

СОДЕРЖАНИЕ

Том 92, номер 7, 2022

Эффекты анхимерного содействия в химии фосфониевых енолятов <i>А. В. Салин</i>	999
Кинетика и механизм реакции трифенилфосфина с метилвинилкетонем <i>А. В. Салин, А. А. Шабанов, Т. В. Карамеева</i>	1011
Фосфин-катализируемые реакции присоединения имидов и гидрофосфорильных соединений к дивинилсульфону <i>А. В. Ильин, А. Ф. Губаев, Е. В. Заржицкая, Д. Р. Исламов, Е. С. Кучаев</i>	1018
Синтез, структура четвертичных солей фосфония на основе фосфорилированных стерически затрудненных фенолов <i>И. В. Галкина, В. В. Андрияшин, С. Р. Романов, Р. Р. Давлетиин, О. К. Поздеев, М. П. Шулаева, И. А. Литвинов, Ю. В. Бахтиярова</i>	1028
Синтез и биологическая активность новых аминоксфобетаинов <i>А. М. Гайнеев, И. В. Галкина, Р. Р. Давлетиин, Н. В. Давлетишина, Н. О. Кузнецов, Д. Ю. Гришаев, М. П. Шулаева, О. К. Поздеев</i>	1038
Трифенилфосфин в реакциях с ω -бромалканкарбоновыми кислотами <i>С. Р. Романов, А. И. Хафизова, А. В. Герасимов, Д. Р. Исламов, М. П. Шулаева, О. К. Поздеев, И. В. Галкина, В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова</i>	1044
Структура и комплексообразующие свойства бутил[(N-бензил-N,N-дибутиламмоний)метил]фосфоната <i>Н. В. Давлетишина, Д. Р. Долгова, Е. А. Ермакова, Р. Р. Давлетиин, К. А. Ившин, Р. А. Черкасов</i>	1052
Однореакторный синтез четвертичных фосфониевых солей на основе третичных фосфинов и (R)-(+)-пулегона <i>К. О. Шибаева, С. Р. Романов, А. Д. Моряшева, М. П. Шулаева, О. К. Поздеев, Ю. В. Бахтиярова</i>	1060
Бисдитиофосфоновые кислоты в реакциях с 3-гидроксипиридином и 3-(гидроксиметил)пиридином <i>И. С. Низамов, Т. Г. Белов, И. Д. Низамов, Е. А. Мавров, Р. Р. Давлетиин, Р. А. Черкасов</i>	1066
Синтез фуropyридинов с карбонильной группой в алкильном заместителе <i>А. В. Трифонов, Л. К. Кибардина, М. А. Пудовик, А. С. Газизов, А. Р. Бурилов</i>	1075
Новые бромзамещенные симметричные и несимметричные каркасные фосфонаты <i>Ю. М. Садыкова, В. В. Сенникова, А. В. Залалтдинова, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик</i>	1081
Твердофазное декарбоксилирование тетра(2,2-дикарбоксиэтил)производного циклофана <i>М. Н. Габдулхаев, В. В. Горбачук, М. А. Зиганишин, А. В. Бузюров, И. С. Антипин, С. Е. Соловьева, А. С. Овсянников, С. Ферлэй, М. В. Хоссейни</i>	1085
Приготовление соединений включения γ -циклодекстрина методом твердофазного замещения гостя <i>А. К. Гатиатулин, В. Ю. Осельская, М. А. Зиганишин, В. В. Горбачук</i>	1093
Взаимодействие бычьего сывороточного альбумина с катионными имидазолиевыми ПАВ, содержащими метоксифенильный фрагмент <i>Д. А. Кузнецова, Д. М. Кузнецов, В. М. Захаров, Л. Я. Захарова</i>	1099

Самосборка олигопептидов ди- и триглицина в тонких пленках на поверхности гидрофильного и гидрофобного кремния под действием паров органических соединений <i>А. С. Морозова, С. А. Зиганишина, М. А. Зиганишин, А. А. Бухараев</i>	1109
Синтез 1-(4-алкоксибензил)-1 <i>H</i> -(бенз)имидазолов <i>А. В. Басанцев, А. А. Данилин, А. А. Голованов, П. П. Пурьгин</i>	1119
Рентгеноструктурное исследование 8-(пиридин-2-ил)- и 8-([1,2,4]триазин-5-ил)-замещенных кумаринов <i>П. А. Слепухин, Р. Ф. Фатыхов, А. Д. Шаранов, М. И. Валиева, Е. С. Старновская, И. А. Халымбаджа, Д. С. Копчук, Г. В. Зырянов, О. Н. Чупахин</i>	1125
Спектральные, координационные и флуоресцентные свойства несимметрично замещенных тетрафенилпорфиринов <i>Ю. Б. Иванова, Т. В. Шорохова, Ю. В. Хрушкова, С. Г. Пуховская, С. А. Сырбу</i>	1131
Комплексы цинка(II) на основе азометинов 2,4,6-триметиланилина и галогенозамещенных салициловых альдегидов <i>М. С. Милутка, А. С. Бурлов, В. Г. Власенко, Ю. В. Коциенко, Е. В. Коршунова, А. И. Ураев, А. Л. Тригуб, А. А. Зубенко, А. И. Клименко, А. Н. Гусев</i>	1139
Комплексы палладия $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CN}]_2[\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_3\text{PC}_5\text{H}_9\text{-cyclo}][\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]$, $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{Pd}_2\text{Br}_6]$. Синтез и строение <i>В. В. Шарутин, О. К. Шарутина, В. С. Сенчурин</i>	1152

ЭФФЕКТЫ АНХИМЕРНОГО СОДЕЙСТВИЯ В ХИМИИ ФОСФОНИЕВЫХ ЕНОЛЯТОВ

© 2022 г. А. В. Салин^{а,*}

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

*e-mail: salin555@mail.ru

Поступило в редакцию 28 марта 2022 г.

После доработки 28 марта 2022 г.

Принято к печати 7 апреля 2022 г.

Фосфониевые еноляты являются ключевыми интермедиатами фосфин-катализируемых реакций, нашедших широкое применение в современном органическом синтезе для конструирования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. В настоящей статье рассмотрены основные приемы, позволяющие одновременно повышать скорость, хемо- и стереоселективность данных реакций за счет эффектов анхимерного содействия, проявляющихся в реакциях, включающих образование фосфониевых енолятов.

Ключевые слова: органокатализ, третичный фосфин, анхимерное содействие, асимметрический синтез

DOI: 10.31857/S0044460X22070010, **EDN:** CPKHLG

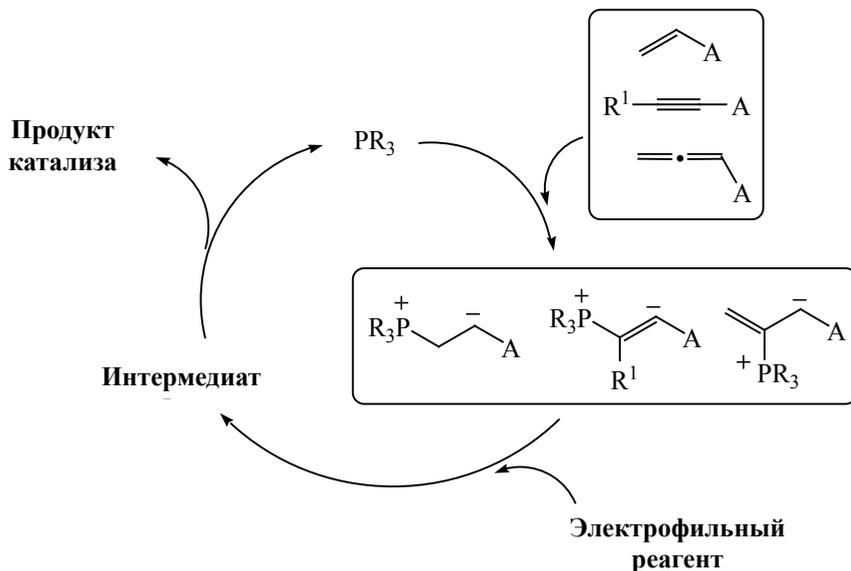
Способность третичных фосфинов атаковать электрофильные углерод-углеродные кратные связи с образованием фосфониевых енолятов широко применяется в органокатализе. Такие интермедиаты обладают высокой реакционной способностью и могут быть вовлечены в большое число каталитических превращений с электрофильными реагентами различной природы с элиминированием фосфина на завершающей стадии каталитического цикла, что в общем виде представлено на схеме 1. Фосфин-катализируемые реакции (Мориты–Бэйлиса–Хиллмана, Раухута–Курье, Михаэля, [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения активированных алленов к алкенам и имидам, α - и γ -инверсного присоединения нуклеофилов к активированным алкинам и алленам) стали удобными инструментами в современном органическом синтезе для получения соединений с новой связью углерод–углерод и углерод–гетероатом (схема 2) [1–6].

Привлекательными особенностями фосфин-катализируемых реакций является их соответствие принципам «зеленой» химии: атомная эффектив-

ность, возможность одностадийного получения полезных полифункциональных соединений из простых доступных реагентов без использования защитных групп. В этих реакциях не требуется участия тяжелых металлов, что особенно актуально для синтеза препаратов медицинского назначения.

Вместе с тем, в области органокатализа третичными фосфинами существует проблема недостаточно высокой реакционной способности слабо активированных и стерически загруженных непредельных электрофильных соединений, которая в настоящее время решается, главным образом, путем использования избытка катализатора или применения более нуклеофильных третичных фосфинов, что чревато снижением селективности процессов. Однако в последние годы значительный прогресс в этом направлении был достигнут на основе эффектов анхимерного содействия – ускорения реакций под влиянием соседних групп одного из участников процесса, – которые имеют место в реакциях, включающих образование фосфониевых енолятов. Отличительной чертой анхимер-

Схема 1.



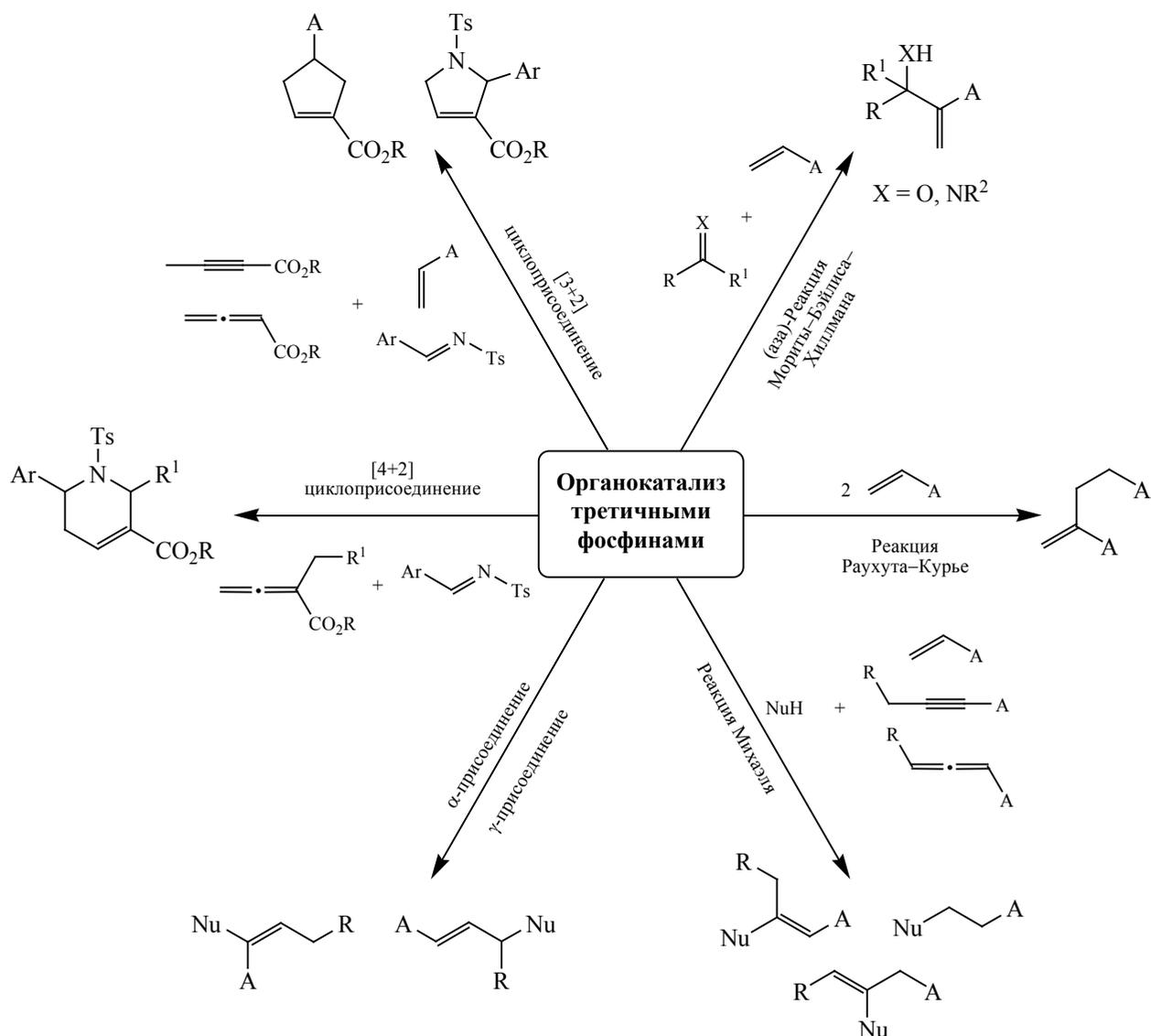
ного содействия является способность увеличивать скорость реакций с одновременным повышением их селективности не только в химическом, но и стереохимическом аспектах. В настоящей работе освещаются основные достижения в этой области органокатализа третичными фосфинами.

Фосфониевые еноляты, участвующие в каталитических процессах, относятся к очень короткоживущим интермедиатам [7, 8], что осложняет их структурные исследования. Так, кинетические данные свидетельствуют, что время жизни интермедиата, генерируемого из трифенилфосфина и акрилонитрила, сопоставимо с периодом плоскостного деформационного колебания фрагмента C–C≡N, находящимся в фемтосекундном диапазоне [9]. Малое время жизни фосфониевых енолятов, с одной стороны, обеспечивает их высокую каталитическую активность, но с другой стороны, приводит к сильной зависимости выхода целевых продуктов от строения непредельного реагента, если присутствующие в нем заместители затрудняют атаку третичного фосфина. Возможным решением указанной проблемы является повышение времени жизни генерируемых интермедиатов,

однако стабилизация не должна вызывать существенного снижения нуклеофильности енолята для его эффективного взаимодействия с электрофильным реагентом в каталитическом цикле.

Очень продуктивной оказалась концепция, основанная на использовании в качестве катализаторов би- и полифункциональных третичных фосфинов, имеющих в своем составе протонодонорные группы [10–13]. Объединение в одной молекуле льюисовского основного (фосфинового) и брэнстедовского кислотного центров во многих случаях позволяет не только повышать эффективность катализа, но и при использовании хиральных катализаторов – осуществлять энантиоселективные превращения. Анхимерное содействие со стороны протонодонорной группы фосфина заключается в дополнительной активации непредельного реагента и стабилизации возникающего фосфониевого енолята посредством водородного связывания, что создает условия для передачи стереохимической информации от хирального катализатора к продукту реакции. Таким образом, возникает синергетический эффект от присутствия двух или более функциональных центров в катализаторе, что на-

Схема 2.

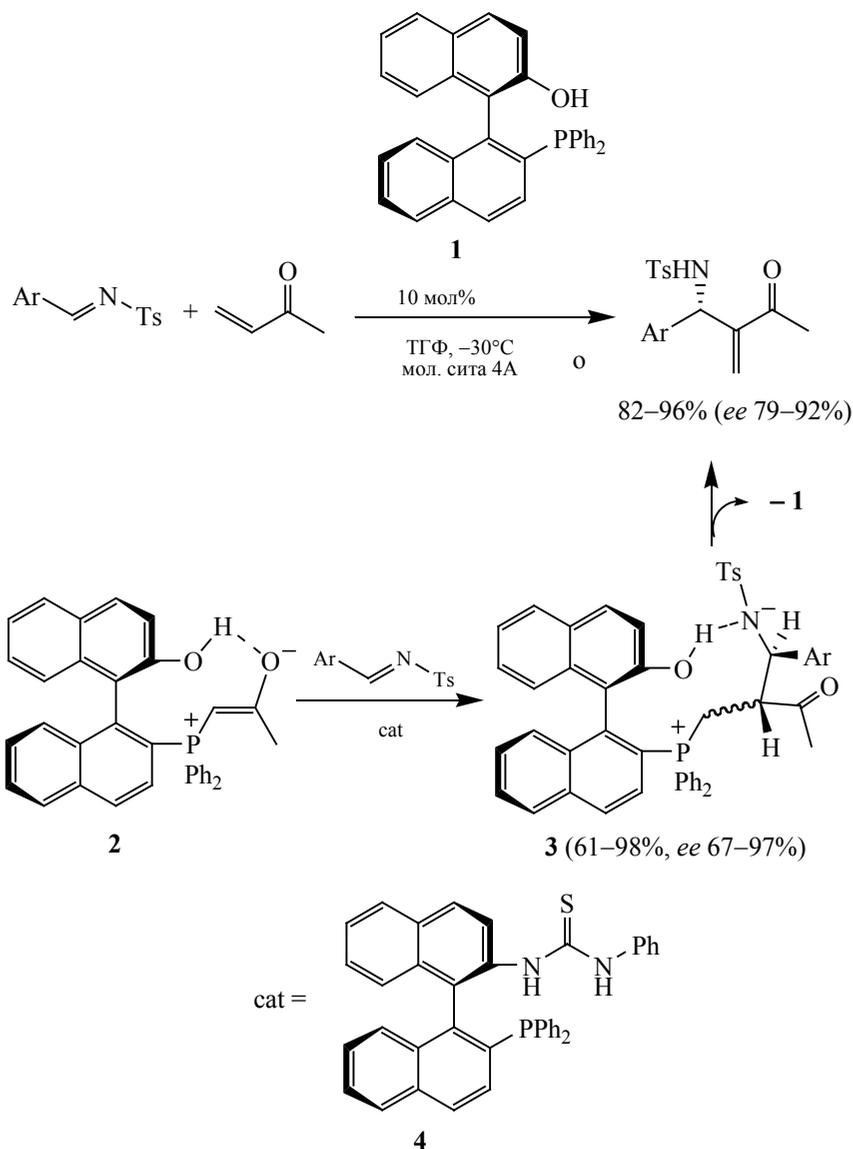


поминает механизмы ферментативных реакций, включающих согласованное участие нескольких активных центров биокатализатора.

Пионером в использовании бифункциональных третичных фосфинов в органокатализе является Ши с соавторами [14]. В 2003 году они впервые предложили хиральный фосфин **1** на основе BINOLa для катализа аза-варианта реакции Мориты-Бэйлиса-Хиллмана с участием N-тозилиминов и метилвинилкетона (схема 3). На основе спектральных данных ЯМР ^1H и ^{31}P авторы пришли к

выводу [15], что фенольная гидроксильная группа выступает в качестве кислоты Бренстеда, стабилизирующей фосфониевый енолят **2** посредством внутримолекулярного водородного связывания. Авторы также предположили, что на следующей стадии реакции водородная связь между гидроксильной группой и анионным атомом азота благоприятствует образованию диастереомерной формы интермедиата **3**, которая приводит к продукту преимущественно с S-конфигурацией (схема 3). Замена гидроксильной группы на метоксильную

Схема 3.



в составе катализатора приводила к резкому снижению выхода продукта и энантиоселективности реакции.

Последующие исследования Ши с соавторами показали, что подходящим брэнстедовским кислотным фрагментом для создания высокоэффективных хиральных полифункциональных фосфиновых катализаторов является тиомочевинная группа, и ими был предложен фосфин **4** [16].

В 2007 году Коуэн и Миллер впервые ввели хиральный α-аминокислотный фрагмент в струк-

туру третичного фосфина **5**, который показал хорошие результаты в асимметрической реакции [3+2]-циклоприсоединения алленовых эфиров к циклическим и ациклическим енонам (схема 4) [17]. Преимуществом аминокислотного каркаса является его структурная гибкость, обусловленная многообразием и доступностью аминокислот, что необходимо для разработки органокатализаторов, обеспечивающих высокий уровень стереохимического дифференцирования в конкретной реакции.

Схема 4.

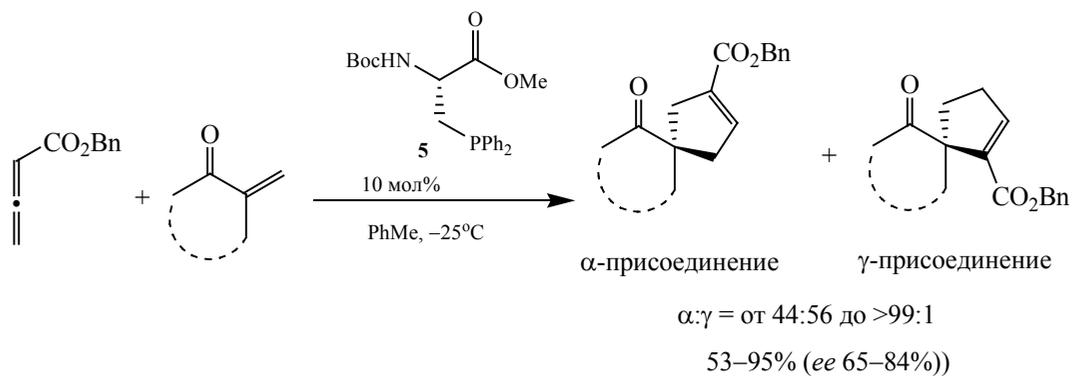


Схема 5.

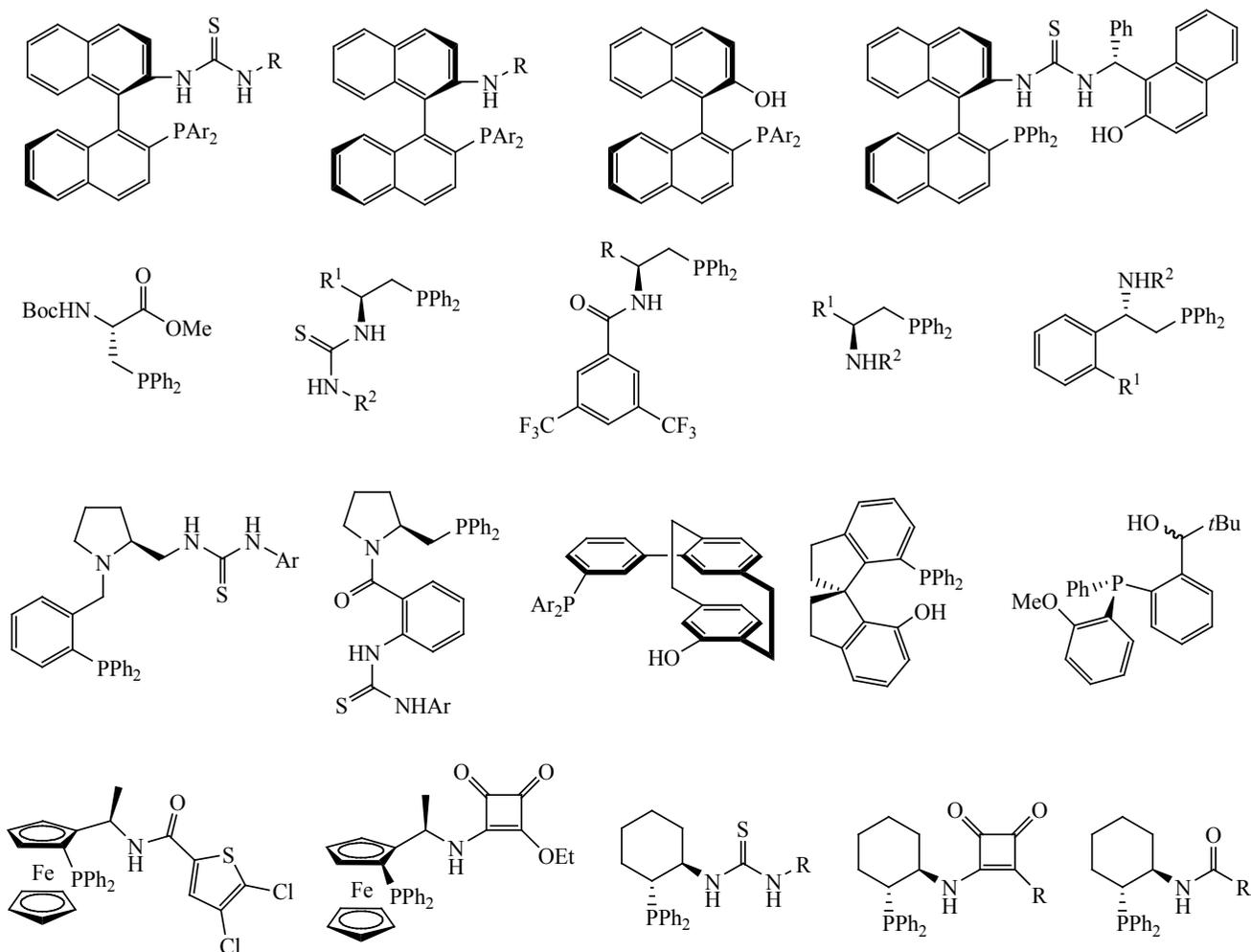
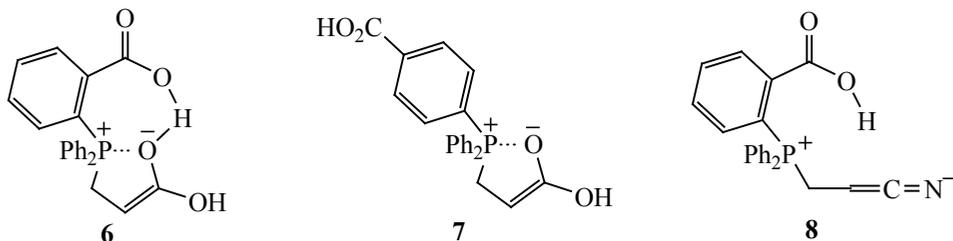


Схема 6.



К настоящему времени эффективность хиральных третичных фосфинов, содержащих тиомочевинный, моно-, либо диамидный фрагмент, в асимметрических фосфин-катализируемых реакциях Мориты–Бэйлиса–Хиллмана [18–24], Раухута–Курье [25–29], Михаэля [30–35], циклоприсоединения [36–40] и других реакций подтверждена многочисленными примерами, на схеме 5 представлены основные структурные типы таких катализаторов.

Участие протондонорной группы фосфина в стабилизации фосфониевых енолятов подтверждено квантово-химическими расчетами [41, 42] и кинетическими данными [43]. Так, 2-(дифенилфосфино)бензойная кислота, имеющая в *орто*-положении карбоксильную группу, способную стабилизировать енолятный центр (схема 6, структура 6), примерно в пять раз быстрее присоединяется к активированному алкену, чем 4-(дифенилфосфино)бензойная кислота, у которой карбоксильная группа в *пара*-положении не может участвовать во внутримолекулярном водородном связывании (схема 6, структура 7). Несмотря на электроакцепторный характер карбоксильной группы, 2-(дифенилфосфино)бензойная кислота оказывается более реакционноспособной, чем трифенилфосфин, не имеющий в своем составе протондонорных заместителей. Однако указанный эффект анхимерного содействия проявляется для 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты только в реакциях с карбонилсодержащими активированными алкенами и пропадает в реакции с акрилонитрилом, поскольку *sp*-гибридизация атомов цианогруппы препятствует возникновению внутримолекулярной водородной связи в образующемся цвиттер-ионе по стерическим причинам (схема 6, структура 8).

Еще одним важным фактором, ответственным за повышение устойчивости фосфониевых енолятов, является внутримолекулярное взаимодействие между противоположно заряженными центрами цвиттер-ионной структуры. В стабильных фосфониевых енолятах, в которых анионный заряд делокализован двумя акцепторными группами, наличие $P^+ \cdots O^{\delta-}$ взаимодействия выявлено посредством рентгеноструктурного анализа [44, 45]. Расстояние между атомами фосфора и кислорода в них составляет около 2.8 Å, что указывает на нековалентную природу такого связывания. Результаты квантово-химических расчетов свидетельствуют [42, 46–48], что фосфониевые енолятные интермедиаты, генерируемые из *s-цис*-конформерных непредельных соединений, оказываются значительно более устойчивыми по сравнению с аналогичными структурами, получаемыми из *s-транс*-конформеров, поскольку разделенные заряды оказываются пространственно сближенными (схема 7).

Очень высокую активность в реакции с третичными фосфинами проявили α -метилен- γ -бутиролактоны, что отличает их от ациклических α -замещенных непредельных эфиров [49]. Так, трифенилфосфин присоединяется к α -метилен- γ -бутиролактону почти в сто раз быстрее, чем к метилметакрилату. Кроме того, реакционная способность α -метилен- γ -бутиролактона оказывается выше таковой для незамещенного активированного алкена – метилакрилата. Эффект анхимерного содействия в этом случае возникает за счет фиксированной циклом *s-цис*-геометрии алкенового фрагмента, благоприятствующей $P^+ \cdots O^{\delta-}$ взаимодействию в фосфониевом еноляте (схема 8). По сравнению с фосфин-катализируемой реакци-

Схема 7.

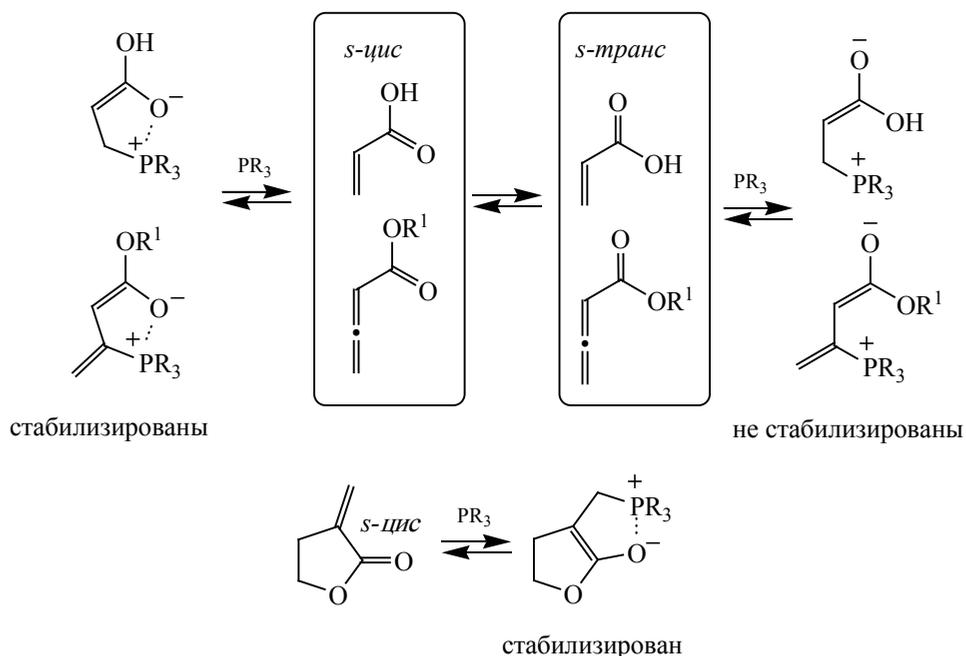
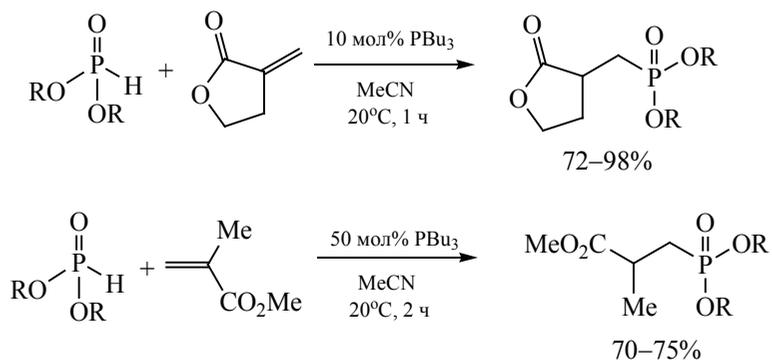


Схема 8.



R = MeO, EtO, BnO, 2-этилгексилокси.

ей метилметакрилата с диалкилфосфитами [50], анхимерное содействие в аналогичной реакции с α -метилена- γ -бутиролактоном позволяет в пять раз уменьшить требуемое количество трибутилфосфина, сократив при этом время реакции в два раза (схема 8). Примечательно, что анхимерное содействие не проявляется в реакциях α -метилена- γ -бутиролактонов, катализируемых третичными аминами, что указывает на решающую роль атома фосфора в возникновении данного эффекта.

α -Метилена- γ -бутиролактонный фрагмент присутствует в составе многих природных соединений растительного происхождения (к настоящему времени описано более 5800 представителей), включая партенолид, арглабин, геленалин, проявляющих выраженные противоопухолевые, противовоспалительные, противовирусные свойства [51–53]. В этой связи эффект анхимерного содействия открывает широкие возможности для фосфин-катализируемой функционализации этих сое-

Схема 9.

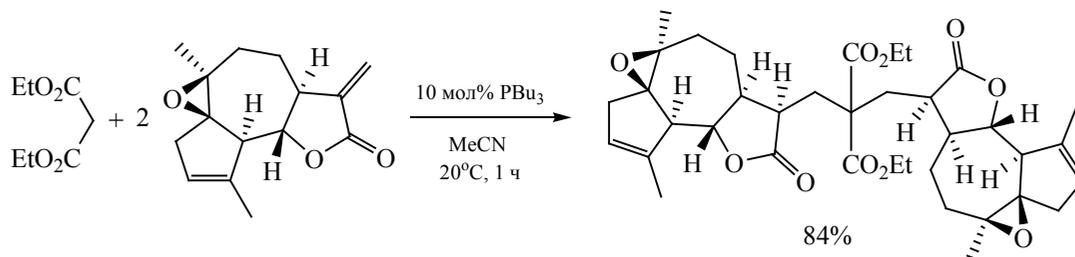
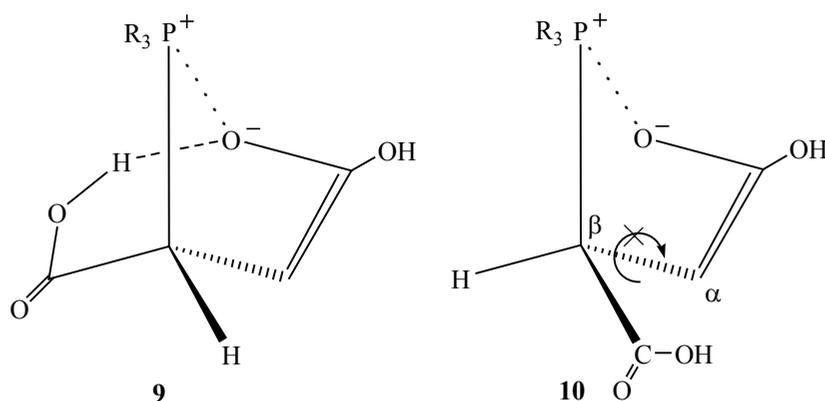


Схема 10.



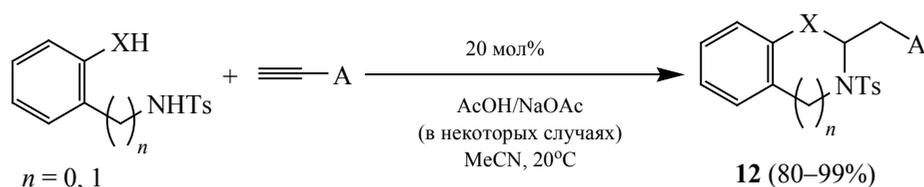
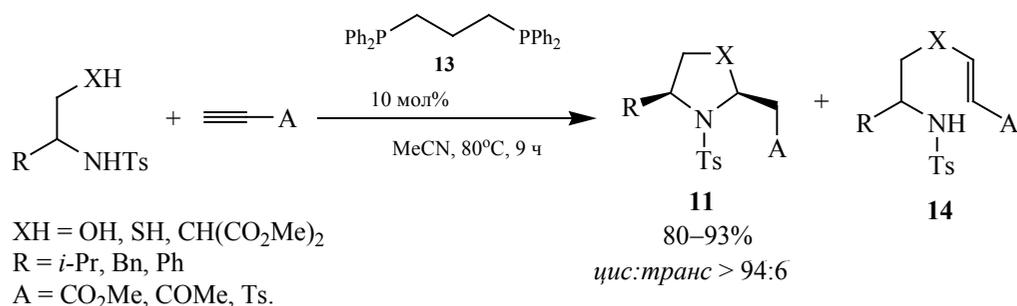
динений с целью получения новых биологически активных производных.

Анхимерное содействие в фосфин-катализируемых реакциях с участием α -метилена- γ -бутиролактонов дает возможность легко генерировать четвертичные углеродные центры по реакции Михаэля, что представляет собой сложную синтетическую задачу из-за обычно сопутствующего образования моноаддуктов [54, 55]. Так, трибутилфосфин эффективно катализирует реакцию сесквитерпенового лактона арглабина с диэтилмалонатом, давая исключительно аддукт двойного присоединения по Михаэлю [49] (схема 9). Данный аддукт образуется в виде единственного эпимера, в котором оба возникающих углеродных стереоцентра имеют *S*-конфигурацию. Способность трибутилфосфина за счет анхимерного содействия обеспечить быстрое хемо- и стереоселективное образование соединения, имеющего двенадцать асимметрических центров (два из которых возникают в ходе реакции) и новый четвер-

тичный атом углерода в очень мягких условиях весьма примечательна.

Яркий пример анхимерного содействия демонстрирует реакция третичных фосфинов с малеиновой кислотой [56]. Водородная связь в молекуле данной кислоты предопределяет стабилизацию возникающего интермедиата **9** за счет согласованного действия таких факторов как P⁺...O^{δ-} взаимодействие и внутримолекулярное водородное связывание в еноляте (схема 10). Это делает малеиновую кислоту чрезвычайно активной в реакции с третичными фосфинами: она в 12 раз и 32 раза более реакционноспособна, чем незамещенная акриловая кислота и *транс*-изомерная фумаровая кислота, соответственно. Фумаровая кислота значительно уступает по реакционной способности своему *цис*-изомеру, поскольку возникающее в фосфониевом еноляте **10** P⁺...O^{δ-} взаимодействие препятствует свободному вращению вокруг связи C _{α} -C _{β} , что делает невозможным стабилизацию данного интермедиата посредством внутримоле-

Схема 11.



X = C(CO₂R)₂, NTs, CH₂O, CH₂(CO₂R)₂, OC(CO₂R)₂; A = COMe, C₆H₅, CO₂Me.

кулярного водородного связывания с карбоксильной группой (схема 10). То, что причиной высокой реакционной способности малеиновой кислоты является наличие в ее молекуле внутримолекулярной водородной связи, подтверждается отсутствием существенного различия в поведении эфиров малеиновой и фумаровой кислот [56].

