 мл четыреххлористого углерода при рефлюксе с мягким магнитным перемешиванием при 353 К. Затем 10 г частиц кремнезема диспергировали ультразвуком, добавляли 3.34 г безводного хлорида алюминия и перемешивали смесь в течение 24 ч. Для завершения реакции в систему добавляли раствор ацетон–HCl–H<sub>2</sub>O (28:9:1). Смесь



Рис. 7. Схема получения композиционного материала состава пиролитический углерод-силикагель.

центрифугировали и несколько раз промывали ЕtOH перед сушкой в сушильном шкафу. Полученный продукт прокаливали при 600°С в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. В завершение процесса углеродный продукт обрабатывали HF (10 мас%) для удаления кремнезема. Углеродный материал обладает удельной поверхностью 620 м<sup>2</sup>/г и равномерным мезопористым распределением в объемной фазе. Вследствие высокой удельной поверхности и развитой пористой структуры 3D-сети, подготовленный пористый углерод показал отличную электрохимическую емкость около 208 Ф/г при плотности тока 1 А/г. Большая плотность энергии 22.5 Вт ч/кг получена при плотности мощности была 1024.4 Вт/кг. Также, материал продемонстрировал высокое удержание емкости на 94.3% в течение 5000 циклов при плотности тока 5 А/г в качестве электродных материалов.

Для получения углеродного адсорбента, обладающего развитой монодисперсной мезопористой структурой, характеризующейся гидрофобностью и способностью к дисперсионным взаимодействиям с адсорбируемыми молекулами используется прием осаждения формирующегося углерода на активной поверхности неорганического носителя. По такой схеме (рис. 7) получены композиционные гранулированные адсорбенты на основе силикагеля и отходов различных полимеров при их совместной термообработке при температурах 400–800°С, что ведет к осаждению пиролитического углерода на поверхности и в порах носителя [11].

Для получения таких материалов возможно использование в качестве отходов полимерных материалов: полиэтилен, полипропилен и полиуретан (и его негорючая разновидность – полиизоцианурат). Подобный прием привел к получению минерально-углеродных адсорбентов, которые можно отнести к преимущественно мезопористым. Данные адсорбенты описываются изотермами адсорбции азота IV типа в соответствии с методами Брунауэра-Эммета-Теллера и Баррета-Джойнера-Халенды. Следует отметить близость параметров их мезопор к аналогичным параметрам исходных силикагелей. При этом осаждение на активной поверхности силикагеля пироуглерода ведет к сужению пор. Объем и удельная поверхность микропор, определенные по методу Дубинина-Астахова для мелкопористого силикагеля КСМ, снижаются, а для крупнопористого КСК - сохраняются на уровне исходных носителей. Как следует из результатов исследования, совместная переработка отходов полимеров и крупнопористого силикагеля марки КСК способствует формированию однородно-пористых минерально-углеродных адсорбентов с параметрами, задаваемыми пористой структурой носителя. Пористая структура полученных адсорбентов на основе силикагеля и полиэтилена, и полипропилена представлена в основном мезопорами (96-98% от суммарного объема пор), что характерно для исходного крупнопористого силикагеля, причем значения их удельных объемов пор и поверхностей незначительно уступают аналогичным параметрам исходного силикагеля КСК. Суммарный объем пор полученных материалов составляет 0.84–0.94 см<sup>3</sup>/г, удельная поверхность 314-321 м<sup>2</sup>/г, ширина пор 11.0-11.6 нм, характеристическая энергия адсорбции 9.1-10.2 кДж/моль.

## 4. УГЛЕРОДНЫЕ АДСОРБЕНТЫ ИЗПОЛУПРОДУКТОВНЕФТЕДОБЫВАЮЩЕЙ И НЕФТЕПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Как было указано выше, для получения активных углей с развитой пористой структурой и высокой прочностью необходимо использовать исход-


Рис. 8. Фрагмент смолы (а), фрагмент асфальтена (б).

ные материалы с высокими значениями плотности и содержания углерода. К такому сырью относятся отходы и полупродукты с низкой реализацией процессов нефтедобычи и нефтепереработки. Особый интерес представляют материалы, такие, как гудроны и битумы различного состава, нефтяные шламы, пеки, коксы и пр. В их структуре уже изначально имеются полиароматические фрагменты, которые в процессе карбонизации поликонденсируются в графитоподобные сетки (рис. 8).

Для повышения степени организации углеродного сырья и повышения его термореактивности предлагается осуществлять сшивку данных материалов с использованием различных химических воздействий, т. е. преимущественно используются методики получения, включающие стадии химической активации (рис. 3). В частности, из нефтяного кокса может быть получен наноструктурированный углеродный материал путем предварительного окислительного сульфирования кокса серной кислотой в присутствии соли азотистой кислоты на холоде, разбавлении водой и нагревании с целью проведения гидролиза образовавшихся ароматических сульфокислот [12]. Обработанный указанным способом углеродистый продукт после отфильтровывания осадка подвергают плавлению в присутствии гидроксидов металлов первой (Ia) группы и последующей карбонизации полученного расплава в инертной или восстановительной среде, образованной газами карбонизации, при 600-1000°С. Для развития удельной поверхности применяют предварительную химическую модификацию структуры угля в реакциях с окислителем (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-NaNO<sub>2</sub>), что обеспечивает дополнительное образование новых структурных фрагментов

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

и О-, N-, S-содержащих функциональных групп (сшивающих мостиков). В результате достигается значительная реорганизация исходной структуры угля во всем объеме угольной матрицы. В ходе карбонизации в присутствии щелочи деструкция сопровождается формированием системы новых связей между структурными фрагментами с образованием вторичной графитоподобной структуры.

Подобный прием получения высокопористого углеродного адсорбента, характеризующегося удельной поверхностью, определенной методом Брунауэра-Эммета-Теллера по адсорбции азота, 3150 м<sup>2</sup>/г, объемом микропор – 1.10 см<sup>3</sup>/г, заключается в смешении размолотого нефтяного кокса с концентрированной серной кислотой с добавлением нитрита натрия [13]. Смесь нагревают до прекращения выделения оксидов азота, разбавляют водой и упаривают до 1/3 от первоначального объема, после чего осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтрального значения рН. Полученный материал смешивали с гидроксидом натрия, удаляли воду и далее смесь нагревали до 700°С, затем охлаждали до комнатной температуры. Карбонизат промывали до нейтральной среды и сушили при температуре 105-115°С. Выход углерода достигает 20 мас%.

Для получения радиационно-стойких катионитов со статической обменной емкостью до 5.91 мг-экв/г и механической прочностью до 95% предлагают использовать привитый сополимер асфальтита и акрилонитрила [14]. Данные адсорбенты отличаются более высокими сорбционными свойствами в сравнении с промышленным углеродным адсорбентом СКТ при сорбции серебра

Марка адсорбента	Объем пор, см <sup>3</sup> /г		Прочность по МИС-60-8 %	
	микро	мезо		
СГ-30	0.38	0.05	80	
СГ-32	0.39	0.09	78	
СГФ-25	0.29	0.12	85	
СГФА-42	0.25	0.21	80	
СГФМ-26	0.32	0.14	87	

Таблица 2. Характеристики адсорбентов

из многокомпонентных полиметаллических растворов. Коэффициент селективности по серебру достигает 3.55 по сравнению с 1.85 для угля СКТ. Прочность материалов на истирание достигает 90–95%. Получение адсорбентов, с введением в состав шихты сополимера, проводилось по традиционной промышленной схеме.

Применение в качестве исходных материалов жидких продуктов переработки сланца – сланцевой смолы и сланцевых фенолов (смесь алкилрезорцинов), и их растворов в техническом фурфуроле, используемых в качестве нового связующего, способствует получению углеродных адсорбентов с высокой механической прочностью (до 97%), микропористостью (до 0.70 см<sup>3</sup>/г) и более высокой сорбционной способностью по сравнению с промышленными адсорбентами [15]. Полученные углеродные адсорбенты характеризуются высокой прочностью (87%), превосходящей прочность промышленного угля АГ-2 (80%). При этом объемы характерных типов пор (микро-, мезо- и макро-) составляют, соответственно, 0.37, 0.21 и 0.21 см<sup>3</sup>/г. Для АГ-2 данные параметры равны 0.29, 0.05 и 0.25 см<sup>3</sup>/г соответственно. Для полученного адсорбента и АГ-2 статическая емкость по толуолу составляет 196 и 50 г/л соответственно. Емкость активного угля из сланцевой смолы по Au равняется 6.0 мг/г в то время, как для промышленных углей КАД-иодный и СКТ данная величина составляет соответственно 2.6 и 2.1 мг/г. Получение углеродных адсорбентов осуществлялось по стандартной схеме путем смешения шихты со сланцепродуктами в двухлопастном смесителе при 50-60°С с дальнейшим гранулированием полученной пасты на шнек-прессе (фильеры 2.5 мм). Далее гранулы сушили при 100-120°С и термообрабатывали в атмосфере СО<sub>2</sub> при повышении температуры от 650 до 900°С.

Использование сланцевых фенолов (смесь алкилрезорцинов) при их поликонденсации с полиэтиленполиаминами и фурфуролом дает возможность получить амфолиты, характеризующиеся статической обменной емкостью (СОЕ) 3.5–6.6 мг-экв/г по 0.1 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и 1.3–2.0 мг-экв/г по 0.1 н. NaOH [16].