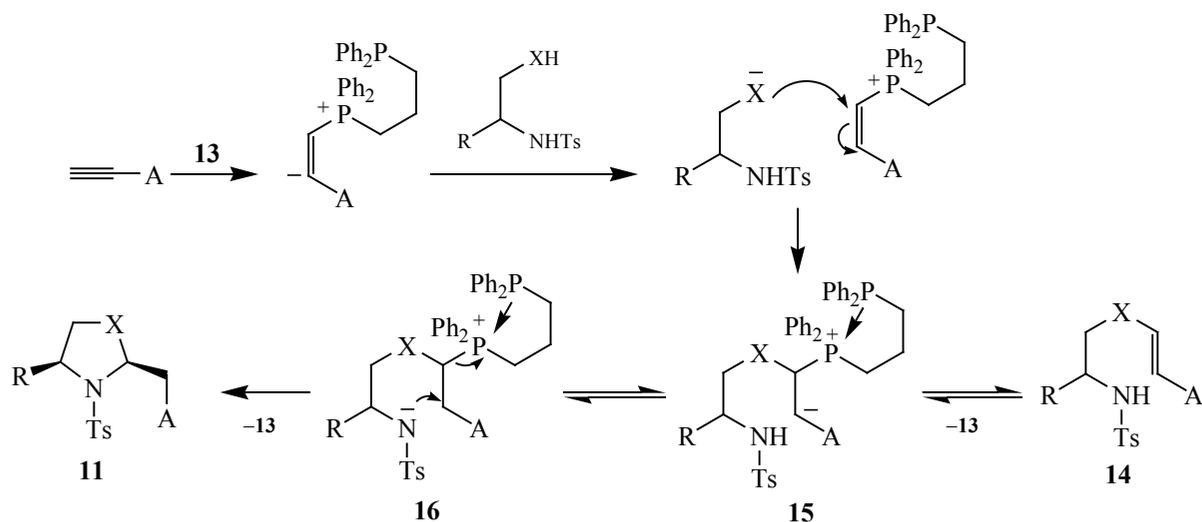
Еще одна разновидность эффектов анхимерного содействия в фосфониевых енолятах была обнаружена Kwon с сотрудниками при изучении фосфин-катализируемой реакции присоединения бинуклеофилов к электронодефицитным алкинам. Ими был разработан общий метод синтеза широкой серии азотсодержащих гетероциклов **11** и **12**: оксазолидинов, тиазолидинов, пирролидинов, [57, 58] индолинов, дигидропирролопиридинов, бензимидазолинов, дигидробензооксазинов, бензоморфолинов, тетрагидрохинолинов и тетрагидроизохинолинов [59, 60] (схема 11). При этом было обнаружено, что использование 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана **13** по сравнению с бис(дифенилфосфино)метаном и монодентатными фосфинами (PPh₃, Ph₂PEt) играет решающую роль

в предотвращении образования ациклического аддукта моноприсоединения **14**.

Авторы предположили, что второй фосфонийный центр 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана стабилизирует фосфониевые интермедиаты **15** и **16** посредством анхимерного содействия, заключающегося в донировании неподеленной электронной пары с фосфинового на фосфониевый центр (схема 12). В результате этого β-элиминирование фосфина от интермедиата **15**, приводящее к моноаддукту **14**, подавляется. Интермедиат **16** подвергается внутримолекулярному нуклеофильному замещению, давая целевой гетероцикл **11** (схема 12). В случае бис(дифенилфосфино)метана, имеющего короткое расстояние между атомами фосфора, такая стабилизация по стерическим причинам становится невозможной, и в реакции преобладает образование моноаддукта **14**.

Таким образом, эффекты анхимерного содействия в химии фосфониевых енолятов весьма разнообразны по своей природе. Их происхождение связано с необходимостью стабилизировать разделенные заряды в структуре данных короткоживу-

Схема 12.



щих интермедиатов, однако возникающие силы не являются чисто электростатическими. Решающую роль в анхимерном содействии играют водородное связывание, а также присутствие атома фосфора, способного легко менять свое валентное и координационное состояние в возникающих структурах. Более глубокое понимание природы этих эффектов становится возможным только из совместного анализа результатов синтетических экспериментов, квантово-химических и кинетических данных. Однако на сегодняшний день такая совокупная информация не всегда оказывается доступной, что требует дальнейших исследований в этой области, поскольку решение указанной проблемы тесно связано с повышением эффективности катализа, а также хемо- и стереоселективности фосфин-катализируемых реакций.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салин Алексей Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2751-1666>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aroyan C.E., Dermenci A., Miller S.J. // *Tetrahedron* 2009. Vol. 65. P. 4069. doi 10.1016/j.tet.2009.02.066
2. Basavaiah D., Reddy B.S., Badsara S.S. // *Chem. Rev.* 2010. Vol. 110. P. 5447. doi 10.1021/cr900291g
3. Guo H., Fan Y.C., Sun Z., Wu Y., Kwon O. // *Chem. Rev.* 2018. Vol. 118. P. 10049. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00081
4. Wei Y., Shi M. // *Chin. J. Chem.* 2020. Vol. 38. P. 1395. doi 10.1002/cjoc.202000160
5. Салин А.В. Фосфин-катализируемая реакция Михаэля. М.: Техносфера, 2021. 94 с.
6. Xie C., Smaligo A.J., Song X.-R., Kwon O. // *ACS Cent. Sci.* 2021. Vol. 7. P. 536. doi 10.1021/acscentsci.0c01493
7. Salin A.V., Khisamova D.R. // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 318. P. 113911. doi 10.1016/j.molliq.2020.113911
8. Salin A.V. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2016. Vol. 191. P. 1625. doi 10.1080/10426507.2016.1217222
9. Salin A.V. // *ChemistrySelect* 2017. Vol. 2. P. 6984. doi 10.1002/slct.201701129
10. Marinetti A., Voituriez A. // *Synlett* 2010. P. 174. doi 10.1055/s-0029-1219157
11. Wang S.-X., Han X., Zhong F., Wang Y., Lu Y. // *Synlett* 2011. P. 2766. doi 10.1055/s-0031-1289538
12. Wei Y., Shi M. // *Chem. Asian J.* 2014. Vol. 9. P. 2720. doi 10.1002/asia.201402109
13. Ni H., Chan W.-L., Lu Y. // *Chem. Rev.* 2018. Vol. 118. P. 9344. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00261
14. Shi M., Chen L.-H. // *Chem. Comm.* 2003. Vol. 2003. P. 1310. doi 10.1039/B301863F

15. Shi M., Chen L.-H., Li C.-Q. // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. P. 3790. doi 10.1021/ja0447255
16. Shi Y.-L., Shi M. // Adv. Synth. Catal. 2007. Vol. 349. P. 2129. doi 10.1002/adsc.200700155
17. Cowen B.J., Miller S.J. // J. Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 129. P. 10988. doi 10.1021/ja0734243
18. Liu Y.-H., Chen L.-H., Shi M. // Adv. Synth. Catal. 2006. Vol. 348. P. 973. doi 10.1002/adsc.200505476
19. Zhong F., Wang Y., Han X., Huang K.-W., Lu Y. // Org. Lett. 2011. Vol. 13. P. 1310. doi 10.1021/ol103145g
20. Song H.-L., Yuan K., Wu X.-Y. // Chem. Commun. 2011. Vol. 47. P. 1012. doi 10.1039/C0CC03187A
21. Takizawa S., Kiriyama K., Ieki K., Sasai H. // Chem. Commun. 2011. Vol. 47. P. 9227. doi 10.1039/C1CC12784E
22. Zhang X., Ma P., Zhang D., Lei Y., Zhang S., Jiang R., Chen W. // Org. Biomol. Chem. 2014. Vol. 12. P. 2423. doi 10.1039/C4OB00137K
23. Isenegger P. G., Bachle F., Pfaltz A. // Chem. Eur. J. 2016. Vol. 22. P. 17595. doi 10.1002/chem.201604616
24. Takenaga N., Adachi S., Furusawa A., Nakamura K., Suzuki N., Ohta Y., Komizu M., Mukai C., Kitagaki S. // Tetrahedron 2016. Vol. 72. P. 6892. doi 10.1016/j.tet.2016.09.023
25. Zhang X.-Z., Gan K.-J., Liu X.-X., Deng Y.-H., Wang F.-X., Yu K.-Y., Zhang J., Fan C.-A. // Org. Lett. 2017. Vol. 19. P. 3207. doi 10.1021/acs.orglett.7b01331
26. Qin C., Liu Y., Yu Y., Fu Y., Li H., Wang W. // Org. Lett. 2018. Vol. 20. P. 1304. doi 10.1021/acs.orglett.8b00008
27. Li K., Jin Z., Chan W.-L., Lu Y. // ACS Catal. 2018. Vol. 8. P. 8810. doi 10.1021/acscatal.8b02706
28. Zhou X., Nie H., Liu X., Long X., Jiang R., Chen W. // Catal. Commun. 2019. Vol. 121. P. 78. doi 10.1016/j.catcom.2018.12.016
29. Liang S.-Y., Jiang B., Xiao B.-X., Chen Z.-C., Du W., Chen Y.-C. // ChemCatChem 2020. Vol. 12. P. 5374. doi 10.1002/cctc.202000910
30. Zhong F., Dou X., Han X., Yao W., Zhu Q., Meng Y., Lu Y. // Angew. Chem. Int. Ed. 2013. Vol. 52. P. 943. doi 10.1002/ange.201208285
31. Jin Q.-W., Chai Z., Huang Y.-M., Zou G., Zhao G. // Beilstein J. Org. Chem. 2016. Vol. 12. P. 725. doi 10.3762/bjoc.12.72
32. Huang B., Li C., Wang H., Wang C., Liu L., Zhang J. // Org. Lett. 2017. Vol. 19. P. 5102. doi 10.1021/acs.orglett.7b02365
33. Takizawa S., Kusaba M., Kishi K., Jianfei B., Suzuki T., Sasai H. // Heterocycles 2017. Vol. 95. P. 761. doi 10.3987/COM-16-S(S)86
34. Cong T., Wang H., Li X., Wu H.-H., Zhang J. // Chem. Comm. 2019. Vol. 55. P. 9176. doi 10.1039/C9CC04357H
35. Wang H., Li X., Tu Y., Zhang J. // iScience 2020. Vol. 23. P. 101138. doi 10.1016/j.isci.2020.101138
36. Zhou W., Wang H., Tao M., Zhu C.-Z., Lin T.-Y., Zhang J. // Chem. Sci. 2017. Vol. 8. P. 4660. doi 10.1039/C7SC01432E
37. Wang C., Jia H., Zhang C., Gao Z., Zhou L., Yuan C., Xiao Y., Guo H. // J. Org. Chem. 2017. Vol. 82. P. 633. doi 10.1021/acs.joc.6b02659
38. Wang H., Zhou W., Tao M., Hu A., Zhang J. // Org. Lett. 2017. Vol. 19. P. 1710. doi 10.1021/acs.orglett.7b00489
39. Wang H., Zhang J., Tu Y., Zhang J. // Angew. Chem. Int. Ed. 2019. Vol. 58. P. 5422. doi 10.1002/anie.201900036
40. Li M., Zhou W. // Chem. Commun. 2020. Vol. 56. P. 8842-8845. doi 10.1039/D0CC02876B
41. Lee R., Zhong F., Zheng B., Meng Y., Lu Y., Huang K.-W. // Org. Biomol. Chem. 2013. Vol. 11. P. 4818. doi 10.1039/C3OB40144H
42. Holland M.C., Gilmour R., Houk K.N. // Angew. Chem. Int. Ed. 2016. Vol. 55. P. 2022. doi 10.1002/anie.201508980
43. Salin A.V., Fatkhutdinov A.R., Il'in A.V., Shamsutdinova F.G. // Int. J. Chem. Kinet. 2016. Vol. 48. P. 161. doi 10.1002/kin.20981
44. Zhu X.-F., Henry C.E., Kwon O. // J. Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 129. P. 6722. doi 10.1021/ja071990s
45. Saijo R., Uno H., Mori S., Kawase M. // Chem. Commun. 2016. Vol. 52. P. 8006. doi 10.1039/C6CC01627H
46. Mercier E., Fonovic B., Henry C., Kwon O., Dudding T. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. P. 3617. doi 10.1016/j.tetlet.2007.03.030
47. Liang Y., Liu S., Xia Y., Li Y., Yu Z.-X. // Chem. Eur. J. 2008. Vol. 14. P. 4361. doi 10.1002/chem.200701725
48. Salin A.V., Aminova R.M., Galkin V.I. // Int. J. Quantum Chem. 2013. Vol. 113. P. 1086. doi 10.1002/qua.24161
49. Salin A.V., Islamov D.R. // Org. Biomol. Chem. 2019. Vol. 17. P. 7293. doi 10.1039/c9ob01401b
50. Salin A.V., Il'in A.V., Shamsutdinova F.G., Fatkhutdinov A.R., Islamov D.R., Kataeva O.N., Galkin V.I. // Curr. Org. Synthesis 2016. Vol. 13. P. 132. doi 10.2174/1570179412999150723154625
51. Adekenov S.M., Mukhametzhonov M.N., Kagarlitskii A.D., Kupriyanov A.N. // Chem. Nat. Compd. 1982. Vol. 18. P. 623. doi 10.1007/BF00575063

52. Kitson R.R.A., Millemaggi A., Taylor R.J.K. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. Vol. 48. P. 9426. doi 10.1002/anie.200903108
53. Liu W., Winssinger N. // *Synthesis* 2021. Vol. 53. P. 3977. doi 10.1055/a-1577-6085
54. Gomez-Bengoa E., Cuerva J.M., Mateo C., Echavarren A.M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. Vol. 118. P. 8553. doi 10.1021/ja961373w
55. Gimbert C., Lumbierres M., Marchi C., Moreno-Manas M., Sebastian R.M., Vallribera A. // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61. P. 8598. doi 10.1016/j.tet.2005.07.005
56. Salin A.V., Fatkhutdinov A.R., Il'in A.V., Galkin V.I. // *Int. J. Chem. Kinet.* 2014. Vol. 46. P. 206. doi 10.1002/kin.20842
57. Sriramurthy V., Barcan G.A., Kwon O. // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. P. 12928. doi 10.1021/ja073754n
58. Fan Y.C., Kwon O. // *Molecules* 2011. Vol. 16. P. 3802. doi 10.3390/molecules16053802
59. Sriramurthy V., Kwon O. // *Org. Lett.* 2010. Vol. 12. P. 1084. doi 10.1021/ol100078w
60. Khong S., Kwon O. // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. P. 8257. doi 10.1021/jo3015825

Effects of Anchimeric Assistance in Phosponium Enolates Chemistry

A. V. Salin^{a,*}

^a A. M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia
*e-mail: salin555@mail.ru

Received March 28, 2022; revised March 28, 2022; accepted April 7, 2022

Phosponium enolates are key intermediates of phosphine-catalyzed reactions extensively used in current organic synthesis for construction of carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds. Herein, general methods for increasing the rates, chemo- and stereoselectivity on the basis of effects of anchimeric assistance for the reactions involving formation of phosponium enolates are discussed.

Keywords: organocatalysis, tertiary phosphine, anchimeric assistance, asymmetric synthesis

КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ТРИФЕНИЛФОСФИНА С МЕТИЛВИНИЛКЕТОНОМ

© 2022 г. А. В. Салин^{а,*}, А. А. Шабанов^а, Т. В. Карамеева^а

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени
А. М. Бутлерова, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

*e-mail: salin555@mail.ru

Поступило в редакцию 25 февраля 2022 г.

После доработки 7 апреля 2022 г.

Принято к печати 10 апреля 2022 г.

Методом остановленной струи изучена кинетика реакции трифенилфосфина с метилвинилкетонем в среде уксусной кислоты. Экспериментальные данные свидетельствуют, что реакции с алкенами, активированными различными электроноакцепторными группами, принадлежат к одной реакционной серии и протекают по одинаковому механизму с переносом протона на лимитирующей стадии. На количественном уровне проанализировано влияние электроноакцепторной группы на реакционную способность и установлено, что электрофильность кратной связи не является основным фактором, определяющим реакционную способность алкена.

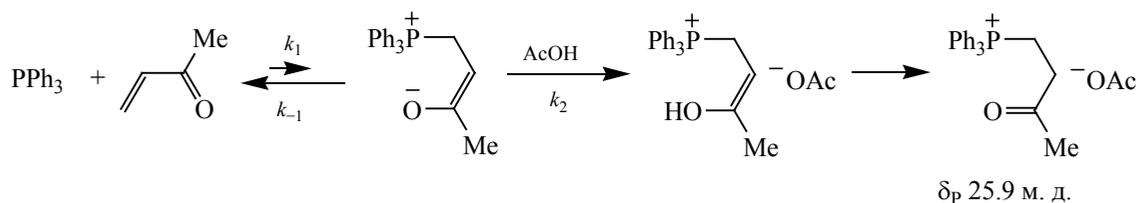
Ключевые слова: третичный фосфин, органокатализ, цвиттер-ион, кинетика, механизм реакции

DOI: 10.31857/S0044460X22070022, **EDN:** CPMNBV

Метилвинилкетон, являясь высоко реакционноспособным электронодефицитным алкеном, находит широкое применение в качестве реагента в фосфин-катализируемых реакциях. Активированная углерод-углеродная кратная связь метилвинилкетона легко подвергается нуклеофильной атаке третичными фосфинами с образованием цвиттер-ионного интермедиата, который может быть вовлечен во многие каталитические превращения с электрофильными соединениями. В литературе описано множество примеров успешного использования метилвинилкетона в фосфин-катализируемых реакциях Михаэля [1–4], Мориты–Бейлиса–Хиллмана [5], Раухута–Курье [6–8], циклоприсоединения [9–14]. Зачастую метилвинилкетон вступает даже в такие реакции, в которых прочие электронодефицитные алкены (акрилаты, акриламиды и др.) оказываются недостаточно реакционноспособными. Поскольку эффективность фосфин-катализируемых реакций во

многом определяется скоростью генерации ключевого цвиттер-ионного интермедиата, важно иметь количественное представление о реакционной способности активированных алкенов в реакции с третичными фосфинами. В предыдущих исследованиях нашей группы было показано, что удобной кинетической моделью для таких исследований является присоединение арилзамещенных третичных фосфинов к электронодефицитным алкенам в присутствии донора протонов, в качестве которого могут выступать кислотная группа самого алкена [15], либо протонный растворитель [16]. Указанные реакции протекают количественно с образованием соответствующих фосфониевых солей, и за ходом взаимодействия удобно наблюдать с помощью спектрофотометрии. Однако данные о реакционной способности метилвинилкетона ранее не были опубликованы, поскольку высокая скорость ограничивала точность определения кинетических параметров с использованием классической мето-

Схема 1.



дики псевдопервого порядка, включающей ручное смешение реагентов. В настоящей работе для исследования кинетики реакции трифенилфосфина с метилвинилкетонам был использован метод остановленной струи, позволяющий изучать кинетику быстрых реакций с малым периодом полупревращения.

В среде ледяной уксусной кислоты трифенилфосфин быстро присоединяется к метилвинилкетону с образованием единственного фосфониевого продукта (схема 1), имеющего сигнал в спектре ЯМР ^{31}P при 25.9 м. д. Уксусная кислота необходима в реакции для протонирования цвиттер-ионного интермедиата, в отсутствие источника протонов присоединение не протекает, поскольку равновесие практически полностью сдвинуто в сторону исходных реагентов.

Ранее было показано, что для реакций третичных фосфинов с активированными алкенами характерен общий кислотный катализ, и скорость присоединения зависит от природы кислоты и ее концентрации [уравнение (1)] [15,16].

$$\begin{aligned} \text{Скорость} &= \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [\text{PPh}_3] [\text{алкен}] [\text{AcOH}] \\ &= k_{\text{III}} [\text{PPh}_3] [\text{алкен}] [\text{AcOH}]. \end{aligned} \quad (1)$$

Такая зависимость является следствием высокой неустойчивости фосфониевых цвиттер-ионов, при которой скорость распада на исходные реагенты (k_{-1}) оказывается выше скорости переноса протона к енолятному центру возникающего интермедиата ($k_2[\text{AcOH}]$) [17]. Использование уксусной кислоты в качестве растворителя удобно также тем, что позволяет проводить кинетические измерения при постоянной концентрации протонодонора в реакционной смеси.

Присоединение трифенилфосфина сопровождается сильным гипсо- и гипохромным сдвигом полосы поглощения $n \rightarrow \pi^*$ -перехода, имеющей в УФ спектре максимум в области 260 нм, за счет участия неподеленной электронной пары атома фосфора в образовании новой σ -связи с терминальным атомом углерода активированного алкена. Максимальное уменьшение оптической плотности в ходе реакции наблюдается при 290 нм. На рис. 1 представлен типичный вид экспоненциальных кинетических кривых, дублированных для заданной концентрации метилвинилкетона в условиях псевдопервого порядка по трифенилфосфину, из которых в полулогарифмических координатах рассчитывается константа скорости псевдопервого порядка k' . По угловому коэффициенту линейной зависимости константы скорости псевдопервого порядка от концентрации метилвинилкетона может быть найдена константа скорости второго порядка k_{II} , не зависящая от концентрации избыточного реагента ($k' = 7.85[\text{метилвинилкетон}] - 0.024$, $R^2 0.9978$).

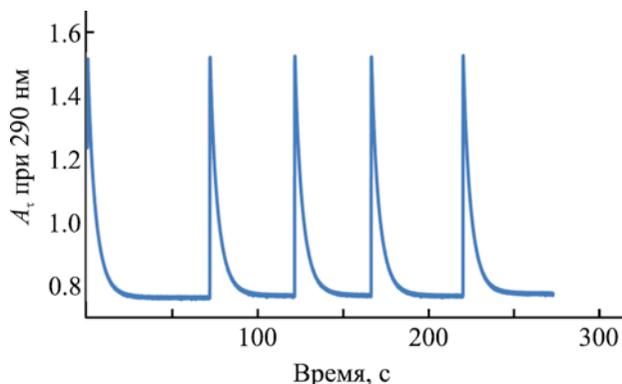


Рис. 1. Изменение оптической плотности в ходе реакции трифенилфосфина с метилвинилкетонам (34.88 мМ.) в среде уксусной кислоты при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ (представлено пять последовательных экспериментов).

Порядок по уксусной кислоте можно определить только в исключительных случаях, когда использование смесей с инертным (апротонным) растворителем дает возможность подобрать условия, позволяющие избежать мешающего влияния эффекта предпочтительной сольватации [18] на кинетику реакции. Ранее такие исследования были проведены для реакций трифенилфосфина с акриловой кислотой и метилакрилатом, выявившие прямую пропорциональность между скоростью и концентрацией уксусной кислоты в смеси растворителей. Это стало возможным благодаря близости констант скорости в уксусной кислоте и таких апротонных растворителях как ее эфиры (этил-, бутилацетат), а также схожести химической природы активированного алкена с одним из смешанных растворителей [19]. Для метилвинилкетона, сильно отличающегося по свойствам от этил- и бутилацетата, подобрать такие смеси становится невозможным. Поэтому мы воспользовались изокинетической зависимостью для подтверждения однотипности механизма реакций с участием различных активированных алкенов. Для этого кинетика реакции трифенилфосфина с метилвинилкетона была изучена при семи температурах в интервале от 20 до 50°C. Используя критерий Экснера [20], в котором сравниваются логарифмы констант скорости при двух различных температурах (рис. 2), приходим к единой изокинетической зависимости для изученных реакций независимо от природы электроноакцепторной группы и наличия других заместителей в алкене.

Отсюда можно сделать вывод об общем механизме для данных реакций, в котором лимитирующей стадией является перенос протона к енолятному центру цвиттер-ионного интермедиата.

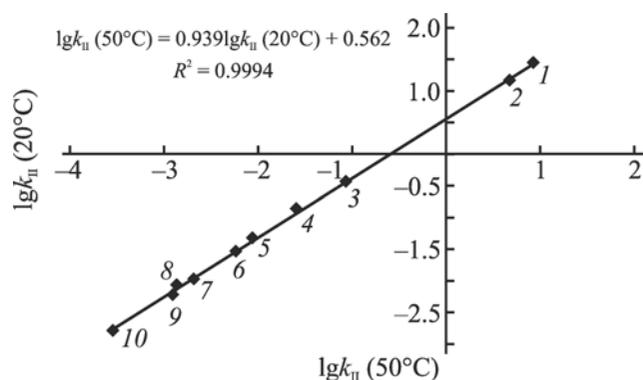


Рис. 2. Изокинетическая зависимость для реакций трифенилфосфина с активированными алкенами в среде уксусной кислоты: 1 – итаконовый ангидрид, 2 – метилвинилкетон, 3 – акриловая кислота, 4 – α -метил- γ -бутиролактон, 5 – метилакрилат, 6 – акриламид, 7 – диметилфумарат, 8 – акрилонитрил, 9 – диметилмалеат, 10 – метилметакрилат.

В табл. 1 приведены константы скорости третьего порядка k_{III} , не зависящие от концентрации уксусной кислоты, а также активационные параметры для реакции трифенилфосфина с метилвинилкетона и другими ранее использованными монозамещенными алкенами [21]. Как видно из табл. 1, метилвинилкетон очень значительно, а именно, на один–три порядка превосходит по активности остальные алкены в реакции с трифенилфосфином. Энтальпия активации для реакции с участием метилвинилкетона существенно ниже, чем для других алкенов. Во всех реакциях весомый вклад в энергетику процесса вносит энтропия активации, принимающая большие отрицательные значения, которые с учетом погрешности измерения (± 7 Дж/(моль·К)) укладываются в очень узкий диапазон, что говорит об изоэнтропийном характере

Таблица 1. Кинетические^a и активационные параметры реакции трифенилфосфина с активированными алкенами в уксусной кислоте (30.0 \pm 0.1°C)

Алкен	$10^3 \times k_{III}$, М. ⁻² ·с ⁻¹	ΔH^\ddagger , кДж/моль	$-\Delta S^\ddagger$, Дж/(моль·К)
Метилвинилкетон	454 \pm 7	27	163
Акриловая кислота	8.2 \pm 0.2	35	168
Метилакрилат	0.88 \pm 0.01	41	169
Акриламид	0.595 \pm 0.010	39	177
Акрилонитрил	0.155 \pm 0.001	44	173

^a Константы скорости приведены с доверительным интервалом 95%.

Таблица 2. Корреляция констант скорости с различными σ -константами [22] электроноакцепторных групп в алкене

Электроноакцепторная группа	$-\lg k_{III}$	σ_n	σ_m	σ^-	σ^*
COMe	0.343	0.50	0.38	0.85	1.65
CO ₂ H	2.086	0.43	0.36	0.73	2.08
CO ₂ Me	3.056	0.39	0.32	0.66	2.00
CONH ₂	3.225	0.36	0.28	0.63	1.68
CN	3.810	0.66	0.56	0.88	3.30
Коэффициент корреляции R		0.11	0.24	0.29	0.60

ре реакционной серии. Количественно анализируя реакционную способность, можно обнаружить, что не наблюдается корреляций между скоростью и σ -константами электроноакцепторной группы алкена, выраженными в различных шкалах: Гаммета (σ_m , σ_n), Окамото–Брауна (σ^-), Тафта (σ^*). Из табл. 2 следует, что во всех перечисленных случаях коэффициенты корреляций имеют очень низкие значения, не превышающие 0.6 ед.

Майер для предсказания реакционной способности электрофилов и нуклеофилов предложил трехпараметровое уравнение (2) [23]:

$$\lg k = s_N(N + E), \quad (2)$$

где k – константа скорости второго порядка для реакции нуклеофила с электрофилом, E – параметр электрофильности, N – параметр нуклеофильности, s_N – чувствительность реакции к природе нуклеофила.

Для определения параметров электрофильности E различных алкенов, активированных электроноакцепторными группами, в качестве стандартных нуклеофилов были использованы пиридиниевые и сульфониевые илidy. Мы обнаружили, что параметр электрофильности Майера также не может быть использован для предсказания реакционной способности алкенов в реакции с трифенилфосфином (рис. 3). В корреляции были использованы данные для восьми алкенов, для которых были определены константы скорости и в литературе известны параметры E [24, 25].

Отсутствие каких-либо корреляций свидетельствует о том, что электрофильность алкена не является основным фактором, определяющим скорость реакции с третичными фосфинами, и наличие атома фосфора вносит существенную специфику в реакционную способность нуклеофила. Поскольку лимитирующей стадией реакции является перенос протона, наблюдаемая скорость реакции k_{III} является эффективной величиной и зависит не только от скорости нуклеофильной атаки (k_1), но и от скорости распада интермедиата (k_{-1}) и скорости протонирования (k_2). Литературные данные свидетельствуют [26–30], что существенную роль в стабилизации цвиттер-ионов играет внутримолекулярное электростатическое взаимодействие между фосфониевым и енолятным цен-

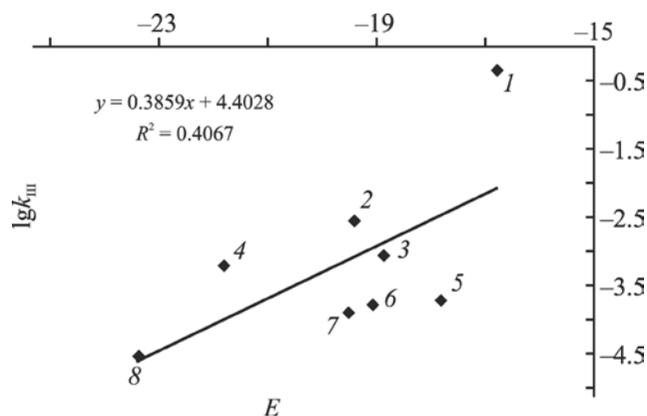
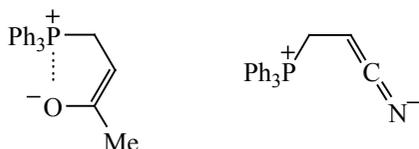


Рис. 3. Корреляция констант скорости с параметром электрофильности Майера (E): 1 – метилвинилкетон (–16.76), 2 – α -метил- γ -бутиролактон (–19.4), 3 – метилакрилат (–18.84), 4 – акриламид (–21.8), 5 – диметилфумарат (использовано значение E –17.79 для диэтилфумарата), 6 – акрилонитрил (–19.05), 7 – диметилмалеат (использовано значение E –19.49 для диэтилмалеата), 8 – метилметакрилат (–23.4).

Схема 2.



трами. Так, циклические активированные алкены, имеющие фиксированную *s-цис*-геометрию связей C=C и C=O (например, итаконовый ангидрид, α -метилден- γ -бутиролактон), обнаруживают очень высокую реакционную способность, поскольку такое строение благоприятствует $P^+ \cdots O^{\delta-}$ взаимодействию в цвиттер-ионе. В случае ациклических активированных алкенов кетонная группа, по-видимому, лучше других стабилизирует цвиттер-ион за счет делокализации анионного заряда и наиболее эффективного участия в $P^+ \cdots O^{\delta-}$ взаимодействии (схема 2), что приводит к высокой скорости реакции с участием метилвинилкетона. Напротив, отсутствие аналогичного стабилизирующего эффекта для цианогруппы (схема 2) делает акрилонитрил малореакционноспособным в реакции с трифенилфосфином, несмотря на сильный электроакцепторный характер группы CN (табл. 2).

Таким образом, в ходе исследования были впервые определены кинетические и активационные параметры для реакции трифенилфосфина с метилвинилкетонами в среде уксусной кислоты с использованием метода остановленной струи. Высокая скорость реакции по сравнению с другими активированными алкенами объяснена способностью кетонной группы наиболее эффективно участвовать в стабилизации цвиттер-ионного интермедиата посредством электростатического $P^+ \cdots O^{\delta-}$ взаимодействия. Полученные количественные данные о реакционной способности метилвинилкетона проливают дополнительный свет на особенности строения фосфониевых цвиттер-ионов и представляют интерес для развития химии фосфин-катализируемых превращений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Метилвинилкетон (Acros Organics, 95%) сушили над $MgSO_4$ и непосредственно перед исполь-

зованием дважды подвергали фракционной перегонке при пониженном давлении в присутствии гидрохинона. Трифенилфосфин (Acros Organics, 99%) использовали без дополнительной очистки. Уксусную кислоту (ХЧ ледяная, 99.8%) перегоняли при пониженном давлении.

Кинетику реакции изучали спектрофотометрически на приборе Varian Cary 50 Bio с термостатируемой кюветой (точность термостатирования $\pm 0.1^\circ C$), оснащенной приставкой Applied Photophysics RX2000 для исследования реакций методом остановленной струи. Эксперимент проводили в среде ледяной уксусной кислоты на длине волны 290 нм в условиях псевдопервого порядка по трифенилфосфину (0.2 мМ.) и большой избыточной концентрации метилвинилкетона, которая варьировалась в интервале от 10 до 70 мМ. Толщина пропускающего слоя 1 см. Кинетические измерения проводили при температурах от 20 до $50^\circ C$ с интервалом $5^\circ C$. Для каждой концентрации метилвинилкетона и температуры кинетические измерения дублировались не менее десяти раз. Константы скорости определяли по уменьшению оптической плотности полосы поглощения трифенилфосфина в реакционных смесях. Константы скорости псевдопервого порядка рассчитывали методом наименьших квадратов по тангенсу угла наклона анаморфозы кинетической кривой в координатах:

$$\ln(A_\tau - A_\infty) - \tau, \quad (3)$$

где A_τ – текущее значение оптической плотности, A_∞ – конечное значение оптической плотности после завершения реакции, τ – время. Анаморфозы кинетических кривых сохраняли линейный вид при степени завершенности реакции не менее 95%. Константу скорости второго порядка определяли из зависимости константы скорости псевдопервого порядка от концентрации метилвинилкетона. Константу скорости третьего порядка определяли делением константы скорости второго порядка на концентрацию $AcOH$, которая в собственном растворе принималась постоянной и равной 17.3 М. Активационные параметры рассчитывали из линейной зависимости (4) по известным формулам (5) и (6):

$$\ln\left(\frac{k_{III}}{T}\right) = \frac{a}{T} + b, \quad (4)$$

$$\Delta H^\ddagger = -aR, \quad (5)$$

$$\Delta S^\ddagger = R[b - \ln(k_B/h)], \quad (6)$$

где R – универсальная газовая постоянная, k_B – константа Больцмана, h – постоянная Планка. Ошибка в определении константы скорости не превышает $\pm 1.5\%$, энтальпии активации ± 2 кДж/моль, энтропии активации ± 7 Дж·моль⁻¹·К⁻¹.

Спектральные данные для продукта реакции трифенилфосфина с метилвинилкетонем (образует ассоциат с уксусной кислотой состава 1:2 по данным ЯМР ¹H) представлены ниже.

Ацетат (3-оксобутил)трифенилфосфония.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.99 с (9H, CH₃COO⁻ + 2CH₃COOH), 2.09 с (3H, CH₃CO), 3.13 д. т (2H, PCH₂, ²J_{PH} 14.3, ³J_{HH} 7.0 Гц), 3.71 д. т (2H, CH₂CO, ³J_{PH} 13.3, ³J_{HH} 7.0 Гц), 7.65–7.73 м (12H, ArH), 7.78–7.85 м (3H, ArH), 12.20–12.46 уш. м (2H, CH₃COOH, несимметричный многопозиционный обмен). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃), δ_C , м. д.: 16.4 д (PCH₂, ¹J_{PC} 55.5 Гц), 22.1 (CH₃COO⁻ + CH₃COOH), 29.4 (CH₃CO), 35.5 д (CH₂CO, ²J_{PC} 3.0 Гц), 118.2 д (unco-C_{Ar}, ¹J_{PC} 86.7 Гц), 130.5 д (m-C_{Ar}, ³J_{PC} 12.6 Гц), 133.6 д (o-C_{Ar}, ²J_{PC} 10.0 Гц), 135.2 (n-C_{Ar}), 175.7–175.8 м (COOH + COO⁻), 204.6–204.8 м (CH₃CO). Спектр ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃): δ_P 25.9 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 333.1408 [M]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₂OP⁺: 333.1403).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салин Алексей Валерьевич, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2751-1666>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность доценту Штырлину В.Г. и м.н.с. Серову Н.Ю. за предоставленную возможность использовать оборудование для исследования кинетики методом остановленной струи.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казан-

ского (Приволжского) федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stewart I.C., Bergman R.G., Toste F.D. // J. Am. Chem. Soc. 2003. Vol. 125. P. 8696. doi 10.1021/ja035232n
2. Baslé O., Porcel S., Ladeira S., Bouhadir G., Bourissou D. // Chem. Commun. 2012. Vol. 48. P. 4495. doi 10.1039/C2CC30399J
3. Zhong F., Dou X., Han X., Yao W., Zhu Q., Meng Y., Lu Y. // Angew. Chem. Int. Ed. 2013. Vol. 52. P. 943. doi 10.1002/ange.201208285
4. Wang D., Wei Y., Shi M. // Asian J. Org. Chem. 2013. Vol. 2. P. 480. doi 10.1002/ajoc.201300062
5. Meng X., Xie P., Huang Y., Chen R. // RSC Adv. 2012. Vol. 2. P. 8104. doi 10.1039/C2RA20823G
6. Shi Z., Tong Q., Leong W.W.Y., Zhong G. // Chem. Eur. J. 2012. Vol. 18. P. 9802. doi 10.1002/chem.201201318
7. Li S., Liu Y., Huang B., Zhou T., Tao H., Xiao Y., Liu L., Zhang J. // ACS Catal. 2017. Vol. 7. P. 2805. doi 10.1021/acscatal.7b00030
8. Tao M., Zhou W., Zhang J. // Adv. Synth. Catal. 2017. Vol. 359. P. 3347. doi 10.1002/adsc.201700666
9. Cai L., Zhang B., Wu G., Song H., He Z. // Chem. Commun. 2011. Vol. 47. P. 1045. doi 10.1039/C0CC02817G
10. Wang G., Rexiti R., Sha F., Wu X.-Y. // Tetrahedron 2015. Vol. 71. P. 4255. doi 10.1016/j.tet.2015.04.076
11. Zhang X.-N., Chen G.-Q., Dong X., Wei Y., Shi M. // Adv. Synth. Catal. 2013. Vol. 355. P. 3351. doi 10.1002/adsc.201300828
12. Ma G.-N., Wang F.-J., Gao J., Shi M. // Chem. Commun. 2008. Vol. 2008. P. 4998. doi 10.1039/B811167G
13. Wang H., Zhou W., Tao M., Hu A., Zhang J. // Org. Lett. 2017. Vol. 19. P. 1710. doi 10.1021/acs.orglett.7b00489
14. Chen P., Zhang J., Zhang J. // Adv. Synth. Catal. 2018. Vol. 360. P. 682. doi 10.1002/adsc.201701168
15. Salin A.V., Sobanov A.A., Bakhtiyarova Y.V., Khabibullin A.A., Galkin V.I., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2011. Vol. 186. P. 854. doi 10.1080/10426507.2010.500642
16. Salin A.V., Sobanov A.A., Bakhtiyarova Y.V., Khabibullin A.A., Galkin V.I., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2011. Vol. 186. P. 857. doi 10.1080/10426507.2010.500643
17. Salin A.V. // ChemistrySelect 2017. Vol. 2. P. 6984. doi 10.1002/slct.201701129

18. *Marcus Y.* Preferential solvation in mixed solvents / Eds P.E. Smith, E. Matteoli, J.P. O'Connell. Boca Raton: Taylor & Francis Group CRC Press, 2013. P. 65.
19. *Salin A.V., Khisamova D.R.* // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 318. P. 113911. doi 10.1016/j.molliq.2020.113911
20. *Exner O.* // *Nature* 1964. Vol. 201. P. 488. doi 10.1038/201488b0
21. *Salin A.V., Fatkhutdinov A.R., Il'in A.V., Galkin V.I.* // *Int. J. Chem. Kinet.* 2014. Vol. 46. P. 206. doi 10.1002/kin.20842
22. *Dean J.A.E.* Lange's Handbook of Chemistry. New York: McGraw-Hill, 1998. P. 9.2.
23. *Mayr H., Ofial A.R.* // *J. Phys. Org. Chem.* 2008. Vol. 21. P. 584. doi 10.1002/poc.1325
24. *Mayer R.J., Allihn P.W.A., Hampel N., Mayer P., Sieber S.A., Ofia A.R.* // *Chem. Sci.* 2021. Vol. 12. P. 4850. doi 10.1039/d0sc06628a
25. Mayr's Database of Reactivity Parameters. <http://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank>
26. *Zhu X.-F., Henry C. E., Kwon O.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. P. 6722. doi 10.1021/ja071990s
27. *Liang Y., Liu S., Xia Y., Li Y., Yu Z.-X.* // *Chem. Eur. J.* 2008. Vol. 14. P. 4361. doi 10.1002/chem.200701725
28. *Saijo R., Uno H., Mori S., Kawase M.* // *Chem. Commun.* 2016. Vol. 52. P. 8006. doi 10.1039/C6CC01627H
29. *Salin A.V., Fatkhutdinov A.R., Il'in A.V., Shamsutdinova F.G.* // *Int. J. Chem. Kinet.* 2016. Vol. 48. P. 161. doi 10.1002/kin.20981
30. *Salin A.V., Islamov D.R.* // *Org. Biomol. Chem.* 2019. Vol. 17. P. 7293. doi 10.1039/c9ob01401b

Kinetics and Mechanism of Reaction of Triphenylphosphine with Methyl Vinyl Ketone

A. V. Salin^{a,*}, A. A. Shabanov^a, and T. V. Karamaeva^a

^a *A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia*

**e-mail: salin555@mail.ru*

Received February 25, 2022; revised April 7, 2022; accepted April 10, 2022

Kinetics of reaction of triphenylphosphine with methyl vinyl ketone was studied using stop-flow technique. Experimental data indicate that the reactions of alkenes activated by different electron-withdrawing groups belong to the same reaction series and involve the identical mechanism with rate-determining proton transfer step. The effect of electron-withdrawing group was analyzed quantitatively using various relationships, and no correlation between electrophilicity and reactivity of the alkene was found.