Поликонденсация сланцевых фенолов с гексаметилентетрамином и акриловой кислотой с дальнейшим радиационном воздействием ведет к получению полифункциональных катионитов емкостью до 7.5 мг-экв/г. На основе поликонденсатов сланцевых фенолов (амфолитов) возможно с использованием традиционных приемов (рис. 2) получение углеродных адсорбентов характеризующихся развитой микропористостью (V<sub>ми</sub> 0.28-0.30 см<sup>3</sup>/см<sup>3</sup>). Данные адсорбенты отличаются наличием значительного количества гетероатомов (до 16%), что ведет к формированию адсорбентов, характеризующихся в 2 раза более высокой по сравнению с КАД-иодным сорбционной и селективной способностью при извлечении золота из многокомпонентных растворов.

Перспективные материалы, полученные из сланцевых смол и фенолов, также были охарактеризованы по другим компонентам [17]. Углеродные адсорбенты имеют следующие показатели: по рафинадной патоке – 95–98%, по бензолу – 311–315 мг/см<sup>3</sup>, по фенолу – 326 мг/г, по оксиду углерода – 40 см<sup>3</sup>/см<sup>3</sup>. Пористую структуру полученных материалов определяли (табл. 2) по изотерме адсорбции бензола при 20°С.

Структура микропор характеризуется размерами более 0.58 мм. Обладая развитой микропористой структурой ( $W_0$  достигает 0.42 см<sup>3</sup>/г), данные образцы (адсорбент СГ-32) превосходят по ее параметрам такие промышленные активные



Рис. 9. Фрагмент молекулы целлюлозы.

угли, как БАУ, КАД-иодный, АГ-2, АР-3. Широкое распределение микропор, характеризуемое высокими значениями константы *B* (более  $1 \times 10^{-6}$ ), и развитая мезопористая структура (V<sub>ме</sub> 0.05-0.09 см<sup>3</sup>/г) позволяют рекомендовать эти сорбенты для сорбции органических растворителей. Хорошая прочность (80%) позволяет применять их в проточном режиме. Динамическая емкость адсорбентов по бензолу составила 311 мг/см<sup>3</sup> для СГ-30 и 315 мг/см<sup>3</sup> для СГ-32. Учитывая, что динамическая емкость по бензолу для промышленного адсорбента АР-3 равна 115 мг/см<sup>3</sup>, а для адсорбента на основе сополиконденсата сланцевой смолы с фурфуролом – 130–140 мг/см<sup>3</sup>, можно считать, что углеродные адсорбенты СГ-30 и СГ-32 превосходят известные промышленно выпускаемые адсорбенты по сорбционным свойствам в 2-3 раза.

Для удешевления стоимости активированных углей возможно проведения валоризации исходных углеродсодержащих материалов путем их совместной переработки с другими отходами, например, путем термической переработки смеси нефтепродуктов и органической углеродной биомассы [18]. При таком подходе получают пористые твердые продукты с равномерным размером частиц и распределением пор по размерам. При установленных оптимальных условиях прототипы активированного угля (торговые марки ISQDON, ACW Ar и ACW Al) производятся в экспериментальных масштабах из смешанной биомассы, запасов нефтяных отходов и низкосортного угля. Площадь удельной поверхности получаемых материалов колеблется в пределах 600-1100 м<sup>2</sup>/г, суммарный объем пор достигает 0.32-0.47 м<sup>3</sup>/г, а выход углерода составляет от 21 до 27%.

Разработан коактивационный подход к переработке твердых и жидких смешанных отходов,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

направленный на получение пористых твердых ценных вторичных продуктов. Оптимизированы условия совместной активации в тройных композитных системах отработанные нефтепродукты-отходы-биомасса-D-класс и шлам переработки угля-биомасса-D-класс угля. В соответствии с лабораторным регламентом, оптимальными условиями являются следующие: прямая высокотемпературная активация паром (850°С в течение 2 ч) либо двухступенчатая активация путем низкотемпературной карбонизации (при 350°С в течение 3 ч в инертной атмосфере) с последующей высокотемпературной активацией паром (при 850°С в течение 2 ч). Оптимальный состав исходных сырьевых смесей состоит из 25% лузги подсолнечника, 25% угля марки D и 50% нефтяных отходов либо алифатической нефти, либо ароматической смолы (шлам переработки угля) и ~10 мас% бинарной эвтектики карбонатов К/Na. Карбонаты К/Na предотвращают образование кокса и развивают пористую структуру получаемых активированных углей. Свойства новых углеродных материалов сравнимы с коммерческими активированными углями. Однако процесс с использованием двухступенчатой активации, то есть высокотемпературной активации с предварительной карбонизацией, более эффективен для получения однородных углеродных структур.

## 5. ЦЕЛЛЮЛОЗА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ – ОСНОВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ УГЛЕРОДНЫХ АДСОРБЕНТОВ

Как уже отмечалось, одним из перспективных сырьевых материалов для получения углеродных адсорбентов является древесина, главным компонентом которой выступает целлюлоза – природный линейный гомополисахарид с высокой молекулярной массой (рис. 9).

Древесина является сырьем для получения древесных активных углей марок БАУ, ОУ, ДАК. Содержание целлюлозы как в хвойных, так и в лиственных породах древесины составляет 45–55%. Однако для производства промышленных углей используется древесина [как правило, береза, определенного возраста (7–10 лет)] процесс получения из которой активных углей ведут из заготовок значительного размера. Отходы древесины характеризуются, во-первых, малыми размерами (щепа, опилки), а, во-вторых, значительным количеством примесей (кора, листья), что создает дополнительные трудности для ее переработки в качественный углеродный адсорбент.

Имеется достаточно много технологических приемов получения углеродных адсорбентов из древесных отходов. Чаще всего такие активные угли обладают развитой микропористой структурой, получаются в виде порошкообразных или дробленых форм и применятся для очистки жидких сред (осветляющие угли).

Например, активные угли, полученные методом парогазовой активации в стандартных условиях [19], с выделением целевой фракции более 1 мм древесного угля из отходов лесозаготовок смешанной древесины (березовая и осиновая древесина: ветки, сучья, вершины), испытаны при адсорбции ПАВ из водных растворов: анионных (волгонат, углепен, нейтрализованный черный контакт) и катионного (катамин АБ). Исходные сточные воды имели следующие характеристики (мг/л): ПАВ 52–130, фенолы 0–5, ХПК 1020–1200 мг О/л. После фильтрации через слой активного угля содержание примесей значительно упало: для анионных ПАВ 0.5–2.0, фенолов 0–0.01, ХПК 510–560 мг О/л, что соответствует нормам сброса в горколлектор.

Углеродные сорбирующие материалы, активно поглощающие катионы цветных металлов из водных сред, получали [20]: (1) из отходов (щепа древесины, сучья, ветки, очищенные от зелени) лесозаготовок древесины березы *Betula pendula* (береза повислая); (2) из отходов (преимущественно из щепы) древесины лиственницы сибирской *Larix sibirica Ledeb*; (3) из коры березы; (4) из коры лиственницы; (5) из коры пихты сибирской *Abies sibirica Ledeb* . Древесный уголь-сырец получали пиролизом в стандартных условиях при 700°С с дальнейшей парогазовой активацией сырца в реакторе кипящего слоя при температуре 850°С, длительность активации 0.5 ч, содержание кислорода и пара в парогазовой смеси составляло 5 и 35% соответственно. Пиролиз и активация коры и щепы березы, лиственницы и коры пихты позволили получить углеродные адсорбенты, сорбционная емкость которых при извлечении хрома(VI) из водных растворов составила от 25.06 до 49.8 мг/г.

Другим примером получения качественных углей для очистки водных сред является использование в качестве сырья коры лиственницы, которая подвергалась совмещенной карбонизации-активации в реакторе псевдоожиженного слоя [21]. При этом показано, что повышение скорости нагрева коры от 5 до 800 град/мин при пиролизе уменьшает выход активных углей и снижает их удельную поверхность и объем пор. Наибольшая сорбционная активность отмечается для углеродных сорбентов, полученных низкоскоростным пиролизом коры с изотермической выдержкой в течение 60 мин при 600°С и последующей ее активацией диоксидом углерода при 850°С в течение 30 мин. Проведение процесса в оптимальных условиях низкоскоростного процесса приводит к формированию пористости углей, равной 0.29 см<sup>3</sup>/г, и удельной поверхности 254 м<sup>2</sup>/г. При этом сорбционная активность по иоду достигает 43.7 мас%, а по метиленовому голубому 281.2 мг/г, что превышает требования к аналогичным характеристикам осветляющих углей типа ОУ-А.

При изменении параметров получения, приводящих к развитию пористой мезо- и макроструктуры возможно применение таких углеродных адсорбентов для очистки водных сред от коллоидной нефти. Так, на основании двухпараметрической модели были определены [22] оптимальные условия (T<sub>опт</sub> 205°С и Р<sub>опт</sub> 3.0 МПа) получения нефтяных сорбентов из отходов окорков осины (содержание коры и осины – 1:1). Процесс получения реализовался методом взрывного автогидролиза в среде водяного пара. Сырье предварительно сушили до воздушно-сухого состояния (8-10%), после этого подвергали измельчению на дезинтеграторе марки 8255 Nossen (Германия) до фракции 0.5-1.5 мм. Нефтеемкость полученных адсорбентов определяли по сырой нефти Тюменского месторождения (р 0.85 г/см<sup>3</sup>) при 20°С. Установлено, что расчетная нефтеемкость (4.28 г/г) сопоставима

с величиной нефтеемкости (4.30 г/г) сорбента, полученного взрывным автогидролизом при данных условиях.

Для получения углеродных адсорбентов также используются материалы на основе выделенной целлюлозы. Для повышения количества активных центров на углеродной поверхности дополнительно используют прием окисления, что способствует повышению ионнобменных характеристик получаемых материалов. Активные угли и углерод-минеральные композиты синтезированы на основе порошковой целлюлозы с использованием метода жидкофазного окисления азотной кислотой и перекисью водорода [23]. Установлено, что количество функциональных кислородсодержащих поверхностных группировок зависит от состава исходного углеродного материала. Жидкофазное окисление перекисью водорода активного угля, полученного из порошковой целлюлозы, способствует росту значений СОЕ (статической обменной емкости) до величины 2.6 мг-экв/г, что в 2 раза выше данной характеристики для промышленного угля БАУ-А. Окисление полученного углеродного адсорбента азотной кислотой протекает аналогично окислению БАУ-А, при этом значение СОЕ достигает 4.5 мг-экв/г.

Также из отходов древесины получают адсорбенты для очистки воздуха от раздельного и совместного удаления  $SO_2$  и  $NO_r$ , удаления  $H_2S$  и летучих органических соединений. Для получения активного угля может быть использована лигноцеллюлозная биомасса [24]. Проведение процесса получения активного угля в стандартном режиме карбонизации и парогазовой активации позволило получить адсорбент с площадью поверхности и объемом пор до 3000 м<sup>2</sup>/г и 1.5 см<sup>3</sup>/г соответственно, который можно считать хорошим сорбентом. Преобразование лигноцеллюлозной биомассы в активированный уголь может решить разноплановые экологические проблемы, такие как утилизация сельскохозяйственных отходов и борьба с загрязнением воздуха.

Перспективным сырьем для получения углеродных адсорбентов является лигнин – продукт переработки древесины с использованием приема перколяции разбавленной серной кислоты через слой диспергированной древесины.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

Получение адсорбентов из лигнина может реализовываться с применением различных технологических приемов, представленных на рис. 2 и 3. Одним из специфических и перспективных методов получения высокоэффективных углеродных сорбентов из лигнина является проведение химической активации с применением неорганических добавок. Применение химических реагентов способствует переструктурированию, направленному на отщепление простых радикалов и функциональных групп от ароматических колец (рис. 10), с последующим получением в режиме карбонизации полиароматических структур.

Обработка лигнина избытком гидроксида натрия ведет к получению порошкообразных углеродных сорбентов, удельная поверхность которых достигает 2024 м<sup>2</sup>/г, при объеме микропор 0.77 см<sup>3</sup>/г [25].

Для получения углеродных адсорбентов из лигнина также может применяться метод парогазовой – физической активации [26]. В качестве исходного сырья для получения углеродных адсорбентов использовался гидролизный лигнин Красноярского биохимического завода со следующими характеристиками: влажность – 3.6%, зольность –1.6%, V<sup>daf</sup> - 63.4%, C<sup>daf</sup> - 72.3%, H<sup>daf</sup> - 4.1%. В процессе получения углеродного адсорбента гидролизный лигнин подвергался пиролизу в токе азота при подъеме температуры до 500, 600 и 800°С и выдержке в течение 1 ч. Выход карбонизованного продукта составил 36-38%. Далее проводилась парогазовая активация карбонизата при температуре 800°С и длительности 0.5 ч с подачей водяного пара (50 об%, остальное –азот). Определение адсорбционной емкости углеродных адсорбентов показало, что по уксусной кислоте ее значение в 1.2-1.4 раза выше по сравнению с муравьиной кислотой (0.7-0.8 и 1.0-1.1 ммоль/г по муравьиной и уксусной кислотам соответственно при равновесной концентрации алифатических кислот 4-5 ммоль/л). Адсорбция анионного ПАВ волгоната на углеродном адсорбенте из лигнина выше в 1.3-1.5 раза величины адсорбции катионного ПАВ катамина АБ (11-16 мг/г катамина АБ и 16-23 мг/г волгоната при равновесной концентрации ПАВ 25-50 мг/л).

Большой интерес представляет получение из лигнина серосодержащих сорбентов, перспектив-



Рис. 10. Фрагмент молекулы лигнина.

ных для очистки водных сред от катионов цветных металлов. В частности, показана возможность получения серосодержащих сорбентов из лигнина, хлорорганических отходов производства эпихлоргидрина и полисульфида натрия [27]. Исследование возможности применения полученных сорбентов для извлечения соединений цинка и кадмия из водных растворов и показало высокую эффективность данных процессов. Модели экстракции хорошо согласуются с регрессионными моделями, которые также могут быть использованы для математического описания изотерм адсорбции и кинетических кривых. Наиболее эффективная сорбция реализуется при 20°С в диапазоне рН 0.5-3.0 и 1-5 для ионов Zn и Cd соответственно. Сорбционная активность полученного сорбента равна 423 и 445 мг/г для цинка и кадмия соответственно. Полученные уравнения регрессии обеспечивают достаточную научную основу для проектирования очистных сооружений сточных вод, направленных на извлечение соединений цинка и кадмия.

Разработан близкий по составу серосодержащий сорбент на основе лигнина и хлорорганических отходов производства эпихлоргидрина и полисульфида натрия, эффективно извлекающий ионы тяжелых металлов (в том числе цинка и кадмия) из водных растворов [28]. Для получения сорбирующего материала лигнин повергают воздействию хлорной воды с дальнейшей обработкой полисульфидом натрия, схематично процесс представлен на рис. 11.

При этом образуются сорбенты, содержащие 2.4–12.5% серы. Их сорбционная способность по тяжелым металлам Ni, Zn, Cd, Pb, Hg, Cu, Co составляет 452, 423, 462, 417, 467, 411 и 452 мг/г соответственно, что, как отмечают авторы, выше, нежели емкость материалов, полученных без использования хлорорганических отходов.

Показана эффективность применения фуллеренов в качестве модифицирующего агента при получении активных углей из гидролизного лигнина [29]. Модифицирование фуллеренами проводили из их водного раствора, в качестве фуллеренов применяли экстракт фуллеренов С<sub>5</sub>, представляющий собой смесь фуллеренов С<sub>60</sub> (89%), С<sub>70</sub> (10%) и высших фуллеренов (1%) производства ОАО ИЛИП (Санкт-Петербург). В расчетное количество фуллерена (необходимое для получения активного угля, содержащего 0.001% фуллеренов) добавляли краун-эфир в количестве 2 г на 1 кг активного угля и необходимое количество дистиллированной воды. Полученную смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 20 мин. Введение фуллеренов в активный уголь на основе ги-



Рис. 11. Схема образования сорбента из хлорлигнина [28].

дролизного лигнина на стадии его получения приводит к развитию пористой структуры адсорбента, при этом предельный объем сорбционного пространства увеличивается на 30–40%, объем мезопор – в 1.6–1.7 раза. Модифицирование активных углей фуллеренами в процессе получения адсорбентов из лигнина повышает их гидрофобность на 25% и поглотительную емкость при адсорбции органических и неорганических соединений из воды в 1.1–2.0 раза.

## 6. ХИТИН И ХИТОЗАН, КАК ИОНООБМЕННЫЕ СОРБЕНТЫ

Для очистки жидких сред от катионов, анионов, радионуклидов широко применяются ионообмен-ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021 ные сорбенты, поглотительные свойства которых обусловлены наличием различных функциональных центров, способных к замещению или хелатированию. Так, хитин, аминопроизводное целлюлозы, находящийся в панцирях морских рачков, водорослей, грибов, представляет большой интерес как сорбент, основные поглотительные характеристики которого обусловлены наличием вторичной аминогруппы [в молекуле целлюлозы при втором атоме углерода гидроксильная группа заменена группой NHC(O)CH<sub>3</sub>]. Обработка хитина щелочами ведет к отщеплению ацетильной группы CH<sub>3</sub>CO и замещению ее атомом водорода с образованием первичной аминогруппы NH<sub>2</sub>.

Оба этих материала характеризуются высокими сорбционными характеристиками по отношению

к тяжелым металлам, радионуклидам и органическим соединениям, поглощение которых хитином и хитозаном определяется механизмом комплексообразования. В этом направлении проведено достаточное количество исследований.

Подробно изучен компонентный состав биомассы S. avermitilis, который включает авермектин, липиды, белки и полисахаридный комплекс (муреин). При этом показано, что в составе липидов S. avermitilis присутствуют преимущественно насыщенные жирные кислоты (86%). При этом отмечается одинаковое содержание мононенасышенных (пальмитиновая и вакценовая) и полиненасыщенных (линолевая и α-линоленовая) жирных кислот, которое составляет около 7% [30]. Проведенные исследования выявили значительное количество жирных кислот с разветвленной цепочкой (изоформы), которое превышает 70% от общей суммы жирных кислот. Из биомассы S. avermitilis выделен полисахаридный комплекс, проведен его анализ методом ИК-спектроскопии и установлено, что полисахаридный комплекс S. avermitilis, как и хитин-глюкановый комплекс из таллома эпигейного лишайника вида Cladonia rangiferina, построен из звеньев хитина – β-N-ацетилглюкозамина. При этом выявлены высокие сорбционные свойства по отношению к основным (метиленовый голубой) и кислотным (конго красный) красителям полисахаридного комплекса (муреин), характеризующегося полиамфолитной природой. Сравнительные исследования показали, что сорбционная емкость полисахаридного комплекса S. avermitilis по данным красителям в 2.8–7.6 раз превышает аналогичную характеристику хитин-глюканового комплекса Cladonia rangiferina. Такие показатели определяются большим содержанием в структуре муреина активных функциональных групп, которые представляют собой сорбционные центры и формируют высокую сорбционную способность данных материалов.