Keywords: tertiary phosphine, organocatalysis, zwitterion, kinetics, reaction mechanism

ФОСФИН-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ИМИДОВ И ГИДРОФОСФОРИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ К ДИВИНИЛСУЛЬФОНУ

© 2022 г. А. В. Ильин^{а,*}, А. Ф. Губаев^а, Е. В. Заржицкая^а, Д. Р. Исламов^а, Е. С. Кучаев^а

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия
*e-mail: Antonilin.1989@mail.ru

Поступило в редакцию 28 марта 2022 г.
После доработки 26 апреля 2022 г.
Принято к печати 5 мая 2022 г.

Разработан эффективный метод фосфин-катализируемого присоединения гидрофосфорильных соединений и циклических имидов дикарбоновых кислот к дивинилсульфону. Реакция протекает в мягких условиях с образованием соответствующих аддуктов с высоким выходом.

Ключевые слова: фосфин-катализируемые реакции, реакция Михаэля, реакция Пудовика, дивинилсульфон, фосфониевая соль, бисфосфонат

DOI: 10.31857/S0044460X22070034, **EDN:** CPNUEF

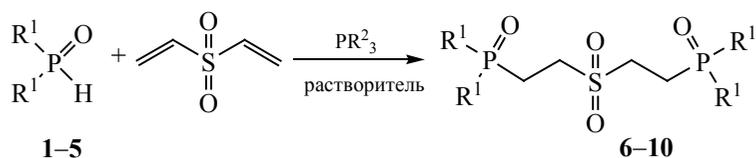
Винил- и дивинилсульфоны находят применение в органическом синтезе благодаря их доступности и высокому синтетическому потенциалу. В биоорганической и биомедицинской химии дивинилсульфон используется в качестве сшивающего агента в синтезе гидрогелей [1–5] и полимеров-сорбентов на основе циклодекстринов [6]. Винилсульфоны нашли применение в производстве линз, поглощающих УФ излучение [7], электропроводящих полимеров [8, 9], электролитов литий-ионных аккумуляторов [10]; продукты гидрофосфорилирования дивинилсульфона используются в качестве антипиренов [11]. Получение новых соединений путем функционализации дивинилсульфона представляет собой важную задачу.

Один из наиболее распространенных способов функционализации соединений с кратными связями, активированными электроноакцепторными группами, – это реакция присоединения нуклеофила – донора Михаэля к электронодефицитным

алкенам (к акцептору Михаэля) [12–14]. С помощью различных доноров Михаэля можно создать большое разнообразие полифункциональных соединений. Хорошо известны реакции окса- [15–17], аза- [18, 19], сульфа- [20, 21], фосфа- [22, 23] и карбо-Михаэля [24–26]. В качестве катализаторов в этих реакциях используются третичные амины [27–29], неорганические основания [30–33] и другие соединения [34–36]. Еще один перспективный вид катализаторов реакции Михаэля – третичные фосфины [15, 37, 38], которые могут быть успешно использованы для катализа присоединения к дивинилсульфону.

Ранее был предложен катализ третичными фосфинами реакций гидрофосфорильных соединений и имидов дикарбоновых кислот с активированными алкенами и алкинами [37–40]. При катализе реакций трибутилфосфином для получения высоких выходов не нужны нагревание и инертная атмосфера.

Схема 1.



R¹ = OEt (**1**, **6**), OBn (**2**, **7**), Ph (**3**, **8**), *p*-Tol (**4**, **9**), нафт-1-ил (**5**, **10**).

Катализ третичными фосфинами был выбран и для реакций на основе дивинилсульфона, в котором присутствуют два винильных фрагмента, что позволяет получить в одну стадию продукты присоединения двух эквивалентов нуклеофила. Поскольку третичные фосфины – эффективные катализаторы реакции Пудовика [39, 40], была проведена оптимизация условий проведения при-

соединения фосфитов и фосфинитов к дивинилсульфону на примере присоединения соединения **1** (схема 1, табл. 1).

При проведении реакций присоединения диэтилфосфита **1** к дивинилсульфону в соотношении 1:1 в небольших количествах образуется продукт присоединения одного эквивалента фосфита, од-

Таблица 1. Оптимизация условий фосфин-катализируемых реакций присоединения гидрофосфорильных соединений **1–5** к дивинилсульфону

Адденд	Nu:алкен	PR ² ₃	Растворитель	Количество катализатора PR ² ₃ , мол%	Конверсия адденда ^a , %		Аддукт	Выход ^b , %
					1 ч	24 ч		
1	2:1	PBu ₃	MeCN	5	6	13	6	82
			MeCN	15	10	36		
			MeCN	30	30	86		
			MeCN	40	36	78		
			DMFA	30	27	73		
			DMCO	30	11	38		
2	1:1	PPh ₃	MeCN	30	0	0	7	85
	2:1		PBu ₃	MeCN	30	38/13 ^b		
3	2:1	PBu ₃	MeCN	5	15	–	8^г	97
			DMFA	5	16	–		
			DMCO	5	8	–		
4	2:1	PBu ₃	MeCN	30	–	–	9	86
			DMFA	30	99	–		
5	2:1	PBu ₃	DMFA	30	–	–	10	75

^a По данным ЯМР ³¹P.

^b Выход продукта реакции после очистки.

^b Соотношение продуктов присоединения двух и одного эквивалента нуклеофила.

^г Выпадает из реакционной смеси.

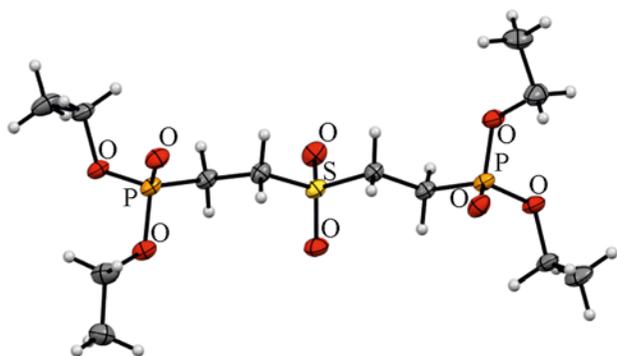


Рис. 1. Общий вид молекулы тетраэтил[сульфонил-бис(этан-2,1-диил)]бисфосфоната **6** в кристалле.

нако выделить его в чистом виде не удалось. В ацетонитриле в присутствии 30 мол% трибутилфосфина удалось достигнуть конверсии диэтилфосфита 86% в продукт бисприсоединения за 24 ч. Реакция с дибензилфосфитом в тех же условиях приводит к продукту присоединения двух эквивалентов фосфита с высоким выходом. Как было показано ранее, дифенилфосфинит **3** проявляет бóльшую реакционную способность по сравнению с диалкилфосфитами [41]. Действительно, в присутствии 30 мол% трибутилфосфина реакция присоединения соединения **3** к дивинилсульфону проходила в ДМФА и ацетонитриле за 1 ч с вы-

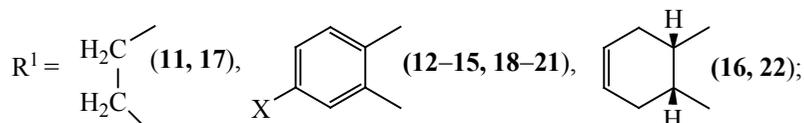
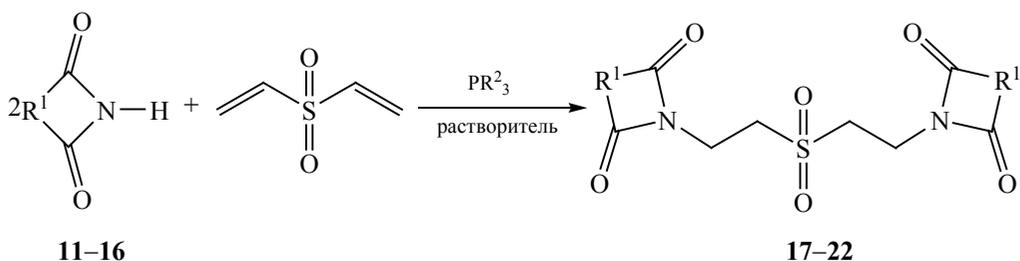
ходами, близкими к количественным. Аналогично протекали реакции с диарилфосфинитами **4**, **5**.

Все продукты присоединения были охарактеризованы комплексом физических методов исследования. Для продукта присоединения **6** двух эквивалентов диэтилфосфита удалось получить кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Таким образом, присоединение гидрофосфорильных соединений к дивинилсульфону в присутствии трибутилфосфина – эффективный метод синтеза бисфосфонатов и бисфосфиноксидов с высокими выходами.

Присоединение имидов дикарбоновых кислот **11–16** к дивинилсульфону в присутствии третичных фосфинов исследовали на примере взаимодействия дивинилсульфона с сукцинимидом **11** и фталимидом **12** (схема 2). Для определения конверсии был использован метод ЯМР ^1H , поэтому тестовые реакции с сукцинимидом проводили в дейтерированных растворителях. Конверсия имидов близка к количественной при проведении реакции в ДМСО, ДМФА и в ацетонитриле. Проведение реакции с сукцинимидом в среде ацетонитрила значительно упрощает выделение продукта присоединения. Фталимид и его производные **12–15** обладают очень низкой растворимостью в ацетонитриле, что не позволяет создать необходи-

Схема 2.



$X = \text{H}$ (**12**, **18**), NO_2 (**13**, **19**), Br (**14**, **20**), NH_2 (**15**, **21**).

Таблица 2. Оптимизация условий фосфин-катализируемых реакций присоединения имида дикарбоновых кислот **11–16** к дивинилсульфону

Имид	Растворитель	PR ² ₃	Количество катализатора, мол%	Конверсия имида ^a , %		Аддукт	Выход ^b , %
				1 ч	24 ч		
11	DMFA- <i>d</i> ₇	PBu ₃	5	99	–	17	100
	DMCO- <i>d</i> ₆	PBu ₃	5	99	–		
	MeCN- <i>d</i> ₃	PBu ₃	5	100	–		
	MeCN- <i>d</i> ₃	PBu ₃	10	100	–		
	MeCN- <i>d</i> ₃	PPh ₃	30	–	50/25 ^b		
12	DMCO- <i>d</i> ₆	PBu ₃	5	54	98	18	97
		PBu ₃	10	62	98		
		PPh ₃	30	12	72		
		PPh ₃	50	17	76		
13	DMCO	PBu ₃	5	–	–	19	80
14	DMCO	PBu ₃	5	–	–	20	100
15	DMCO	PBu ₃	5	–	–	21	70

^a По данным ЯМР ¹H.

^b Выход чистого продукта присоединения двух эквивалентов имида.

^b Соотношение продуктов присоединения двух и одного эквивалента имида к дивинилсульфону.

мую концентрацию реагентов для протекания реакции. Из двух подходящих растворителей DMFA и DMCO был выбран последний, как и для реакции с (3aR,7aS)-3a,4,7,7a-тетрагидро-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионом **16**.

Для определения оптимального типа катализатора и его количества реакции проводили в присутствии трибутил- и трифенилфосфинов, взятых в различных соотношениях (табл. 2).

Фосфин-катализируемые реакции присоединения имида **11–16** к дивинилсульфону протекают с высокими выходами, в некоторых случаях с количественными; присутствие заместителей (бром-, нитро- и аминогруппа) не препятствует протеканию фосфин-катализируемой реакции β-присоединения по кратным связям дивинилсульфона. Некоторое снижение выхода соединения **21** с аминогруппой в положении 4 фталимида связано не с условиями протекания реакции, а лишь с более высокой растворимостью этого вещества в диэтиловом эфире, что затруднило очистку продукта реакции после удаления растворителя из реакционной смеси. Количественный выход бромпроизводного **20** можно объяснить очень низкой растворимостью последнего в DMCO, продукт ре-

акции выпадал в чистом виде прямо из реакционной смеси.

Таким образом разработанный метод одностадийного синтеза β,β-бисимида-, бисфосфонато-, бис(фосфиноксидо)сульфонов показал отличные результаты, однако оставался открытым вопрос, возможно ли остановить реакцию на стадии образования продукта моноприсоединения.

Ранее было показано, что присоединение имида к метилпропиолату удавалось остановить на стадии α-моноприсоединения и избежать последующей реакции β-присоединения путем изменения растворителя [39, 40]. Это возможно, так как реакции α- и β-присоединения нуклеофилов к алкинам и алкенам протекают по разным механизмам [36–41]. При присоединении к дивинилсульфону замена растворителя не могла бы привести к аналогичным результатам, поскольку оно состоит из двух одинаковых реакций фосфин-катализируемого β-присоединения. Одним из вариантов оставалось проведение реакции при соотношении реагентов 1:1 с использованием менее активного катализатора трифенилфосфина. Чтобы проверить возможность присоединения фосфина к кратным связям бисалкена, была проведена реакция три-

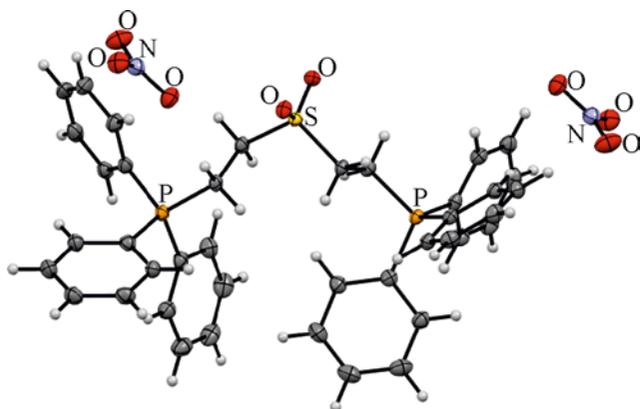


Рис. 2. Общий вид молекулы бисфосфониевой соли **23** в кристалле.

фенилфосфина с дивинилсульфоном в соотношении 2:1 в присутствии сильной азотной кислоты (схема 3).

В этом случае единственным продуктом присоединения была бисфосфониевая соль **23**. Для данного соединения удалось получить кристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

При проведении реакции сукцинимида с дивинилсульфоном в соотношении 1:1 в присутствии трифенилфосфина был изменен порядок смешения реагентов, что способствовало получению моноаддукта. Реакции присоединения 2 экв. имида обычно проводят при недостатке активирован-

ного алкена в смеси, добиваясь этого медленным добавлением его раствора к раствору имида с третичным фосфином. Если предварительно смешать сукцинимид с дивинилсульфоном и к этой смеси прибавлять раствор трифенилфосфина, получается преимущественно продукт моноприсоединения с небольшим количеством бисаддукта. Выделить полученный продукт моноприсоединения не удалось, так как в ходе выделения он вступал в побочные реакции с участием трифенилфосфина. Для доказательства образования продукта моноприсоединения мы получили его фосфониевую соль. В реакционную смесь сукцинимида с дивинилсульфоном (1:1) в присутствии 30 мол% трифенилфосфина через 30 мин было добавляли еще 70 мол% трифенилфосфина и избыток азотной кислоты (схема 4).

Фосфониевая соль **24** образуется с высокой конверсией реагентов, однако на стадии выделения возникают потери, поэтому выход чистого продукта реакции оказался значительно меньше теоретического.

Таким образом, разработана методика проведения фосфин-катализируемых реакций присоединения двух эквивалентов азот- и фосфорсодержащих нуклеофилов к дивинилсульфону, позволяющая получить с высокими выходами бисимида, бисфосфонаты и бисфосфиноксиды в одну стадию в мягких условиях.

Схема 3.

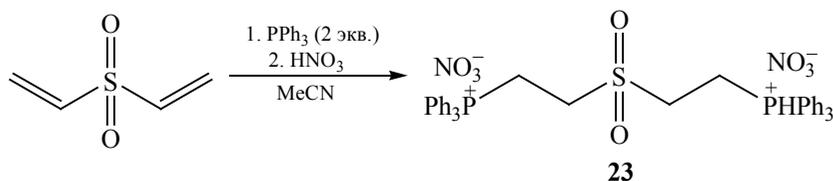
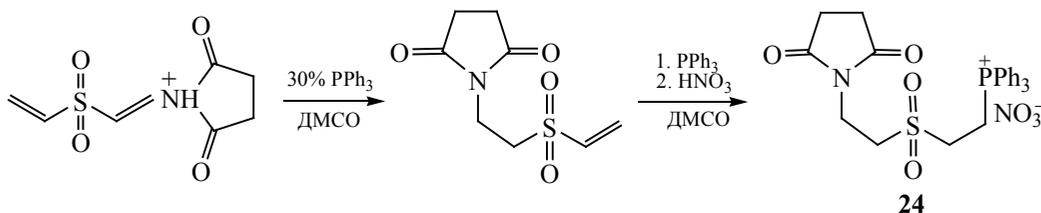


Схема 4.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны при комнатной температуре на приборе Bruker Avance III 400, рабочие частоты: 400 (^1H), 161.9 ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$), 100.6 МГц ($^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$). Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов в дейтерированном растворителе. Для спектров ЯМР ^{31}P в качестве внешнего стандарта использовали 85%-ную H_3PO_4 . ИК спектры записаны на приборе Spectrum two PerkinElmer с использованием приставки НПВО в диапазоне от 4000 до 450 см^{-1} .

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **6** и **23** проводили на четырехкружном дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy S с детектором HyPix и микрофокусной рентгеновской трубкой PhotonJet с использованием излучения CuK_α (λ 1.54184 Å) при 100 К. Полученные данные проиндексированы и интегрированы с помощью пакета программ CrysAlisPro. Учет поглощения проведен с использованием модуля ABSPACK: численная коррекция поглощения на основе гауссовского интегрирования по многогранной кристаллической модели и эмпирическая коррекция поглощения на основе сферических гармоник в соответствии с симметрией кристалла. Модуль GRAI использовали для анализа систематических затуханий и определения пространственной группы симметрии. Структура решена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов с использованием SHELXL [42,43]. Все не водородные атомы были уточнены анизотропно. Атомы водорода помещены в расчетные положения и уточнены в модели *наездника*. Изображения сгенерированы с помощью программы Mercury 4.1 [44]. Кристаллы соединений получали методом медленного испарения ацетонитрила (**6**) и воды (**23**).

Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры соединения **6** (CCDC 2160291): $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{P}_2\text{S}$ (M 394.34 г/моль), моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$ (no. 14); a 16.6012(5), b 13.5203(4), c 18.2786(7) Å, β 109.627(4)°, V 3864.3(2) Å³, Z 8, T 99.9(8) К, $\mu(\text{CuK}_\alpha)$ 3.366 мм^{-1} , $d_{\text{выч}}$ 1.356 г/см³; измерено 23953 отражений ($5.652^\circ \leq 2\theta \leq 152.774^\circ$), 7672 уникальных отражений (R_{int} 0.0806, R_{sigma} 0.0624), R_1 0.0659 [$I > 2\sigma(I)$] и wR_2 0.2051.

Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры соединения **23** (CCDC

2160290): $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2\text{S}$ (M 768.72 г/моль), моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$ (no. 14); a 14.7927(3), b 18.0414(3), c 14.6784(3) Å, β 109.663(2)°, V 3688.96(12) Å³, Z 4, T 103(1) К, $\mu(\text{CuK}_\alpha)$ 2.074 мм^{-1} , $d_{\text{выч}}$ 1.384 г/см³; измерено 47742 отражений ($6.344^\circ \leq 2\theta \leq 154.384^\circ$), 7654 уникальных отражений (R_{int} 0.0578, R_{sigma} 0.0355), R_1 0.0385 [$I > 2\sigma(I)$] и wR_2 0.1026.

Общая методика фосфин-катализируемого присоединения имидов и гидрофосфорильных соединений к дивинилсульфону. При непрерывном перемешивании смешивали 0.006 моль имида или гидрофосфорильного соединения в 4 мл растворителя и трибутилфосфин в количестве от 5 до 30 мол% (табл. 1 и 2). Затем при непрерывном перемешивании по каплям добавляли 0.003 моль (0.355 г) дивинилсульфона в 4 мл соответствующего растворителя (табл. 1 и 2) в течение 15 мин. Все реакции проводили при комнатной температуре. Полноту протекания реакции контролировали с помощью ЯМР ^{31}P и ^1H . По завершении реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукты реакции осаждали диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили 3 ч при пониженном давлении.

Тетраэтил[сульфонилбис(этан-2,1-диил)]дифосфонат (6). Выход 82%, бесцветные кристаллы, т. пл. 85°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1238 с (P=O), 1124 с (S=O), 1014 с (P–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.34 т (12H, POCH_2CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 2.18–2.30 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.18–3.26 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.08–4.19 м (8H, POCH_2CH_3). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.5 д (POCH_2CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 18.5 д ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $^1J_{\text{PC}}$ 144.5 Гц), 47.0 д ($\text{PCH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{S}$, $^2J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 62.5 д (POCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ_{P} 26.3 м. д. Найдено, %: С 36.21; Н 7.25; Р 15.64; S 8.20. $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{P}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 36.55; Н 7.16; Р 15.71; S 8.13.

Тетрабензил[сульфонилбис(этан-2,1-диил)]дифосфонат (7). Выход 85%, белый порошок, т. пл. 130°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1289 с (P=O), 1172 с (S=O), 1017 с (P–O–C). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 2.13–2.36 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.31–3.42 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4.98–5.15 м (8H, CH_2OP), 7.28–7.47 м (20H_{Ar}). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 17.6 д ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $^1J_{\text{PC}}$ 140.7 Гц), 45.5 ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 67.0 д ($\text{POCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 127.9 д (C_{Ar} , $^3J_{\text{PC}}$ 10.8 Гц), 128.3 (C_{Ar}),

128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 д (C_{Ar}^i , $^3J_{PC}$ 6.1 Гц). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (ДМСО- d_6): δ_P 28.4 м. д. Найдено, %: С 59.38; Н 5.81; Р 9.60; S 5.04. $C_{32}H_{36}O_8P_2S$. Вычислено, %: С 59.81; Н 5.65; Р 9.64; S 4.99.

Сульфонилбис(этан-2,1-диил)бисдифенилфосфин оксид (8). Выход 97%, белый порошок, т. пл. 191°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1435 ср (P–Ar), 1179 с (P=O), 1117 с (S=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.71–2.80 м (4H, CH_2CH_2S), 3.18–3.25 м (4H, CH_2CH_2S), 7.48–7.61 м (12H_{Ar}), 7.70–7.77 м (8H_{Ar}). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 22.5 д (PCN_2CH_2S , $^1J_{PC}$ 68.4 Гц), 46.2 с (PCN_2CH_2S), 129.2 д (C_{Ar}^m , $^3J_{PC}$ 12.1 Гц), 130.9 д (C_{Ar}^o , $^2J_{PC}$ 9.7 Гц), 131.0 д (C_{Ar}^i , $^1J_{PC}$ 101.8 Гц), 132.8 д (C_{Ar}^n , $^4J_{PC}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ_P 30.9 м. д. Найдено, %: С 64.12; Н 5.52; Р 11.82; S 6.21. $C_{28}H_{28}O_4P_2S$. Вычислено, %: С 64.36; Н 5.40; Р 11.86; S 6.14

Сульфонилбис(этан-2,1-диил)бисди(п-толил)фосфин оксид (9). Выход 86%, белый порошок, т. пл. 180°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1175 с (P=O), 1141 с (S=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.61 с (12H, $C_{Ar}CH_3$), 2.63–2.71 м (8H, CH_2CH_2S), 3.12–3.19 м (8H, CH_2CH_2S), 7.25–7.31 м (8H_{Ar}), 7.55–7.62 м (8H_{Ar}). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 21.7 с ($C_{Ar}CH_3$), 22.26 д (PCN_2CH_2S , $^1J_{PC}$ 68.5 Гц), 46.2 (PCN_2CH_2S), 127.6 д (C_{Ar}^i , $^1J_{PC}$ 104.2 Гц), 127.6 д (C_{Ar}^m , $^3J_{PC}$ 12.3 Гц), 131.2 д (C_{Ar}^o , $^2J_{PC}$ 9.0 Гц), 143.2 (C_{Ar}^n). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ_P 30.6 м. д. Найдено, %: С 66.25; Н 6.35; Р 10.65; S 5.61. $C_{32}H_{36}O_4P_2S$. Вычислено, %: С 66.42; Н 6.27; Р 10.71; S 5.54.

Сульфонилбис(этан-2,1-диил)бис[ди(нафт-1-ил)фосфин оксид] (10). Выход 75%, белый порошок, т. пл. 191°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1160 с (P=O), 1136 с (S=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3.04–3.18 м (4H, CH_2CH_2S), 3.31–3.42 м (4H, CH_2CH_2S), 7.41–7.52 м (12H_{Ar}), 7.86–7.95 м (8H_{Ar}), 8.00–8.07 м (4H_{Ar}), 8.50–8.57 м (4H_{Ar}). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 22.8 д (PCN_2CH_2S , $^1J_{PC}$ 69.8 Гц), 46.7 с (PCN_2CH_2S), 124.8 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 126.06 (C_{Ar}), 126.11 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 134.1 с (C_{Ar}). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ_P 35.1 м. д. Найдено, %: С 73.01; Н 5.13; Р 8.50; S, 4.51. $C_{44}H_{36}O_4P_2S$. Вычислено, %: С 73.12; Н 5.02; Р 8.57; S, 4.44.

1,1'-[Сульфонилбис(этан-2,1-диил)]дипирролидин-2,5-дион (17). Выход 100%, белый порошок, т. пл. 259°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1687 с (C=O), 1125 с (S=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.75 с [8H, (O)CCH₂CH₂C(O)], 3.43 т (4H, CH_2CH_2S , 3J 6.5 Гц), 3.98 т (4H, CH_2CH_2S , 3J 6.5 Гц). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 28.3 [(O)CCH₂CH₂C(O)], 32.2 (CH_2CH_2S), 48.2 (CH_2CH_2S), 177.0 (C=O). Найдено, %: С 45.42; Н 5.18; N 8.79; S 10.20. $C_{12}H_{16}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 45.56; Н 5.10; N 8.86; S 10.14.

2,2'-[Сульфонилбис(этан-2,1-диил)]бис-[1H-изоиндол-1,3(2H)-дион] (18). Выход 97%, белый порошок, т. пл. 155°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1698 с (C=O), 1131 с (S=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.75 т (4H, CH_2CH_2S , 3J 6.8 Гц), 3.18 т (4H, CH_2CH_2S , 3J 6.8 Гц), 6.98–7.08 м (8H_{Ar}). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 30.6 (CH_2CH_2S), 49.3 (CH_2CH_2S), 123.2 [C(O) $C_{Ar}C_{Ar}H$], 132.1 [C(O) C_{Ar}], 135.0 [C(O) $C_{Ar}C_{Ar}HC_{Ar}H$], 167.4 (C=O). Найдено, %: С 58.14; Н 3.99; N 6.72; S 7.82. $C_{20}H_{16}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 58.25; Н 3.91; N 6.79; S 7.77.

2,2'-[Сульфонилбис(этан-2,1-диил)]бис[5-нитро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион] (19). Выход 80%, светло-коричневый порошок, т. пл. 236°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1712 с (C=O), 1533 с [$\nu_{as}(C_{Ar}-NO_2)$], 1341 с [$\nu_s(C_{Ar}-NO_2)$], 1111 с (S=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.63 т (4H, CH_2CH_2S , 3J 6.8 Гц), 4.06 т (4H, CH_2CH_2S , 3J 6.8 Гц), 8.14 д ($C_{Ar}C_{Ar}HC_{Ar}H$, 3J 8.2 Гц), 8.61 д [C(O) $C_{Ar}C_{Ar}HCNO_2$, 4J 1.9 Гц], 8.64 д. д [C(O) $C_{Ar}HC_{Ar}HCNO_2$, 3J 8.2, 4J 1.9 Гц]. Найдено, %: С 47.69; Н 2.90; N 11.05; S 6.43. $C_{20}H_{14}N_4O_{10}S$. Вычислено, %: С 47.81; Н 2.81; N 11.15; S 6.38.

2,2'-[Сульфонилбис(этан-2,1-диил)]бис[5-бром-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион] (20). Выход 100%, белый порошок, т. пл. 183°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1721 с (C=O), 1136 с (S=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.58 т (4H, CH_2CH_2S , 3J 6.7 Гц), 4.00 т (4H, CH_2CH_2S , 3J 6.7 Гц), 7.81 д ($C_{Ar}C_{Ar}HC_{Ar}H$, 3J 8.8 Гц), 8.05 д. д [C(O) $C_{Ar}HC_{Ar}HCBr$, 3J 7.9, 4J 1.7 Гц], 8.08 д [C(O) $C_{Ar}C_{Ar}HCBr$, 4J 1.3 Гц]. Найдено, %: С 42.02; Н 2.51; N 4.85; S 5.69. $C_{20}H_{14}Br_2N_2O_6S$. Вычислено, %: С 42.13; Н 2.47; N 4.91; S 5.62.

2,2'-[Сульфонилбис(этан-2,1-диил)]бис[5-амино-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион] (21). Выход 70%, коричневый порошок, т. пл. 190°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340 сл (ArNH_2), 1689 с ($\text{C}=\text{O}$), 1125 с ($\text{S}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.51 т (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, 3J 6.9 Гц), 3.91 т (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, 3J 6.7 Гц), 6.51 м (4H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{NH}_2$), 6.79 д [C(O) $\text{C}_{\text{Ar}}\text{HC}_{\text{Ar}}\text{NCNH}_2$, 3J 8.3, 4J 2.0 Гц], 6.91 д [C(O) $\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}_{\text{Ar}}\text{HC}_{\text{Ar}}\text{NCNH}_2$, 4J 2.0 Гц], 7.48 д ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}_{\text{Ar}}\text{HC}_{\text{Ar}}\text{H}$, $^3J_{\text{HH}}$ 11.9 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 30.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 49.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 107.1 (C_{Ar}), 116.6 (C_{Ar}), 125.1 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 155.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NH}_2$), 167.4 ($\text{C}=\text{O}$), 167.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 54.17; Н 4.21; N 12.59; S 7.32. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 54.29; Н 4.10; N 12.66; S 7.25.

(3*aR*,3*a'R*,7*aS*,7*a'S*)-2,2'-[Сульфонилбис(этан-2,1-диил)]бис[3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион] (22). Выход 85%, белый порошок, т. пл. 169°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697 с ($\text{C}=\text{O}$), 1134 с ($\text{S}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.19–2.60 м [8H, CH_2 , $\text{CHC}(\text{O})$], 3.08–3.14 м [4H, $\text{CHC}(\text{O})$], 3.10 т (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, 3J 6.6 Гц), 3.33 т (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, 3J 6.6 Гц), 5.84–5.92 м (4H, $\text{C}_{\text{sp}2\text{H}}$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 23.4 [$\text{CH}_2\text{CHC}(\text{O})$], 32.3 с ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 39.2 [$\text{CHC}(\text{O})$], 48.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 127.8 ($\text{HC}=\text{CH}$), 179.7 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 57.01; Н 5.83; N 6.60; S 7.69. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.75; N 6.66; S 7.63.

Нитрат сульфонилбис(этан-2,1-диил)бис(трифенилфосфония) (23). К смеси 0.002 моль (0.236 г) дивинилсульфона и 0.004 моль (1.049 г) трифенилфосфина, растворенного в 7 мл ДМСО, при непрерывном перемешивании по каплям добавляли 1 мл концентрированной азотной кислоты. Через 3 ч отгоняли растворитель и непрореагировавшую кислоту при пониженном давлении. Соль осаждали диэтиловым эфиром, осадок отфильтровывали и сушили 3 ч при пониженном давлении. Выход 85%, светло-желтые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1435 ср ($\text{P}-\text{Ar}$), 1364 с (NO_3^-), 1156 с ($\text{S}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.81–3.90 м (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.19–4.30 м (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 7.66–7.74 м (12H $_{\text{Ar}}$), 7.75–7.85 м (18H $_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 17.5 д ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $^1J_{\text{PC}}$ 53.6 Гц), 46.2 ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 117.1 д (C_{Ar}^i , $^1J_{\text{PC}}$ 87.3 Гц), 130.8 д (C_{Ar}^m , $^3J_{\text{PC}}$ 12.9 Гц), 133.9 д (C_{Ar}^o , $^2J_{\text{PC}}$ 10.4 Гц), 135.6 д (C_{Ar}^n , $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц). Спектр ЯМР

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ_{P} 24.5 м. д. Найдено, %: С 62.31; Н 5.02; N 3.59; P 8.02; S 4.21. $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.49; Н 4.98; N 3.64; P 8.06; S 4.17.

Нитрат {2-[2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-этилсульфонил]этил}трифенилфосфония (24). К смеси 0.006 моль (0.709 г) дивинилсульфона и 0.006 моль (0.595 г) сукцинимиды, растворенного в ДМСО, при непрерывном перемешивании по каплям добавляли 0.002 моль (0.525 г) трифенилфосфина, растворенного в 9 мл ДМСО. Через 6 ч к реакционной смеси при перемешивании добавляли 0.004 моль (1.049 г) трифенилфосфина, а через 20 мин по каплям добавляли 1 мл концентрированной азотной кислоты. Через сутки отгоняли растворитель и непрореагировавшую кислоту при пониженном давлении. Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – этилацетат. Фракции с продуктом реакции объединяли, упаривали и сушили полученную соль 3 ч при пониженном давлении. Выход 54%, светло-желтая смола. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1696 с ($\text{C}=\text{O}$), 1438 ср ($\text{P}-\text{Ar}$), 1402 ср (NO_3^-), 1149 с ($\text{S}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.52 с [4H, (O) $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$], 3.35–3.44 м (2H, CH_2CH_2), 3.45–3.52 м (2H, CH_2CH_2), 3.73–3.82 м (2H, CH_2CH_2), 3.83–3.94 м (2H, CH_2CH_2), 7.52–7.53 м (12H $_{\text{Ar}}$), 7.65–7.72 м (3H $_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 17.2 д ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $^1J_{\text{PC}}$ 56.7 Гц), 28.3 [(O) $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$], 32.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 45.2 ($\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 49.0 с ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 116.8 д (C_{Ar}^i , $^1J_{\text{PC}}$ 87.2 Гц), 130.9 д (C_{Ar}^m , $^3J_{\text{PC}}$ 12.8 Гц), 133.6 д (C_{Ar}^o , $^2J_{\text{PC}}$ 10.3 Гц), 135.7 д (C_{Ar}^n , $^4J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 177.4 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ_{P} 24.1 м. д. Найдено, %: С 57.45; Н 5.09; N 5.09; P 5.72; S 5.99. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$. Вычислено, %: С 57.56; Н 5.02; N 5.16; P 5.71; S 5.91

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ильин Антон Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-9898>

Исламов Даут Ринатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1012>

Кучаев Евгений Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-5084>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. He C., Ji H., Qian Y., Wang Q., Liu X., Zhao W., Zhao Ch. // *J. Mater. Chem. (B)*. 2019. Vol. 7. P. 1186. doi 10.1039/c8tb02671h
2. Olmo J.A., Alonso J.M., Martínez V.S., Ruiz-Rubio L., Gonzalez R.P., Vilas-Vilela J.L., Perez-Alvarez L.P. // *Mater. Sci. Eng. (C)*. 2021. Vol. 125. P. 112102. doi 10.1016/j.msec.2021.112102
3. Qiu Y., Pruitt J.D., Nelson J. Pat. WO 2018/055490A1 (2018).
4. Stewart S.A., Coulson M.B., Zhou C., Burke N.A.D., Stover H.D.H. // *Soft Matter*. 2018. Vol. 14. P. 8317. doi 10.1039/C8SM01066H
5. Gomez I., Alesanco Y., Blázquez J. A., Viñuales A., Colmenares L. C. // *Polymers*. 2020. Vol. 12. N. 11. P. 2686. doi 10.3390/polym12112686
6. Morales-Sanfrutos J., Lopez-Jaramillo F.J., Elremaily M.A.A // *Molecules*. 2015. Vol. 20. N 3. P. 3565. doi 10.3390/molecules20033565
7. Sato T., Yamazaki Y., Basuki J.S., Hughes T.C., Macdonald J.M., Kempinnen K.P. Pat. WO 2020/118361A1 (2020).
8. Miyamoto T. Pat. WO 2020/129854A1 (2020).
9. Mantione D., Agua I., Schaafsma W., El Mahmoudy M., Uguz I., Sanchez-Sanchez A., Sardon H., Castro B., Malliaras G. G., Mecerreyes D. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2017. Vol. 9. N 21. P. 18254. doi 10.1021/acsami.7b02296
10. Du Z., Belharouak I., Wood D. Pat. WO 2020/131648A1 (2020).
11. Gaan S., Hufenus. R., Nazir R. Pat. WO 2020245434A1 (2020).
12. Malkar R.S., Jadhav A.L., Yadav G.D. // *Mol. Cat.* 2020. Vol. 485. P. 110814. doi 10.1016/j.mcat.2020.110814
13. Rulev A.Yu. // *RSC Adv*. 2014. Vol. 4. P. 26002. doi 10.1039/c4ra04179h
14. Vinogradov M.G., Turova O.V., Zlotin S.G. // *Org. Biomol. Chem*. 2019. Vol 17. P. 3670. doi 10.1039/C8OB03034K
15. Strasser S., Slugovc C. // *Bioconjugate Chem*. 2020. Vol. 31. N 11. P. 2482. doi 10.1021/acs.bioconjchem.0c00487
16. Strasser S., Wappla C., Slugovc C. // *Polym. Chem*. 2017. Vol. 8. P. 1797. doi 10.1039/C7PY00152E
17. Strasser S., Slugovc C. // *Cat. Sci. Technol*. 2015. Vol. 5. P. 5091. doi 10.1039/C5CY01527H
18. Sushmita A.T., Saini K.M., Verma A.K. // *Eur. J. Org. Chem*. 2020. Vol. 2020. N. 22. P. 3312. doi 10.1002/ejoc.202000373
19. Sole D., Pérez-Janer F., Zulaica E., Guastavino J.F., Fernandez I. // *ACS Catal*. 2016. Vol. 6 N. 3. P. 1691. doi 10.1021/acscatal.6b00027
20. Xiao R., Shen A., Jin G., Yu W., Guo Z., Zeng J. // *J. Chromatogr. (A)*. 2020. Vol. 1617. P. 460807. doi 10.1016/j.chroma.2019.460807
21. David A.H.G., García-Cerezo P., Campaña A.G., Santoyo-González F., Blanco V. // *Chem. Eur. J*. 2019. Vol. 25. N. 24. P. 6170. doi 10.1002/chem.201900156
22. Lenker H.K., Richard M.E., Reese K.P., Carter A.F., Zawisky J.D., Winter E.F., Bergeron T.W., Guydon K.S., Stockland R.A. // *J. Org. Chem*. 2012. Vol. 77. N 3. P. 1378. doi 10.1021/jo202183u
23. Stockland R.A., Taylor R.I., Thompson L.E., Patel P.B. // *Org. Lett*. 2005. Vol. 7. N 5. P. 851. doi 10.1021/ol0474047
24. Liu Q., Qiao B., Chin K. F., Tan C.-H., Jiang Z. // *Adv. Synth. Cat*. 2019. Vol. 356. N 18. P. 3777.
25. García Ruano J.L., Fernández-Salas J.A., Maestro M.C. // *J. Org. Chem*. 2012 Vol. 77 N 6 P. 2893. doi 10.1021/jo300174k
26. Bio M.M., Hansen K.B., Gipson J. // *Org. Proc. Res. Dev*. 2008. Vol. 12. N 5. P. 892. doi 10.1021/op800108s
27. Wang H., Cheng F., He W., Zhu J., Cheng G, Qu J. // *Biointerphases*. 2017. Vol. 12. P. 02C414. doi 10.1116/1.4984305
28. Düнки S.J., Cuervo-Reyes E., Opris D.M. // *Polym. Chem*. 2017. Vol. 8 P. 715. doi 10.1039/C6PY01917J
29. Plesselova S., Garcia-Cerezo P., Blanco V., Reche-Perez F. J., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F., Giron-Gonzalez M.D., Salto-Gonzalez R. // *J. Med. Chem*. 2018. Vol. 61 N 16. P. 7289. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00854
30. Гусарова Н.К., Богданова М.В., Иванова Н.И., Чернышева Н.А., Татаринова А.А., Трофимов Б.А. // *ЖОХ*. 2006. Т. 76. Вып. 8. С. 1250; Gusarova N.K., Bogdanova M.V., Ivanova N.I., Chernysheva N.A., Tatarinova A.A., Trofimov B.A. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2006. Vol. 76. P. 1201. doi 10.1134/S1070363206080044
31. Huang Z., Liu W., Li S., Yang Y., Guo S., Cai H. // *Synlett*. 2020. Vol. 31. N 13. P. 6170. doi 10.1055/s-0040-1707852
32. Esteves A.P., Silva M.E., Rodrigues L.M., Oliveira-Campos A.M.F., Hrdina R. // *Tetrahedron Lett*. 2007. Vol. 48. N 51. P. 9040. doi 10.1016/j.tetlet.2007.10.077

33. *Megia-Fernandez A., Ortega-Munoz M., Lopez-Jaramillo J., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F.* // *Adv. Synth. Cat.* 2010. Vol. 352 N 18. P. 3306. doi 10.1002/adsc.201000530
34. *Saga Y., Han D., Kawaguchi S.-I., Ogawa A., Han L.-B.* // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56 N 38. P. 5303. doi 10.1016/j.tetlet.2015.07.077
35. *Saga Y., Mino Y., Kawaguchi S.-I., Han D., Ogawa A., Han L.-B.* // *Tetrahedron Asym.* 2017. Vol. 28. N 1. P. 84. doi 10.1016/j.tetasy.2016.11.005
36. *Guo H., Fan Y Ch., Sun Zh., Wu Y., Kwon O.* // *Chem. Rev.* 2018. Vol. 118. P. 10049. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00081
37. *Ильин А.В., Антонова А.А., Хусаинова Н.Г., Галкин В.И.* // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 11. С. 1686; *Il'in A.V., Antonova A.A., Khusainova N.G., Galkin V.I.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N. 11. P. 2207. doi 10.1134/S1070363219110070
38. *Il'in A., Gubaev A., Antonova A., Khannanov A., Galkin V.* // *Synth. Commun.* 2020. Vol. 50. P. 3287. doi 10.1080/00397911.2020.1799015
39. *Ильин А.В., Губаев А.Ф., Исламов Д.Р., Исламов К.Р., Галкин В.И.* // *ХГС.* 2021. Т.57. № 2. С. 175; *Il'in A.V., Gubaev A.F., Islamov D.R., Islamov K.R., Galkin V.I.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021. Vol. 57. P. 175. doi 10.1007/s10593-021-02890-x
40. *Il'in A.V., Serov N.Yu., Khannanov A.A., Solodov A.N., Islamov D.R.* // *ChemistrySelect.* 2022. Vol.7. N 2. P. e202104403. doi 10.1002/slct.202104403
41. *Salin A.V., Il'in A.V., Faskhutdinov R.I., Galkin V.I., Islamov D.R., Kataeva O.N.* // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol 59 P. 1630. doi 10.1016/j.tetlet.2018.03.040
42. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
43. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
44. *Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., van de Streek J.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2006. Vol. 39. P. 453. doi 10.1107/S002188980600731X

Phosphine-Catalyzed Addition Reactions of Imides and Hydrophosphoryl Compounds to Divinyl Sulfone

A. V. Il'in^{a,*}, A. F. Gubaev^a, E. V. Zarzhitskaya^a, D. R. Islamov^a, and E. S. Kuchaev^a

^a *A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia*

**e-mail: Antonilin.1989@mail.ru*

Received March 28, 2022; revised April 26, 2022; accepted May 5, 2022

An efficient method for the phosphine-catalyzed bisaddition of P(O)H compounds and cyclic imides to divinyl sulfone has been developed. The reaction proceeds under mild conditions and leads to the formation of the corresponding target products in high yield. On the basis of divinyl sulfone, mono- and bisphosphonium salts were obtained in high yield.