Из подмора медоносных пчел получены [31] образцы хитин-меланинового комплекса и определены их некоторые физико-химические характеристики. Установлена зависимость сорбционных свойств хитин-меланиновых комплексов по отношению к радионуклидам от их способа выделения и очистки. Изучено взаимодействие полученных комплексов с радионуклидами <sup>233</sup>U и <sup>90</sup>Sr в растворах. Коэффициент распределения  $K_d^{233}$ U и  $^{90}$ Sr при сорбции составляет 5100 и 640 мл/г соответственно, а степень извлечения данных радионуклидов (R, %) 98.1 и 86.5 соответственно.

Из высших базидиальных грибов (Higher Basidiomycetes) получены образцы хитин-меланин глюканового комплекса Микотон, с использованием которого исследованы закономерности сорбции U, Pu, Am и Eu [32]. Определены основные сорбционные характеристики, такие как статическая обменная емкость и константы сорбционного равновесия. Рассчитан безразмерный критерий Био Ві, на основании которого сделано заключение о том, что кинетику сорбции радионуклидов определяет в основном внешняя диффузия к активным центрам сорбента. На этом основании предположено, что поглощение на хитин-меланин-глюкановом комплексе Микотон комплексных ионов металлов U, Ри и Еи существующих в растворе, реализуется как за счет комплексообразования, так и за счет осаждения продуктов их гидролиза на поверхности сорбентов. Также предполагается, что механизм связывания U и Eu может быть обусловлен их координацией с атомами кислорода спиртовых групп. При очистке растворов с низкими концентрациями коэффициенты распределения  $K_{\rm d}$  <sup>233</sup>U, <sup>239</sup>Ри и <sup>241</sup>Ат составили 2600, 1100 и 1200 мл/г соответственно.

Также показана возможность сорбции Ри и Np хитином, хитозаном и хитинсодержащими материалами [33] из сильнощелочных (1-4 моль/л NaOH) растворов в статическом и динамическом режимах в присутствии значительных количеств NaNO<sub>2</sub>. Коэффициент распределения (1%) для Pu(IV) практически не изменяется с повышением концентрации NaOH от 1 до 4 моль/л и равен 3000-6000 см<sup>3</sup>/г для различных хитин-содержащих сорбентов. В случае Np(V) К<sub>d</sub> снижается для различных сорбентов с 2000-4000 до 600-1200 см<sup>3</sup>/г с повышением концентрации щелочи. Эксперименты с растворами, моделирующими составы реальных жидких радиоактивных отходов [моль/л: NaOH 4.0, NaNO<sub>3</sub> 10.0, A1(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 3.0 и др., 90°С], показали высокую эффективность хитинсодержащих материалов для извлечения Ри из такого типа растворов. Коэффициент распределения составил около 2850 см<sup>3</sup>/г, ресурс в динамическом режиме – 600 л раствора/кг сорбента. Хитин, использован-

ный в качестве сырья, выделен из панциря атлантического криля путем последовательной обработки 2%-ным раствором NaOH и 5%-ной HCl. Полученный хитин представлял собой белые чешуйки размером 0.8–1.0 мм. Содержание золы – не более 0.5%, протеина – не более 0.1%.

## 7. СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ СУБСТРАТЫ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ СОРБЕНТОВ И ОСНОВЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОРБИРУЮ-ЩИХ МАТЕРИАЛОВ

Активные угли получают из углеродсодержащего сырья как высокой, так и низкой плотности, при этом для получения развитой пористой структуры используют различные технологические приемы в зависимости от вида сырья. В зависимости от свойств получаемых материалов такие сорбенты используются для очистки различных сред от широкого спектра загрязняющих веществ.

В качестве сельскохозяйственных отходов высокой плотности необходимо отметить косточки плодов и скорлупу орехов. Низкой плотностью характеризуются солома, жмых и початки кукурузы, кожура плодов, корневища растений и пр. Применение сырья с высокой плотностью позволяет получать наиболее качественные углеродные адсорбенты. Плотность исходного сырья, как правило, определяет схему получения углеродных адсорбентов: в случае высокой плотности углеродсодержащих отходов применяют парогазовую активацию (рис. 2), в случае низкой – химическую, причем использование химического активатора приводит к повышению прочности получаемого материала за счет разрушения макропористой структуры у исходного сырья (рис. 3).

Сегодня самыми высококачественными активными углями в мире, производимыми по наиболее доступным технологиям, являются активные угли на основе скорлупы кокосовых орехов, которые по своей сути являются отходами [34]. В России аналогом такого высокоплотного сырья, на основе которого могут быть получены высококачественные активные угли, выступает косточка плодов абрикоса и персика (Технология MeKC). В качестве сырья может также использоваться косточка сливы, миндаля, скорлупа кедрового и грецкого ореха и пр.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

Несмотря на то, что состав таких материалов в чем-то схож по своей структуре, активные угли, получаемые на их основе, обладают разными параметрами, обусловливающими их применение и для очистки газовых сред от N-содержащих газов, от углекислого газа, и от катионов металлов из водных сред. Удельная поверхность таких адсорбентов варьируется в широком диапазоне от 70 м<sup>2</sup>/г до более чем 3000 м<sup>2</sup>/г.

Активация скорлупы грецкого ореха, предварительно пропитанной КОН, при температуре 500–800°С СО<sub>2</sub> дает возможность получить активный уголь, характеризующийся сорбционной способностью по NO<sub>2</sub>, достигающей 66.3 мг [35]. При этом наблюдается разнообразный кислотно–щелочной характер поверхности. Удельная поверхность адсорбента достигает 2305 м<sup>2</sup>/г при объеме пор 1.12 см<sup>3</sup>/г.

В аналогичной работе пропитка скорлупы сливы КОН с дальнейшей ее активацией диоксидом углерода при температуре 800°С позволяет получать углеродный адсорбент, характеризующийся удельной поверхностью по Брунауэру– Эммету–Теллеру, равной 3228 м<sup>2</sup>/г, и объемом пор 1.57 см<sup>3</sup>/г [36]. Данный активированный уголь предназначен для удаления NO<sub>2</sub> из газовой фазы и характеризуется сорбционной емкостью, достигающей 67 мг/г.

В качестве сырья для получения углеродных сорбентов – поглотителей  $CO_2$  использовалась скорлупа миндаля [37]. Изотермы адсорбции чистого  $CO_2$ , а также  $N_2$  измерялись при 0, 30, 50 и 70°С до 120 кПа. Два углеродных адсорбента были испытаны в качестве поглотителей  $CO_2$  в условиях, характерных для атмосферы, образующейся в процессе горения (10%  $CO_2$  при атмосферном давлении и 50°С). Оба поглотителя демонстрируют быструю кинетику адсорбции-десорбции и описываются псевдо-моделью первого порядка.

Для активированных углей, полученных из сельскохозяйственных отходов в виде оболочек миндальных косточек (CAS) и апельсиновых корок (COP) [38]оценена кинетика извлечения из водных растворов 2-пиколиновой кислоты. Установлено, что для ее описания хорошо подходит кинетическая модель псевдовторого порядка. Определены константы скорости адсорбции: 6.66× 10<sup>-4</sup> и 2.51×10<sup>-5</sup> мг/(г·мин) для CAS и COP соответственно. Для описания адсорбционного равновесия лучше подходит модель изотермы Ленгмюра, чем таковая Фрейндлиха. Максимальная адсорбционная способность по уравнению Ленгмюра составила 166.7 и 288.57 мг/г для CAS и COP соответственно.

Скорлупа кедрового ореха использовалась в качестве сырьевой базы для получения углеродного адсорбента [39]. Зольность полученного сорбента составила 1.7%, суммарный объем пор по воде 0.29 см<sup>3</sup>/г, удельная поверхность по методу Брунауэра-Эммета-Теллера – 70 м<sup>2</sup>/г. На поверхности исходного сорбента присутствуют кислородсодержащие функциональные группы в количестве 0.4 ммоль-экв/г, из них -СООН - 0.14 ммоль-экв/г. Далее сорбент, полученный при 250-300°С, был окислен перекисью водорода электрохимическим способом. Доочистка сточной воды от ионов меди проводилась на нем в статических условиях в течение 24 ч. После очистки от ионов меди за 1 ступень концентрация меди снизилась в 2 раза. Затем раствор с остаточной концентрацией 0.20 мг/л вновь обрабатывали окисленным сорбентом. Остаточная концентрация меди составила 0.002 мг/л.

При исследовании процесса получения активного угля из скорлупы кедровых орехов (орехов сосны сибирской) был подчеркнут экономический интерес, представляемый возможностью совмещения стадий пиролиза и активации по продолжительности процессов в одном аппарате с использованием в качестве активирующего агента водяного пара [40]. Активацию проводили в течение 1–3 ч при температурах 600, 650 и 700°С.

Наряду с сельскохозяйственными отходами высокой плотности, для получения углеродных сорбентов изучены возможности применения отходов низкой плотности. Для получения адсорбентов в этом случае применяют как более затратный метод химической активации, позволяющий получать наиболее эффективные углеродные адсорбенты, так и более дешевый метод парогазовой активации, не позволяющий сформировать развитую пористую структуру материалов при их высокой прочности.

С использованием фосфорной кислоты как химического активатора получены углеродные

сорбенты из кукурузной кисточки [41]. Изучено влияние соотношения пропитки фосфорной кислотой при постоянной температуре активации на характеристики получаемого активного угля. Изменение коэффициента пропитки от 1:1 до 1:5 позволило получить высокую площадь поверхности (1263 м<sup>2</sup>/г) и большой объем пор (1.592 см<sup>3</sup>/г) активного угля, полученного из кукурузной кисточки с использованием химического активатора (фосфорной кислоты). Установлено, что соотношение 1:4 является оптимальным исходя из высокой площади поверхности, в то время как 1:5 оптимально с точки зрения объема пор полученного активного угля.

Представляет интерес опыт получения активных углей из жома сахарного тростника с использованием приема термохимической активации [42]. Растительное сырье обрабатывали раствором гидроксида калия концентрацией 1.0-4.0 моль/л и карбонизовали при температуре 600-750°С. Полученный активированный уголь промывали водой для полного удаления остаточных посторонних веществ. Площадь удельной поверхности полученных материалов по методу Брунауэра-Эммета-Теллера составляет 490–510 м<sup>2</sup>/г. Средний радиус микропор, определенный по методу функционала плотности (DFT), равен 0.684 нм, общий объем микропор – 0.317 см<sup>3</sup>/г (по модели Дубинина-Астахова 0.680 нм и 0.303 см<sup>3</sup>/г соответственно). Показано, что адсорбционная емкость химически активированного угля по фенолу увеличена в 3.67 раза, по 2,4-дихлорфенолу в 2.95 раза по сравнению с физической активацией. При этом установлена высокая эффективность разработанных адсорбентов на основе продуктов пиролиза жома сахарного тростника для очистки минерализованной воды от фенола. Выявлено, что с увеличением концентрации хлорида натрия (в диапазоне 0-30‰) растет эффективность очистки воды от фенола. Минеральные соли влияют на эффективность очистки воды от фенола в ряду NaCl > KCl > NaBr.

Активный уголь может быть получен с использованием одностадийного процесса химической активации с хлоридом цинка из растительных отходов, таких как древесные опилки, ростовое семя и семена кизила [43]. Изучено влияние параметров активации, таких как температура карбонизации,

коэффициент и длительность пропитки ZnCl<sub>2</sub> на свойства конечных продуктов. Полученные активные угли характеризовали изотермами адсорбции азота при 77 К. Показана возможность получения активных углей с удельной поверхностью и поглотительной способностью по метиленовому голубому, достигающими 1825 м<sup>2</sup>/г и 300 мг/г соответственно.

Метод химической активации хлоридом цинка был также использован для получения углеродного адсорбента из отходов переработки томатов [44]. Оценено влияние соотношения пропитки, температуры и времени пиролиза на некоторые характеристики полученных углей и определены лучшие условия производства. Оптимальный активированный уголь получен при соотношении пропитки 6:1, температуре пиролиза 600°С и длительности изотермической выдержки при этой температуре в течение 1 ч. Его характеризует содержание углерода 53.92%, выход 38.20%, площадь удельной поверхности 1093 м<sup>2</sup>/г, суммарный объем пор 1.569 см<sup>3</sup>/г, мезопористость 91.78% и средний размер пор 5.92 нм. Адсорбционные характеристики тестировали с использованием красителей метиленовый голубой и метаниловый желтый. Адсорбционное поведение хорошо описывается моделью изотермы Ленгмюра, демонстрируя максимальную адсорбционную способность для метиленового голубого и метанилового желтого 400 и 385 мг/г соответственно. Результаты работы указывают на потенциальное использование полученного активного угля для удаления катионных и анионных красителей.

Предварительная пропитка магнетитом позволила получить намагниченный активный уголь из сельскохозяйственных отходов на основе оболочек семян *Palm Fruit* (русское название плодов гравиола) [45]. По данным изученного равновесия, намагниченный активный уголь с малым размером частиц имеет максимальную адсорбционную способность по метиленовому голубому из водного раствора равную 163.3 мг/г. Кинетика поглощения метиленового голубого намагниченным активным углем существенно хуже таковой для активных углей, полученных без пропитки из-за осаждения магнетита в основном на наружной их поверхности. Однако метиленовый голубой электростатически притягивался к магнетиту, находящемуся

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

во внутренних порах, и в конечном итоге адсорбировался на границе раздела между магнетитом и гидрофобной поверхностью пор, что приводило к высокой плотности сорбции. Термическая регенерация показала, что равновесная способность удалять метиленовый голубой с помощью намагниченного активного угля была выше, чем для непропитанного адсорбента. Благодаря интерпретации данных термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии показано, что энергия десорбции метиленового голубого уменьшена магнетитом, что обусловливает лучшую способность к регенерации для активных углей без пропитки магнетитом.

Развитие данного положения в работе [46] иллюстрируется возможностью использования метода термохимической активации, путем пропитки угля сырца насыщенным раствором КОН с дальнейшей термообработкой. В качестве сырья для получения углеродных адсорбентов использовалась рапсовая солома в качестве одной из возможных альтернатив утилизации сельскохозяйственной продукции, не используемой для других целей. Установлено, что адсорбционные свойства полученного активного угля по иоду и метиленовому голубому в 3 раза и более превышают требования к промышленно выпускаемому активному углю этого класса, полученному методом парогазовой активации. Выявлена неоднозначная зависимость между концентрацией активирующего агента и длительностью процесса на формирование поверхности мезопор адсорбента. При низкой концентрации с увеличением продолжительности процесса удельная площадь поверхности резко возрастает до 2500 м<sup>2</sup>/г и, наоборот, при высокой концентрации с увеличением продолжительности активации величина площади образующейся удельной поверхности резко уменьшается. Установлено, что адсорбционные свойства как по метиленовому голубому, так и иоду зависят от удельной поверхности, а также от суммарного объема пор и объема микропор адсорбента. Оценена эффективность полученного угля в технологиях детоксикации агропромышленного комплекса. В лабораторных, вегетационных и полевых опытах было показано, что применение данного углеродного адсорбента ведет к активизации ростовых процессов и способствует увеличению урожайности рапса на 25%.

Кремний-кислородные материалы аморфного строения, такие, как диоксид кремния и алюмосиликаты, характеризуются широким спектром применения вследствие развитой пористости, химической инертности и термической стабильности. Они в основном получаются из кварца, диатомита, различных по составу силикатов. Но способы получения таких материалов очень дороги и энергоемки. В качестве сырья-альтернативы рекомендуется брать возобновляемые многотоннажные отходы растительного происхождения, которые содержат достаточно много кремния [47]. К ним относятся рисовая шелуха и солома (Oryza sativa). Так как в шелухе и соломе риса содержится значительное количество диоксида кремния, в процессе их переработки получаются эффективные кремнекислородные адсорбенты многих типов поллютантов в воде, в частности микроорганизмов. В процессе исследования выявлена избирательность кремний-оксидных материалов, полученных из рисовых отходов, в зависимости от вида сырья (шелуха или солома) и условий получения. Иллюстрируется их способность связывать разные по природе бактерии на примере Escherichia coli, Streptococcus aureus, Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis. В качестве эталона использовали промышленно выпускаемые продукты, такие как природный алюмосиликат – вспученный вермикулит – и сорбент Белый уголь, содержащий примерно равные доли кремнезема и микрокристаллической целлюлозы. Проведенные исследования показали, что все кремнийсодержащие образцы, полученные из рисовой шелухи, рисовой соломы и на основе природного вермикулита, иллюстрируют высокую сорбционную способность по отношению к бактериям штаммов E. coli и B. subtilis. Наиболее высокие сорбционные свойства по отношению к E. coli проявили: материал на основе диоксида кремния, полученный окислительным обжигом из обработанной соляной кислотой рисовой шелухи; алюмосиликат натрия, полученный из рисовой соломы, обработанной раствором гидроксида натрия с дальнейшим осаждением силиката раствором сульфата алюминия; вспученный вермикулит Кокшаровского месторождения фракции 0.1-0.25 мм, сравнимый по эффективности с промышленным сорбентом Белый уголь, а также гибридный сорбент, полученный из смеси вспученного вермикулита с рисовой соломой. Наиболее активными по сорбционной способности к бактериям *B. subtilis* являются образцы, полученные окислительным обжигом из обработанной соляной кислотой рисовой шелухи и гибридный образец, превосходящие по сорбционной способности промышленный Белый уголь.