Keywords: phosphine-catalyzed reactions, Michael reaction, Pudovik reaction, divinyl sulfone, imide, phosphonium salt, bisphosphonate

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ФОСФОНИЯ НА ОСНОВЕ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛОВ

© 2022 г. И. В. Галкина^{a,*}, В. В. Андрияшин^a, С. Р. Романов^a, Р. Р. Давлетшин^a,
О. К. Поздеев^b, М. П. Шулаева^b, И. А. Литвинов^c, Ю. В. Бахтиярова^a

^a Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

^b Казанская государственная медицинская академия, Казань, 420012 Россия

^c Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Федерального исследовательского центра
«Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420088 Россия

*e-mail: vig54@mail.ru

Поступило в редакцию 29 марта 2022 г.

После доработки 13 апреля 2022 г.

Принято к печати 14 апреля 2022 г.

Разработана методика синтеза четвертичных фосфониевых солей с двумя атомами фосфора [P(III) и P(V)] на основе фосфорилированных пространственно затрудненных фенолов. Получены стабильные соли фосфония, состав и строение которых, установлены комплексом химических, физических и физико-химических методов (ЯМР ¹H и ³¹P, ИК спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализ). Полученные фосфониевые соли обладают высокой антимикробной активностью по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре человека и животных.

Ключевые слова: четвертичные соли фосфония, фосфорилированные стерически затрудненные фенолы, антиоксидантная активность

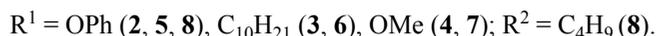
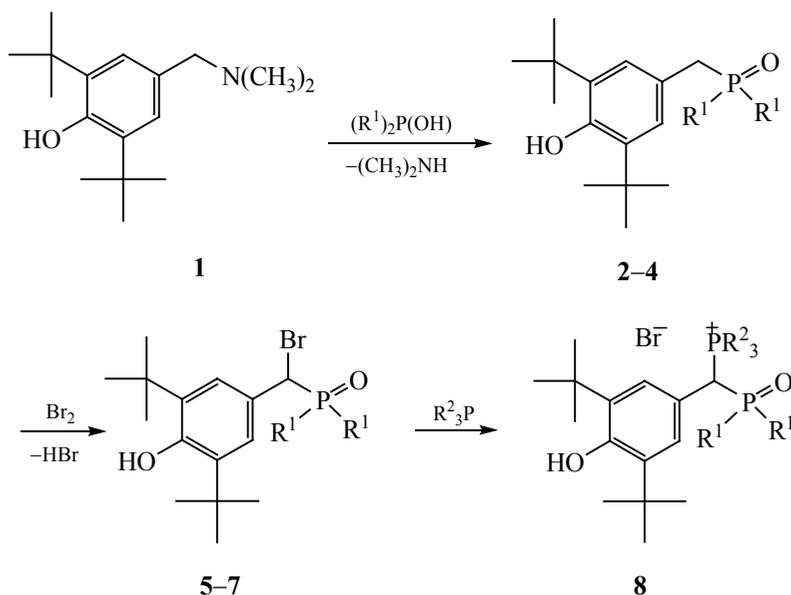
DOI: 10.31857/S0044460X22070046, EDN: CPUQYB

Первая фосфониевая соль – иодид фосфония, по мнению Ван Везера, была получена Х. Бийярдером в 1817 году из PH₃ и HI [1]. Через 135 лет появились первые сообщения о биологической активности солей фосфония с органическими радикалами (антибактериальной, фунгицидной, противоопухолевой и др.) [2–12]. Направленный синтез биологически активных соединений – одна из фундаментальных задач современной фармацевтической, медицинской, органической и элементорганической химии. Синтезируемые препараты нового поколения должны сочетать в себе высокую эффективность, низкую токсичность, отсутствие побочных эффектов, широкий спектр

биологической активности по отношению к основным видам патогенной микрофлоры человека, направленность к очагу инфекции. Наиболее эффективный путь решения этой задачи – функционализация биоактивного соединения различными фармакофорными группами.

В качестве модифицируемых соединений нами выбраны пространственно затрудненные фенолы – малотоксичные, легкодоступные соединения, обладающие выраженной биологической активностью и широко используемые в медицине. Например, 2,6-ди-*трет*-бутилметилфенол (Дибунол), обладающий антимикробной и антиоксидантной активностью [13], успешно применяется

Схема 1.



для лечения некоторых видов рака [14], лучевых и трофических поражений кожи и слизистых оболочек [15], а многофункциональные антиоксиданты на основе 3,5-ди-*трет*-бутилфенола Тиофан и Тиофан-М нашли применение при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей, заболеваний печени, легких, сердечно-сосудистой системы, разрушениях костной ткани и в урологической практике [16]. На основе фосфорилированных пространственно затрудненных фенолов получены биологически активные антиоксиданты – четвертичные фосфониевые соли с двумя различными атомами фосфора P(III) и P(V). Проведено фосфорилирование 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[(диметиламино)метил]фенола **1** с образованием диметил-, дифенил- и оксидидецилфосфина, бромирование полученных соединений по метиленовой группе бензильного фрагмента и получены четвертичные фосфониевые соли с атомами фосфора в различной степени окисления при взаимодействии образовавшихся бромидов с трибутил- и трифенилфосфином (схема 1).

Первоначальные стадии синтеза фосфонатов **2** и **5** выполняли по известным методикам [17, 18]. Затем при комнатной температуре в среде диэтилового

эфира проведено нуклеофильное замещение атома брома в дифенил[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонате **5** на трибутилфосфин и получено соединение **8** (схема 1). Бромирование фосфоната **2** бромом в диэтиловом эфире имеет ряд существенных недостатков и ограничений, в частности, образующиеся побочные продукты реакции отрицательно влияют на выход соединения **5**. Этот способ бромирования оказался малопригодным для получения других бромпроизводных фосфиноксидов ($R^1 = \text{OCH}_3, \text{C}_{10}\text{H}_{21}$), которые невозможно получить с хорошим выходом, поскольку, выделяющийся бромоводород может связываться с фосфорильной группой, образует достаточно стабильные фосфиноксониевые соединения и не позволяет получить продукты присоединения с третичными фосфинами (схема 2).

Нами предложен способ получения солей фосфония с двумя различными атомами фосфора, в котором на стадии бромирования фосфонатов в качестве бромлирующего агента используется *N*-бромсукцинимид (NBS). Реакцию проводили в CCl_4 при облучении реакционной смеси лампой накаливания мощностью 300 Вт в течение 3 ч. Таким способом были получены дифенил

Схема 2.

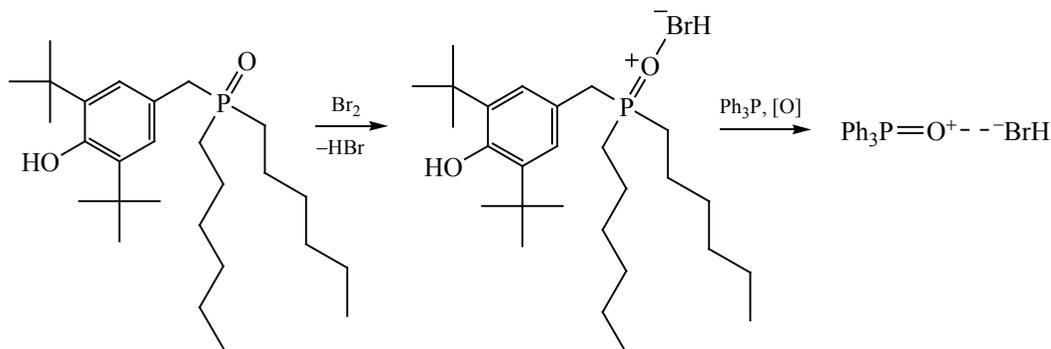
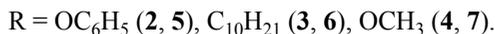
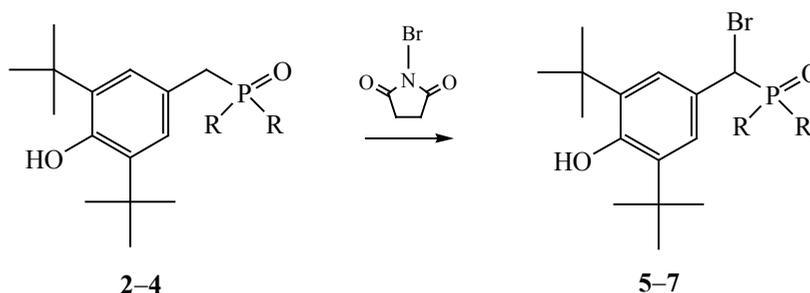


Схема 3.



[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат **5**, 4-[бром(дидецилфосфорил)метил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенол **6**, и диметил-[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат **7** (схема 3).

Синтез диметил [бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **7** протекает при облучении эквимольных количеств исходного диметил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **4** ($R = \text{OMe}$) и N-бромсукцинида в CCl_4 лампой накаливания с вольфрамовой нитью мощностью 300 Вт в течение 3 ч. Оставшееся после удаления выпавшего в осадок сукцинида и отгонки растворителя густое желтое масло многократно отмывали от примеси исходных соединений и затем растирали стеклянной палочкой в небольшом количестве гептана до полной кристаллизации. Полученный таким образом фосфонат **7** представляет собой бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 115–116°C (гептан). В спектре

ЯМР ^{31}P сигнал ядра фосфора, δ_{P} 21.0 м. д., представляет собой октет, поскольку $^2J_{\text{РОН}} = ^2J_{\text{РСН}}$.

Бромирование соответствующих фосфонатов **2**, **3** при получении соединений **5** и **6** проводили аналогично. При получении фосфоната **5** (с феноксигруппами у атома фосфора) трехчасового облучения лампой накаливания мощностью 300 Вт оказалось недостаточно. После выдерживания реакционной массы под лампой еще в течение 1 ч реакция прошла до конца. Для получения четвертичной фосфониевой соли с двумя различными атомами фосфора проводили реакцию 4-[бром(дидецилфосфорил)метил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенола **6** с трибутилфосфином в среде CCl_4 (схема 4) и получили соединение **9**.

Кристаллы соединения **9** при растирании маслообразного остатка в диэтиловом эфире. В спектре ЯМР ^{31}P соединения **9** наблюдаются два дублета с одинаковыми константами спин-спинового взаимодействия около 4 Гц в области 53.69 и

Схема 4.

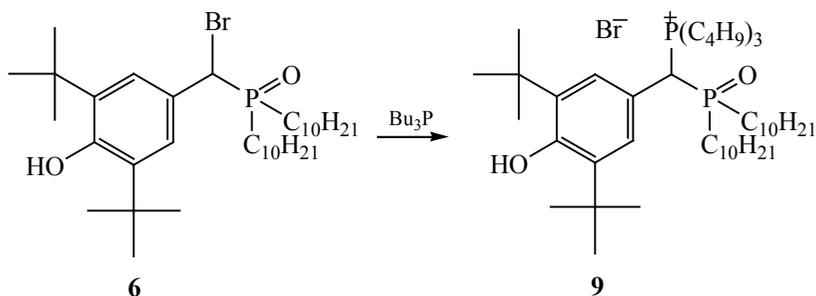
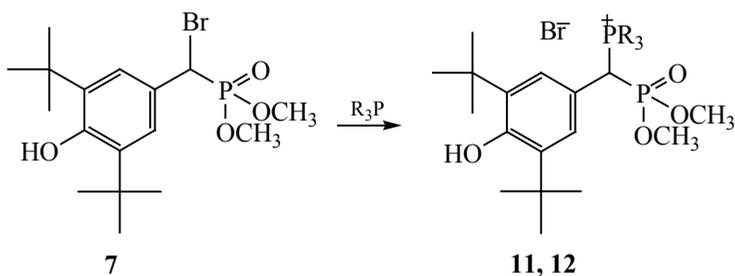
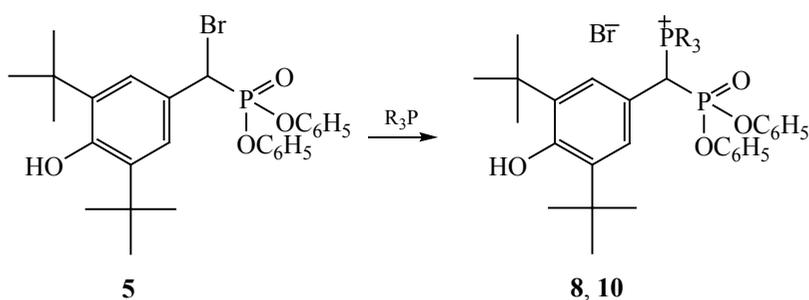


Схема 5.



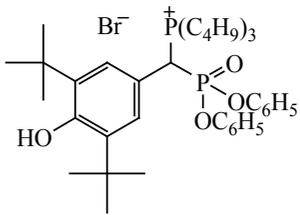
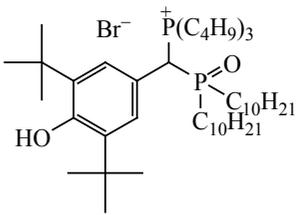
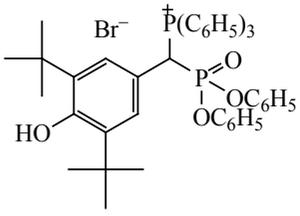
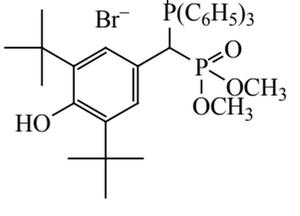
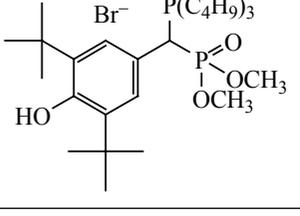
R = Bu (**8**), Ph (**10**), Ph (**11**), Bu (**12**).

38.50 м. д., принадлежащие фосфиноксидному и фосфониевому атомам фосфора соответственно (табл. 1). Таким образом, для пары окись фосфина–фосфониевая соль величина $^2J_{\text{PP}}$ меньше, чем для пары фосфонат–фосфониевая соль.

Продукты бромирования **5** и **7** были введены в реакции с трифенил- и трибутилфосфином в среде диэтилового эфира. Реакции протекают при комнатной температуре с высокой скоростью, с хорошими выходами образуются белые порошкообразные соединения **8**, **10–12**, имеющие высокие температуры плавления (схема 5).

При исследовании методом рентгеноструктурного анализа кристаллов, полученных при кристаллизации фосфониевой соли **8**, достоверно установлено, что в молекуле фосфониевой соли находится хлорид-анион вместо ожидаемого бромид-аниона. Так как исходный фосфонат **5** получали в виде масла в среде CCl_4 , последний, по-видимому, в небольших количествах вступил во взаимодействие с образующейся четвертичной солью фосфония **8** [19]. Вполне возможно, что благодаря небольшой примеси аниона хлора (по данным спектров ЯМР ^{31}P) и его небольшому размеру по сравнению с бромом нам удалось вырастить кристаллы три-

Таблица 1. Выход, температура плавления, спектральные данные ^{31}P ЯМР солей **8–12**

№	Соединение	т. пл., °С	δ_p , м. д.	J_{pp} , Гц	Выход, %
8		229 ^a (разл.)	9.8, 36.5 ^a	7.86 ^a	60 ^a
		230 ^b (разл.)	8.53, 34.4 ^b	7.87 ^b	87 ^b
9		147 (разл.)	53.69	3.8	70
			38.50		
10		145 (разл.)	17.98	10.35	80
			23.47		
11		238 (разл.)	8.17	13.67	78
			23.42		
12		229 (разл.)	9.77	7.80	88
			34.35		

^a Стадия бромирования бромом, реакция S_N 5 мин.

^b Бромирование NBS, реакция S_N 15 мин.

бутил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дифеноксифосфорил)метил]фосфонийхлорида **13** (рис. 1).

Важно отметить, что кристалл трибутил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дифеноксифосфорил)метил]фосфоний хлорида **13** стабилизирован водородными связями O–H...O, за счет которых образуются бесконечные цепи

водородно-связанных катионов (рис. 2). Хлорид-анионы в образовании водородных связей участия не принимают. Водородные связи образуются между гидроксильной группой пространственно затрудненного фенола и фосфорильной группой при атоме P'.

Быстрое протекание реакций обусловлено большим положительным зарядом на ато-

ме углерода, возникающим из-за влияния электроноакцепторных фенокси групп в дифенил-[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-метил]фосфонате **5** и метокси групп в диметил-[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонате **7**, способствующим нуклеофильному замещению.

Строение полученных солей подтверждено методами ЯМР и ИК спектроскопии. В спектрах ЯМР ^{31}P фиксируются сигналы фосфонатного и фосфониевого атомов фосфора, а в ИК спектрах зафиксированы полосы поглощения гидроксильной и фосфорильной групп. Сигналы исходных фосфинов и бромпроизводных в спектрах отсутствуют, как и сигналы других побочных соединений. В табл. 1 представлены основные характеристики соединений **8–12**.

Фунгицидную и бактерицидную активность солей **8–12** исследовали на тест культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека и животных. В работе использовали музейные штаммы кафедры микробиологии Казанской государственной медицинской академии: *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Bacillus cereus* (ATCC 10876), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) и *Candida albicans* (ATCC 885-653) [20]. Для оценки активности непосредственно перед исследованием готовили 0.01%-ные растворы солей фосфония **8–12** в спирте. Суточные

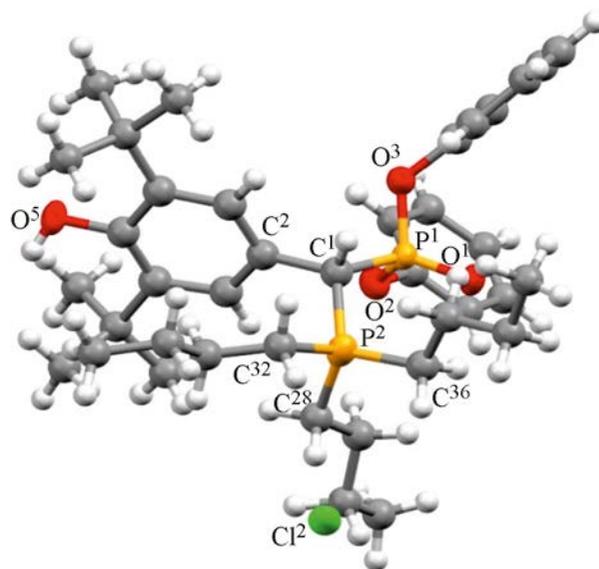


Рис. 1. Общий вид молекулы хлорида фосфониевой соли **13** в кристалле. Атомы С и Н показаны в сферах произвольного радиуса, гетероатомы представлены в форме эллипсоидов анизотропных смещений с вероятностью 30%.

культуры музейных штаммов стандартизовали до оптической плотности 0.5 по МакФарланду (1.5×10^8 КОЕ/мл). Чашки Петри с питательной средой Сабуро (для *Candida albicans*) и Мюллера–Хинтона для всех остальных микроорганизмов засеивали стандартизованными взвешиваниями тест-культур,

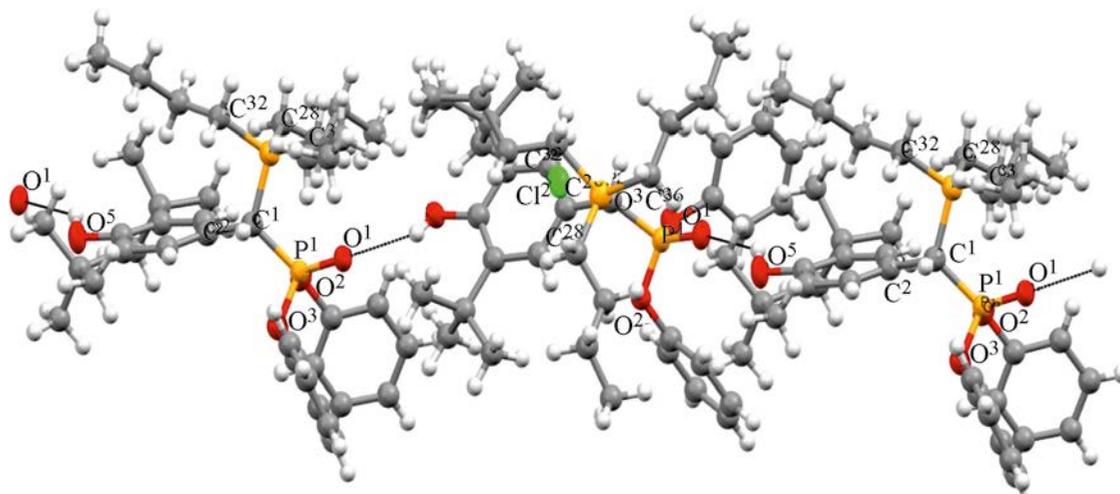


Рис. 2. Система водородных связей в кристалле соли **13**. Водородные связи показаны пунктиром.

Таблица 2. Антимикробная активность солей фосфония **8–12**

Соединение	Величина зоны задержки роста, мм				
	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
8	18±0.2	17±0.3	22±0.3	30±0.2	27±0.1
9	21±0.2	19±0.3	15±0.1	35±0.5	35±0.4
10	15±0.2	13±0.1	8±0.1	25±0.3	24±0.4
11	17±0.2	15±0.3	15±0.2	33±0.3	26±0.3
12	15±0.2	13±0.3	11±0.2	35±0.4	28±0.5
Хлоргексидин	15±0.3	11±0.2	13±0.4	9±0.2	16±0.3
Мирамистин	0	13±0.3	0	0	13±0.1
Клотримазол	0	0	0	0	16±0.1

используя тампон. Через 5 мин на поверхность агара бактериологической петлей наносили каплю исследуемого вещества. В одну чашку помещали 5 химических соединений, в центр чашки наносили растворитель (для контроля возможного антибактериального эффекта) или стандартное лекарственное вещество для сравнения. Через 24–48 ч инкубации при 37°C оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов (табл. 2).

Как видно из табл. 2, соли фосфония с двумя различными атомами фосфора **8–12** обладают одновременно высокой бактерицидной и высокой фунгицидной активностью, данный эффект проявляется при низких концентрациях на фоне низкой токсичности (LD₅₀ 160 мг/кг, III класс токсичности в соответствии с ГОСТ 121.007-76). Почти все соединения обладают высокой селективной активностью в отношении культур *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* соответственно. Практические все полученные фосфониевые соли целесообразно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве микробиологических препаратов.

Таким образом, предложенный метод синтеза четвертичных фосфониевых солей с двумя различными атомами фосфора на основе реакций третичных фосфинов с бромпроизводными пространственно затрудненных фенолов прост, удобен и эффективен, а главное, позволяет получать соответствующие соли фосфония с высокой антимикробной активностью, что открывает широкие возможности для синтеза новых отечественных лекарственных препаратов и антисептиков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ³¹P регистрировали на приборе AVANCE-400 Bruker, а также на спектрофотометре Varian Unity-300 с рабочей частотой 121.64 МГц. Рентгеноструктурное исследование кристалла хлорида **13** проведено на дифрактометре Bruker AXS Smart APEX II CCD на рентгеновском излучении MoK_α (λ 0.71073 Å) при 293(2) К. ИК спектры записывали на приборах Specord M-80, Specord 75IR в диапазоне 500–3700 см⁻¹ в таблетках KBr, в виде суспензии в вазелиновом масле и в жидкой пленке между пластинами KBr.

Все фосфины, фосфиты, фосфиниты, 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенол, N,N-диметил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)амин и N-бромсукцинимид – коммерческие реагенты, дополнительно очищенные перекристаллизацией или перегонкой. Свежеперегнанные исходные реагенты идентифицировали сравнением констант с литературными данными. Растворители очищали и обезвоживали обычными методами [20–22].

Дифенил(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)фосфонат (2). Смесь 5.26 г (0.02 моль) 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(диметиламинометил)фенола и 4.68 г (0.02 моль) дифенилфосфита выдерживали 3 ч в атмосфере аргона при 130°C. Реакционную массу охлаждали до 60°C и добавляли небольшое количество (не более 1 мл) ацетонитрила при тщательном перемешивании. Смесь полностью закристаллизовалась. Кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим количеством гексана. Выход 8.9 г (89%), светло-коричне-

вые кристаллы, т. пл. 135°C (октан). Найдено, %: С 71.75; Н 7.18; Р 6.91. $C_{27}H_{33}O_4P$. Вычислено, %: С 71.66; Н 7.35; Р 6.84.

Дифенил[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат (5). *а.* К кипящему раствору 2.25 г (0.005 моль) соединения **2** в 25 мл CCl_4 добавляли по каплям раствор 0.8 г (0.005 моль) брома в 25 мл CCl_4 при облучении лампой с вольфрамовой нитью мощностью 300 Вт в течение 3 ч, после чего смесь кипятили 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Выход 2.5 г (94%), оранжевое вязкое масло. Спектр ЯМР 1H (CH_3OD), δ , м. д.: 2.75 с [$18H$, $C(CH_3)_3$], 4.88 д (1H, $CHBr$, J_{PH} 21.0 Гц), 7.02 с (1H, OH), 8.13–8.83 м (10H, C_6H_5), 8.87 д (2H, C_6H_2 , J_{PH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD): δ_r 11.8 м. д. Найдено, %: С 61.15; Н 6.14; Р 5.84. $C_{27}H_{32}BrO_4P$. Вычислено, %: С 61.02; Н 6.07; Р 5.83.

б. Реакцию эквимольных количеств фосфоната **2** и бромсукцинимиды проводили в 20 мл CCl_4 при облучении реакционной смеси лампой накаливания с вольфрамовой нитью мощностью 300 Вт в течение 3 ч, после чего сукцинимид отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, образовавшееся масло многократно промывали гексаном и сушили диэтиловым эфиром. Выход 2 г (76%). Найдено, %: С 61.27; Н 6.21; Р 6.07. $C_{27}H_{32}BrO_4P$. Вычислено, %: С 61.02; Н 6.07; Р 5.83.

Соединения **6**, **7** получены по методике *б*.

4-[Бром(дидецилфосфорил)метил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенол (6). Выход 1.47 г (50%). Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD), δ_r , м. д.: 68.9 м [1P, $Dec_2P(O) \cdot HBr$], 53.2 м [1P, $Dec_2P(O)CH_2$], 46.1 м [1P, $Dec_2P(O)CHBr$]. Найдено, %: С 66.85; Н 18.44; Р 4.84. $C_{35}H_{64}BrO_2P$. Вычислено, %: С 66.96; Н 10.28; Р 4.93.

Диметил[бром(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат (7). Выход 2.4 г (71%), т. пл. 105°C (гептан). Спектр ЯМР 1H (CH_3OD), δ , м. д.: 2.79 с [$18H$, $C(CH_3)_3$], 5.12 д (1H, $CHBr$, J_{PH} 11.3 Гц), 5.18 д (6H, CH_3O , J_{PH} 10.5), 7.12 с (1H, OH), 8.82 д (2H, C_6H_2 , J_{PH} 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD), δ_r , м. д.: 21.0 октет [1P, $(MeO)_2P(O)CH$]. Найдено, %: С 50.45; Н 7.02; Р 7.75. $C_{17}H_{28}BrO_4P$. Вычислено, %: С 50.13; Н 6.93; Р 7.61.

Трибутил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дифеноксифосфорил)метил]фосфоний-

бромид (8). *а.* К раствору 0.265 г (0.0005 моль) маслообразного соединения **5** в 10 мл эфира прибавляли 0.101 г (0.0005 моль) трибутилфосфина. Смесь выдерживали 5 мин при 20°C, выпавший кристаллический осадок промывали эфиром и сушили. Выход 0.202 г (60%), т. пл. 229°C (разл.). Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD), δ_r , м. д.: 36.5 д (1P, Bu_3P^+ , J_{PP} 7.8 Гц), 9.8 д [1P, $(PhO)_2P(O)$, J_{PP} 7.8 Гц]. Найдено, %: С 64.15; Н 8.14; Р 8.44. $C_{39}H_{59}BrO_4P_2$. Вычислено, %: С 63.84; Н 8.10; Р 8.44.

б. Реакцию эквимольных количеств соответствующего фосфоната и соответствующего фосфина проводили в 10 мл диэтилового эфира. Смесь выдерживали при 20°C в течение 15 мин, выпавший кристаллический осадок промывали эфиром и сушили. Получили соединение **8** с примесью хлорида. Выход 0.322 г (87%), т. пл. 230°C (разл.). Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD), δ_r , м. д.: 34.4 д (1P, Bu_3P^+ , J_{PP} 7.8 Гц), 9.8 д [1P, $(PhO)_2P(O)$, J_{PP} 7.8 Гц]. Найдено, %: С 64.01; Н 8.21; Р 8.53. $C_{39}H_{59}BrO_4P_2$. Вычислено, %: 63.84; Н 8.10; Р 8.44.

Соединения **9–12** получены аналогично по методике *б*.

Трибутил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дидецилфосфорил)метил]фосфонийбромид (9). Выход 0.581 г (70%), т. пл. 147°C. Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD), δ_r , м. д.: 38.5 (Bu_3P^+), 53.69 [$(Dec)_2P(O)$]. Найдено, %: С 67.77; Н 11.21; Р 7.55. $C_{47}H_{91}BrO_2P_2$. Вычислено, %: 68.01; Н 11.05; Р 7.46.

[(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(дифеноксифосфорил)метил]трифенилфосфонийбромид (10). Выход 0.367 г (78%), т. пл. 238°C (разл.). Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD), δ_r , м. д.: 23.4 д (1P, Ph_3P^+ , J_{PP} 13.7), 8.2 д [1P, $(PhO)_2P(O)CH$, J_{PP} 13.7]. Найдено, %: С 68.34; Н 6.04; Р 7.82. $C_{45}H_{47}BrO_4P_2$. Вычислено, %: С 68.10; Н 5.97; Р 7.80.

[(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(диметоксифосфорил)метил]трифенилфосфонийбромид (11). Выход 0.268 г (80%), т. пл. 145°C (разл.). Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD), δ_r , м. д.: 23.5 д (1P, Ph_3P^+ , J_{PP} 10.4), 17.9 д [1P, $(MeO)_2P(O)CH$, J_{PP} 10.4]. Найдено, %: С 63.01; Н 6.67; Р 9.31. $C_{35}H_{43}BrO_4P_2$. Вычислено, %: С 62.78; Н 6.47; Р 9.25.

Трибутил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(диметоксифосфорил)метил]фосфонийбро-

мид (12). Выход 0.264 г (87%), т. пл. 240°C (разл). Спектр ЯМР ^{31}P (CH_3OD), δ_{P} , м. д.: 34.1 д (1P, V_3P^+ , J_{PP} 4.9), 19.9 д [1P, $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}$, J_{PP} 4.9]. Найдено, %: С 57.43; Н 9.67; Р 10.23. $\text{C}_{29}\text{H}_{55}\text{BrO}_4\text{P}_2$. Вычислено, %: С 57.14; Н 9.09; Р 10.16.

Рентгеноструктурное исследование кристалла хлорида **13** проведено на дифрактометре Bruker AXS Smart APEX II CCD. Параметры ячейки и экспериментальные данные получены при 296 К, $\lambda(\text{MoK}_\alpha)$ 0.71073 Å, ω - и ϕ -сканирование). Кристаллы соединения **13** ($\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{O}_4\text{P}_2\text{Cl}$, M 689.25) бесцветные призматические моноклинные, т. пл. 229°C (разл.); a 16.778(2), b 14.2708(19), c 17.387(2), β 103.861(2)°, V 4041.8(9) Å³, Z 4, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{\text{выч}}$ 1.133 г/см³, μ 0.209 мм⁻¹, $F(000)$ 1488, $2\theta_{\text{max}} < 57.4^\circ$. Было измерено 33783 отражений (R_{int} 0.083), из них 9677 независимых, число наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$ 3721. Учет поглощения проводили по программе SADABS [23]. Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXT-2018/2 [24] и уточнена полноматричным МНК по F^2 по программе SHELXL-2018/3 [25]. Все расчеты выполнены с использованием программного пакета WinGX-2014.1 [26]. Не водородные атомы уточняли в анизотропном приближении. Атомы водорода помещены в вычисленные положения и уточнены по модели *наездника*. Рисунки молекул выполнены в программе MERCURY [27], анализ межмолекулярных контактов выполнен по программе PLATON [28]. Окончательные значения факторов расходимости: R 0.2148, wR_2 0.3566 по всем отражениям, R 0.0970, wR_2 0.2697 по наблюдаемым отражениям, GOOF 0.971, число уточняемых параметров 425.

Кристаллографические данные структуры депонированы в Кембриджском банке кристаллоструктурных данных (CCDC 2050285).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галкина Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>

Романов Семён Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-8932>

Бахтиярова Юлия Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1865-274X>

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета. Рентгеноструктурное исследование выполнено в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» в отделении рентгеноструктурного анализа Федерального центра коллективного пользования на базе лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ван Везер* Фосфор и его применение. М.: ИЛ, 1962.
2. *Лохматиков А.В., Воскобойникова Н.Е., Черепанов Д.А., Сумбатян Н.В., Коршунова Г.А., Скулачев М.В., Штейнхофф Ю., Мулкиджанян А.Я.* // Биохимия. 2014. Т. 79. № 10. С. 1332.
3. *Rokitskaya T.I., Murphy M.P., Skulachev V.P.* // Bioelectrochem. 2016. Vol. 111. P. 23.
4. *Андряшин В.В., Бахтиярова Ю.В., Черкасов Р.А., Галкин В.И., Галкина И.В.* ЖОрХ. 2012. Т. 48. Вып. 5. С. 1605; *Andriyashin V.V., Bakhtiyarova Yu.V., Cherkasov R.A., Galkin V.I., Galkina I.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 12. P. 1576. doi 10.1134/S1070428012120160
5. *Андряшин В.В., Бахтиярова Ю.В., Черкасов Р.А., Галкин В.И., Галкина И.В.* // ЖОрХ. 2012. Т.48. Вып. 5. С. 1603; *Andriyashin V.V., Bakhtiyarova Yu.V., Cherkasov R.A., Galkin V.I., Galkina I.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 12. P. 1574. doi 10.1134/S1070428012120159
6. Пат. 2736054 (2020) РФ // Б. И. № 32. С. 11.
7. Пат. 2738609 (2020) РФ // Б. И. № 35. С. 13.
8. Пат. 2757490 (2021) РФ // Б. И. № 29. С. 10.
9. Пат. 2758054 (2021) РФ // Б. И. № 30. С. 14.
10. *Овчинникова Л.П., Роцкая У.Н., Васюнина Е.А., Сеницина О.И., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Невинский Г.А.* // Биоорг. хим. 2009. Т. 35 № 3. С. 417; *Ovchinnikova L.P., Rotskaya U.N., Vasyunina E.A., Sinitsina O.I., Kandalintseva N.V., Prosen-*

- ko A.E., Nevinsrii G.A. // Bioorg. Chem. 2009. Vol. 35. P. 379. doi 10.1134/S1068162009030145
11. Орлова Т.Н., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Долгих М.П., Воевога Т.В. // Хим.-фарм. ж. 2000. Т. 34. № 2. С. 9; Orlova T.N., Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Dolgikh M.P., Voevoga T.V. // Pharm. Chem J. 2000. Vol. 34. N 9. P. 9. doi 10.1023/A:1005282022980
 12. Бахтиярова Ю.В., Морозов М.В., Романов С.Р., Миннуллин Р.Р., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Галкина И.В., Галкин В.И. // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2020. № 8. С. 1569; Bakhtiyarova Y.V., Morozov M.V., Romanov S.R., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Galkina I.V., Galkin V.I. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. P. 1569. doi 10.1007/s11172-020-2936-y
 13. Ершов В.В., Никифоров Г.А., Володькин А.А. Пространственно-затрудненные фенолы. М.: Химия, 1972. 352 с.
 14. Барсель В.А., Дулькин А.М., Демидов А.Е. // Вопр. онкол. 1977. № 11. С. 50.
 15. Ежова М.Н., Вербенко Е.В., Барсель В.А. // Вестн. дерматологии. 1986. № 9. С. 58.
 16. Овчинникова Л.П., Роцкая У.Н., Васюнина Е.А., Синицина О.И., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Невинский Г.А. // Биоорг. хим. 2009. Т. 35 № 3. С. 417; Ovchinnikova L.P., Rotskaya U.N., Vasyunina E.A., Sinitsina O.I., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E., Nevinsrii G.A. // Bioorg. Chem. 2009. Vol. 35. P. 379. doi 10.1134/S1068162009030145
 17. Мукменева Н.А., Кадырова П.А., Жаркова В.М. // ЖОХ. 1992. Т. 62. №. 7. С. 1372.
 18. Gross H., Keitel I., Costisella B. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1991. Vol. 62. P. 35. doi 10.1080/10426509108034456
 19. Alkortal J., Elguero J. // Struct. Chem. 2021. Vol. 32. P. 1755. doi 10.1007/s11224-021-01805-y
 20. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина, 1971. 245с.
 21. Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Д., Тунс Э. Органические растворители. М.: ИЛ. 1958. 518 с.
 22. Общий практикум по органической химии / Под ред. А.Н. Коста. М.: Мир, 1965. 678 с.
 23. Sheldrick G.M. SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, USA, 1997.
 24. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
 25. Sheldrick G.M. Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
 26. Farrugia L.J. // J. Appl. Crystallogr. 2012. Vol. 45. P. 849. doi 10.1107/S0021889812029111
 27. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., van de Streek J. // J. Appl. Crystallogr. 2006. 39. N 3. P. 453. doi 10.1107/S002188980600731X
 28. Spek A.L. Acta Crystallogr. (D). 2009. Vol. 65. P. 148. doi 10.1107/S090744490804362X

Synthesis and Structure of Quaternary Phosphonium Salts Based on Phosphorylated Sterically Hindered Phenols

I. V. Galkina^{a,*}, V. V. Andriyashin^a, S. R. Romanov^a, R. R. Davletshin^a, O. K. Pozdeev^b, M. P. Shulaeva^b, I. A. Litvinov^c, and Yu. V. Bakhtiyarova^a

^a A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan State Medical Academy, Kazan, 420012 Russia

^c A.E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia

*e-mail: vig54@mail.ru

Received March 29, 2022; revised April 13, 2022; accepted April 14, 2022

A procedure was developed for the synthesis of quaternary phosphonium salts with two phosphorus atoms [P(III) and P(V)] based on phosphorylated hindered phenols. Stable phosphonium salts were obtained, the composition and structure of which were established by a complex of chemical, physical and physicochemical methods (¹H and ³¹P NMR, IR spectroscopy, elemental and X-ray diffraction analysis). The resulting phosphonium salts have high antimicrobial activity against pathogenic and opportunistic microflora of humans and animals.