В ряде случаев для получения активного углерода из сельскохозяйственных отходов применяют метод физической активации. Растительные остатки, формирующиеся при экстракционной обработке корневища и корня элеутерококка колючего, послужили сырьем для получения углеродных адсорбентов методом парогазовой активации [48]. Исходное сырье просеивалось через сито для удаления грубодисперсных образований, после чего увлажнялось, смешивалось с гидролизным лигнином и гранулировалось на шнеке-грануляторе с фильерами диаметром 6.5×10<sup>-3</sup> м. Гранулы сушились при температуре 595-598 К до воздушно-сухого состояния. Процесс пиролиза и активации вели в вертикальной кварцевой реторте, находящейся в трубчатой муфельной печи. Пиролиз осуществляли без доступа воздуха в атмосфере продуктов реакции при 995-825 К в течение 1.5 ч. Процесс активации вели в атмосфере диоксида углерода при 1100 К до обгара 55-60% (потеря массы угля от исходной). Для сравнительной оценки адсорбционной способности полученного углеродного адсорбента в качестве эталона был использован промышленно выпускаемый активный уголь СКТ из группы углеродных адсорбентов, характеризующихся наиболее развитой пористой структурой, для которого также известен состав кислородсодержащих групп на поверхности. Как видно из данных табл. 3, полученный уголь уступает промышленному СКТ как по объему сорбирующий пор, так и по количеству карбоксильных и основных активных групп на поверхности. В то же время, по наличию фенольных групп эти сорбенты равнозначны.

На примере стрептомицина показана возможность использования полученного активного угля для очистки водных сред. При концентрации стрептомицина не более 25 мг/л, сорбционная способность полученного активного угля практически равняется емкости угля СКТ и составляет примерно 40 мг/г. При повышении концентрации

Сорбент	Объем пор, см <sup>3</sup> /г		Кислородсодержащие группы, мг-экв/г				
	МИ	ме	ма	фенольные	карбоксильные	альдегидные	основные
СКТ	0.51	0.20	0.28	0.095	0.558	_	0.653
АУ-1	0.35	0.11	0.35	0.096	0.135	0.106	0.154

Таблица 3. Сравнительные характеристики полученного и промышленного адсорбентов

до 200 мг/л сорбционная емкость угля из корня элеутерококка составляет примерно 130 мг/г, что уступает аналогичной характеристике угля СКТ, которая равняется 200 мг/г. Для расчета равновесной адсорбции стрептомицина при концентрациях его не более 200 мг/дм<sup>3</sup> в водном растворе авторы рекомендуют использовать уравнение Дубинина–Радушкевича.

Биочар (уголь, полученный пиролизом без доступа кислорода из растительных отходов), из остатка ферментации гибрида кукурузы, использовали в качестве сорбента для удаления Cd(II), Pb(II) и Zn(II) из водного раствора [49]. Способность биочара к иммобилизованным ионам была исследована методом выщелачивания. Равновесие между образцом биочара и исследуемыми элементами в растворе было достигнуто при времени контакта 30 мин для Zn(II) и 90 мин для Pb(II) и Cd(II). Экспериментальные данные описывались кинетической моделью псевдопервого и псевдосекундного порядков, двух- и трехпараметрическими изотермами в нелинейной форме. Максимальная достигнутая сорбционная емкость составила 30.07 мг/г по ионам Cd(II), 99.44 мг/г по ионам Pb(II) и 40.18 мг/г по Zn(II). Биочар, разработанный для этого исследования, сопоставим с обычным биочаром, дешев, нетоксичен, и экспериментальные результаты показывают, что он является подходящим и эффективным сорбентом для удаления Cd(II), Pb(II) и Zn(II) из водных растворов.

Некоторые остатки растительного происхождения могут использоваться в качестве сорбентов – поглотителей вредных компонентов без термической или термохимической переработки, несмотря на то, что не обладают развитой микропористой структурой и высокими значениями удельной поверхности.

Отходы кожуры фруктов в изобилии доступны в сельскохозяйственной и пищевой промышлен-ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021 ности и изучаются с позиций их использования в качестве адсорбента [50]. Установлено, что апельсиновая и банановая кожура являются наиболее широко изученными адсорбентами, а Pb<sup>2+</sup> и метиленовый синий являются наиболее эффективно удаляемыми загрязнителями. Изотермы адсорбции Ленгмюра и Фрейндлиха обеспечивают наилучшее совпадение с экспериментальными результатами.

Также адсорбенты из такого типа углеродсодержащего сырья могут применяться для ликвидации разливов нефти в морской среде. Целлюлозное саго (MCS) из коры саго получали путем взаимодействия богатой гидроксилом целлюлозной коры саго (CS) с производным жирной кислоты [51]. Оценка сорбционной емкости, гидрофобности и липофильности MCS и CS показало, что MCS характеризуется наиболее высоким общим объемом пор и высокой гидрофобностью (60%) по сравнению с CS. Исследования адсорбции разливов нефти сравнивались как в деионизированной воде, так и в морской воде. MCS показал более высокую сорбционную способность масла в деионизированной воде, которая через 60 мин составила для MCS 3.0 г/г, а для CS 2.4 г/г. Максимальная сорбционная емкость нефти MCS в морской воде составила 5.7 г/г, что было выше, чем для CS (5.0 г/г). Авторы делают заключение, что MCS является потенциальным недорогим природным сорбентом, который хорошо работает при удалении нефти из морской воды.

## 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение новых технологий активных углей на базе нового сырья и отходов, позволяет решать задачу получения высокоактивных углеродных адсорбентов с развитой удельной поверхностью (удельная поверхность по Брунауэру–Эммету– Теллеру 2000–3000 м<sup>2</sup>/г) и задачу утилизации мно-

готоннажных отходов органического строения. В качестве основных технологических приемов получения адсорбентов из органических техногенных отходов используются процессы парогазовой и химической активации, в результате чего образуются преимущественно углеродные адсорбенты, характеризующиеся некоторым количеством неорганических примесей. Пористая структура углеродных адсорбентов, получаемых из органических отходов в зависимости от вида сырья и технологии его переработки представлена широким спектром характерных типов пор. Как правило, микропористые сорбенты со значительным объемом пор (V, 0.20-0.60 см<sup>3</sup>/г) получаются из плотного исходного сырья, такого как скорлупа и косточки плодов, полимерные материалы и тяжелые фракции нефтепродуктов при их обработке сшивающими агентами. При этом возможно использование метода парогазовой активации, характеризующегося сравнительно низкими экономическими затратами. Использование растительного сырья низкой плотности требует применения химических реагентов для проведения химической активации, что приводит к удорожанию технологии и, как правило, получаемого продукта. Направления применения адсорбентов, получаемых из органических техногенных отходов достаточно широки, но, как правило данные материалы используются для очистки водных сред от широкого спектра загрязняющих компонентов. К ним относятся катионы цветных металлов, радионуклиды, органические соединения различного химического строения, в том числе нефтепродукты, как растворенные в воде, так и скомпактированные на поверхности водоемов. Ионообменная статическая обменная емкость (СОЕ) при этом может достигать величин 4-7 мг-экв/г по 0.1 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и 1-2 мг-экв/г по 0.1 н. NaOH. Удаление вредных примесей может осуществляться до низких остаточных значений, вплоть до норм, установленных предельно допустимых концентраций. При этом стоимость сорбирующих материалов, получаемых из отходов, характеризуется более низкой стоимостью по сравнению с промышленно выпускаемыми адсорбентами из сырья регулярной структуры вследствие низкой стоимости используемых для получения сорбентов отходов.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Самонин Вячеслав Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4288-257X

Спиридонова Елена Анатольевна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1801-9813

Зотов Александр Сергеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8843-9602

Подвязников Михаил Львович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-1946-5476

Гарабаджиу Александр Васильевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3762-5413

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №21-79-30029).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А.В. Гарабаджиу является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Цгоев Т.Ф., Теблоев Р.А., Бязрова Д.Б. Отходы производства и потребления. Владикавказ: Северо-Кавказский горно-металлургический институт (Государственный технологический университет), 2020. 423 с.
- 2. Шилкина С.В. // Интернет-журнал «Отходы и ресурсы». 2020. № 1. doi 10.15862/05ECOR120
- Отходы производства и потребления. Образование отходов. Производители отходов. Термины и определения. https://studopedia.ru/4\_159453\_othodiproizvodstva-i-potrebleniya-obrazovanie-othodovproizvoditeli-othodov-termini-i-opredeleniya.html
- Самонин В.В., Подвязников М.Л., Спиридонова Е.А. Сорбционные технологии защиты человека, техники и окружающей среды. СПб: Наука, 2021. 536 с.
- Передерий М.А., Цодиков М.В., Маликов И.Н., Кураков Ю.И. // Химия твердого топлива. 2011. № 2.
  С. 37; Perederii М.А., Tsodikov М.V., Malikov I.N., Kurakov Yu.I. // Solid Fuel Chem. 2011. Vol. 45. N 2.
  С. 102. doi 10.3103/S0361521911020078
- Al-Rahbi A.S., Williams P.T. // Waste Management. 2016.
  Vol. 49. P. 188. doi 10.1016/j.wasman.2016.01.030