Keywords: quaternary phosphonium salts, phosphorylated hindered phenols, antioxidant activity

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИНОФОСФАБЕТАИНОВ

© 2022 г. А. М. Гайнеев^{а,*}, И. В. Галкина^а, Р. Р. Давлетшин^а, Н. В. Давлетшина^а,
Н. О. Кузнецов^а, Д. Ю. Гришаев^а, М. П. Шулаева^б, О. К. Поздеев^б

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

^б Казанская государственная медицинская академия, Казань, 420012 Россия

*e-mail: gajjneev@mail.ru

Поступило в редакцию 1 апреля 2022 г.

После доработки 14 апреля 2022 г.

Принято к печати 16 апреля 2022 г.

Трехстадийным синтезом получены аминоксфобетаины – изобутил {[алкил(диметил)аммоний]метил}-фосфонаты с высшими алкильными заместителями у атома азота. Структура соединений установлена методами ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Все полученные соединения демонстрируют антимикробную активность в отношении штаммов бактерий *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, а также грибов *Candida albicans*.

Ключевые слова: бетаины, (аммонийметил)фосфонаты, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X2200058, **EDN:** CPUZUX

Возрастающая резистентность – основная проблема в терапии антибиотиками, которая коснулась как традиционных лекарств – пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов, так и современных препаратов [1]. Многие микроорганизмы приобрели устойчивость к антимикробным препаратам, что привело к появлению супербактерий. К таким бактериям в настоящее время относят *Acinetobacter baumannii*, синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*) и энтеробактерии *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Proteus*, которые вызывают широкий спектр воспалительных заболеваний. Устойчивость к антибиотикам стала серьезной угрозой для здоровья людей [2–7].

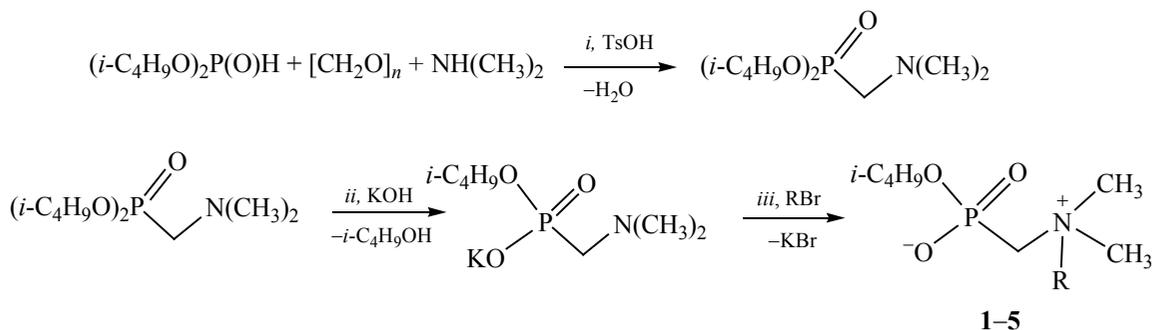
Четвертичные аммониевые соли – один из важнейших классов антисептических средств. Их антимикробная активность впервые установлена на примере солей уротропина с четвертичным атомом азота [8–11]. Хлориды алкил(бензил)диметиламмония, в которых один хотя бы один из че-

тырех радикалов имеет длинную алифатическую цепь (от C₈H₁₇ до C₁₈H₃₇), также обладают бактерицидной активностью [12]. Четвертичные аммониевые соли характеризуются широким спектром активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, а также к грибам [13–17]. Наиболее распространенный препарат – хлорид бензалкония – включает смесь хлоридов алкилбензил- и метиламмония с различными четными неразветвленными алкильными цепями длиной от 8 до 18 атомов углерода [18].

Аммонийалкилфосфонаты – это биполярные ионы, в которых присутствуют положительный четвертичный атом азота и отрицательный фосфонат-анион. Такие соединения могут обладать биологически активными свойствами [19, 20].

Нами установлена перспективность внедрения к атому азота в структуре их молекул алкильных заместителей с длинными цепями [20] и получена серия фосфобетаинов – изобутил {[алкил(ди-

Схема 1.



i, $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{P(O)H}:(\text{CH}_2\text{O})_n:(\text{CH}_3)_2\text{NH} = 1:1:1$; *ii*, $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{P(O)CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{KOH} = 1:1.1$;
iii, $(i\text{-C}_4\text{H}_9\text{O})(\text{OK})\text{P(O)CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{RBr} = 1:1$; R = C₁₀H₂₁ (1), C₁₂H₂₅ (2), C₁₄H₂₉ (3), C₁₆H₃₃ (4), C₁₈H₃₇ (5).

метил)аммонио]метил}фосфонатов, в которых у атома азота находятся два коротких метильных заместителя и алкильный заместитель с длинной неразветвленной цепью (от C₁₀H₂₁ до C₁₈H₂₇). Синтез фосфобетаинов основан на получении диизобутил[(диметиламино)метил]фосфоната с последующим его щелочным гидролизом. На следующем этапе алкилированием изобутил [(диметиламино)метил]фосфоната калия высшими алкилбромидами получали соединения 1–5 (схема 1).

Так как диизобутилфосфонат гидролизуеться в присутствии водного раствора диметиламина, для предотвращения его гидролиза и увеличения выхода в реакционную смесь добавляли бензол. Образующийся в водной фазе диизобутил[(диметиламино)метил]фосфонат переходит в органическую фазу, что предотвращает его гидролиз.

Диизобутил[(диметиламино)метил]фосфонат очищали с использованием метода экстракции.

При протонировании (аминометил)фосфонат растворяется в водном слое и отделяется от реакционной смеси, а побочные продукты реакции успешно удаляются. Выпадающий из водного слоя при добавлении щелочи диизобутил[(диметиламино)метил]фосфонат отделяли от воды. Щелочной гидролиз проводили в среде 1,4-диоксана с избытком концентрированной водной щелочи, калиевую соль очищали путем жидкостной экстракции в системе вода бензол, при этом калиевая соль экстрагировалась в водную фазу и растворитель удалялся. Его кватернизация (алкилирование) проходила легко независимо от длины цепи алкилбромиды. Протекание реакций контролировали с помощью ИК и ЯМР ³¹P спектроскопии.

Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР ¹H и ³¹P, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. Некоторые характеристики изобутил {[алкил(диметил)аммонио]метил}фосфонатов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Физические характеристики изобутил {[алкил(диметил)аммонио]метил}фосфонатов 1–5

№	т. пл., °C	ν, см ⁻¹		δ _p , м. д. ^a	[M + H] ⁺		Выход, %
		P=O	P–O–C		вычислено	найдено	
1	82.0	1243	1036	4.8	336.2668	336.2668	74
2	83.5	1240	1040	4.2	364.2981	364.2981	75
3	84.0	1242	1035	4.5	392.3294	392.3292	71
4	85.5	1242	1034	4.8	420.3607	420.3602	76
5	89.5	1239	1036	4.8	448.3920	448.3932	70

^a Растворитель – пропан-2-ол.

Таблица 2. Антимикотическая и антибактериальная активность изобутил{[алкил(диметил)аммонио]метил}фосфонатов 1–5

№ ^a	R	Зона задержки роста, мм ^b				
		<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1	C ₁₀ H ₂₁	10	20	0	17	10
2	C ₁₂ H ₂₅	13	21	0	15	16
3	C ₁₄ H ₂₉	10	20	0	11	16
4	C ₁₆ H ₃₃	0	18	0	12	15
5	C ₁₈ H ₃₇	8	8	7	10	12
	Этиловый спирт	– ^b	–	8	–	8
	Хлорид бензалкония	8	15	11	13	10
	Нафтифингидрохлорид ^г	–	–	–	–	12

^a Эксперименты выполнены с использованием 1%-ного водного раствора аминофосфатаинов 1–4, из-за плохой растворимости в воде соединение 5 вводили в виде 1%-ного спиртового раствора.

^b Величина зоны задержки роста 22–33 мм – высокая активность, 15–21 мм – средняя активность, ниже 14 мм – низкая активность.

^c «–» – активность не определяли.

^г 1%-ный спиртовой раствор (Микодерил).

Соединения 1–5 представляют собой твердые порошкообразные вещества с близкими температурами плавления (82–89°C). В ИК спектрах полученных бетаинов идентифицируется интенсивный сигнал в области 1034–1040 см⁻¹ (колебания связи Р–О–С) и полоса поглощения группы Р=О в области 1239–1243 см⁻¹. В спектрах ЯМР ³¹Р бетаинов 1–5 в пропан-2-оле регистрируются сигналы в области 4.8–4.2 м. д. В спектрах ЯМР ¹Н соединений 1–5 регистрируется дублет дублетов метиленовых протонов группы РСН₂N, ²J_{РН} 8.3–8.9 Гц.

Все полученные соединения испытывали на наличие антибактериальной активности против грамположительных бактерий *B. cereus* и *S. aureus* и грамотрицательных штаммов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*; антимикотическую активность изучали на примере грибов *Candida albicans*. Хлорид бензалкония и нафтифингидрохлорид использовали в качестве контрольных соединений. В табл. 2 представлены полученные результаты.

Согласно данным, представленным в табл. 2, соединения 1–4 проявляют среднюю активность в отношении бактерий *B. cereus* и высокую – золотистого стафилокока (*S. aureus*). Все изученные алкил(аммониометил)фосфатаины проявляют низкую активность в отношении кишечной палочки *E. coli*, а увеличение длины цепи алкильного заместителя (соединения 4 и 5) приводит к еще большему снижению активности. Соединения

1–5 неактивны против синегнойной палочки (*Ps. aeruginosa*), однако проявляют активность в отношении грибов рода *Candida*, для соединений 2 и 3 превышающую активность нафтифингидрохлорида. Соединение 5 с октадецильным заместителем при атоме азота обладает низкой активностью по отношению ко всем тестируемым штаммам микроорганизмов, включая грибы *Candida albicans*.

В исследованном ряду (аммониометил)фосфатаинов наиболее перспективны для дальнейшего исследования соединения 1 и 2, показавшие высокую активность в отношении грамположительных бактерий *B. cereus* и *S. aureus*, превышающую активность бензалконийхлорида.

Таким образом, нами получен и охарактеризован ряд изобутил{[алкил(диметил)аммонио]метил}фосфонатов с высшими алкильными заместителями при атоме азота (от C₁₀H₂₁ до C₁₈H₃₇). Установлена высокая антибактериальная активность некоторых соединений по отношению к штаммам *B. cereus* и *S. aureus*. Введение октадецильного заместителя к атому азота приводит к снижению активности молекулы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н, ¹³С{¹Н} и ³¹Р{¹Н} регистрировали на приборе Bruker Avance 400 с рабочими частотами 400, 100 и 160 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно

сигналов остаточных протонов в дейтерированном хлороформе. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре PerkinElmer UATR Two (4000–450 cm^{-1}). Масс-спектры снимали на масс-спектрометре высокого разрешения AB Sciex 5600 при положительной ионизации электроспреем (источник ионизации DuoSpray, зонд TIS в режиме TOF MS. Определение температуры плавления проводили на приборе Electrothermal, модель IA9000 SERIES, с точностью $\pm 0.5^\circ\text{C}$.

В работе использовали растворители марок ЧДА и ХЧ, алкилбромиды –производства «Acros Organics», *n*-толуолсульфокислоту 97.5%-ной степени чистоты.

Изобутил{[алкил(диметил)аммоний]метил}-фосфонаты (1–5). Смесь 35 ммоль диметиламина (33%-ный водный раствор), 25 ммоль параформа, 0.02 ммоль *n*-толуолсульфокислоты нагревали 1 ч при 60°C на водяной бане до растворения параформа. Затем добавляли 25 ммоль диизобутилфосфита, 40 мл бензола и перемешивали 3 ч при 90°C . Органическую фазу реакционной смеси отделяли от водной, добавлением разбавленной соляной кислоты к органической фазе переводили основание в водную фазу, которой добавляли гидроксид натрия до появления синей окраски на лакмусовой бумаге. Образовавшийся продукт реакции – диизобутил[(диметиламино)метил]фосфонат – выдерживали в вакууме.

Смесь 20 ммоль диизобутил[(диметиламино)метил]фосфоната и 22 ммоль гидроксида калия (10 мас%-ный избыток) кипятили 4 ч в 30 мл 1,4-диоксана. После завершения реакции (контроль методом ЯМР ^{31}P) и удаления растворителей изобутил[(диметиламино)метил]фосфонат калия выдерживали в вакууме при температуре бани $\leq 80^\circ\text{C}$.

Для получения изобутил{[алкил(диметил)аммоний]метил}фосфонатов 1–5 полученную калиевую соль смешивали с рассчитанным количеством галогеналкана в мольном соотношении 1:1 в пропан-2-оле. Смесь нагревали 2 ч при 80°C . После завершения реакции, неорганическую соль отфильтровывали и растворитель удаляли, соединения 1–5 промывали петролейным эфиром (методом декантации) и сушили.

Изобутил{[децил(диметил)аммоний]метил}-фосфонат (1). Выход 74%, белый порошок, т. пл. 82.0°C . ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 1243 (P=O), 1036 (P–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.86 т [3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц], 0.86 д [6H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц], 0.93–1.89 м [19H, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.20 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.38 д (2H, PCH_2N , $^2J_{\text{PH}}$ 8.3 Гц), 3.44 д (2H, $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 3.46–3.89 м (2H, CH_2OP). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.04 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$], 19.00 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.59, 23.01, 26.19, 29.16, 29.34, 29.40, 31.76 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 52.73 д [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $^3J_{\text{CP}}$ 3.8 Гц], 60.62 д (NCH_2P , $^1J_{\text{CP}}$ 127.1 Гц), 68.96 д ($\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.1 Гц), 70.89 д (CH_2OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.1 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (пропан-2-ол): δ_{P} 4.8 м. д. Масс-спектр, m/z : 336.2668 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{P}^+$: 336.2668).

Изобутил{[додецил(диметил)аммоний]метил}фосфонат (2). Выход 75%, белый порошок, т. пл. 83.5°C . ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 1243 (P=O), 1040 (P–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.86 т [6H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц], 0.86 д [3H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц], 0.93–1.89 м [21H, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.42 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.57 д (2H, PCH_2N , $^2J_{\text{PH}}$ 8.9 Гц], 3.78 д (2H, $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 3.79–3.89 м (2H, CH_2OP). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.08 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$], 19.02 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.62, 23.04, 26.19, 29.19, 29.35, 31.79 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 52.75 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $^3J_{\text{CP}}$ 3.8 Гц], 60.59 д (NCH_2P , $^1J_{\text{CP}}$ 123.3 Гц), 67.14 д ($\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.1 Гц), 71.03 д (CH_2OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.1 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (пропан-2-ол): δ_{P} 4.2 м. д. Масс-спектр, m/z : 364.2981 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{P}^+$: 364.2981).

Изобутил{[тетрадецил(диметил)аммоний]метил}фосфонат (3). Выход 71%, белый порошок, т. пл. 84.0°C . ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 1242 (P=O), 1035 (P–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.84 т [3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц], 0.87 д (6H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц], 0.90–1.86 м [25H, $(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.36 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.53 д (2H, PCH_2N , $^2J_{\text{PH}}$ 8.7 Гц), 3.68 д (2H, $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц),

3.69–3.74 м (2Н, CH_2OP). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.08 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 19.02 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.63, 23.03, 26.19, 29.17, 29.30, 29.35, 29.41, 29.52, 29.58, 29.61, 31.86 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 52.74 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $^3J_{\text{CP}}$ 2.7 Гц], 60.25 д (NCH_2P , $^1J_{\text{CP}}$ 120.1 Гц), 67.08 ($\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 70.89 д (CH_2OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (пропан-2-ол): δ_{P} 4.5 м. д. Масс-спектр, m/z : 392.3294 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{P}^+$: 392.3292).

Изобутил{гексадецил(диметил)аммоний-метил}фосфонат (4). Выход 76%, белый порошок, т. пл. 85.5°C. ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 1242 ($\text{P}=\text{O}$), 1034 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.84 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц], 0.87 д [6Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц], 0.91–1.87 м [29Н, $(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.23 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.53 д (2Н, PCH_2N , $^2J_{\text{PH}}$ 8.7 Гц), 3.69 д (2Н, $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц), 3.69–3.75 м (2Н, CH_2OP). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.10 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 18.98 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.65, 23.05, 26.19, 29.18, 29.29, 29.35, 29.41, 29.54, 31.86 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 52.80 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $^3J_{\text{CP}}$ 3.9 Гц], 60.56 д (NCH_2P , $^1J_{\text{CP}}$ 121.2 Гц), 67.15 д ($\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 71.11 д (CH_2OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (пропан-2-ол): δ_{P} 4.8 м. д. Масс-спектр, m/z : 420.3607 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{P}^+$: 420.3602).

Изобутил{октадецил(диметил)аммоний-метил}фосфонат (5). Выход 70%, белый порошок, т. пл. 89.5°C. ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 1239 ($\text{P}=\text{O}$), 1036 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.86 т [3Н, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц], 0.86 д [6Н, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц], 0.93–1.89 м [33Н, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.41 с [6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.56 д (2Н, PCH_2N , $^2J_{\text{PH}}$ 8.9 Гц), 3.78 д (2Н, $\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 3.79–3.89 м (2Н, CH_2OP). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.04 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$], 19.07 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 23.05, 26.21, 29.16, 29.35, 29.42, 29.49, 29.55, 29.68, 31.90 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 52.74 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $^3J_{\text{CP}}$ 3.8 Гц], 61.09 д (NCH_2P , $^1J_{\text{CP}}$ 127.2 Гц), 68.97 д ($\text{PCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.1 Гц), 70.88 (CH_2OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.1 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (пропан-2-ол): δ_{P} 4.8 м. д. Масс-спектр, m/z : 448.3920 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{55}\text{NO}_3\text{P}^+$: 448.3932).

Антимикробную активность соединений исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Использовали музейные штаммы кафедры микробиологии: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus cereus* (ATCC 25922) и *Candida albicans* (ATCC 10231).

Для оценки фунгицидной и бактерицидной активности суточные культуры микроорганизмов смывали физиологическим раствором со скошенных питательных агаров, стандартизовали по стандарту мутности до 0.5 по Мак Фарланду (1.5×10^8 КОЕ/мл). Затем в 10 мл расплавленного и охлажденного до 45°C питательного агара вносили 0.4 мл стандартизованной тест культуры, перемешивали и сразу выливали в стерильные чашки Петри. После застывания в зараженном питательном агаре просекали лунки и вносили в них исследуемые химические соединения в разных концентрациях. В качестве питательных сред использовали среду Сабуро для дрожжеподобных грибов рода *Candida* и среду Мюллера–Хинтона для условно-патогенной микрофлоры. Чашки инкубировали 24–48 ч при 35°C (длительная экспозиция необходима для диффузии испытуемых веществ в толщу питательного агара с различными видами микроорганизмов), затем оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов, измеряя ее с точностью до 0.1 мм.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гайнеев Айдар Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7539-1937>

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

Давлетшина Наталья Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0231-337X>

Галкина Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-90255).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peterson E., Kaur P. // Front. Microbiol. 2018. Vol. 9. P. 2928. doi 10.3389/fmicb.2018.02928
2. Ben Y., Fu C., Hu M., Liu L., Wong M.H., Zheng C. // Environ. Res. 2019. Vol. 169. P. 483. doi 10.1016/j.envres.2018.11.040
3. Mechken K.A., Menouar M., Belkhodja M., Saidi-Besbes S. // J. Mol. Liq. 2021. Vol. 338. P. 116775. doi 10.1016/j.molliq.2021.116775
4. Morandini A., Leonetti B., Riello P., Sole R., Gatto V., Caligiuri I., Beghetto V. // ChemMedChem. 2021. Vol. 16. P. 3172. doi 10.1002/cmdc.202100409
5. Subbaiah Munagapati V., Wen J.-C., Wen H.-Y., Gollakota A.R.K., Shu C.-M., Mallikarjuna Reddy G. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. P. 2168. doi 10.1007/s00044-021-02798-3
6. Tabacaru A., Botezatu A.V.D., Horincar, G., Furdui B., Dinica R.M. // Molecules. 2019. Vol. 24. N 13. P. 2424. doi 10.3390/molecules24132424
7. Shtyrilin N.V., Pugachev M.V., Sapozhnikov S.V., Garipov M.R., Vafina R.M., Grishaev D.Y., Pavelyev R.S., Kazakova R.R., Agafonova M.N., Iksanova A.G., Lisovskaya S.A., Zeldi M.I., Krylova. E.S., Nikitina E.V., Sabirova A.E., Kayumov A.R., Shtyrilin Yu.G. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 18. P. 4341. doi 10.3390/molecules25184341
8. Jacobs W. // J. Exp. Med. 1916. P. 569. doi10.1084/JEM.23.5.563
9. Jacobs W. // J. Exp. Med. 1916. P. 563. doi10.1084/JEM.23.5.577
10. Browning C.H., Cohen J.B., Ellingworth S., Gulbransen R. // Proc. R. Soc. (B). 1926. P. 293. doi 10.1098/RSPB.1926.0051
11. Browning C.H., Cohen J.B., Gaunt R., Gulbransen R. // Proc. R. Soc. (B). 1922. P. 329. doi 10.1098/RSPB.1922.0025
12. Domagk G. // De. Med. Wochenschrift. 1935. P. 829. doi 10.1055/S-0028-1129654
13. Bureš F. // Top. Curr. Chem. 2019. Vol. 377. N 14. P.1. doi 10.1007/s41061-019-0239-2
14. Badura A., Krysiński J., Nowaczyk A., Buciński A. // Arab. J. Chem. 2021. Vol. 14. P. 103233. doi 10.1016/j.arabjc.2021.103233
15. Li Z., Liu H., Xu X., Ma L., Shang S., Song Z. // Mater. Des. 2020. Vol. 189. P. 108493. doi 10.1016/j.matdes.2020.108493
16. Morandini A., Spadati E., Leonetti B., Sole R., Gatto V., Rizzolio F., Beghetto V. // R. Soc. Chem. 2021. Vol. 11. P. 28092. doi 10.1039/d1ra03455c
17. Zhang L., Feng X.Z., Xiao Z.Q., Fan G.R., Chen S.X., Liao S.L., Luo H., Wang Z.D. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N 20. P. 11299. doi 10.3390/ijms222011299
18. Mulder I., Siemens J., Sentek V., Amelung W., Smalla K., Jechalke S. // Rev. Environ. Sci. Biotechnol. 2018. Vol. 17. P. 159. doi 10.1007/s11157-017-9457-7
19. Gayneev A., Davletshin R., Davletshina N., Galkina I., Mirkhuzina M., Sedov A., Kuchaev E., Islamov D. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2022. doi 10.1080/10426507.2021.2021527
20. Davletshin R.R., Gayneev A.M., Ermakova E.A., Davletshina N.V., Galkina I.V., Ivshin K.A., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K. // Mendeleev Commun. 2022. Vol. 32. N 2. P. 180. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009

Synthesis and Biological Activity of New Aminophosphobetaines

A. M. Gaineev^{a,*}, I. V. Galkina^a, R. R. Davletshin^a, N. V. Davletshina^a, N. O. Kuznetsov^a,
D. Yu. Grishaev^a, M. P. Shulayeva^b, and O. K. Pozdeev^b

^a Kazan (Volga Region) Federal University, A. M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan State Medical Academy, Kazan, 420012 Russia

*e-mail: gajjnee@mail.ru

Received April 1, 2022; revised April 14, 2022; accepted April 16, 2022

Aminophosphobetaines, i.e., isobutyl {[alkyl(dimethyl)ammonio]methyl}phosphonates with higher alkyl substituents at the nitrogen atom, were obtained by a three-stage synthesis. Structure of the compounds was established by IR, NMR spectroscopy and mass spectrometry methods. All compounds obtained demonstrate antimicrobial activity against *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacterial strains, as well as *Candida albicans* fungi.

Keywords: betaines, (ammoniomethyl)phosphonates, biological activity

ТРИФЕНИЛФОСФИН В РЕАКЦИЯХ С ω -БРОМАЛКАНКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2022 г. С. Р. Романов^{а,*}, А. И. Хафизова^а, А. В. Герасимов^а, Д. Р. Исламов^а,
М. П. Шулаева^б, О. К. Поздеев^б, И. В. Галкина^а, **В. И. Галкин^а**, Ю. В. Бахтиярова^а

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

^б Казанская государственная медицинская академия, Казань, 420012 Россия

*e-mail: Semyonromanov@yandex.ru

Поступило в редакцию 30 марта 2022 г.

После доработки 3 мая 2022 г.

Принято к печати 5 мая 2022 г.

Фосфониевые соли и соответствующие им фосфабетаины – ω -фосфониоалканоаты – с большим количеством метиленовых звеньев получены на основе реакции трифенилфосфина и ω -бромалканкарбонновых кислот. Структура и состав продуктов реакции доказана с помощью ИК и ЯМР спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, элементного анализа. Для ряда соединений изучена противомикробная активность и термическая стабильность.

Ключевые слова: фосфабетаин, ω -фосфониоалканоаты, третичный фосфин, ω -галогенкарбоновая кислота, фосфониевая соль

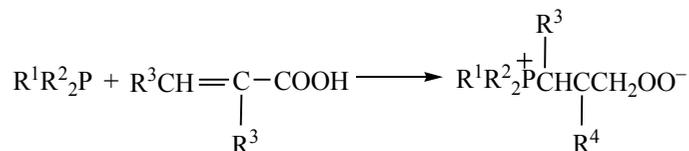
DOI: 10.31857/S00444460X2207006X, **EDN:** CPXНМО

Фосфониевые соли и фосфабетаины занимают важное место в органической и элементоорганической химии. Соли фосфония используются как прекурсоры в реакции Виттига [1], применяются для катализа межфазного переноса [2], используются в суперконденсаторах [3], как сенсibilизированные красители в солнечных элементах [4], ингибиторы коррозии [5]. Фосфониевые соли могут придавать полимерным материалам антимикробные свойства [6]. ω -Фосфониоалканоаты

часто выступают в качестве лигандов в реакциях комплексообразования [7, 8].

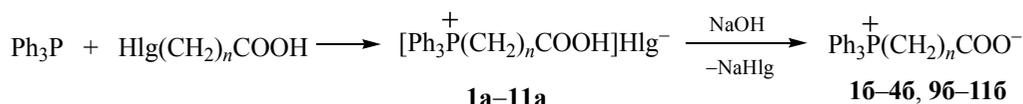
Синтез, реакционная способность, а также биологическая активность фосфониевых солей и ω -фосфониоалканоатов интенсивно исследуются [9, 10, 11]. Предложен одностадийный метод синтеза фосфабетаинов, который основан на реакции нуклеофильного присоединения третичных фосфинов к непредельным карбоновым кислотам [12] (схема 1).

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{Bu}, \text{C}_6\text{H}_{11}$; $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Ph}, \text{COOH}$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{COOH}$.

Схема 2.



$n = 1$ (**1a**, **б**, **5a**), 2 (**2a**, **б**, **6a**), 3 (**3a**, **б**, **7a**), 4 (**4a**, **б**, **8a**), 5 (**9a**, **б**), 7 (**10a**, **б**), 9 (**11a**, **б**); Hlg = Cl (**1a–4a**), Br (**5a–11a**).

Этот метод синтеза имеет ряд ограничений. Во-первых, донорные заместители при кратной связи препятствуют протеканию реакции, и в качестве основного продукта реакции часто образуется фосфиноксид. Во-вторых, в результате реакции нуклеофильного присоединения третичных фосфинов к непредельным карбоновым кислотам невозможно получить фосфобетаины с более чем двумя метиленовыми группами из-за низкой поляризации двойной связи непредельной карбоновой кислоты, делающей невозможной нуклеофильную атаку третичного фосфина.

В связи с этим нами отработан синтез ω -фосфоноалканоев с 5, 7 и 9 метиленовыми фрагментами между фосфониевым центром и карбоксилатной группой. Такие структуры обладают высокой биологической активностью. Длинные цепи липофильных заместителей обуславливают способность фосфониевых солей встраиваться в липидные слои биомембран патогенных микроорганизмов. Так как клеточные мембраны большинства бактерий заряжены отрицательно, они становятся мишенями для катионных биоцидов [13, 14]. Предполагается, что трифенилфосфониевый катион, обладающий высокой липофильностью за счет арильных заместителей, будет проникать в клеточную стенку бактерий и оказывать деструктивное воздействие на цитоплазматическую мембрану. В результате будет происходить утечка внутриклеточных компонентов и гибель клетки.

Ранее были синтезированы и охарактеризованы фосфониевые соли и фосфобетаины, в структуре которых находилось до четырех метиленовых звеньев [15]. Синтез проводили в две стадии. На первой стадии трифенилфосфин вовлекали в реакции нуклеофильного замещения с ω -галогенкарбоновыми кислотами и получали соответствующие фосфониевые соли. На второй стадии при добав-

лении 1 М. раствора гидроксида натрия происходило образование соответствующего фосфобетаина (схема 2).

Продолжительность синтеза фосфониевых солей на основе ω -хлоркарбоновых кислот в 2 раза больше в сравнении с ω -бромзамещенными, а выходы продуктов реакции ниже. Поэтому фосфониевые соли **9a–11a** и соответствующие им фосфобетаины **96–116** получали из ω -бромгексановой, ω -бромоктановой и ω -бромдекановой кислот (схема 2).

Реакции проводили сплавлением на водяной бане: 64 ч при получении соединений **9a**, **10a** и 45 ч – соединения **11a**. Строение солей **9a–11a** доказано комплексом спектральных методов. Результаты РСА (рис. 1) однозначно подтверждают строение фосфониевой соли **9a**. В табл. 1 приведены некоторые характеристики соединений **9a–11a**. Соединения **9a** и **10a** – кристаллические вещества, т. пл. 205 и 114°C соответственно, а соль **11a** – маслообразное вещество.

Несмотря на то, что синтез фосфониевых солей проводили без растворителя, выходы продуктов

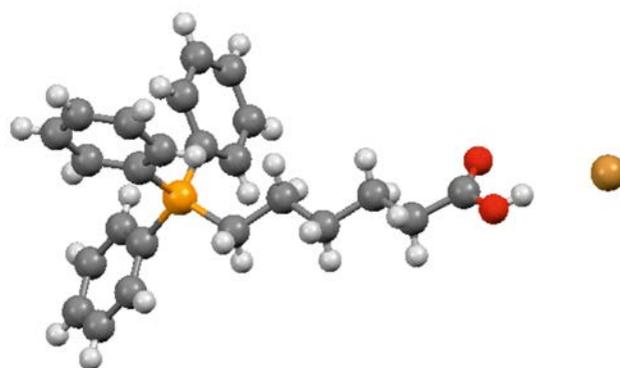


Рис. 1. Общий вид молекулы (5-карбокспентил)трифенилфосфонийбромида **9a** в кристалле.

Таблица 1. Некоторые характеристики фосфониевых солей **9a–11a**

№	Выход, %	Т. пл, °С	$\nu, \text{см}^{-1}$		$\delta_p, \text{м. д.}$
			$\nu_{as}(\text{COOH})$	$\nu_s(\text{COOH})$	
9a	93	205	1704	1115	23.03
10a	86	114	1710	1110	23.11
11a	79	Масло	1722	1111	23.16

Таблица 2. Некоторые характеристики фосфатаинов **9б–11б**

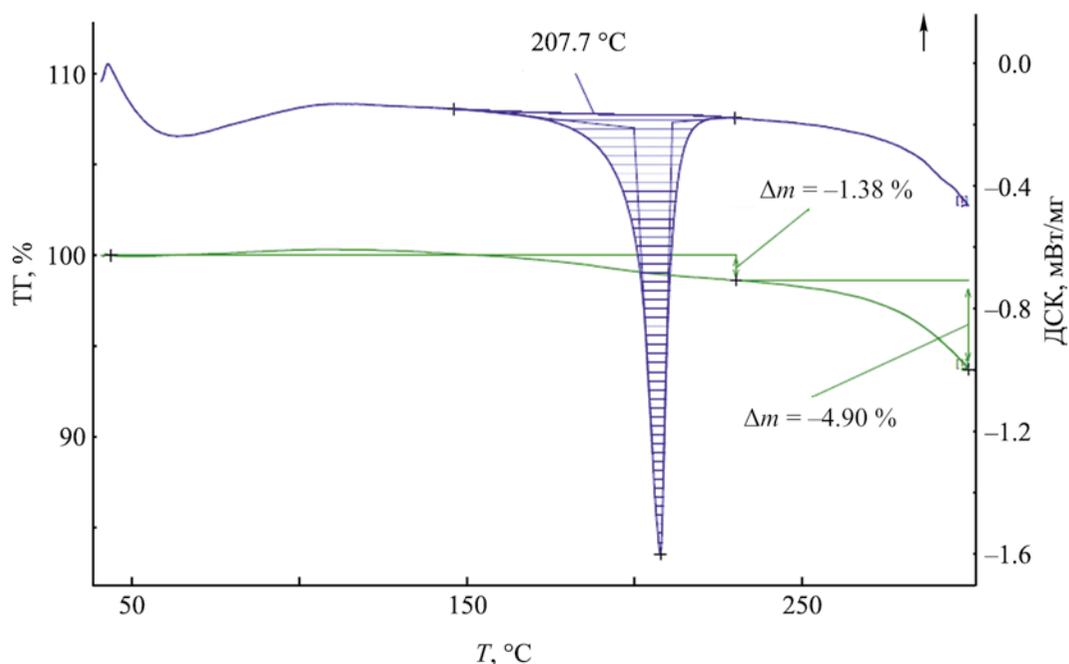
№	Выход, %	Т. пл, °С	$\nu, \text{см}^{-1}$		$\delta_p, \text{м. д.}$
			$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	
9б	86	195–223	1559, 1587	1113	23.02
10б	96	65	1558	1112	23.00
11б	97	79	1558	1112	23.11

реакции составляли от 79 до 93%, причем выход уменьшался с увеличением числа метиленовых групп в бромкарбоновой кислоте.

Для отщепления аниона галогена и превращения фосфониевых солей **9a–11a** в фосфатаины **9б–11б** использовали раствор гидроксида натрия. Реакции контролировали по фенолфталеину. Стро-

ение соединений доказано с помощью ИК и ЯМР спектроскопии, состав – с помощью элементного анализа. В табл. 2 приведены некоторые характеристики соединений **9б–11б**.

В ИК спектрах фосфатаинов **9б–11б** наблюдалось исчезновение полосы поглощения валентных колебаний карбоксильной группы в области

**Рис. 2.** Дериватограмма фосфониевой соли **4a**.

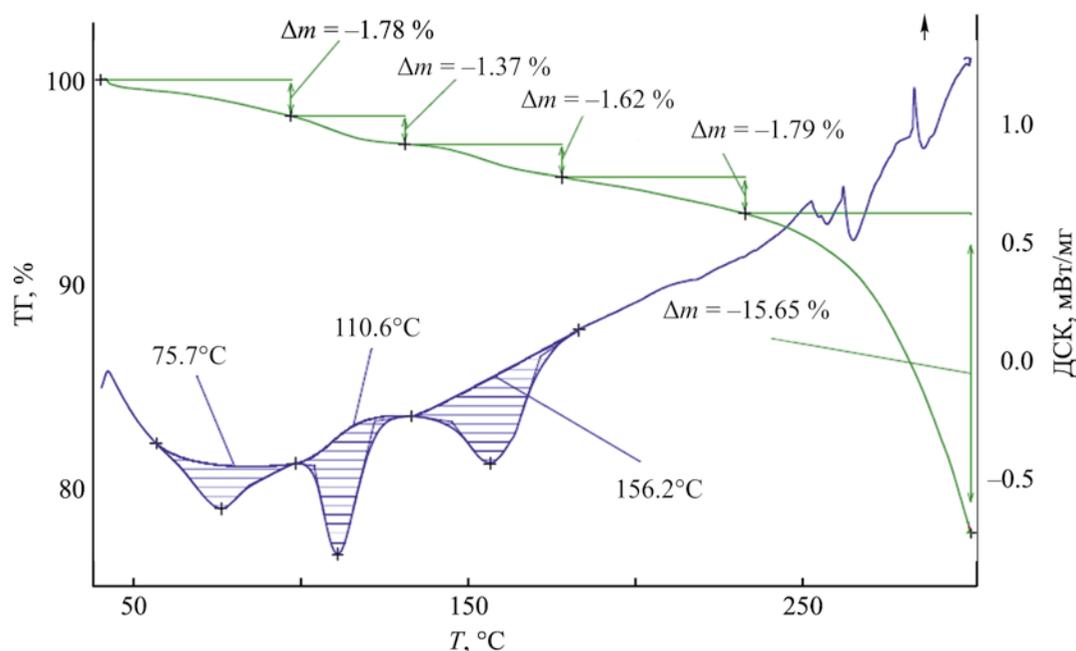


Рис. 3. Дериватограмма фосфобетаина **11б**.

1700 см^{-1} и появление двух полос поглощения в области 1560 и 1340 см^{-1} , соответствующих карбоксилат-аниону.

Были проведены термогравиметрические исследования соединений **4а** и **11б** (рис. 2, 3). Фосфониевая соль **4а** с 4 метиленовыми группами термически более стабильна. При нагревании до 300°C изменение массы составило всего 4.9%, а при 211.3°C наблюдался пик эндоэффекта температуры плавления. Фосфобетаин **11б**, напротив, на протяжении всего нагревания терял небольшую массу. Это можно объяснить потерей влаги, появившейся у фосфобетаина **11б** при хранении. О включении молекул воды и различных протонодонорных реагентов в структуру бетаинов сообщалось ранее [18].

Фосфониевые соли **7а**, **9а–11а** испытаны на биологическую активность в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека и животных. Использовали музейные штаммы культур: *Escherichia coli* O55, *Staphylococcus aureus* 6538P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885653, *Bacillus cereus* ATCC 19637. Для изучения бактерицидной и антимикотической активности *in vitro* выбрали по-

лученную ранее фосфониевую соль **7а** с 3 метиленовыми звеньями, а также соединения **9а–11а**. Полученные данные представлены в табл. 3.

По данным табл. 3, соединение **7а** проявило слабовыраженную активность только в отношении грамположительных бактерий *B. cereus* и *S. aureus*, а соединение **9а** с 5 метиленовыми группами не проявляло антимикотической и бактерицидной активности. Соединения **10а** и **11а** с 7 и 9 метиленовыми группами соответственно проявляли наивысшую активность по отношению к штаммам *B. cereus*, *S. aureus* и *Candida albicans*.

Следовательно, увеличение углеводородной цепи в фосфониевых солях приводит к увеличению их антибактериальной и антимикотической активности. То, что присутствие высших алкильных заместителей в структуре фосфониевых солей повышает их противомикробную активность, согласуется с ранее полученными данными [16, 17].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum Two. Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 Nanobay, рабочие частоты: $400\text{ (}^1\text{H)}$, $100.6\text{ (}^{13}\text{C)}$ и

161.97 МГц (^{31}P). Элементный анализ (С, Н, N, S) проводили на анализаторе EuroEA3028-НТ-ОМ Eurovector SpA (Италия). Образцы взвешивали на микровесах Sartorius CP2P (Германия) в оловянных капсулах. Для проведения количественных измерений и оценки полученных данных использовали программное обеспечение Callidus 4.1. Температуру плавления измеряли на приборе для определения температуры плавления Stuart SMP10.

Общая методика получения фосфониевых солей 9а–11а. Навески трифенилфосфина и ω -бромкарбоновых кислот в мольном соотношении 1:1 перемешивали без растворителя. Реакции проводили сплавлением полученной смеси при 100°C в течение 64 ч. Образующиеся кристаллы многократно промывали диэтиловым эфиром или гексаном и сушили при пониженном давлении.

(5-Карбоксипентил)трифенилфосфонийбромид (9а) получали из ω -бромгексановой кислоты. Выход 0.954 г (93%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205°C, растворимы в воде, ацетонитриле, хлороформе, этаноле. ИК спектр, ν , см^{-1} : 493, 508, 531, 613, 690, 724, 745, 764, 795, 823, 839, 851, 929, 995, 1025, 1061, 1075, 1115, 1163, 1193, 1212, 1229, 1256, 1312, 1379, 1435, 1459, 1483, 1586, 1704, 2937, 3009. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 1.28–1.43 м (4Н, $\text{C}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}_2$), 1.51 к (2Н, C^4H_2 , J 7.4), 2.15 т (2Н, $\text{C}^5\text{H}_2\text{COOH}$, J 8.0), 3.12 т (2Н, PC^1H_2 , J 6.3), 7.44–7.78 м (15Н, PhP). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 21.11 д (PC^1H_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 51.9), 21.29 д (C^2H_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 3.9), 23.36 (C^4H_2), 29.10 д (C^3H_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 16.0), 33.21 (C^5H_2), 118.03 д (C^i , $^1J_{\text{PC}}$ 86.7), 129.97 д (C^m , $^3J_{\text{PC}}$ 12.6), 133.39 д (C^n , $^2J_{\text{PC}}$ 10.0), 134.90 д (C^o , $^4J_{\text{PC}}$ 2.5), 178.44 (COOH). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O): δ_{P} 23.03 м. д. Найдено, %: С 62.97; Н 5.85; Р 6.65; Br 17.52. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 63.03; Н 5.73; Р 6.77; Br 17.47.

(7-Карбоксигептил)трифенилфосфонийбромид (10а) получали из ω -бромоктановой кислоты. Выход 0.824 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114°C, растворимы в воде, ацетонитриле, хлороформе, этаноле. ИК спектр, ν , см^{-1} : 494, 511, 533, 625, 694, 724, 754, 763, 789, 823, 863, 995, 1110, 1162, 1204, 1223, 1272, 1317, 1340, 1417, 1438, 1464, 1484, 1587, 1710, 2864, 2935, 3050, 3284. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 0.97–1.15 м (4Н, $\text{C}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}_2$), 1.31 м (4Н, $\text{C}^4\text{H}_2\text{C}^5\text{H}_2$), 1.46 квин-

тет (2Н, C^6H_2 , J 7.7), 2.13 т (2Н, $\text{C}^7\text{H}_2\text{COOH}$, J 8.0), 3.09 т (2Н, PC^1H_2 , J 7.0), 7.39–7.84 м (15Н, PhP). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 21.11 д (PC^1H_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 52.1), 23.07 (C^6H_2), 23.94 д (C^2H_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 3.3), 27.31 (C^5H_2), 27.56 (C^4H_2), 29.34 д (C^3H_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 15.5), 33.61 (C^7H_2), 118.15 д (C^i , $^1J_{\text{PC}}$ 87.1), 129.93 д (C^m , $^3J_{\text{PC}}$ 12.6), 133.40 д (C^n , $^2J_{\text{PC}}$ 10.0), 134.85 (C^o), 180.42 (COOH). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O): δ_{P} 23.11 м. д. Найдено, %: С 64.78; Н 6.05; Р 6.16; Br 16.58. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 64.34; Н 6.23; Р 6.38; Br 16.46.

(9-Карбоксинил)трифенилфосфонийбромид (11а) получали из ω -бромдекановой кислоты. Выход 0.784 г (79%), масло, растворимо в воде, ацетонитриле, хлороформе, этаноле. ИК спектр, ν , см^{-1} : 507, 531, 615, 689, 722, 746, 791, 932, 996, 1026, 1111, 1163, 1316, 1383, 1437, 1485, 1587, 1722, 2855, 2927, 3388. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 0.8–1.06 м (8Н, $\text{C}^4\text{H}_2\text{C}^5\text{H}_2\text{C}^6\text{H}_2\text{C}^7\text{H}_2$), 1.22 м (4Н, $\text{C}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}_2$), 1.38 квинтет (2Н, C^8H_2 , J 7.6), 2.07 т (2Н, $\text{C}^9\text{H}_2\text{COOH}$, J 8.1), 3.01 т (2Н, PC^1H_2 , J 7.4), 7.39–7.71 м (15Н, PhP). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 20.44 (C^2H_2), 20.71 д (PC^1H_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 48.1), 22.64 (C^8H_2), 26.65 ($\text{C}^4\text{H}_2\text{C}^5\text{H}_2\text{C}^6\text{H}_2$), 26.70 (C^7H_2), 28.21 д (C^3H_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 15.8), 32.40 (C^9H_2), 116.17 д (C^i , $^1J_{\text{PC}}$ 85.8), 128.61 д (C^m , $^3J_{\text{PC}}$ 12.4), 131.61 д (C^n , $^2J_{\text{PC}}$ 9.8), 133.20 д (C^o , $^4J_{\text{PC}}$ 3.0), 175.43 (COOH). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O): δ_{P} 23.16 м. д.

Общая методика получения фосфатетанов 9б–11б. К растворенной в ацетонитриле навеске фосфониевой соли по каплям прибавляли 1 М. раствор гидроксида натрия. Ход реакции контролировали по фенолфталеину. Растворитель отгоняли в вакууме. Осадок многократно промывали диэтиловым эфиром. Полученные соединения перекристаллизовывали из этанола и сушили в вакууме.

6-(Трифенилфосфонио)гексаноат (9б) получали из (5-карбоксипентил)трифенилфосфонийбромид 9а. Выход 0.388 г (86%), т. пл. 195–223°C, растворим в воде, хлороформе, ацетонитриле, этаноле. ИК спектр, ν , см^{-1} : 459, 508, 532, 551, 571, 620, 648, 691, 722, 747, 818, 858, 923, 996, 1012, 1044, 1073, 1113, 1180, 1242, 1347, 1403, 1436, 1485, 1559, 1587, 1666 (H_2O), 2251, 2864, 2935, 3172, 3313 (H_2O). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц) (здесь и далее нумерация метиленовых групп дана от атома Р): 1.28–1.43 м (4Н, $\text{C}^3\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 1.52

к (2H, C²H₂, *J* 7.3), 1.98 т (2H, C⁵H₂COOH, *J* 6.7), 3.12 т (2H, PC¹H₂, *J* 8.0), 7.44–7.78 м (15H, PhP). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 21.19 д (PC¹H₂, ¹J_{PC} 51.7), 21.42 д (C³H₂, ³J_{PC} 3.8), 25.00 (C⁴H₂), 29.69 д (C²H₂, ²J_{PC} 16.4), 37.12 (C⁵H₂), 118.12 д (Cⁱ, ¹J_{PC} 86.7), 129.94 д (C^o, ²J_{PC} 12.6), 133.41 д (C^m, ³J_{PC} 10.0), 134.84 д (Cⁿ, ⁴J_{PC} 2.6), 183.34 (COOH). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O): δ_P 23.02 м. д. Найдено, %: С 75.10; Н 6.97; Р 8.67. C₂₄H₂₅O₂P. Вычислено, %: С 76.58; Н 6.69; Р 8.23.

8-(Трифенилфосфонио)октаноат (10б) получали из (7-карбоксихептил)трифенилфосфоний-бромид **10а**. Выход 0.386 г (96%), т. пл. 65°C, растворим в воде, хлороформе, ацетонитриле, этаноле. ИК спектр, ν, см⁻¹: 507, 532, 689, 722, 747, 996, 1027, 1112, 1163, 1315, 1404, 1436, 1485, 1558, 1667 (H₂O), 2855, 2925, 3054, 3390 (H₂O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.97–1.09 м (4H, C⁴H₂C⁵H₂), 1.14–1.33 м (4H, C²H₂C³H₂), 1.43–1.45 м (2H, C⁶H₂), 1.90–2.04 м (2H, C⁷H₂COOH), 3.00–3.09 (2H, PC¹H₂), 7.3–7.83 м (15H, PhP). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 21.08 д (PC¹H₂, ¹J_{PC} 51.4), 21.50 д (C³H₂, ³J_{PC} 4.3), 25.57 (C⁴H₂), 27.59 (C⁵H₂), 28.19 (C⁶H₂), 29.51 д (C²H₂, ²J_{PC} 15.8), 37.41 (C⁷H₂), 118.06 д (Cⁱ, ¹J_{PC} 87.0), 130.04 д (C^o, ²J_{PC} 2.5), 133.29 д (C^m, ³J_{PC} 9.9), 134.93 д (Cⁿ, ⁴J_{PC} 3.0), 183.65 (COOH). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O): δ_P 23.0 м. д. Найдено, %: С 75.10; Н 6.97; Р 8.67. C₂₆H₂₉O₂P. Вычислено, %: С 77.20; Н 7.23; Р 7.66.

10-(Трифенилфосфонио)деканоат (11б) получали из (9-карбоксинонил)трифенилфосфоний-бромид **11а**. Выход 0.417 г (97%), т. пл. 79°C, растворим в воде, хлороформе, ацетонитриле, этаноле. ИК спектр, ν, см⁻¹: 507, 531, 689, 722, 747, 791, 929, 996, 1027, 1112, 1161, 1188, 1317, 1417, 1436, 1485, 1558, 1666 (H₂O), 2852, 2922, 3054, 3401 (H₂O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.89–1.06 м (8H, C⁵H₂–C⁸H₂), 1.28 м (4H, C³H₂C⁴H₂), 1.41 квинтет (2H, C²H₂, *J* 7.8), 1.96 т (2H, C⁹H₂COOH, *J* 7.5), 3.07 т (2H, PC¹H₂, *J* 7.9), 7.42–7.85 м (15H, PhP). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 21.11 д (PC¹H₂, ¹J_{PC} 51.7), 21.48 д (C³H₂, ²J_{PC} 4.4), 25.77 (C⁴H₂), 27.69 (C⁵H₂), 28.02 (C⁶H₂), 28.26 (C⁷H₂), 28.60 (C⁸H₂), 29.50 д (C²H₂, ²J_{PC} 15.5), 37.57 (C⁹H₂), 118.11 д (Cⁱ, ¹J_{PC} 86.5), 130.03 д (C^o, ²J_{PC} 12.5), 133.3 д (C^m, ³J_{PC} 9.9), 134.94 д (Cⁿ, ⁴J_{PC} 3.2), 183.86 (COOH). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O): δ_P 23.11 м. д. Найдено, %: С 78.02; Н 7.83;

Р 7.05. C₂₈H₃₃O₂P. Вычислено, %: С 77.75; Н 7.69; Р 7.16.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединения **9а** проводили на четырехкружном дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy S с детектором HyPix и микрофокусной рентгеновской трубкой PhotonJet с использованием излучения CuK_α (1.54184 Å) при 100 К. Полученные данные проиндексированы и интегрированы с помощью пакета программ CrysAlisPro. Учет поглощения проводили с использованием модуля ABSPACK: численная коррекция поглощения на основе гауссовского интегрирования по многогранной кристаллической модели и эмпирическая коррекция поглощения на основе сферических гармоник в соответствии с симметрией кристалла. Модуль GRAL использовали для анализа систематических затуханий и определения пространственной группы симметрии. Структура решена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов с использованием SHELXL [19, 20]. Все неводородные атомы были уточнены анизотропно. Атомы водорода помещены в расчетные положения и уточнены в модели *наездника*. Изображения сгенерированы с помощью программы Mercury 4.1 [21]. Кристаллы получены методом медленного испарения.

Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры **9а** (CCDC 2162991), C₂₄H₂₆BrO₂P (*M* 457.33 Да), моноклинная сингония, пространственная группа *P2₁/n* (no. 14); *a* 7.68470(10), *b* 17.4832(3), *c* 16.0899(3) Å, β 90.082(2)°, *V* 2161.73(6) Å³, *Z* 4, *T* 100.0(3) К, μ(CuK_α) 3.416 мм⁻¹, *d*_{выч} 1.405 г/см³. Всего измерено 26584 отражений (7.466° ≤ 2θ ≤ 153.576°), 4484 уникальных отражений (*R*_{int} 0.0454, *R*_{sigma} 0.0267), *R*₁ 0.0286 [*I* > 2σ(*I*)] и *wR*₂ 0.0750.

Биологическую активность соединений **7а**, **9а–11а** исследовали с использованием музейных штаммов культур: *Escherichia coli* O55, *Staphylococcus aureus* 6538P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885653, *Bacillus cereus* ATCC 19637. Питательная среда для грибов *Candida albicans* – Сабуро, для остальных микроорганизмов – среда Мюллера–Хинтона. Суточные культуры микроорганизмов доводили до плотности 0.5 по стандарту мутности МакФарланда (1.5×10⁸ КОЕ/мл), затем наноси-

ли на поверхность питательных сред. На поверхности сред в чашках Петри просекали лунки для препаратов и контрольных соединений и в каждую лунку вносили каплю исследуемого препарата в концентрации 1%. Чашки инкубировали 24–48 ч при 35°C.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галкина Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>

Романов Семён Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-8932>

Герасимов Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-9724>

Исламов Даут Ринатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1012>

Бахтиярова Юлия Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1865-274X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-26-00096).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wan M., Li B., Lin S. // *Chin. J. Chem. Eng.* 2007. Vol. 38. P. 451. doi 10.1016/J.JCICE.2007.08.005
2. Noroozi-Shad N., Gholizadeh M., Sabet-Sarvestani H. // *J. Mol. Struct.* 2022. Vol. 1257. P. 13628. doi 10.1016/j.molstruc.2022.132628
3. Zhou H., Wang G.X., Zhang W.Z., Lu X.B. // *ACS Catal.* 2015. Vol. . N 11. P. 6773. doi 10.1021/acscatal.5b01409
4. Levin V.V., Trifonov A.L., Zemtsov A.A., Struchkova M.I., Arkhipov D.E., Dilman A. // *Org. lett.* 2014. Vol. 16. N 23. P. 6256. doi 10.1021/ol503225s
5. Liu Y., Zhang, K., Huang Y., Pan S., Liu X.Q., Yang Y., Xu X.H. // *Chem. Commun.* 2016. Vol. 5. N 35. P. 5969. doi 10.1039/C6CC00666C
6. Kenawy E. R., Abdel-Hay F.I., El-Shanshoury A.E., El-Newehy M.H. // *J. Polym. Sci. (A).* 2002. Vol. 40. P. 2384. doi 10.1002/POLA.10325
7. Davletshina N.Y., Khabibullina A., Davletshin R., Ivshin K., Kataeva O., Cherkasov R. // *J. Organometal. Chem.* 2021. Vol. 951. P. 121996. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121996
8. Galkina I., Tufatullin A., Krivolapov D., Bakhtiyarova Y., Chubukaeva D., Stakheev V., Galkin V., Cherkasov R., Büchncr B., Kataeva O. // *CrystEngCommun.* 2014. Vol. 16. P. 9010. doi 10.1039/c4ce01361a
9. Романов С.Р., Бахтиярова Ю.В., Морозов М.В., Каратаева Ф.Х., Клочков, В.В., Галкина И.В., Галкин В.И. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91 Вып. 7. С. 1068; Romanov S.R., Bakhtiyarova Y.V., Morozov M.V., Karataeva F.K., Klochkov V.V., Galkina I.V., Galkin V.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 9. N 7. P. 1333. doi 10.1134/S1070363221070112
10. Romanov S.R., Dolgova Y.V., Morozov M.V., Ivshin K.A., Semenov D.A., Bakhtiyarova Y.V., Galkin V.I. // *Mendeleev Commun.* 2021. Vol. 3. N 2. P. 242. doi 10.1016/j.mencom.2021.03.032
11. Бахтиярова Ю.В., Морозов М.В., Романов С.Р., Миннуллин Р.Р., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Галкин В.И. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. Vol. 6. N 8. P. 1569; Bakhtiyarova Y.V., Morozov M.V., Romanov S.R., Minnullin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Galkin V.I. // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 8. P. 1569. doi 10.1007/s11172-020-2936-y
12. Galkin V.I., Bakhtiyarova Yu.V., Sagdieva R.I., Galkina I.V., Cherkasov R.A. // *Heteroatom Chem.* 2006. Vol. 17. P. 557. doi 10.1002/hc.20276
13. Lambert P.A., Fraise A.P., Maillard J.Y., Sattar S.A. *Mechanisms of action of microbicides. Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization.* Oxford: Wiley-Blackwell, 2013. P. 95.
14. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. N 2. P. 3626. doi 10.3390/ijms16023626
15. Romanov S.R., Aksunova A.F.F., Islamov D.R., Dobrynin A.B., Krivolapov D.B., Kataeva O.N., Galkin V.I. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2016. Vol. 191. N 11–12. P. 1637. doi 10.1080/10426507.2016.1223661
16. Minnullin R.R., Bakhtiyarova Y.V., Morozov M.V., Bakhtiyarov D.I., Shulaeva M.P., Oskar K.P., Galkin V.I. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2019. Vol. 194. N 4–6. P. 476. doi 10.1080/10426507.2018.1539995
17. Galkina I.V., Aksunova A.F., Bakhtiyarov D.I., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Egorova S.N., Galkin V.I. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2016. Vol. 191. N 11–12. P. 1676. doi 10.1080/10426507.2016.1227821
18. Galkin V.I., Bakhtiyarova Y.V., Polezhaeva N.A., Cherkasov R.A., Krivolapov D.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1999. Vol. 147. N 1. P. 91. doi 10.1080/10426509908053526
19. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr.* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
20. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr.* 2007. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S2053229614024218
21. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., Van De Streek J. // *J. Appl. Crystallogr.* 2006. Vol. 39. P. 453. doi 10.1107/S002188980600731X

Reactions of Triphenylphosphine with ω -Bromoalkanecarboxylic Acids

S. R. Romanov^{a,*}, A. I. Khafizova^a, A. V. Gerasimov^a, D. R. Islamov^a, M. P. Shulaeva^b,
O. K. Pozdeev^b, I. V. Galkina^a, V. I. Galkin^a, and Yu. V. Bakhtiyarova^a

^a Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan State Medical Academy, Kazan, 420012 Russia

*e-mail: Semyonromanov@yandex.ru

Received March 30, 2022; revised May 3, 2022; accepted May 5, 2022

Phosponium salts and their corresponding phosphobetaines – ω -phosponioalkanoates – with a large number of methylene units were obtained on the basis of the reaction of triphenylphosphine and ω -bromoalkanecarboxylic acids. Structure and composition of the reaction products was proved using IR and NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis, and elemental analysis data. For a number of compounds, antimicrobial activity and thermal stability were studied.

Keywords: phosphobetaine, ω -phosponioalkanoates, tertiary phosphine, ω -halocarboxylic acid, phosponium salt

СТРУКТУРА И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА БУТИЛ-[(N-БЕНЗИЛ-N,N-ДИБУТИЛАММОНИО)МЕТИЛ]-ФОСФОНАТА

© 2022 г. Н. В. Давлетшина^{а,*}, Д. Р. Долгова^а, Е. А. Ермакова^а, Р. Р. Давлетшин^а,
К. А. Ившин^а, Р. А. Черкасов^а

^а Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

*e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

Поступило в редакцию 25 марта 2022 г.

После доработки 19 апреля 2022 г.

Принято к печати 21 апреля 2022 г.

Методом ИК спектроскопии изучены комплексы фосфорилированного бетаина – бутил-[(N-бензил-N,N-дибутиламмонио)метил]фосфоната, который, по данным рентгеноструктурного анализа, кристаллизуется в виде цвиттер-ионного соединения в пространственной группе $P21/c$ с одной молекулой воды. Комплексообразование с минеральными кислотами, а также с нитратами редкоземельных металлов протекает с участием фосфорильного фрагмента молекулы бетаина, в металлокомплексах в качестве противоиона выступает нитрогруппа.

Ключевые слова: бетаины, бутил-[(N-бензил-N,N-дибутиламмонио)метил]фосфонат, ИК спектроскопия, УФ спектроскопия, комплексообразование

DOI: 10.31857/S0044460X22070071, **EDN:** CQJJVS

Бетаины – цвиттер-ионные соединения – привлекают внимание химиков и специалистов в других областях науки [1–5]. Они могут быть использованы в качестве поверхностно-активных соединений [6], способны образовывать антимикробные полимерные пленки [7–10], находят применение в косметологии [11, 12], оказывают разнообразное терапевтическое действие [13–15], проявляют свойства композитных биоцидов [16]. Как биполярные ионы бетаины обладают способностью к самосборке под действием сильных диполь-дипольных взаимодействий, что было использовано для создания на их основе полимерных фильтрующих мембран с высокими противорастворяющими свойствами [17–18].

Фосфорорганические бетаины обладают широким спектром практически значимых свойств, различающихся в зависимости от их строения.

Установлено противогрибковое и антимикробное действие фосфабетаинов с карбоксилатными группами [19], фосфабетаины с аминоксильным фрагментом применяются в качестве эмульгаторов и диспергаторов [20], могут входить в состав мицеллярных полиионных комплексов олигонуклеотидов [21] и использоваться в качестве модификаторов шелково-фиброиновых пленок [22].

Важные биологические функции бетаинов связаны с их координационными свойствами. Фосфабетаины с карбоксилатными группами образуют моно-, ди- и тетрамерные гомоядерные и смешанные комплексы с биологически важными металлами [23]. Многие бетаины связываются с металлом в металлоферментах [24], что обуславливает их применение как антидотов при отравлении тяжелыми металлами [25], они способны участвовать во внутриклеточной доставке металлов.

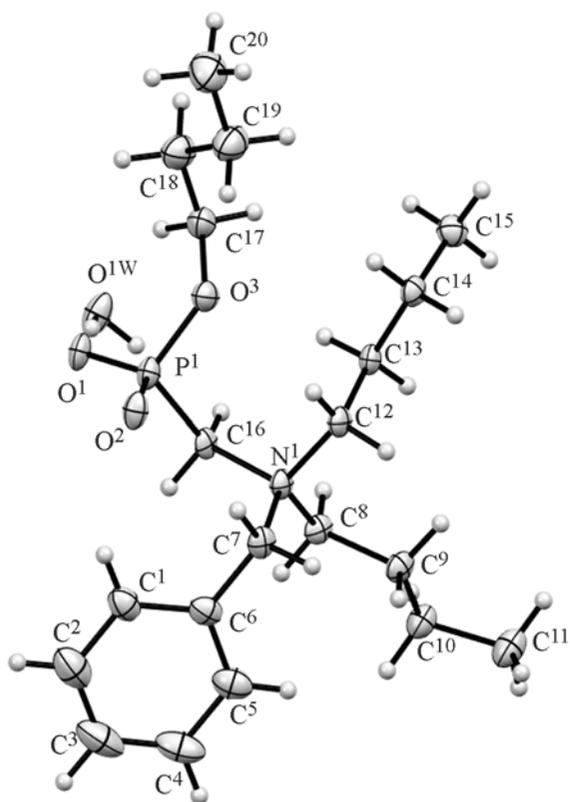


Рис. 1. Общий вид молекулы бутил-[(N-бензил-N,N-дибутиламмонио)метил]фосфоната **1** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50%.

Фосфорилированные бетаины исследуются нами в качестве биологически активных веществ, проявляющих, в частности, антимикробные свойства, а также способных связывать ионы металлов и различные органические субстраты [26, 27]. В развитие исследований в этой области мы приводим данные рентгеноструктурного анализа фосфорорганического бетаина – бутил-[(N-бензил-N,N-дибутиламмонио)метил]фосфоната **1** – и результаты изучения его комплексообразующих свойств по отношению к минеральным кис-

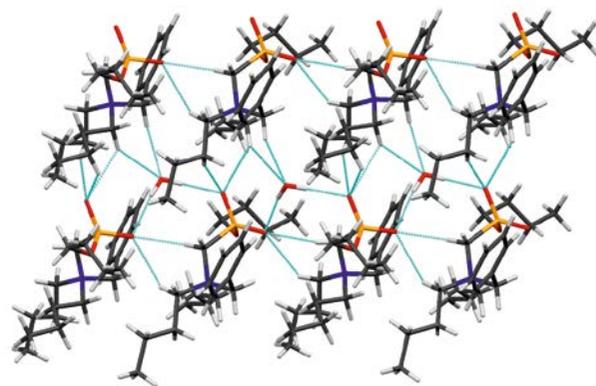


Рис. 2. Кристаллическая упаковка бутил-[(N-бензил-N,N-дибутиламмонио)метил]фосфоната. Взаимодействия показаны пунктирными линиями.

лотам, ионам редкоземельных металлов и к ряду органических кислот.

Бетаин **1** кристаллизуется в виде цвиттер-ионного соединения в пространственной группе $P2_1/c$. Независимая часть элементарной ячейки состоит из одной молекулы бетаина **1** и одной молекулы воды (рис. 1). Супрамолекулярная организация молекул в кристалле определяется множественными взаимодействиями C–H...O атомов кислорода фосфонатной группы с атомами водорода N-бутильной группы (расстояния $O^1 \cdots H^{9B}$ 2.48 Å, $O^1 \cdots H^{12B}$ ~2.67 Å, $O^1 \cdots H^{14B}$ ~2.51 Å, $O^2 \cdots H^{8A}$ ~2.64 Å) и метиленового заместителя при атоме фосфора (расстояние $O^2 \cdots H^{16B}$ ~2.37 Å), а также водородными связями с молекулой воды (табл. 1). Молекула воды взаимодействует с атомом водорода H^{12B} при α -атоме углерода N-бутильного заместителя (расстояние $O^{1W} \cdots H^{12B}$ ~2.60 Å) и с атомом водорода бензильного заместителя (расстояние $O^{1W} \cdots H^{7A}$ ~2.48 Å). Молекулы в кристалле образуют слои (рис. 2).

Экстракционные свойства бетаина **1** изучены методом ИК спектроскопии с использованием растворов с постоянной суммарной концентрацией субстра-

Таблица 1. Параметры водородных связей между атомами кислорода фосфонатной группы и молекулой воды

D–H...A	Операция симметрии	D–H, Å	H...A, Å	D...A, Å	Угол DHA, град
$O^{1W} \cdots H^{1WA} \cdots O^1$	$1+x, y, z$	0.870(3)	1.935(3)	2.804(5)	176.2(3)
$O^{1W} \cdots H^{1WB} \cdots O^2$	$1+x, 1/2-y, -1/2+z$	0.870(3)	2.025(3)	2.886(4)	169.7(2)

Таблица 2. Данные ИК спектров бетаина **1** и его комплексов с редкоземельными металлами

Отнесение	Волновое число, см ⁻¹ ^a								
	M(NO ₃) ₃	бетаин 1	La	Ce	Pr	Eu	Dy	Ho	Er
$\nu_{P=O}$	–	1232	1211–1215						
ν_{NO}^{as}	1280–1298, 1311–1321, 1437–1489	–	1295 (9)	1305 (8)	1303 (8)	1303 (11)	1302 (28)	1305 (7)	1303 (23)
$\nu_{OP(O)O^-}$	–	1030, 1048, 1065, 1079	1030, 1087–1100						

^a В скобках приведена разница между полосой поглощения нитрата металла и его комплекса с бетаином **1**.

Таблица 3. Данные ИК спектров (см⁻¹) бетаина **1** (L) и его комплексов с минеральными кислотами H_nX (*n* – число атомов водорода, X – кислотный остаток)

Субстрат	HNO ₃			H ₂ SO ₄			H ₃ PO ₄		
	$\nu_{P=O}$	$\nu_{OP(O)O^-}$	ν_{NO}^{as}	$\nu_{P=O}$	$\nu_{OP(O)O^-}$	$\nu_{f(SO)}$	$\nu_{P=O}$	$\nu_{OP(O)O^-}$	$\nu_{s(PO)}$
Кислота H _n X	–	–	1288, 1418, 1666	–	–	1117	–	–	952
Комплекс L–H _n X	1232	1030, 1065	1335	1208	1030	1151	1208	1030, 1079	980

та и бетаина **1** в метаноле (0.01 моль/л). ИК спектры образцов измеряли в диапазоне от 4000 до 450 см⁻¹; полученные данные приведены в табл. 2 и 3.

Методом рентгеноструктурного анализа ранее была установлена структура комплекса амил-[бензил(дибутил)аммоний]метил} фосфоната (Z) (структурного аналога бетаина **1**) с ионом меди, в котором фосфорильная группа играет роль мостикового лиганда, образуя биядерную centrosymmetricкую структуру [Cu₂Z₂(NO₃)₄]. В структуре комплекса нитрогруппы выступают в качестве независимых бидентатных лигандов и формируют восьмичленный цикл [27]. Структура полученного комплекса свидетельствует о том, что фосфорильная и нитрогруппа могут выступать в качестве электронодоноров при образовании металлокомплекса. Учитывая эти данные, для доказательства образования комплекса между ионами редкоземельных металлов и бетаином **1** мы проанализировали ИК спектры в области поглощения фосфорильной и нитрогрупп, поскольку именно они должны претерпевать наибольшие изменения при образовании комплекса.

В ИК спектрах комплексов бетаина **1** с металлами следует ожидать появления поглощения фрагмента ROP(O)O⁻, в котором можно выделить полосы высокой интенсивности $\nu(P=O)$ в области 1232 см⁻¹ и колебания фосфонат-аниона $\nu(OP(O)O^-)$ в области 1030–1079 см⁻¹.

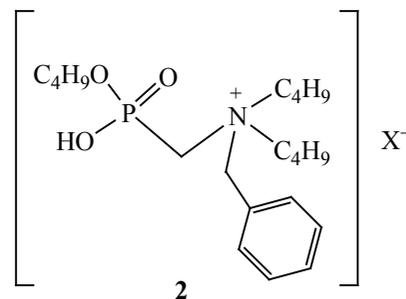
Плоский треугольный нитрат-ион с центральным атомом азота в центре проявляется в ИК спектре полосами деформационных колебаний $\delta(NO_3^-)$ в диапазонах 730–710 и 810–840 см⁻¹ и асимметричных валентных колебаний $\nu_{as}(NO)$ в области 1350–1400 см⁻¹ [28, 29]. Полосы координированной нитрогруппы и свободного нитрат-иона значительно различаются: для монодентатных нитрогрупп, в том числе и координированных с ионом металла, характерны деформационные колебания $\delta(NO_3^-)$ при 780–800 см⁻¹ и асимметричные колебания $\nu_{as}(NO)$ в диапазонах 970–1045, 1250–1370, 1460–1590 см⁻¹. В табл. 2 представлены колебания характеристичных групп молекул, претерпевающие наибольшие изменения.

В ИК спектрах комплексов металлов к характеристическим относятся несколько полос асимметричных колебаний $\nu_{as}(\text{NO})$ в области 1280–1489 см^{-1} . В табл. 2 представлены смещения полос поглощения в спектрах комплексов с РЗЭ в диапазоне 1285–1321 см^{-1} , поскольку в области 1437–1489 см^{-1} происходит перекрывание с полосами фосфонатной группы лиганда, однако изменение формы и интенсивности последних может дополнительно свидетельствовать об участии этих групп в комплексообразовании: происходит значительное смещение полос поглощения фосфонатной и нитрогрупп. Максимальное смещение наблюдается в комплексах диспрозия и эрбия. Деформационные колебания нитрогрупп $\delta(\text{NO}_2)$ в спектрах комплексов маскируются полосами поглощения фосфонатной группы лиганда и не рассматриваются.

При образовании комплексов наблюдаются изменения и в поглощении фосфонатной группы, которая проявляется в ИК спектре соединения **1** в виде четырех полос при 1030, 1048, 1065 и 1079 см^{-1} . Согласно литературным данным [30], полоса при 1030 см^{-1} принадлежит колебаниям группы P–O–C, и в спектрах комплексов с РЗЭ она не претерпевает изменений. При комплексообразовании происходит значительное снижение интенсивности полосы поглощения при 1048 см^{-1} и смещение полосы при 1079 см^{-1} из-за образования связи Э–O–P [27].

В ИК спектрах комплексов бетаина **1** и иона самария с различными кислотными остатками (нитрат, сульфат, перхлорат) в качестве противоионов тетраэдрическому сульфат-аниону принадлежат 4 колебательные полосы поглощения, из которых в ИК спектре активны только трижды вырожденные колебания: интенсивная полоса валентных колебаний $\nu_f(\text{SO})$ 1104 см^{-1} и полоса средней интенсивности $\delta_f(\text{SO}_4^{2-})$ 613 см^{-1} , по которым идентифицируют сульфат-ион. Под влиянием катионов положение полос может изменяться, а неактивные в ИК спектрах колебания могут становиться активными и проявляться с небольшой интенсивностью [29]. В спектре сульфата самария мы наблюдаем несколько полос поглощения: $\nu_f(\text{SO})$ при 1000, 1080, 1120 см^{-1} , $\delta_f(\text{SO}_4^{2-})$ при 597, 648 см^{-1} , а также полосу дважды вырожденных деформационных колебаний $\delta_e(\text{SO}_4^{2-})$ при 473 см^{-1} .

Схема 1.



Перхлораты обнаруживаются в ИК спектрах характеристическими полосами в областях $\nu_f(\text{ClO}_4^-)$ при 1000–1140 и $\delta_f(\text{ClO}_4^-)$ при 610–630 см^{-1} . В спектре перхлората самария проявляются полосы поглощения: $\nu_f(\text{ClO}_4^-)$ при 1047 см^{-1} и $\delta_f(\text{ClO}_4^-)$ при 622 см^{-1} , а также слабая полоса симметричных валентных колебаний $\nu_s(\text{Cl-O})$ при 930 см^{-1} .

Об участии группы P=O в комплексообразовании с ионом самария свидетельствует уменьшение ее интенсивности. Область ИК спектров, относящаяся к фосфонат-аниону, при комплексообразовании с сульфатом и перхлоратом самария, плохо поддается интерпретации из-за перекрывания полос лиганда с колебаниями $\nu_f(\text{SO})$ или с $\nu_f(\text{ClO}_4^-)$.

Результаты анализа ИК спектров комплексов минеральных кислот (азотной, серной и фосфорной) с бетаином **1** представлены в табл. 3. В ИК спектре несвязанной азотной кислоты проявляются полосы поглощения $\delta(\text{NO}_2)$ при 775 и 933 см^{-1} и $\nu_{as}(\text{NO})$ при 1287, 1418, 1666 см^{-1} . При образовании комплекса происходит смещение полосы поглощения $\nu_{as}(\text{NO})$ в область 1335 см^{-1} , а также значительное снижение интенсивности поглощения полосы группы P=O при сохранении ее положения в спектре.

Наибольшие изменения в спектрах наблюдаются в области поглощения фосфонат-аниона: полоса группы P–O–C при 1030 см^{-1} остается без изменений, а полосы при 1048 и 1079 см^{-1} исчезают, что свидетельствует о протонировании фосфонат-иона и об образовании аммонийметилфосфоновой кислоты **2** с группой H–O–P (схема 1).

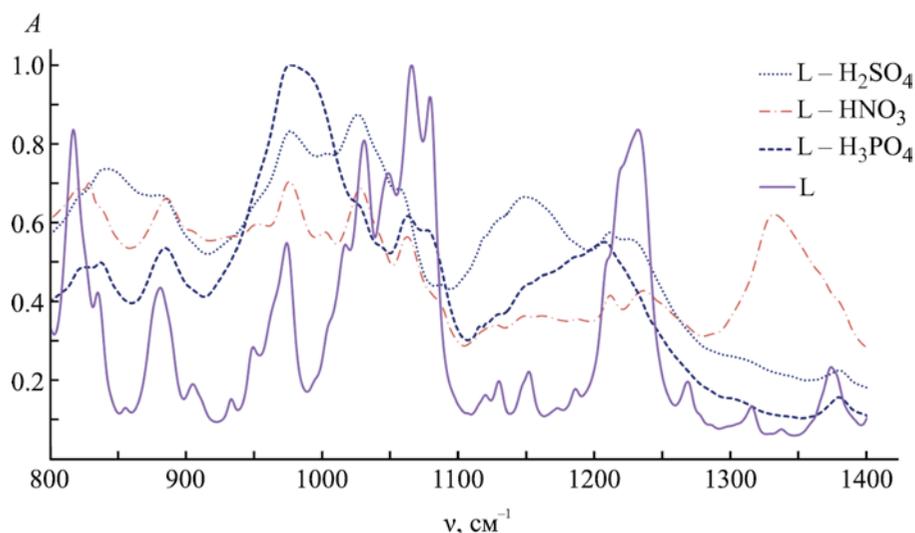


Рис. 3. Фрагмент ИК спектров комплексов бутил-[(N-бензил-N,N-дибутиламмонио)метил]фосфоната **1** (L) с минеральными кислотами.

Похожая картина наблюдается в спектрах продуктов взаимодействия соединения **1** с серной и фосфорной кислотами: снижение интенсивности полосы группы P=O с дополнительным смещением ее положения в спектре на 24 см^{-1} , полоса при 1079 см^{-1} также исчезает, что свидетельствует о протонировании фосфонат-аниона (рис. 3).

В ИК спектре серной кислоты наблюдаются несколько полос поглощения: симметричные колебания $\nu_s(\text{SO})$ при $882, 942\text{ см}^{-1}$, валентные колебания $\nu_l(\text{S-O})$ при $1040, 1117, 1351\text{ см}^{-1}$ и деформационные колебания сульфогруппы $\delta_l(\text{SO}_4^{2-})$ при 535 см^{-1} . При образовании комплекса происходит смещение полосы поглощения $\nu_l(\text{S-O})$ до 1151 см^{-1} . Область поглощения фосфонат-аниона частично перекрывается полосой $\nu_l(\text{S-O})$, что затрудняет интерпретацию спектра.

Тетраэдрический ортофосфат-ион, как и сульфат-ион, имеет в ИК спектре четыре основные колебательные частоты. В спектре фосфорной кислоты наблюдаются симметричные валентные колебания связей P-O $\nu_s(\text{PO})$ при 952 см^{-1} , деформационные колебания $\delta_e(\text{PO}_4^{3-})$ при 450 см^{-1} и несимметричные валентные колебания связи P-O $\nu_l(\text{PO}_4^{2-})$ при 1118 см^{-1} , перекрывающиеся с полосами поглощения бетаина **1**. При образовании комплекса происходит смещение полосы поглощения

$\nu_s(\text{PO})$ до 980 см^{-1} и снижение интенсивности полосы 1079 см^{-1} (рис. 3)

В ИК спектрах продуктов взаимодействия бетаина **1** с рядом органических кислот (муравьиной, уксусной, щавелевой, малоновой, *d,l*-винной, адипиновой, глутаровой, янтарной, яблочной, лимонной), более слабых в отличие от минеральных, можно ожидать не столь значительных изменений. Действительно, в спектрах было отмечено лишь уширение и незначительное (в пределах 4 см^{-1}) смещение полос поглощения фосфорильной группы и фосфонат-аниона, что свидетельствует об отсутствии протонирования последнего. Не наблюдается изменений и в положении полосы поглощения карбоксильной группы, что отмечалось ранее при экстракции органических кислот фосфорилированными диаминами и диазаподандами [31]. УФ спектры смесей бетаина **1** с упомянутыми выше органическими кислотами также свидетельствуют об отсутствии в них признаков образования комплексов в метаноле и в дихлорметане. На рис. 4 в качестве примера приведены УФ спектры смесей бетаина **1** с уксусной и щавелевой кислотами, в которых отсутствуют какие-либо изменения при различных концентрациях кислот, что свидетельствует об отсутствии комплексообразования.