- Glushankova I., Vaisman Y., Surkov A., Dokuchaeva D. // Nature Environment and Pollution Technology. 2017. Vol. 16. N 4. P. 1175.
- Mendoza-Carrasco R., Cuerda-Correa E.M., Alexandre-Franco M.F., Fernandez-Gonzalez C., Gomez-Serrano V. // J. Environ. Manag. 2016. Vol. 181. P. 522. doi 10.1016/j.jenvman.2016.06.070
- Bazargan A., Hui C.W., McKay G. // Adv. Polymer Sci. 2013. Vol. 253. doi 10.1007/12\_2013\_253
- Zhang Y., Shen Z., Yu Y., Liu L., Wang G., Chen A. // J. Mater. Sci. 2018 Vol. 53. N 17. P. 12115
- Нистратов А.В., Скарюкин А.С., Клушин В.Н. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2019. Т. 19. № 2. С. 200. doi 10.17308/ sorpchrom.2019.19/739
- 12. *Кузьмина В.П.* // Нанотехнологии в строительстве: научный интернет-журнал. 2010. Т. 2. № 3. С. 66.
- Барнаков Ч.Н., Сеит-Аблаева С.К., Козлов А.П., Рокосов Ю.В., Фенелонов В.Б., Пармон В.Н. Пат. 2206394 (2002). Россия.
- Поконова Ю.В. // Химия твердого топлива. 2011. № 1. С. 42; *Pokonova Yu.V.* // Solid Fuel Chem. 2011. Vol. 45. N 1. P. 39. doi 10.3103/S0361521911010113
- Поконова Ю.В. // Химия твердого топлива. 2012. № 1.
  С. 48; *Pokonova Y.V.* // Solid Fuel Chemistry. 2012. Vol. 46. N 1. P. 45. doi 10.3103/S0361521912010120
- Поконова Ю.В. // Химия твердого топлива. 2013. № 2.
  С. 52. doi: 10.7868/S0023117713020084; *Pokono-va Yu.V.* // Solid Fuel Chem. 2013. Vol. 47. N 2. P. 120. doi 10.3103/S0361521913020080
- Поконова Ю.В. // Химия твердого топлива. 2009. № 1.
  С. 39; *Pokonova Yu.V.* // Solid Fuel Chem. 2009. Vol. 43.
  N 1. P. 32. doi 10.3103/S0361521909010078
- Lyubchyka A., Lyginaa O., Lyubchykb S., Fonsecaa I., Tulepovc M., Mansurovc Z., Lyubchika S. // Euras. Chem.-Technol. J. 2015. Vol. 17. P. 47.
- Еремина А.О., Головина В.В., Угай М.Ю., Рудковский А.В. // ЖПХ. 2004. Т. 77. № 4. С. 779; Eremina A.O., Golovina V.V., Ugai М.Yu., Rudkovskii A.V. // Russ. J. Appl. Chem. 2004. Vol. 77. N 5. P. 775. doi 10.1023/B:RJAC.0000038810.83078.54
- Головина В.В., Еремина А.О., Соболев А.А., Чесноков Н.В. // Ж. Сиб. фед. унив. Сер. химия. 2017. Т. 10. № 2. С. 186. doi 10.17516/1998-2836-0017
- Иванов И.П., Судакова И.Г., Иванченко Н.М., Кузнецов Б.Н. // Хим. раст. сырья. 2011. № 1. С. 81.

- 22. Веприкова Е.В., Терещенко Е.А. // Хим. раст. сырья. 2013. № 2. С. 219.
- 23. Шишмаков А.Б., Еранкин С.В., Микушина Ю.В., Корякова О.В., Валова М.С., Петров Л.А. // Хим. раст. сырья. 2010. № 2. С. 27.
- 24. Nor N.M., Chung L.L., Teong L.K., Mohamed A.R. // J. Environ. Chem. Eng. 2013. N 1. P. 658. doi 10.1016/j. jece.2013.09.017
- Романенко К.А., Богданович Н.И., Канарский А.В. // Изв. вузов. Лесной журнал. 2017. № 4. С. 162. doi 10.17238/issn0536-1036.2017.4.162
- Еремина А.О., Головина В.В., Чесноков Н.В., Кузнецов Б.Н. // Ж. Сиб. фед. унив. Сер. химия. 2011. Т. 4. № 1. С. 100.
- Асламова В.С., Чернышева Е.А., Грабельных В.А., Леванова Е.П., Руссавская Н.В. // Изв. вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2018. Т. 8. № 4. С. 174. doi 10.21285/2227-2925-2018-8-4-174-183
- Чернышева Е.А., Грабельных В.А., Леванова Е.П., Русавская Н.В., Розенцвейг И.Б., Корчевин Г.А. // Химия в интересах устойчивого развития. 2017. Т. 25. № 3. С. 327. doi 10.15372/KhUR20170312
- Самонин В.В., Никонова В.Ю., Подвязников М.Л. // ЖПХ. 2014. Т. 87. № 2. С. 210; Samonin V.V., Nikonova V.Y., Podvyaznikov M.L. // Russ. J. Appl. Chem. 2014. Vol. 87. N 2. P. 190. doi 10.1134/S1070427214020116
- Бровко О.С., Жильцов Д.В., Ивахнов А.Д., Богданов М.В. // Хим. раст. сырья. 2020. № 1. С. 57. doi 10.14258/jcprm.2020015500
- Бакулин А.В., Велешко И.Е., Румянцева Е.В., Левов А.Н., Бурмистрова Л.А., Курченко В.П., Хисматуллин Р.Г., Варламов В.П., Кривцов Н.И. // Докл. Российской академии сельскохозяйственных наук. 2011. № 5. С. 48.
- Велешко И.Е., Велешко А.Н., Румянцева Е.В., Розанов К.В., Буданцева Н.А., Гальбрайх Л.С., Дмитриева Н.А. // Хим. раст. сырья. 2011. № 4. С. 39.
- Селиверстов А.Ф., Трифонова С.В., Тананаев И.Г., Ершов Б.Г., Мясоедов Б.Ф. // Радиохимия. 2006.
   Т. 48. № 4. С. 344; Seliverstov A.F., Trifonova S.V., Tananaev I.G., Ershov B.G., Myasoedov B.F. // Radiochemistry. 2006. Vol. 48. N 4. P. 384. 10.1134/ S1066362206040138
- Мухин В.М., Курилкин А.А., Воропаева Н.Л., Лексюкова К.В., Учанов П.В. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2016. Т. 16. № 3. С. 346.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021

- Nowicki P., Pietrzak R., Wachowska H. // Catalysis Today. 2010. Vol. 150. N 1–2. P. 107. doi 10.1016/j. cattod.2009.11.009
- Nowicki P., Wachowska H., Pietrzak R. // J. Hazard. Mater. 2010. Vol. 181. N 1–3. P. 1088. doi 10.1016/j. jhazmat.2010.05.126
- Plaza M.G., Pevida C., Martun C.F., Fermoso J., Pis J.J., Rubiera F. // Sep. Purif. Technol. 2010. Vol. 71. P. 102. doi 10.1016/j.seppur.2009.11.008
- Hashemian S., Salari K., Yazdi Z.A. // J. Indust. Eng. Chem. 2014. Vol. 20. N 4. P. 1892. doi 10.1016/j. jiec.2013.09.009
- 39. *Адеева Л.Н., Одинцова М.В.* // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2009. Т. 52. №. 7. С. 86.
- 40. Савельева Ю.Р., Кряжов А.Н., Богомолов М.С., Ивасенко В.Л., Новиков В.Т. // Хим. раст. сырья. 2003. № 4. С. 61.
- Olorundare O.F., Msagati T. A.M., Krause R.W.M., Okonkwo J.O., Mamba B.B. // Water Air Soil Pollut. 2014. Vol. 225. N 3. P. 1876. doi 10.1007/s11270-014-1876-2
- 42. Нгуен Д.Т., Везенцев А.И., Перистая Л.Ф., Михайлю-кова М.О. // Вестн. Технол. унив. 2019. Т. 22. № 7. С. 61

- Açıkyıldız M., Gürses A., Karaca S. // Micropor. Mesopor. Mater. 2014. Vol. 198. N 1. P. 45. doi 10.1016/j.micromeso.2014.07.018
- Sayğılı H., Güzel F. // J. Clean. Product. 2016. Vol. 113. N 1. P. 995. doi 10.1016/j.jclepro.2015.12.055
- Wong K.T., Eu N.C., Ibrahim S., Kim H., Jang M. // J. Clean. Product. 2016. Vol. 115. N 1. P. 337. doi 10.1016/j.jclepro.2015.12.063
- 46. Хвиюзова К.А., Богданович Н.И., Воропаева Н.Л., Карпачев В.В. // Хим. раст. сырья. 2020. №1. С. 337. doi 10.14258/jcprm.2021017783
- 47. Харченко У.В., Арефьева О.Д., Панасенко А.Е., Земнухова Л.А., Беленева И.А. // Изв. вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2020. Т. 10. № 4. С. 603. doi: 10.21285/2227-2925-2020-10-4-603-612
- 48. Григорьев Л.Н., Веренцова Л.Г., Шанова О.А., Родионова А.А. // Хим. раст. сырья. 2015. № 4. С. 93.
- Tokarčíková M., Seidlerová J., Motyka O., Šafaříková M. // Ecol. Chem. Eng. S. 2019. Vol. 26. N 4. P. 743. doi 10.1515/eces-2019-0052
- Pathak P.D., Mandavgane S.A., Kulkarni B.D. // Rev Chem Eng. 2015. Vol. 31. N 4. P. 361. doi 10.1515/ revce-2014-0041
- Ngaini Z., Noh F., Wahi R. // Int. J. Environ. Sci. Technol. 2018. Vol. 15. P. 341. 10.1007/s13762-017-1389-9

# Chemical and Porous Structure, Sorption Properties of Adsorbents from Organic Technogenic Substrates

## V. V. Samonin\*, E. A. Spiridonova, A. S. Zotov, M. L. Podvyaznikov, and A. V. Garabadzhiu

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia \*e-mail: samonin@lti-gti.ru

Received June 6, 2021; revised July 2, 2021; accepted July 5, 2021

The review provides information on the porous structure and sorption properties of carbon and carbon-mineral sorbents obtained from organic technogenic substrates. Polymeric materials, intermediate products of the oil-extracting and oil-refining industries, agricultural waste, cellulose and its derivatives, such as chitin and chitosan, are cited as substrates of technogenic origin. The applied methods of obtaining adsorbents from organic technogenic substrates are analyzed, the parameters of the porous structure and sorption activity of adsorbents for organic compounds and non-ferrous metal cations are given.

Keywords: adsorbent, micropores, mesopores, specific surface area, sorption activity, activation, technogenic substrates

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 544.344.3

# КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ИОНОВ МЕДИ(II) С ФТАЛАТ-ИОНАМИ В НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

© 2021 г. Н. А. Богачев, К. А. Подрядрова, М. Ю. Скрипкин, А. С. Мерещенко\*

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия \*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

> Поступило в Редакцию 4 июня 2021 г. После доработки 28 июня 2021 г. Принято к печати 3 июля 2021 г.

Получены электронные спектры фталатных комплексов меди(II) в неводных растворителях. Определены константы устойчивости комплексов. Показано, что величины констант устойчивости и донорных чисел растворителей изменяются антибатно.

**Ключевые слова**: комплексообразование, фталаты, ионы меди, неводные растворители, электронная спектроскопия поглощения

DOI: 10.31857/S0044460X21080187

Фталат-ион (1,2-бензолдикарбоксилат-ион, 1,2bdc) как бидентатный лиганд используется в качестве линкера при получении металлоорганических каркасных структур [1–3]. На топологию каркасных структур влияют условия синтеза, в частности, подбор растворителей для сольвотермального синтеза [4]. Наиболее часто применяются полярные донорные органические растворители диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФА), этанол и ацетонитрил [5]. Подробные механизм и кинетика кристаллизации каркасных структур, в том числе образование вторичных строительных блоков, остаются не до конца изученными несмотря на большое число синтезированных соединений и широкие области применения [6].

Нами исследована первая стадия образования вторичных строительных блоков металлоорганических каркасных структур на основе фталевой кислоты и ионов меди(II). Методом УФ спектроскопии измерены спектры поглощения растворов Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (5 ммоль/л) и фталата тетраэтиламмония (0–200 ммоль/л) в ДМСО, ДМФА, этаноле и ацетонитриле. Использование фталата тетраэтиламмония как источника фталат-ионов обусловлено тем, что он полностью диссоциирует в выбранных растворителях [7]. Хемометрическая обработка спектров позволила установить количество равновесных химических форм в растворе и индивидуальные спектры этих форм (рис. 1). В ацетонитриле комплексообразование иона меди с фталат-ионом протекает в 3 ступени, в остальных растворителях оно ограничивается стадией образования комплекса  $Cu(1,2-bdc)_2^{2-}$ . В исследуемом спектральном диапазоне наблюдаются полосы поглощения, соответствующие *d*-*d*-переходам иона меди(II), с максимумами при 785-845 нм для сольватокомплексов Cu<sup>2+</sup> и при 730-760, 590-700 и 575 соответствующие Cu(1,2-bdc), HM,  $Cu(1,2-bdc)_{2}^{2-}$  и  $Cu(1,2-bdc)_{3}^{4-}$ . Гипсохромный сдвиг связан с тем, что фталат-ион, как и бензоат-ион [8-10], является лигандом более сильного поля, чем молекулы используемых растворителей. Спектры фталатных комплексов меди(II) характеризуются более высокими коэффициентами экстинк-



**Рис. 1.** Электронные спектры поглощения сольватокомплекса  $Cu^{2+}$  (а) и комплексов меди(II) с фталат-ионами (1,2-bdc):  $Cu(1,2-bdc)(6), Cu(1,2-bdc)_2^{2-}$  (в) и  $Cu(1,2-bdc)_3^{4-}$  (г) в ДМСО (1), ДМФА (2), этаноле (3) и ацетонитриле (4), по результатам хемометрической обработки данных.

ции, чем спектры сольватокомплексов (рис. 1), что, по-видимому, связано с более низкой симметрией комплексов меди(II) с фталат-ионами, чем сольватокомплексов.

В табл. 1 приведены константы устойчивости комплексов. Выявлена антибатность изменения констант устойчивости фталатных комплексов меди(II) и донорных чисел растворителей [11]: с увеличением основности растворителя наблюдается уменьшение констант устойчивости комплексов. Это позволяет сделать вывод о том, что сольватация катиона конкурирует с ацидокомплексообразованием в рассмотренных системах и определяет термодинамику формирования металлоорганических каркасных структур в этих системах.

В работе использовали реактивы: фталевая кислота (> 99.5%, Sigma-Aldrich), гидроксид тетраэтиламмония (35%-ный водный раствор, Sigma-Aldrich), Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (> 98%, Sigma-Aldrich), ацетонитрил (ОСЧ, Криохром), ДМСО (ХЧ, Ленреактив), ДМФА (ХЧ, Ленреактив), ЕtOH (ХЧ, Ленреактив). Синтез и характеристики фталата тетраэтиламмония описаны ранее [7].

Использовали растворы с одинаковой концентрацией перхлората меди(II) (5 ммоль/л) и с различными концентрациями фталата тетраэти-

```
ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 8 2021
```

Растворитель	β1	β <sub>2</sub>	β <sub>3</sub>	Донорное число, ккал/моль
Диметилсульфоксид	490±10	1480±10	_	29.8
Диметилформамид	$(1.3\pm0.5)\times10^{6}$	$(1.0\pm0.5)\times10^9$	_	26.6
Этанол	$(1.0\pm0.5)\times10^{12}$	$(1.0\pm0.5)\times10^{19}$	_	19.2
Ацетонитрил	$(1.3\pm0.5)\times10^{13}$	$(1.3\pm0.5)\times10^{18}$	$7\pm 2\times 10^{19}$	14.1

Таблица 1. Общие константы образования фталатных комплексов меди(II) в различных растворителях и донорные числа растворителей

ламмония (0–200 ммоль/л). Измерение спектров проводили в течение 5 мин после приготовления растворов во избежание полимеризации (образования металлорганических каркасных структур) при 25°С на прецизионном спектрофотометре СФ-2000 в кварцевых кюветах толщиной 1 см. Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения ReactLab Equilibria.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богачев Никита Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-9495-0669

Скрипкин Михаил Юрьевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9841-150X

Мерещенко Андрей Сергеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9390-1446

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-70025 «Стабильность») с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета «Оптические и лазерные методы исследования вещества».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Mason J.A., Veenstra M., Long J.R. // Chem. Sci. 2014.
 Vol. 5. N 1. P. 32. doi 10.1039/c3sc52633j

- Bagheri A.R., Ghaedi M. // Arab. J. Chem. 2020.
  Vol. 13. N 5. P. 5218. doi 10.1016/j.arabjc.2020.02.020
- Wang Q., Astruc D. // Chem. Rev. 2020. Vol. 120. N 2. P. 1438. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00223
- Niu Y.-F., Cui L.-T., Han J., Zhao X.-L. // J. Solid State Chem. 2016. Vol. 241. P. 18. doi 10.1016/j. jssc.2016.05.024
- Seetharaj R., Vandana P.V., Arya P., Mathew S. // Arab.
  J. Chem. 2019. Vol. 12. N 3. P. 295. doi 10.1016/j. arabjc.2016.01.003
- Safaei M., Foroughi M. M., Ebrahimpoor N., Jahani S., Omidi A., Khatami M. // Trends Analyt. Chem. 2019. Vol. 118. P. 401. doi 10.1016/j.trac.2019.06.007
- Носов В.Г., Подрядова К.А., Васильева М.С., Богачев Н.А., Скрипкин М.Ю., Мерещенко А.С. // ЖОХ.
   2021. Т. 91. Вып. 5. С. 659; Nosov V.G., Podryadrova K.A., Vasilyeva M.S., Bogachev N.A., Skripkin M.Yu., Mereshchenko A.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91.
   N 5. P. 753. doi 10.1134/S1070363221050017
- Odunola O. A., Adeoye I. O., Woods J. A. O. // Synth. React. Inorg. Metal-Org. Chem. 2002. Vol. 32. N 4. P. 801. doi 10.1081/SIM-120004447
- Hausmann J., Klingele M. H., Lozan V., Steinfeld G., Siebert D., Journaux Y., Girerd J. J., Kersting B. // Chem. Eur. J. 2004. Vol. 10. N 7. P. 1716. doi 10.1002/ chem.200305705
- Greenwood N. N., Earnshaw A. Chemie der Elemente. Weinheim: VCH, 1988. P. 1707
- 11. *Marcus Y.* Ions in solution and their solvation. Hoboken: John Wiley & Sons, 2015. P. 82.

# Complex Formation of Copper(II) Ions with Phthalate Ions in Non-Aqueous Solvents

N. A. Bogachev, K. A. Podryadrova, M. Yu. Skripkin, and A. S. Mereshchenko\*

St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia \*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Received June 4, 2021; revised June 28, 2021; accepted July 3, 2021

The electronic absorption spectra of copper(II) complexes and 1,2-benzenedicarboxylate ions in non-aqueous solvents were registered, and the stability constants of these complexes were determined. The values of stability constants decrease by increase of the donor numbers of solvents.

Keywords: complex formation, phthalates, copper, non-aqueous solvents, electronic absorption spectroscopy