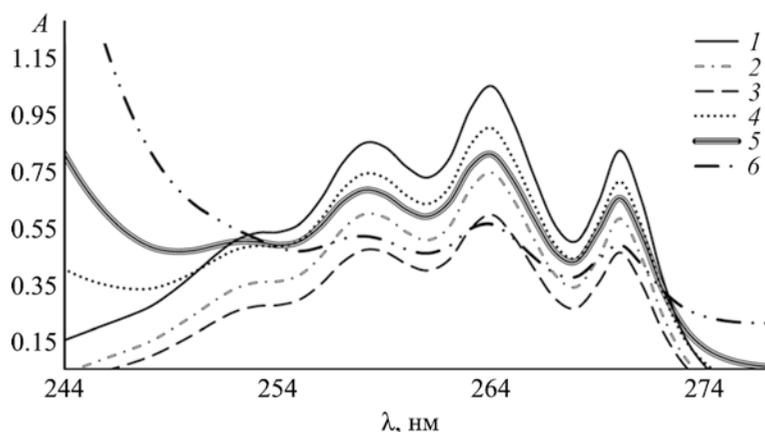


Рис. 4. УФ спектры изомолярной серии бутил-[(N-бензил-N,N-дибутиламмонио)метил]фосфоната (L) со щавелевой (A) и уксусной кислотами (B) в метаноле. A:L = 0:3 (1), 1:2 (2), 1.5:1.5 (3); B:L = 0.5:2.5 (4), 1:2 (5), 2:1 (6).

Транспорт протонодонорных субстратов через мембраны происходит с образованием Н-комплексов между переносимым субстратом и молекулой переносчика [32]. По-видимому, комплексы между бетаином **1** и органическими кислотами неустойчивы, так как их не удается зафиксировать методами УФ и ИК спектроскопии. Поскольку для эффективного переноса субстрата необходимо образование именно нестабильного комплекса, способного разрушаться на границе раздела фаз мембрана–отдающий раствор, использование фосфорилированных бетаинов в качестве мембранных переносчиков органических кислот представляется перспективным.

Таким образом, бутил-[(N-бензил-N,N-дибутиламмонио)метил]фосфонат, структура которого установлена методом рентгеноструктурного анализа, образует комплексы с редкоземельными металлами и минеральными кислотами. Подробный анализ ИК спектров полученных комплексов, позволивший установить основные центры координации исследуемого бетаина, позволяет сделать вывод о перспективности его использования в качестве трансмембранного переносчика при мембранной экстракции субстратов различной природы; особого внимания заслуживает разработка технологии мембранной экстракции органических кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реагенты и растворители марок ХЧ и ЧДА. Синтез и спектральные данные бетаина **1** описаны в работе [33].

ИК спектры регистрировали на спектрометре PerkinElmer UATR Two ($4000\text{--}450\text{ см}^{-1}$). Спектры были скорректированы и нормализованы по базовой линии. Методика проведения эксперимента: 0.01 М. растворы бетаина **1** и субстратов в метаноле смешивали в соотношении 1:1, затем на алмазный диск ИК спектрометра помещали 10 мкл образца, высушивали и регистрировали спектр от 4000 до 450 см^{-1} с разрешением 4 см^{-1} . Электронные спектры регистрировали на УФ-ВИД спектрофотометре Shimadzu UV-2700, толщина пропускающего слоя 1 см. При определении состава комплексных соединений методом изомолярных серий приготавливали несколько растворов. Соотношения объемов растворов бетаина **1** и субстрата варьировали от 2.75:0.25 до 0.25:2.75 мл, при этом суммарная концентрация субстрата и соединения **1** оставалась постоянной (5×10^{-5} моль/л).

Рентгеноструктурное исследование кристалла соединения **1** проведено на дифрактометре Bruker D8 Quest с рентгеновским излучением MoK_α ($\lambda 0.71073\text{ \AA}$) при $100(2)\text{ К}$. Использованные программы: APEX3 v2019.1-0, SAINT v8.40A (сбор и обработка данных), SADABS (учет поглощения)

[34], SHELXT (расшифровка структуры и уточнение структуры методом наименьших квадратов) [34, 35]. Положения атомов водорода при атомах углерода рассчитаны геометрически и включены в уточнение в модели *наездника*. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2160734).

Кристаллы соединения **1** ($C_{20}H_{38}NO_4P$) моноклинные, размер кристалла $0.339 \times 0.154 \times 0.126$ мм³, M 387.48 Да, пространственная группа $P2_1/c$, Z 4; a 7.8545(13), b 25.038(4), c 11.636(2) Å, β 102.121(4)°, N 2237.2(6) Å³, $d_{\text{выч}}$ 1.150 г/см³, μ 0.145 мм⁻¹. Собрано всего 31862 отражений, пределы индексов интервалов $-11 \leq h \leq 11$, $-35 \leq k \leq 34$, $-15 \leq l \leq 16$, пределы угла θ : от 1.966 до 29.953°, независимых отражений 6430 (R_{int} 0.1210), наблюдаемых отражений 3731 [$I \geq 2\sigma(I)$]; 241 параметр уточнения, R_1 0.1131, wR_2 0.2234, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 0.644 (–0.511) е.Å³, GoF 1.096.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Давлетшина Наталья Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0231-337X>

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

Ившин Камиль Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9720-7977>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-00335).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Р.А. Черкасов является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shao Q. and Jiang Sh. // Adv. Mater. 2014. Vol. 27. N 1 P. 15. doi 10.1002/adma.201404059
2. Giersberg J., Kollmeier H. Pat. DE 4983750 (1989).
3. Romanov S.R., Dolgova Y.V., Morozov M.V., Ivshin K.A., Semenov D.A., Bakhtiyarova Y.V., Galkina I.V., Kataeva O.N., Galkin V.I. // Mendeleev Commun. 2021. Vol. 31. N 2. P. 242. doi 10.1016/j.mencom.2021.03.032
4. Mo R., Sun Q., Li N., Zhang C. // Biomaterials. 2013. Vol. 34. Is. 11. P. 2773. doi 10.1016/j.biomaterials.2013.01.030
5. Lowe A.B., McCormick C.L. // Chem. Rev. 2002. Vol. 102. P. 4177. doi 10.1021/cr020371t
6. Xu Y., Zhang X., Zhao H., Chen W., Yan X., Liu H., Liu C., Xu B. // J. Surfactants Detergents 2017. Vol. 22. P. 103. doi 10.1002/jsde.12193
7. Lalani R., Liu L. // Biomacromolecules. 2012. Vol. 13. N 6. P. 1853. doi 10.1021/bm300345e
8. Tu Q., Wang J.-C., Liu R., Zhang Y., Xu J., Liu J., Yuan M.-S., Liu W., Wang J. // Colloids Surfaces (B). 2013. Vol. 102. P. 331. doi 10.1016/j.colsurfb.2012.08.025
9. Ningrum E.O., Pratiwi E.L., Shaffitri I.L., Suprpto S., Mukti M.R., Agustiani E., Puspita N.F., Karisma A.D. // Indones. J. Chem. 2021. Vol. 21. N 5. P. 1298. doi 10.22146/ijc.61128
10. Yin X., Liang W., Wang Y., Xiao Y., Zhou Y., Lang M. // Mater. Chem. Phys. 2021. Vol. 261. P. 124102. doi 10.1016/j.matchemphys.2020.124102
11. Burnett C.L., Bergfeld W.F., Belsito D.N., Hill R.A., Klaassen C.D., Liebler D.C., Marks J.G., Shank C.R., Slaga T.J., Snyder P.W., Andersen F.A., Heldreth B. // Int. J. Toxicol. 2018. Vol. 37. P. 28. doi 10.1177/1091581818773354
12. Jaworska-Maslanka M. Pat. US 9963425B2 (2016).
13. Mollinedo F., Gajate C., Martín-Santamaria S., Gago F. // Curr. Med. Chem. 2004. Vol. 11. P. 3136. doi 10.2174/0929867043363703
14. Azzouz S., Maache M., Garcia R.G., Osuna A. // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2005. Vol. 96. P. 60. doi 10.1111/j.1742-7843.2005.pto960109.x
15. Barhwal K., Hota S.K., Jain N., Prasad D., Singh S.D., Ilavazhagan G. // Neurosci. 2009. Vol. 161. N 2. P. 501. doi 10.1016/j.neuroscience.2009.02.086
16. Li L., Wang H., Jin Y., Wang P., Jia D. // Biol. Chem. Chem. Biol. 2019. Vol. 4. N 39. P. 11455. doi 10.1002/slct.201902555
17. Bengani-Lutz P., Converse E., Cebe P., Asatekin A. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017. Vol. 9. N. 24. P. 20859. doi 10.1021/acsami.7b04884
18. Yin X., Liang W., Wang Y., Xiao Y., Zhou Y., Lang M. // Mater. Chem. Phys. 2021. Vol. 261. P. 124102. doi 10.1016/j.matchemphys.2020.124102.
19. Бахтиярова Ю.В., Морозов М.В., Романов С.Р., Миннуллин Р.Р., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Галкина И.В., Галкин В.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. Т. 69. № 8. С. 1569; Bakhtiyarova Y.V., Morozov M.V., Romanov S.R., Minnullin R.R., Galkina I.V., Galkin N.I.,

- Shulaeva M.P., Pozdeev O.K.* // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 8. P. 1569. doi 10.1007/s11172-020-2936-y
20. *Nakai K., Nishiuchi M., Inoue M., Ishihara K., Sanada Y., Sakurai K., Yusa S.I.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2013. Vol. 29. N 31. P. 9651. doi 10.1021/la401063b
21. *Jiang X., Chen Q., Lin S., Shen J.* // J. Wuhan Univ. Technol. Mater. 2010. Vol. 25. P. 969. doi 10.1007/s11595-010-0131-y
22. *Galkina I., Tufatullin A., Krivolapov D., Bakhtiyarova Y., Chubukaeva D., Stakheev V., Galkin V., Cherkasov R., Büchner B., Kataeva O.* // CrystEngComm. 2014. N 38. N. 16. P. 9010. doi 10.1039/C4CE01361A
23. *Yon-Kahn J., Herve G.* Molecular and Cellular Enzymology. Berlin: Springer, 2010. P. 783.
24. *Dudev T., Lim C.* // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. N 3. P. 773. doi 10.1021/cr020467n
25. *Lakkar N.J., Lee I.-H., Kim H.-W., Salih N., Wall I.B., Knowles J.C.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2013. Vol. 65. P. 405. doi 10.1016/j.addr.2012.05.015
26. *Davletshina N., Khabibullina A., Ushakova J.* // J. Organomet. Chem. 2020. Vol. 916. Art. 121267. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121267
27. *Davletshina N., Khabibullina A., Davletshin R., Ivshin K., Kataeva O., Cherkasova R.* // J. Organomet. Chem. 2021. Vol. 951. Art. 121996. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121996
28. *Харитонов Ю.Я.* Аналитическая химия. Аналитика. М.: ВШ, 2003. Кн. 1. 614 с.
29. *Беллами Л.* Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. 590 с.
30. *Varja V.C., Herszage J.* // Polyhedron. 2001 Vol. 20. N 15–16. P. 1821. doi 10.1016/S0277-5387(01)00741-0
31. *Давлетшина Н.В., Насыров И.П., Хабибуллина А.П., Давлетшин Р.Р., Гайнуллин А.З., Черкасов Р.А.* // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 12. С.1915; *Davletshina N.V., Nasurov I.R., Khabibullina A.R., Davletshin R.R., Gaynullin A.Z., Cherkasov R.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 12. P. 2424. doi 10.1134/s0044460x18070181
32. *Гарифзянов А.Р., Давлетшина Н.В., Ахмадуллина Л.И., Гайнуллин А.З., Черкасов Р.А.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 7. С. 1171; *Garifzyanov A.R., Davletshina N.V., Akhmadullina L.I., Gaynullin A.Z., Cherkasov R.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 7. P. 1462. doi 10.1134/S1070363218070186
33. *Гарифзянов А.Р., Давлетшин Р.Р., Давлетшина Н.В., Кошкин С.А., Валеева М.С., Черкасов Р.А.* // ЖОХ. 2013 Т. 49. Вып. 4. С. 640; *Garifzyanov A.R., Davletshin R.R., Davletshina N.V., Koshkin S.A., Valeeva M.S., Cherkasov R.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 49. N 4. P.640. doi 10.1134/S1070428013040246
34. *Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D.* // J. Appl. Crystallogr. (A). 2015. Vol. 48. P. 3. doi 10.1107/S1600576714022985
35. *Sheldrick G. M.* // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370

Structure and Complexing Properties of Butyl [(*N*-Benzyl-*N,N*-dibutylammonio)methyl]phosphonate

N. V. Davletshina^{a,*}, D. R. Dolgova^a, E. A. Ermakova^a, R. R. Davletshin^a,
K. A. Ivshin^a, and R. A. Cherkasov^a

^a*A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia*

**e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru*

Received March 25, 2022; revised April 19, 2022; scepted April 21, 2022

Complexes of phosphorylated betaine, butyl [(*N*-benzyl-*N,N*-dibutylammonio)methyl]phosphonate, were studied by IR spectrometry, which, according to X-ray diffraction analysis, crystallizes as a zwitterionic compound in the *P21/c* space group with one water molecule. Complex formation with mineral acids, as well as with rare earth metals nitrates, proceeds with the participation of the phosphoryl fragment of the betaine molecule; in metal complexes, the nitro group acts as a counterion.

Keywords: betaines, butyl [(*N*-benzyl-*N,N*-dibutylammonio)methyl]phosphonate, IR spectroscopy, UV spectroscopy, complex formation

УДК 547.1'1:547.594.3:546.183

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ТРЕТИЧНЫХ ФОСФИНОВ И (R)-(+)-ПУЛЕГОНА

© 2022 г. К. О. Шibaева^{a,*}, С. Р. Романов^a, А. Д. Моряшева^a, М. П. Шулаева^b,
О. К. Поздеев^b, Ю. В. Бахтиярова^a

^a Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

^b Казанская государственная медицинская академия, Казань, 420012 Россия

*e-mail: shikaol@yandex.ru

Поступило в редакцию 1 апреля 2022 г.

После доработки 8 мая 2022 г.

Принято к печати 10 мая 2022 г.

В результате реакций нуклеофильного присоединения третичных фосфинов к пулегону в присутствии соляной кислоты получены четвертичные фосфониевые соли. Строение полученных соединений установлено с помощью комплекса спектральных методов. Для некоторых фосфониевых солей определены антибактериальные и антифунгальные свойства.

Ключевые слова: (R)-(+)-пулегон, четвертичные фосфониевые соли, третичные фосфины, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22070083, **EDN:** CQUQGU

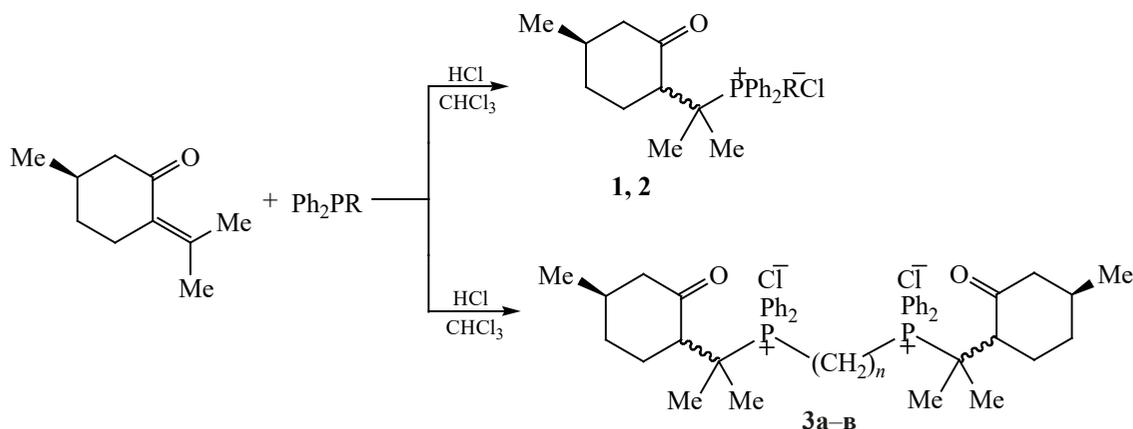
Производные циклических монотерпенов используются в органическом синтезе как металлокомплексные катализаторы, проявляют высокую биологическую активность [1], оказывают влияние на проницаемость клеточных мембран [2–4], что сказывается на биодоступности лекарственных препаратов. Крбоксилатные фосфониевые соли, фосфабетаины и их производные применяются в качестве ионных жидкостей для синтеза циклических карбонатов [5], а также используются как основа в синтезе физиологически активных веществ [6–8]. Некоторые фосфониевые производные проявляют более высокую биологическую активность, чем соединения, из которых они получены [9–11]. К таким соединениям относятся компоненты эфирных масел, которые в последнее время стали объектом исследования ввиду отсутствия мутагенного действия [12] и их высокой биологи-

ческой активности [13–16]. Ранее изучались реакции присоединения пулегона к четвертичными фосфониевым солям с различными анионами [17], проведен одnoreакторный синтез аналогичных соединений на основе третичных фосфинов и производных коричных кислот [18].

В развитие разработанного нашей группой метода синтеза четвертичных фосфониевых солей нами проведены реакции третичных фосфинов с пулегоном в хлороформе в присутствии HCl с целью синтеза биологически активных соединений (схема 1). Реакции проводили в течение 14 сут при комнатной температуре без доступа кислорода воздуха во избежание окисления пулегона.

Строение синтезированных соединений **1–3** доказано методами ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ИК спектроскопии. В ИК спектре соединения **3a** наблюдается полоса высокой интенсивности валентных коле-

Схема 1.



R = (CH₂)₂COOH (**1**), CH₃ (**2**), (CH₂)₂PPh₂ (**3a**), (CH₂)₃PPh₂ (**3б**), (CH₂)₂PPh₂ (**3в**).

баний карбонильной группы фрагмента пулегона (1703–1706 см⁻¹), а также полосы монозамещенного бензольного кольца при атоме фосфора (1435–1437 см⁻¹). В спектре ЯМР ¹H соединения **3a** присутствуют сигналы метильных групп пулегона при 0.76, 1.32 и 1.38 м. д, а в слабopольной области при 7.56–7.83 м. д. – мультиплет протонов бензольных колец при атоме фосфора.

Из полученных данных следует, что реакция протекает региоселективно, присоединение происходит исключительно по экзоциклической двойной связи пулегона, а другие функциональные группы не затрагиваются.

По соотношению относительных интенсивностей сигналов каждого из диастереомеров в спектрах ЯМР ³¹P{¹H} соединений **3a–в** видно, что присоединение протекает не стереоселективно, соотношение диастереомеров практически равно

1:1. В то время, как реакция образования Соединения **1** и **2** образуются с высокой диастереоселективностью, соотношение диастереомеров составляет 3:1 и 5:1 соответственно.

Соединения **3a–в** проявили антибактериальные и антифунгальные свойства (табл. 1). Биологическую активность определяли по величине зоны задержки роста микроорганизмов вокруг лунки с соединением. С увеличением количества метиленовых групп в связке между фрагментами дифосфина повышается бактерицидная активность полученных соединений относительно грамположительных бактерий (*B. cereus* и *S. aureus*). В случае микотической активности такой зависимости не обнаружено.

Таким образом, синтезированы четвертичные фосфониевые соли на основе пулегона и третичных фосфинов в присутствии соляной кислоты.

Таблица 1. Антимикробная активность водных растворов соединений **3a–в** (с 10 мг/1 мл)

Соединение	Величина зоны задержки роста, мм				
	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
3a	–	20	–	23	30
3б	–	22	–	25	30
3в	–	23	–	30	14
Хлоргексидин ^a	11	8	9	17	15

^a Концентрация 1%.

Продукты реакций нуклеофильного присоединения представляют собой смесь диастереомеров, соотношение которых определено данными ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Некоторые соединения проявляют бактерицидную и микотическую активности, при этом бактерицидная активность зависит от строения третичного дифосфина, вовлекаемого в реакцию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum Two. Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 Nanobay. Химические сдвиги определяли относительно внешних стандартов (D_2O и CDCl_3).

3-{2-[4-Метил-2-оксоциклогексил]пропан-2-ил}(дифенил)фосфонио}пропаноат (1). К раствору 0.5 г (2.5 ммоль) 3-(дифенилфосфино)пропановой кислоты добавляли 0.3806 г (2.5 ммоль) пулегона. Реакционную смесь выдерживали 2 нед при комнатной температуре, затем отгоняли растворитель в вакууме и приливали абсолютный диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0.71 г (79%, соотношение диастереомеров 3:1), белые кристаллы, т. пл. 71–82°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1704 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: основной диастереомер, 0.82 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц), 1.12–1.24 м (1H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), 1.32 д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.38 с (3H, CH_3C), 1.45–1.56 м (1H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), 1.69 с (3H, CH_3C), 1.76–1.84 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.99 д (1H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц), 2.10–2.19 м (2H, CH_2P), 2.47–2.58 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.58–2.64 м (1H, CH_3CH), 3.40–3.51 м (1H, CH_2COO^-), 3.71–3.83 м (1H, CH_2COO^-), 7.69–7.91 м (10H, Ph_2P); минорный диастереомер, 0.74 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц), 1.12–1.24 м (1H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), 1.32 д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.38 с (3H, CH_3C), 1.45–1.56 м (1H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), 1.69 с (3H, CH_3C), 1.76–1.84 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.99 д (1H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц), 2.10–2.19 м (2H, CH_2P), 2.47–2.58 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.58–2.64 м (1H, CH_3CH), 3.40–3.51 м (1H, CH_2COO^-), 3.71–3.83 м (1H, CH_2COO^-), 7.69–7.91 м (10H, Ph_2P). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 19.43, 20.94, 24.00, 27.97, 32.80, 36.40, 35.95, 50.11, 49.58, 57.12, 129.10 д ($^1J_{\text{PC}}$ 12.0 Гц), 129.92 д ($^2J_{\text{PC}}$ 11.5 Гц), 133.36 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.9 Гц), 134.00 д ($^4J_{\text{PC}}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ_{P} , м. д.: 42.49 (основной диастереомер), 42.68 (минорный диастереомер). Найдено, %: С

73.27; Н 7.43; Р 7.61. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 73.15; Н 7.61; Р 7.55.

Метил-[2-(4-метил-2-оксоциклогексил)пропан-2-ил](дифенил)фосфонийхлорид (2) получали аналогично из 0.5 г (2.5 ммоль) метилдифенилфосфина и 0.3506 г (2.5 ммоль) пулегона. Выход 0.69 г (81.10%, соотношение диастереомеров 5:1), белые кристаллы, т. пл. 75–77°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1705 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: основной диастереомер, 0.80 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{HP}}$ 6.4 Гц), 1.19 с (3H, CH_3C), 1.25 т (1H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц) 1.40 т (1H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 12.7 Гц), 1.51 с (3H, CH_3C), 1.54 с (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.63–1.71 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.84 д. д (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 13.6, $^3J_{\text{HH}}$ 32.0 Гц), 2.07 с (1H, $\text{CHC}=\text{O}$), 2.73 с (3H, CH_3CH), 2.91 д. д (1H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 4.4, $^3J_{\text{HH}}$ 12.3 Гц), 7.62–7.87 м (10H, Ph_2P); минорный диастереомер, 0.71 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{HP}}$ 6.4 Гц), 1.19 с (3H, CH_3C), 1.25 т (1H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц) 1.40 т (1H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 12.7 Гц), 1.51 с (3H, CH_3C), 1.54 с (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.63–1.71 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.84 д. д (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 13.6, $^3J_{\text{HH}}$ 32.0 Гц), 2.07 с (1H, $\text{CHC}=\text{O}$), 2.73 с (3H, CH_3CH), 2.91 д. д (1H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 4.4, $^3J_{\text{HH}}$ 12.3 Гц), 7.47–7.59 м (10H, Ph_2P). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.24, 16.97, 21.44, 22.00, 33.65, 35.64, 50.03, 50.72, 56.64, 128.77 д ($^1J_{\text{PC}}$ 11.9 Гц), 130.62 д ($^2J_{\text{PC}}$ 9.9 Гц), 131.93 д ($^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 133.02 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), 212.63. Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ_{P} , м. д.: 35.13 (основной диастереомер), 35.37 (минорный диастереомер). Найдено, %: С 69.94; Н 7.82; Cl 8.83; Р 8.04. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClOP}$. Вычислено, %: С 71.03; Н 7.78; Cl 9.12; Р 7.96.

Этан-1,2-диилбис{[2-(4-метил-2-оксоциклогексил)пропан-2-ил](дифенил)фосфонио}хлорид (3a) получали аналогично из 0.1 г (0.25 ммоль) бис(дифенилфосфин)этана и 0.0764 г (0.5 ммоль) пулегона. Выход 0.0636 г (36.1%, соотношение диастереомеров 1.4:1), белые кристаллы, т. пл. 69–73°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1703 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: основной диастереомер, 0.76 д (6H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц), 1.00–1.14 м (4H, PCH_2), 1.23–1.30 м (4H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), 1.32 с (6H, CH_3C), 1.38 с (6H, CH_3C), 1.65–1.75 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.25–2.34 м (2H, CH_3CH), 2.39–2.48 м (2H, $\text{CHC}=\text{O}$), 3.26–3.53 м (4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 7.56–7.83 м (20H, Ph_2P); минорный диастереомер, 0.62 д (6H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц), 1.00–1.14 м

(4H, PCH₂), 1.23–1.30 м (4H, CH₂CHC=O), 1.32 с (6H, CH₃C), 1.38 с (6H, CH₃C), 1.65–1.75 м (4H, CH₂CH₂CH), 2.25–2.34 м (2H, CH₃CH), 2.39–2.48 м (2H, CHC=O), 3.26–3.53 м (4H, CH₂C=O), 7.16–7.54 м (20H, Ph₂P). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 20.77, 22.18, 25.40, 33.40 д (¹J_{PC} 5.9 Гц), 35.59 и 35.86, 41.23, 49.87, 56.77, 57.11, 129.40 д (²J_{PC} 8.2 Гц), 130.77 д (¹J_{PC} 11.4 Гц), 133.29 д (⁴J_{PC} 3.4 Гц), 134.57 д (³J_{PC} 5.5 Гц), 212.72. Спектр ЯМР ³¹P (D₂O), δ_P, м. д.: 42.72 (основной диастереомер), 42.82 (минорный диастереомер). Найдено, %: С 72.01; Н 6.95; Cl 8.37; Р 9.07. C₄₆H₅₈Cl₂O₂P₂. Вычислено, %: С 71.23; Н 7.49; Cl 9.04; Р 8.01.

Пропан-1,3-диилбис{[2-(4-метил-2-оксоциклогексил)пропан-2-ил](дифенил)фосфонио}-хлорид (3б) получали аналогично из 0.25 г (0.6 ммоль) бис(дифенилфосфин)пропана и 0.1827 г (0.12 ммоль) пулегона. Выход 0.3453 г (80.06%, соотношение диастереомеров 1.4:1), белые кристаллы, т. пл. 72–75°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1705 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: основной диастереомер, 0.81 д (6H, CH₃C, ³J_{HP} 6.3), 1.06–1.23 м (4H, PCH₂), 1.31 д (6H, CH₃C, ³J_{HP} 8.3 Гц), 1.43–1.51 м (2H, PCH₂CH₂), 1.60 т (6H, CH₃CH, ³J_{HH} 8.4 Гц), 1.71–1.82 м (4H, CH₂CH₂CH), 1.92–2.13 м (4H, CH₂C=O), 2.38–2.63 м (4H, CH₂CHC=O), 3.12–3.40 м (2H, CHC=O), 3.44–3.67 м (2H, CH₃CH), 7.44–7.61 м (20H, Ph₂P); минорный диастереомер, 0.73 д (6H, CH₃C, ³J_{HP} 6.3 Гц), 1.06–1.23 м (4H, PCH₂), 1.31 д (6H, CH₃C, ³J_{HP} 8.3 Гц), 1.43–1.51 м (2H, PCH₂CH₂), 1.60 т (6H, CH₃CH, ³J_{HH} 8.4 Гц), 1.66–1.71 м (4H, CH₂CH₂CH), 1.92–2.13 м (4H, CH₂C=O), 2.38–2.63 м (4H, CH₂CHC=O), 3.12–3.40 м (2H, CHC=O), 3.44–3.67 м (2H, CH₃CH), 7.62–7.85 м (20H, Ph₂P). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 18.41, 21.18, 21.91, 23.93, 25.34, 33.54, 35.60 и 35.79, 50.09, 50.62, 55.30, 128.78 д и 128.84 д (¹J_{PC} 6.7 Гц), 130.00 д (³J_{PC} 5.8 Гц) и 130.12 д (³J_{PC} 3.6 Гц), 130.76 д (²J_{PC} 4.4 Гц), 133.85 д (⁴J_{PC} 20.0 Гц) и 134.47 д (⁴J_{PC} 21.0 Гц), 212.10. Спектр ЯМР ³¹P (D₂O) δ_P, м. д.: 41.20 (основной диастереомер), 41.41 (минорный диастереомер). Найдено, %: С 72.19; Н 6.87; Cl 9.16; Р 8.27. C₄₇H₆₀Cl₂O₂P₂. Вычислено, %: С 71.54; Н 7.61; Cl 8.88; Р 7.86.

Гексан-1,3-диил{[2-(4-метил-2-оксоциклогексил)пропан-2-ил](дифенил)фосфонио}-хлорид (3в) получали аналогично из 0.25 г

(0.6 ммоль) бис(дифенилфосфин)пропана и 0.1827 г (0.12 ммоль) пулегона. Выход 0.3522 г (84.16%, соотношение диастереомеров 1.2:1), белые кристаллы, т. пл. 54–64°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1706 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: основной диастереомер, 0.87 д (2H, PCH₂CH₂CH₂, ⁴J_{HP} 7.1 Гц), 0.92 д (4H, PCH₂, ²J_{HP} 5.9 Гц), 1.00 д (2H, PCH₂CH₂CH₂, ⁴J_{HP} 6.4 Гц), 1.26 с (6H, CH₃CH), 1.45 д (6H, CH₃C, ³J_{HP} 12.6 Гц), 1.64 д (6H, CH₃C, ³J_{HP} 11.3 Гц), 1.82–1.90 м (2H, CH₂CH₂CH), 1.92–2.08 м (4H, PCH₂CH₂), 2.10–2.25 м (2H, CH₂CHC=O), 2.26–2.48 м (2H, CH₂CH₂CH), 2.66–2.87 м (2H, CH₃CH), 3.40–3.51 м (2H, CH₂CHC=O), 3.52–3.58 м (2H, CHC=O), 3.59–3.70 м (4H, CH₂C=O), 7.46–7.94 м (20H, Ph₂P); минорный диастереомер, 0.87 д (2H, PCH₂CH₂CH₂, ⁴J_{HP} 7.1 Гц), 0.80 д (4H, PCH₂, ²J_{HP} 5.9 Гц), 1.00 д (2H, PCH₂CH₂CH₂, ⁴J_{HP} 6.4 Гц), 1.26 с (6H, CH₃CH), 1.45 д (6H, CH₃C, ³J_{HP} 12.6 Гц), 1.64 д (6H, CH₃C, ³J_{HP} 11.3 Гц), 1.82–1.90 м (2H, CH₂CH₂CH), 1.92–2.08 м (4H, PCH₂CH₂), 2.10–2.25 м (2H, CH₂CHC=O), 2.26–2.48 м (2H, CH₂CH₂CH), 2.58–2.65 м (2H, CH₃CH), 3.40–3.51 м (2H, CH₂CHC=O), 3.52–3.58 м (2H, CHC=O), 3.59–3.70 м (4H, CH₂C=O), 7.83–8.18 м (20H, Ph₂P). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 21.09, 21.88, 25.41, 27.98, 31.65, 33.51, 35.74, 39.83, 40.24, 50.20, 56.48, 128.79 д (¹J_{PC} 11.2 Гц), 130.21 д (³J_{PC} 4.7 Гц), 130.84 д (²J_{PC} 7.8 Гц) и 130.93 д (²J_{PC} 9.4 Гц), 133.57 д (⁴J_{PC} 8.1 Гц), 211.95. Спектр ЯМР ³¹P (D₂O), δ_P 41.88 д (основной диастереомер), 42.05 с (минорный диастереомер). Найдено, %: С 73.09; Н 8.57; Cl 9.14; Р 8.17. C₅₀H₆₆Cl₂O₂P₂. Вычислено, %: С 72.26; Н 7.95; Cl 8.43; Р 7.47.

Антибактериальную и антимикотическую активность фосфониевых солей **3а–в** исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека и животных: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus cereus* (11778), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), и *Candida albicans* (ATCC 885-653). Суточные культуры микроорганизмов смывали физиологическим раствором со скошенных мясо-пептонных агаров, отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по Мак-Фарланду (1.5×10⁸ КОЕ/мл). Заражение питательных сред осуществляли тампоном, смоченным в отстандартизованной культуре, затем в зараженном питательном агаре просекали

лунки и вносили в них исследуемые препараты и три препарата сравнения – пенициллин, флуконазол и хлоргексидин. Чашки инкубировали при 35°C в течение 24–48 ч, затем оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов, измеряя ее с точностью до 0.1 мм

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шибяева Карина Олеговна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5827-5846>

Романов Семен Романович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9270-8932>

Бахтиярова Юлия Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1865-274X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахтиярова Ю.В., Галкина И.В., Галкин В.И. Синтез карбоксилатных фосфабетаинов. Казань: Казанск. (Прив) фед. унив., 2013. 41 с.
2. Орлова О.В., Ослопов В.Н., Сидуллина С.А. // Казанск. мед. ж. 2012. Т. 93. С. 505.
3. Галкина И.В., Егорова С.Н. // Мед. альманах. 2009. Т. 3. № 8. С. 142.
4. Heller A., Brockhoff G., Goepferich A. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2012. Vol. 82. P. 1. doi 10.1016/j.ejpb.2012.05.014
5. Dai W.-L., Jin B., Luo S.-L., Luo X.-B., Tu X.-M., Au C.-T. // Appl. Catal. (A). 2014. Vol. 470. P 183. doi 10.1016/j.apcata.2013.10.060
6. Constant-Urban C., Charif M., Goffin E., Van Heugen J., Elmoualij B., Chiap P., Mouithys-Mickalad A., Serteyn D., Lebrun P., Pirote B., De Tullio P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. P. 5878. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.091
7. Galkina I.V., Aksunova A.F., Bakhtiyarov D.I., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Egorova S.N., Bakhtiyarova Yu.V., Galkin V.I. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2016. Vol. 191. N 11–12. P. 1676. doi 10.1080/10426507.2016.1227821
8. Galkina I.V., Bakhtiyarova Yu.V., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Egorova S.N., Cherkasov R.A., Galkin V.I. // J. Chem. 2012. Vol. 2013. Article ID 302937. doi 10.1155/2013/302937
9. Fialova S., Kello M., Coma M., Slobodnikova L. // Molecules. 2019. Vol. 24. N 6. P. 1078. doi 10.3390/molecules24061078
10. Khasiyatullina N. R., Mironov V.F., Gumerova S.K., Voloshina A.D., Sapunova A.S. // Mendeleev Commun. 2019. Vol. 29. N 4. P. 435. doi 10.1016/j.mencom.2019.07.027
11. Спивак А.Ю., Недопекина Д.А., Шакурова Э.Р., Халитова Р.Р., Губайдуллин Р.Р., Одинокоев В.Н., Джемилев У.М., Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Станкевич С.А., Короткая Е.В., Хазанов В.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2013. Т. 62. № 1. С. 189; Spivak A.Yu., Nedopekina D.A., Shakurova E.R., Khalitova R.R. // Russ. Chem. Bull. 2013. Vol. 62. P. 188. doi 10.1007/s11172-013-0028-y
12. Папитецкий В.С., Невкрытая Н.В. // Таврический вестник аграрной науки. 2018. Т. 13. С. 18. doi 10.25637/TVAN2018.01.02
13. Kotyuk L.A. // Ukr. J. Ecol. 2016. Vol. 6. N 1. P. 216.
14. Оленников Д.Н., Дударева Л.В. // Хим. раст. сырья. 2011. № 4. С.109.
15. Жусупова Г.Е., Шалахметова Т.М., Мурзахметова М.К., Гадецкая А.В., Жусупова А.И. // Science for Education Today. 2013. Vol. 15. P. 43.
16. Чумакова В.В., Попова О.И. // Фармация и фармакология. 2013. Т. 1. № 1. С. 39; Chumakova V.V., Popova O.I. // Pharm. Pharmacol. 2013. Vol. 1. P. 39. doi 10.19163/2307-9266-2013-1-1-39-43
17. Shemakhina M.E., Nemtarev A.V., Fayzullin R.R., Khasiyatullina N.R., Grigor'eva L.R., Mironov V.F. // Mendeleev Commun. 2020. Vol. 30. P. 700. doi 10.1016/j.mencom.2020.11.003
18. Romanov S., Aksunova A., Bakhtiyarova Yu., Shulaeva M., Pozdeev O., Egorova S., Galkina I., Galkin V. // J. Organomet. Chem. 2020. Vol. 910. 121130. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121130

One-Pot Synthesis of Quaternary Phosphonium Salts Based on Tertiary Phosphines and (*R*)-(+)-Pulegone

K. O. Shibaeva^{a,*}, S. R. Romanov^a, A. D. Moryasheva^a, M. P. Shulaeva^b,
O. K. Pozdeev^b, and Yu. V. Bakhtiyarova^a

^a Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan State Medical Academy, Kazan, 420012 Russia

*e-mail: shikaol@yandex.ru

Received April 1, 2022; revised May 8, 2022; accepted May 10, 2022

As a result of reactions of nucleophilic addition of tertiary phosphines to pulegone in the presence of hydrochloric acid, quaternary phosphonium salts were obtained. Structure of the obtained compounds was established using a complex of spectral methods. Antibacterial and antifungal properties were determined for some phosphonium salts.

Keywords: (*R*)-(+)-pulegone, quaternary phosphonium salts, tertiary phosphines, antibacterial activity

УДК 547.1'128'118

БИСДИТИОФОСФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИЯХ С 3-ГИДРОКСИПИРИДИНОМ И 3-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ПИРИДИНОМ

© 2022 г. И. С. Низамов^{а,*}, Т. Г. Белов^а, И. Д. Низамов^а, Е. А. Мавров^а,
Р. Р. Давлетшин^а, Р. А. Черкасов^а

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия
*e-mail: isnizamov@mail.ru

Поступило в редакцию 18 марта 2022 г.
После доработки 30 апреля 2022 г.
Принято к печати 5 мая 2022 г.

Бисдитиофосфоновые кислоты в реакциях с 3-гидроксипиридином и 3-(гидроксиметил)пиридином в мольном соотношении 1:2 образуют пиридиновые соли. Обнаружена высокая фунгицидная активность полученных солей в отношении *Candida albicans*.

Ключевые слова: бисдитиофосфоновые кислоты, 3-гидроксипиридин, 3-(гидроксиметил)пиридин, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22070095, **EDN:** CQVZSV

Пиридиновые алкалоиды играют существенную роль в метаболических процессах в живых организмах. Никотиновая кислота как витамин РР и никотинамид включены в процессы тканевого дыхания как водорастворимые кофакторы в энзиматических реакциях бактериальных клеток. Производные никотиновой и изоникотиновой кислот проявляют антибактериальную активность [1]. 3-Гидроксипиридин, обнаруженный в растениях *Paeonia lactiflora* и *Salvia divinorum*, а также дигидроксипиридин рассматриваются как потенциальные ингибиторы тиреоидной пероксидазы, участвующей в синтезе гормонов щитовидной железы; 3,4-дигидроксипиридин как потенциальный антагонист тиреоидной пероксидазы способствует появлению зоба у млекопитающих; проникая через плацентарный барьер, он вызывает зоб у эмбрионов [2].

У 3-гидроксипиридина и его производных выявлены терапевтические свойства. Эти соедине-

ния применяются в качестве исходных для получения мексидола, эмоксипина и аминостигмина. Мексидол (сукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) является донором протонов, связывает алкокси- и пероксирадикалы, ингибирует агрегацию тромбоцитов, проявляет антиоксидантное и мембранопротекторное действие [3]. Никотинат 3-гидроксипиридина как структурный аналог соединений группы витамина В₆ и водорастворимый антиоксидант обладает антиокислительной и антирадикальной активностью и может быть использован для терапии нарушений мозгового кровообращения при острой ишемии. Терапевтическое действие сукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и никотината 3-гидроксипиридина приводит к повышенной выживаемости подопытных крыс, корректирует неврологический дефицит и подавляет перекисное окисление липидов [3]. Выявлено влияние 3-гидроксипиридина на функциональную активность полинуклеаров крыс [4]. Выраженное антиоксидантное действие произво-

дных 3-гидроксипиридина проявляется в условиях токсического поражения печени [5].

Гидроксильные группы в 3-гидроксипиридине и в 3-(гидроксиэтил)пиридине придают более высокую растворимость в водных физиологических средах антимикробным препаратам, что также важно при их получении в реакциях с сильными органическими кислотами. Дитиокислоты фосфора, обладающие низкой токсичностью по отношению к теплокровным [6], способны образовывать соли с природными азотистыми органическими соединениями: цинхоновыми алкалоидами, мелатонином, атропином, пиридоксином, никотином, никотиномидом, никотиновой, изоникотиновой и пиколиновой кислотами [7–14]. Кислоты с двумя терминальными дитиофосфонильными группами способны взаимодействовать с основаниями, координироваться с металлами и образовывать S,S-диэфиры, на основе которых могут быть получены новые антимикробные препараты [15–24].

Бисдитиофосфоновые кислоты и их производные используются при исследовании фундаментальных проблем химии элементоорганических соединений: взаимного влияния атомов в гетероатомной группе S=P–S–X (X = H, C и элементы главных подгрупп), электронной и пространственной структуры, стереохимии. Гибкий алифатический линкер (например, пропан-2,2-диилбис-4,1-фенилен), соединяющий две дитиофосфонильные группы, обуславливает образование смеси конформеров и/или изомеров [19].

Для синтеза бисдитиофосфоновых кислот используют взаимодействие 2,4-диарил-1,3,2,4-дитадифосфетан-2,4-дисульфидов с диолами: алкиленгликолями, гидроксифенолами (обычно с резорцином и его гомологами) и бисфенолами [15–17, 19, 20, 24], хиральными диолами (диметил-L-гартратом, дигидрохлоридом этамбутола, эстрадиолом) [18, 23, 24], дисилилированными резорцинами [21] в мольном соотношении 1:1. Бисдитиофосфоновые кислоты образуют комплексы с переходными металлами [15], применяются как синтетические антиоксиданты с высокой антиоксидантной емкостью [22] и как реагенты для присоединения по двойным связям алкеновых субстратов с большим числом атомов углерода (от C₁₆ до C₂₆) [17]. S,S-Диалкиловые диэфиры бисарилдитиофосфоновых кислот используют для

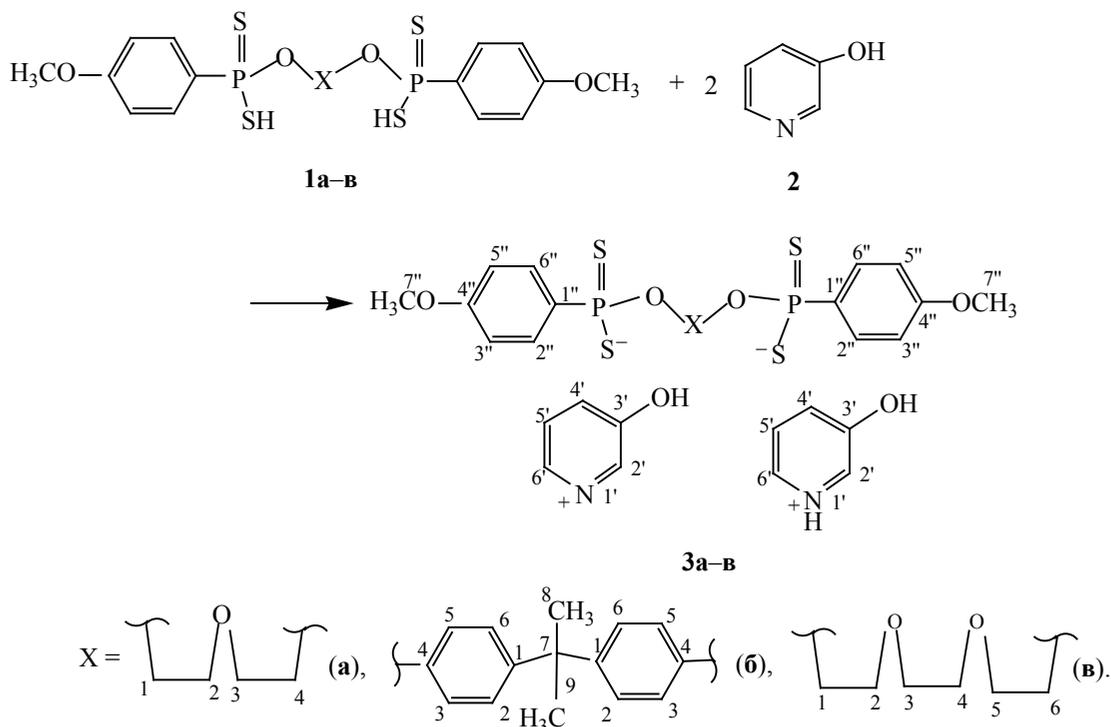
транспорта через жидкую мембрану ионов меди(II), бария(II) и свинца(II).

3-Гидроксипиридин и 3-(гидроксиэтил)пиридин вводили в реакции с циклическими дитиофосфорными кислотами с целью синтеза пиридиниевых солей этих кислот [10]. В реакциях с бисдитиофосфоновыми кислотами также можно ожидать образования соответствующих дипиридиниевых солей, которые могут обладать антимикробной активностью. Мы ввели в реакцию с O,O'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонатом] **1a** 3-гидроксипиридин **2** (этанол, 20°C, 1 ч) и выделили ди(3-гидроксипиридиний)O,O'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] **3a** (схема 1).

В спектре ЯМР ³¹P{¹H} соли **3a** в этаноле имеются два сигнала при 108.6 и 106.8 м. д. в соотношении 1.0:0.2, обусловленные неэквивалентностью атомов фосфора в двух дитиофосфонильных группах, по-видимому, из-за заторможенного вращения вокруг оксидиэтан-2,1-диильного линкера. Эти сигналы расположены в области спектра, типичной для солей дитиофосфоновых кислот [25]. В ИК спектре соединения **3a** присутствует полоса поглощения валентных колебаний связи O–H при 3371 см⁻¹ [26]. Следовательно, гидроксильная группа 3-гидроксипиридина участия в реакции не принимает. В спектре ЯМР ¹³C{¹H} в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, в слабом поле при 155.7 и 161.1 м. д. присутствуют два синглетных сигнала, обусловленных резонансом *ипсо*-атомов углерода C³OH и C⁴O соответственно. Два атома углерода метоксигрупп C⁷H₃O проявляются синглетом при 54.4 м. д.

O,O'-[Пропан-2,2-диилбис(4,1-фенилен)]бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат] **1**, реагирует с 3-гидроксипиридином **2** в тех же условиях с образованием ди(3-гидроксипиридиний)-O,O'-[пропан-2,2-диилбис(4,1-фенилен)]-бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоата)] **3**, с выходом 83% (схема 1). В спектре ЯМР ³¹P{¹H} соединения **3**, в этаноле присутствует сигнал при 105.6 м. д., а в ИК спектре – широкая полоса поглощения при 3236 см⁻¹. Параметры спектра ЯМР ¹H соединения **3**, в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, подтверждают присутствие фрагмента H₃C–C–CH₃ в линкере аниона: в сильном поле (1.60 м. д.) расположен интенсивный синглет метильных протонов

Схема 1.



этой группировки. Синглет при 3.82 м. д. принадлежит метильным протонам двух метоксигрупп. Протоны ароматических циклов проявляются группой сигналов в области 6.67–8.31 м. д.

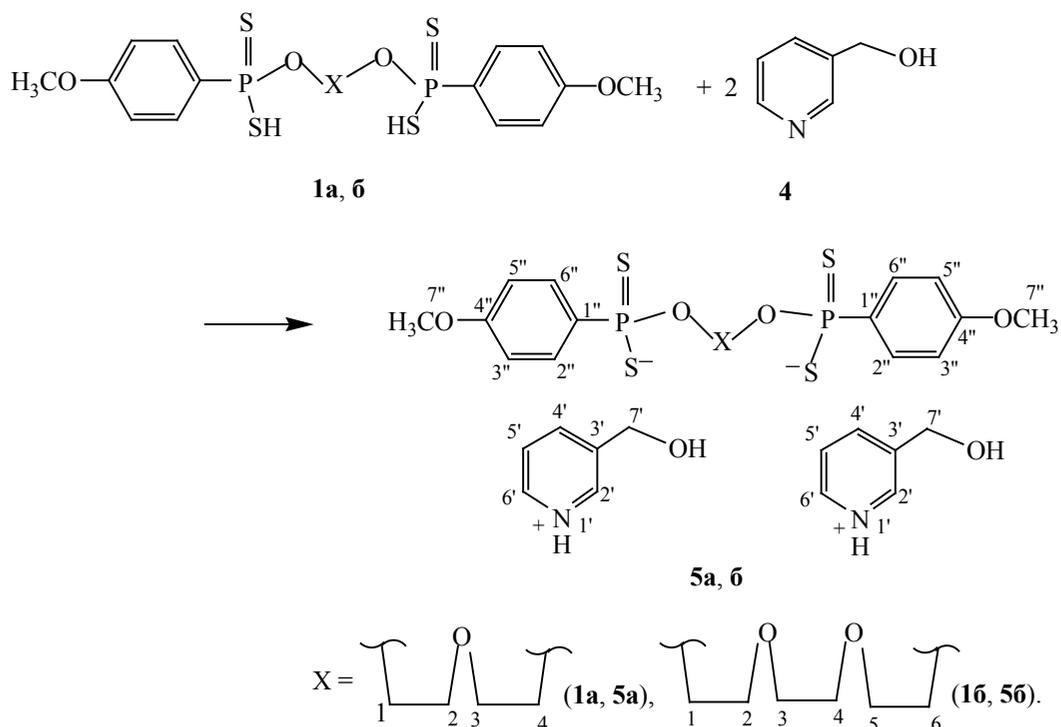
Реакция O,O' -(3,6-диоксаоктан-1,8-диил)-бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфоната] **1в** с 3-гидроксипиридином **2** протекала в аналогичных условиях. С выходом 89% получен ди(3-гидроксипиридиний)- O,O' -(3,6-диоксаоктан-1,8-диил)-бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] **3в** (схема 1). Соединение **3в**, образовавшееся в виде масла, выделено в виде бесцветного твердого вещества после переосаждения из ацетона.

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ соли **3в** в EtOH присутствуют два сигнала при 107.0 и 102.2 м. д. в отношении 1.0:2.1. Хотя в солях **3а** и **3в** имеются гибкие линкеры между двумя дитиофосфонильными группами, заторможенное вращение нарушает эквивалентность двух симметрично расположенных атомов фосфора и приводит к удвоению их сигналов в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. В ИК спектре соединения **3в** колебания связи $\text{O}-\text{H}$ проявляются

полосой поглощения при 3361 см^{-1} . Атомы углерода двух метоксигрупп $\text{C}^{7''}\text{H}_3\text{O}$ в арильных заместителях в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соли **3в** в смеси $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CCl}_4$, 1:1, дают синглет при 54.6 м. д., который в спектре ЯМР ^{13}C приобретает вид квартета ($^1J_{\text{CH}}$ 143.7 Гц). Синглет при 156.3 м. д. в обоих режимах регистрации спектров (ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и ^{13}C) относится к ароматическим *ipso*-атомам углерода $\text{C}^{3'}\text{OH}$. Другой слабополюсный синглет (162.0 м. д.) принадлежит двум *ipso*-атомам $\text{C}^{4''}\text{O}$ ароматических заместителей. Таким образом, в реакциях с бис[(гидродитио)фосфонатами] фенольная гидроксильная группа 3-гидроксипиридина участия не принимает.

В отличие от 3-гидроксипиридина в 3-(гидрокси)пиридине присутствует спиртовая гидроксильная группа, которая в жестких условиях может вступать в реакцию этерификации с бисдитиофосфоновыми кислотами с образованием соответствующих *S,S*-диэфиров. Однако в мягких условиях можно ожидать образования дипиридиниевых солей бисдитиофосфоновых кислот. Поэтому реакцию 3-(гидрокси)пиридина **4** с сое-

Схема 2.



динением **1a** проводили в мягких условиях (EtOH, 20°C, 2 ч) и выделили ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-О,О'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] **5a** с выходом 88% (схема 2).

Параметры спектров солей **5a** и **3a** во многом аналогичны. Соли **5a** и **3a** имеют один и тот же линкер, связывающий две фосфонодитиоатные группы. В ИК спектрах солей **5a** и **3a** наблюдаются практически совпадающие по волновым числам полосы поглощения валентных колебаний связей P=S (673–676 см⁻¹) и P-S (547–548 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H солей **3a** и **5a** в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, протоны фрагментов C²H₂O и C³H₂O линкера проявляются двумя триплетами при 3.59 (³J_{HH} 5.1 Гц), 3.70 м. д. (³J_{HH} 7.3 Гц) в спектре соли **3a** и при 3.57 (³J_{HH} 6.1 Гц), 3.70 м. д. (³J_{HH} 5.1 Гц) в спектре соли **5a**. Два синглета при 3.83, 3.85 и 3.82, 3.84 м. д. относятся к протонам метоксигрупп C^{7'}H₃O в спектрах соединений **3a** и **5a** соответственно. Атомы углерода этих групп в спектрах ЯМР ¹³C{¹H} обеих солей в смеси CD₃OD–CCl₄,

1:1, проявляются в виде синглетов при 54.4 м. д. Однако имеются и различия: в спектре ЯМР ¹³C{¹H} соли **5a** в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, атом углерода группы C^{7'}H₂OH, которая отсутствует в линкере соли **3a**, проявляется синглетным сигналом в сильном поле (60.3 м. д.).

Для проведения реакции 3-(гидроксиметил)пиридина **4** с соединением **1b**, использовали мягкие условия (20°C) в EtOH, но потребовалось более продолжительное время (2.5 ч). Ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-О,О'-(3,6-диоксаоктан-1,8-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] **5b** выделили в виде бесцветного твердого вещества после переосаждения из ацетона (схема 2).

Соли **3b** и **5b**, полученные в реакции с кислотой **1b**, имеют в своем составе один и тот же линкер, что обуславливает общие признаки в спектрах соединений **3b** и **5b**. В спектрах ЯМР ¹H обеих солей в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1, синглет при 3.66 м. д. относится к четырем протонам группы OC³H₂C⁴H₂O линкера. Протоны метоксигрупп OC^{7''}H₃ в спектре соли **3b** проявляются при 3.82 м. д., практически

в этой же области (3.84 и 3.87 м. д.) расположены два синглета от аналогичных протонов в спектре соли **5б**. Таким образом, гидроксильная группа 3-(гидроксиметил)пиридина в реакции с бисдитиофосфовыми кислотами не участвует.

Ди(3-гидроксипиридиниевые) и ди[3-(гидроксиметил)пиридиниевые] соли бисдитиофосфовых кислот прошли скрининг на бактерицидную и фунгицидную активность в отношении микроорганизмов *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) и *Candida albicans* (ATCC 885-653) (табл. 1). Применяли гель-диффузионный метод с 1%-ными растворами испытуемых соединений в диметилсульфоксиде (ДМСО) [27]. Контроль – 1%-ные растворы антибиотика цефазолина и фунгицида тритиконазола в ДМСО. Практически все испытанные соединения по фунгицидному действию на *Candida albicans* (зоны задержки роста мицелия 17–19 мм) приближаются к фунгицидному средству тритиконазолу (22 мм). Наибольшую бактерицидную активность (17 мм) проявила соль **3б** с центральным изопропилиденовым линкером. Остальные соли обладают умеренной бактерицидной активностью.

Таким образом, 3-гидроксипиридин и 3-гидроксиметилпиридин как представители пиридиновых алкалоидов реагируют с бисдитиофосфовыми кислотами с повышением координационного числа атомов азота и образованием ди(3-гидроксипиридиний)- и ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-фосфонодитиоатов. В этих реакциях фенольная гидроксильная группа 3-гидроксипиридина и спиртовая гидроксильная группа 3-(гидроксиметил)пиридина участия не принимают. Полученные соли перспективны в качестве фунгицидных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (400–4000 см⁻¹) для образцов в таблетках с KBr или в виде пленок. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-600 (600 МГц) и Bruker Avance (III) 400 (400 МГц) в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1. Спектры ЯМР ¹³C{¹H} и ¹³C получены на приборе Bruker Avance-400 (100.6 МГц) в смеси CD₃OD–CCl₄, 1:1.

Таблица 1. Антимикробная и фунгицидная активность дипиридиниевых солей бисдитиофосфовых кислот^a

Соединение ^a	Зона задержки роста микроорганизмов, мм			
	<i>B. cereus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
3а	13	12	–	18
3б	17	10	12	17
3в	10	–	7	17
5а	10	8	8	11
5б	12	–	7	19
Цефазолин	25	–	38	13
Тритиконазол	–	–	–	22

^a Использовали 1%-ные растворы в ДМСО.

Спектры ЯМР ³¹P{¹H} снимали на приборе Bruker Avance-400 (161.98 МГц) относительно внешнего стандарта (85%-ная H₃PO₄) в этаноле. Элементный анализ на углерод, водород, азот и серу проводили на приборе EuroEA3000 CHNS-O Analyzer (EuroVector S.p.A.). Фосфор определяли методом пиролиза на несерийном приборе.

3-Гидроксипиридин (чистота 98%) и 3-(гидроксиметил)пиридин (чистота 98%) приобретены в фирме «Aldrich».

О,О'-(3,6-Диоксаоктан-1,8-диил)бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат] (1в) получали при взаимодействии триэтиленгликоля с 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дителиофосфетан-2,4-дисульфидом (реагентом Лавессона) в мольном соотношении 1:1 в бензоле при 50°C в течение 4.5 ч [17]. Маслянистая жидкость, *n*_D²⁰ 1.5989. Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (бензол): δ_p 87.2 м. д.

О,О'-(Оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат] (1а) синтезировали аналогично при взаимодействии диэтиленгликоля с реагентом Лавессона в бензоле при 50°C в течение 8.5 ч. Маслянистая жидкость. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2511 сл (S–H, своб.), 2437 сл (S–H, связ.), 681 с (P=S), 534 ср (P–S). Спектр ЯМР ³¹P{¹H}

(бензол): δ_p 88.0 м. д.

О,О'-[Пропан-2,2-диилбис(4,1-фенилен)]-бис[4-метоксифенил(гидродитио)фосфонат] (16) получен в реакции 4,4'-(пропан-2,2-диил)дифенола с реагентом Лавессона в бензоле при 50°C в течение 7.5 ч. Белое пастообразное вещество. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (бензол): δ_p 86.3 м. д.

Ди(3-гидроксипиридиний)-О,О'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (3а). К раствору 0.4 г (0.78 ммоль) соединения **1а** в 10 мл этанола в токе сухого аргона прибавляли порциями 0.15 г (1.58 ммоль) 3-гидроксипиридина **2**. Смесь перемешивали 1 ч при 20°C, затем выдерживали 12 ч, вакуумировали при 40°C 1 ч при 0.5 мм рт. ст. и 1 ч при 0.02 мм рт. ст. Полученное вещество переосаждали из ацетона, центрифугировали и сушили 1 ч при 0.02 мм рт. ст. при 40°C. Выход 0.4 г (73%), твердое белое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3371 с. о. ш (O–H), 3067 сл (C–H, Ar), 2973 о. с [$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3, \text{CH}_2)$], 2819 сл (NH^+), 1594 ср, 1560 ср, 1497 ср (C=C, Ar), 1466 ср [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1029 о. с [(P)O–C], 936 ср [$\delta(\text{OC}–\text{C}, \text{C}–\text{C})$], 673 с (P=S), 548 ср (P–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.59 т (4H, C²H₂O, C³H₂O, $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 3.70 т (4H, C²H₂O, C³H₂O, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 3.83 с (6H, C⁷H₃O), 3.85 с (6H, C⁷H₃O), 4.14 м (4H, POС¹H₂, POС⁴H₂), 6.89 д (4H, C³H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.51 м (2H, C⁴H), 7.54 м (2H, C⁵H), 8.03 д. д (4H, C²HСР, C⁶HСР, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, $^3J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц), 8.15 д (2H, C⁶H, $^3J_{\text{HH}}$ 2.9 Гц), 8.21 с (2H, C²H). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, δ_c , м. д.: 54.4 с (C⁷H₃O), 57.0 с (C²H₂O), 60.9 с (C³H₂O), 72.2 с (POС¹H₂, POС⁴H₂), 112.2 с (C³H₂), 112.3 с (C⁵H₂), 125.9 с (C⁴H, C⁵H), 126.9 с (C²HСР, C⁶HСР), 131.8 с (C¹P), 132.3 с (C¹P), 134.0 с (C⁴H), 136.6 с (C⁶H), 155.7 с (C³OH), 161.1 с (C⁴O). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$: δ_p 108.6 и 106.8 м. д. (1.0:0.2). Найдено, %: С 47.66; Н 4.81; N 3.67; P 8.75; S 18.67. C₂₈H₃₄N₂O₇P₂S₄. Вычислено, %: С 47.99; Н 4.89; N 4.00; P 8.84; S 18.30.

Соединения **3б**, **в**, **5а**, **б** получали аналогично в виде белых низкоплавких твердых веществ.

Ди(3-гидроксипиридиний)-О,О'-[пропан-2,2-диилбис(4,1-фенилен)]бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (3б). Выход 0.35 г (83%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3236 с. о. ш (O–H), 3066 сл (C–H, Ar), 2972 о. с, 2894 с, 2836 сл [$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3, \text{CH}_2)$], 2694 сл (NH^+), 1612 ср, 1594 с, 1557 ср

(C=C, Ar), 1441 ср [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1386 ср [$\delta_s(\text{CH}_3)$], 1029 о. с [(P)O–C], 930 ср [$\delta(\text{OC}–\text{C}, \text{C}–\text{C})$], 675 с (P=S), 557 ср (P–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.60 с [6H, (C^{8,9}H₃)₂C], 3.82 с (6H, C⁷H₃O), 6.67 д (8H, C²H, C⁶H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 6.87 д (8H, C³H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 6.88 д (8H, C³H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 6.67 д (8H, C³H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.71 д (2H, C⁴H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.72 д (2H, C⁴H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.77 д (2H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.78 д (2H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.78 д (2H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.78 д (2H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 8.02 д. к (4H, C²H, C⁶H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.5 Гц), 8.02 д. к (4H, C²H, C⁶H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.4 Гц), 8.25 д (2H, C⁶H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 8.26 д (2H, C⁶H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 8.30 с (2H, C²H), 8.32 с (2H, C²H), 8.85 м (2H, C³OH). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$: δ_p 105.6 м. д. Найдено, %: С 56.75; Н 4.88; N 3.23; P 7.79; S 15.83. C₃₉H₄₀N₂O₆P₂S₄. Вычислено, %: С 56.92; Н 4.90; N 3.40; P 7.53; S 15.59.

Ди(3-гидроксипиридиний)-О,О'-(3,6-диоксаоктан-1,8-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (3в). Выход 0.48 г (89%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3361 с. о. ш (O–H), 3056 сл (C–H, Ar), 2935 с, 2868 с, 2833 с [$\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_3, \text{CH}_2)$], 2829 сл (NH^+), 1620 ср, 1595 с, 1558 ср (C=C, Ar), 1442 ср [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1031 о. с [(P)O–C], 931 ср [$\delta(\text{OC}–\text{C}, \text{C}–\text{C})$], 675 с (P=S), 547 ср (P–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.55 т (4H, C²H₂O, C⁵H₂O, $^3J_{\text{HH}}$ 4.5 Гц), 3.66 с (4H, OC³H₂C⁴H₂O), 3.69 т (4H, C²H₂O, C⁵H₂O, $^3J_{\text{HH}}$ 4.5 Гц), 3.82 с (6H, OC⁷H₃), 4.11 м (4H, POС¹H₂, POС⁶H₂), 7.66 д (4H, C³H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 7.68 д (4H, C³H, C⁵H, $^3J_{\text{HH}}$ 4.1 Гц), 7.68 м (2H, C⁴H), 7.74 м (2H, C⁵H), 8.02 д. д (4H, C²HСР, C⁶HСР, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^3J_{\text{PH}}$ 13.5 Гц), 8.25 д (2H, C⁶H, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9 Гц), 8.293 с (2H, C²H), 8.299 с (2H, C²H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д. (в круглых скобках приведен вид сигнала спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$): 54.6 к (с) (C⁷H₃O, $^1J_{\text{CH}}$ 143.7 Гц), 57.1 т (с) (C²H₂O, C⁵H₂O, $^1J_{\text{CH}}$ 143.2 Гц), 60.9 т (с) (OC³H₂–C⁴H₂O, $^1J_{\text{CH}}$ 140.9 Гц), 63.2 т (с) (OC³H₂–C⁴H₂O, $^1J_{\text{CH}}$ 142.3 Гц), 70.2 т (с) (C¹H₂OP, C⁶H₂OP, $^1J_{\text{CH}}$ 142.7 Гц), 72.4 т (с) (C¹H₂OP, C⁶H₂OP, $^1J_{\text{CH}}$ 139.8 Гц), 112.4 д (с) (C³H, C⁵H, $^1J_{\text{CH}}$ 164.7 Гц), 113.4 д (с) (C³H, C⁵H, $^1J_{\text{CH}}$ 164.7 Гц), 126.8 д (с) (C⁴H, $^1J_{\text{CH}}$ 170.2 Гц), 129.4 д (с) (C⁴H, $^1J_{\text{CH}}$ 165.4 Гц), 131.7 с (м) (C¹P), 131.8 с (м) (C¹P), 132.0 д (с) (C²HСР, C⁶HСР, $^1J_{\text{CH}}$ 190.0 Гц), 134.8 д (с) (C²HСР, C⁶HСР, $^1J_{\text{CH}}$ 188.2 Гц), 156.3 с (с) (C³OH), 162.0 с (C⁴O). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$: δ_p 107.0 и 102.2 м. д. (1.0:2.1). Найдено, %: С 48.03; Н

5.17; N 3.52; P 8.45; S 17.56. $C_{30}H_{38}N_2O_8P_2S_4$. Вычислено, %: C 48.38; H 5.14; N 3.76; P 8.32; S 17.22.

Ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-О,О'-(оксидиэтан-2,1-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (5a). Выход 0.5 г (88%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3334 с. о. ш (O–H), 3056 сл (C–H, Ar), 2875 с, 2826 с [$\nu_{as,s}(CH_3, CH_2)$], 2696 сл (NH⁺), 1631 ср, 1595 ср, 1499 ср (C=C, Ar), 1468 ср [$\delta_{as}(CH_3)$], 1032 о. с [(P)O–C], 929 ср [$\delta(OC-C, C-C)$], 676 с (P=S), 547 ср (P–S). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.57 т (4H, C²H₂O, C³H₂O, $^3J_{HH}$ 6.1 Гц), 3.70 т (4H, C²H₂O, C³H₂O, $^3J_{HH}$ 5.1 Гц), 3.82 с (6H, C⁷H₃O), 3.84 с (6H, C⁷H₃O), 3.94 д. т (4H, POC¹H₂, POC⁴H₂, $^3J_{HH}$ 7.2, $^3J_{PH}$ 15.9 Гц), 4.80 с (4H, C⁷H₂O), 6.88 д (4H, C³H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц), 7.83 д (2H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.85 д (2H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 7.9 Гц), 8.02 д. д (4H, C²H₂OP, C⁶H₂OP, $^3J_{HH}$ 8.8, $^3J_{PH}$ 13.4 Гц), 8.33 д (2H, C⁴H, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 8.69 д (2H, C⁶H, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц), 8.76 с (2H, C²H). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 54.4 к (с) (C⁷H₃O, $^1J_{CH}$ 144.2 Гц), 54.4 к (с) (C⁷H₃O, $^1J_{CH}$ 144.5 Гц), 60.3 т (с) (C⁷H₂O, $^1J_{CH}$ 143.8 Гц), 63.1 т (с) (C²H₂O, C³H₂O, $^1J_{CH}$ 142.0 Гц), 72.2 т (с) (C¹H₂OP, C⁴H₂OP, $^1J_{CH}$ 140.5 Гц), 72.5 т (с) (C¹H₂OP, C⁴H₂OP, $^1J_{CH}$ 140.5 Гц), 112.2 д (с) (C³H, C⁵H, $^1J_{CH}$ 162.1 Гц), 112.3 д (с) (C³H, C⁵H, $^1J_{CH}$ 162.1 Гц), 125.8 д. д (с) (C⁵H, $^1J_{CH}$ 171.3, $^1J_{CH}$ 170.9 Гц), 131.8 д. д (д) (C¹P, $^1J_{CP}$ 60.9, $^1J_{CH}$ 161.8 Гц), 132.0 д. д (д) (C¹P, $^1J_{CP}$ 60.5, $^1J_{CH}$ 161.4 Гц), 134.7 с (C³), 135.9 с (C³), 141.2 м (с) (C²H₂OP, C⁶H₂OP), 142.0 м (с) (C⁴H), 142.5 м (с) (C⁶H), 161.1 с (C⁴O), 161.7 с (C⁴O). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$: δ_P 106.5 м. д. Найдено, %: C 49.12; H 5.24; N 3.65; P 8.23; S 17.89. $C_{30}H_{38}N_2O_7P_2S_4$. Вычислено, %: C 49.44; H 5.26; N 3.84; P 8.50; S 17.60.

Ди[3-(гидроксиметил)пиридиний]-О,О'-(3,6-диоксоэтан-1,8-диил)бис[4-метоксифенил(фосфонодитиоат)] (5b). Выход 0.5 г (88%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3361 с. о. ш (O–H), 3060 сл (C–H, Ar), 2974 с, 2884 с [$\nu_{as,s}(CH_3, CH_2)$], 2696 сл (NH⁺), 1633 ср, 1595 с, 1569 ср (C=C, Ar), 1467 ср [$\delta_{as}(CH_3)$], 1036 о. с [(P)O–C], 928 ср [$\delta(OC-C, C-C)$], 669 с (P=S), 558 ср (P–S). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.52 т (4H, C²H₂O, C⁵H₂O, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц), 3.59 т (2H, 2H, C³H₂O, $^3J_{HH}$ 4.6 Гц), 3.66 с (4H, OC³H₂C⁴H₂O), 3.84 с (6H, C⁷H₃O), 3.87 с (6H, C⁷H₃O), 4.10 м (4H, POC¹H₂, POC⁶H₂), 6.86 д (4H, C³H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 7.95 д. д (4H, C²H₂OP,

C⁶H₂OP, $^3J_{HH}$ 8.1, $^3J_{PH}$ 8.4 Гц), 8.01 д (2H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц), 8.02 д (2H, C⁵H, $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 8.45 д (2H, C⁴H, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 8.78 д (2H, C⁶H, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц), 8.83 с (2H, C²H). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (EtOH): δ_P 106.5 м. д. Найдено, %: C 49.88; H 5.45; N 3.43; P 8.23; S 16.86. $C_{32}H_{42}N_2O_8P_2S_4$. Вычислено, %: C 49.73; H 5.48; N 3.62; P 8.01; S 16.60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Низамов Ильяс Саидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2058-773X>

Белов Тимур Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-2850>

Низамов Ильнар Дамирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8243-3533>

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность О.К. Поздеву и М.П. Шулаевой (Казанская государственная медицинская академия) за проведение антимикробных исследований, а также сотрудников Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук» за проведенные спектральные исследования и элементный анализ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Р.А. Черкасов является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morjan R.Y., Mkadmh A.M., Beadham I., Elmanama A.A., Mattar M.R., Raftery J., Pritchard R.G., Awadallah A.M., Gardiner J.M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. N 24. P. 5796. doi 10.1002/CHIN.201518182

2. Encyclopedia of Endocrine Diseases. Goitrogens, Environmental, Pyridines / Ed. E. Gaitan. Boca Raton: CRC Press, 1989.
3. Инчина В.И., Рагинов И.С., Чауркин И.Н., Костычев Н.А., Коришнова А.Б. // Ученые записки Казан. гос. унив. 2010. Т. 152. Кн. 1. С. 155.
4. Авдеева Е.В. // Вестн. Уральск. мед. акад. науки. 2006. № 34. С. 102.
5. Рагулина В.А. // Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация. 2012. № 4. Вып. 17. С. 1.
6. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р. Пестициды и регуляторы роста растений. М.: Химия, 1995. 576 с.
7. Nizamov I.S., Terenzhev D.A., Sabirzyanova G.R., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2016. Vol. 191. P. 1578. doi 10.1080/10426507.2016.1216418
8. Dang T., Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Sabirzyanova L.R., Vorobev V.V., Burganova T.I., Shaidoullina M.M., Batyeva E.S., Cherkasov R.A., Abdullin T.I. // Bioorg. Med. Chem. 2019. Vol. 25. N 1. P. 100. doi 10.1016/j.bmc.2018.11.017
9. Nizamov I.S., Shumatbaev G.G., Nizamov I.D., Salikhov R.Z., Nikitin Ye.N., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Chemistry Select. 2019. Vol. 4. P. 1681. doi 10.1002/slct.201802783
10. Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Timushev I.D., Nikitin Ye.N., Nizamov I.D., Yakimov V.Yu., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A., Ponomareva A.S. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2020. Vol. 193. N 3. P. 226. doi 10.1080/10426507.2019.1673749
11. Nizamov I.S., Timushev I.D., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Voznesenskaya T.Yu., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Asian J. Chem. 2020. Vol. 32. N 2. P. 329. doi 10.14233/ajchem.2020.22381
12. Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Sergeenko G.G., Davletshin R.R., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Asian J. Chem. 2020. Vol. 32. N 6. P. 1511. doi 10.14233/ajchem.2020.22509
13. Nizamov I.S., Belov T.G., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Akhmedova G.R., Shilnikova O.V., Timushev I.D., Salikhov R.Z., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2021. Vol. 196. N 4. P. 431. doi 10.1080/10426507.2020.1854255
14. Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2021. Vol. 196. doi 10.1080/10426507.2021.2011876
15. Nizamov I.S., Martiyanov Ye.M., Nizamov I.D., Gataulina A.N., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2008. Vol. 183. P. 594. doi 10.1080/10426500701764999
16. Nizamov I.S., Gabdullina G.T., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Al'metkina L.A., Cherkasov R.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2010. Vol. 185. N 4. P. 732. doi 10.1080/10426500902930142
17. Низамов И.С., Попович Я.Е., Низамов И.Д., Габдуллина Г.Т., Черкасов Р.А. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 12. С. 1866; Nizamov I.S., Cherkasov R.A., Popovich Ya.E., Nizamov I.D., Gabdullina G.T. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 12. P. 1874. doi 10.1134/S1070428007120238
18. Альметкина Л.А., Низамов И.С., Софронов А.В., Теренжеев Д.А., Черкасов Р.А. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып 10. С. 1574; Al'metkina L.A., Nizamov I.S., Sofronov A.V., Cherkasov R.A., Terenzhev D.A. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 10. P. 1581. doi 10.1134/S1070428010100258
19. Burilov A.R., Nizamov I.S., Almetkina L.A., Martiyanov Ye.M., Nikitin Ye.N., Pudovik M.A., Kononov A.I. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2011. Vol. 186. N 4. P. 894. doi 10.1080/10426507.2010.511360
20. Nizamov I.S., Nikitin Ye.N., Almetkina L.A., Sabirzyanova G.R., Burilov A.R., Pudovik M.A. // J. Sulfur Chem. 2011. Vol. 32. N 5. P. 413. doi 10.1080/17415993.2011.613120
21. Nizamov I.S., Nikitin Ye.N., Nizamov I.D., Cherkasov R.A. // J. Sulfur Chem. 2016. Vol. 37. N 2. P. 189. doi 10.1080/17415993.2015.1119278
22. Зиятдинова Г.К., Будников Г.К., Самигуллин А.И., Габдуллина Г.Т., Софронов А.В., Альметкина Л.А., Низамов И.С., Черкасов Р.А. // ЖАХ. 2010. Т. 65. № 12. С. 1302; Ziyatdinova G.K., Budnikov G.K., Samigullin A.I., Sofronov A.V., Al'metkina L.A., Nizamov I.S., Cherkasov R.A., Gabdullina G.T. // Russ. J. Anal. Chem. 2010. Vol. 65. N 12. P. 1273. doi 10.1134/S1061934810120129
23. Cherkasov R.A., Nizamov I.S., Martiyanov Ye.M., Almetkina L.A., Nikitin Ye.N., Shamilov R.R. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2013. Vol. 188. P. 24. doi 10.1080/10426507.2012.740696
24. Pieterse H. Dissertation ... magister scientiae in chemistry. Johannesburg, 2009. 92 p.
25. Crutchfield M.M., Dungan C.H., Letcher J.H., Mark V., Van Wazer J.R. Topics in phosphorus chemistry. P³¹ Nuclear magnetic resonance / Eds M. Grayson, E.J. Griffith. New York: Wiley and Sons, 1967. Vol. 5. 492 p.
26. Шагидуллин П.П., Чернова А.В., Виноградова В.С., Мухаметов Ф.С. Атлас ИК-спектров фосфорорганических соединений (интерпретированные спектрограммы). М.: Наука, 1984. 336 с.
27. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 778 с.

Bisdithiophosphonic Acids in the Reactions with 3-Hydroxypyridine and 3-(Hydroxymethyl)pyridine

I. S. Nizamov^{a,*}, T. G. Belov^a, I. D. Nizamov^a, Ye. A. Mavrov^a,
R. R. Davletshin^a, and R. A. Cherkasov^a

^a Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: isnizamov@mail.ru

Received March 18, 2022; revised April 30, 2022; accepted May 5, 2022

Reactions of bisdithiophosphonic acids with 3-hydroxypyridine and 3-(hydroxymethyl)pyridine in the 1:2 molar ratio lead to the formation of pyridinium salts of these acids. Pyridinium salts obtained possess high fungicidal activity against *Candida albicans*.

Keywords: bisdithiophosphonic acids, 3-hydroxypyridine, 3-(hydroxymethyl)pyridine, antimicrobial activity

СИНТЕЗ ФУРОПИРИДИНОВ С КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППОЙ В АЛКИЛЬНОМ ЗАМЕСТИТЕЛЕ

© 2022 г. А. В. Трифонов^а, Л. К. Кибардина^а, М. А. Пудовик^а, А. С. Газизов^а, А. Р. Бурилов^{а,*}

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

*e-mail: burilov@iopc.ru

Поступило в редакцию 24 марта 2022 г.

После доработки 29 апреля 2022 г.

Принято к печати 5 мая 2022 г.

Разработан метод синтеза неизвестных ранее производных пиридоксаля (витамина В₆) с карбонильной группой и дигидрофуоропиридиновым фрагментом в своем составе при взаимодействии (по типу домино) пиридоксаля с кетонами (ацетоном, бутан-2-оном, пентан-2-оном, производными ацетофенона) в присутствии щелочи. Структура и состав полученных фуоропиридинов установлены на основании данных ЯМР ¹H, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Ключевые слова: пиридоксаль, производные ацетофенона, бутан-2-он, пентан-2-он, фуоропиридины, витамины

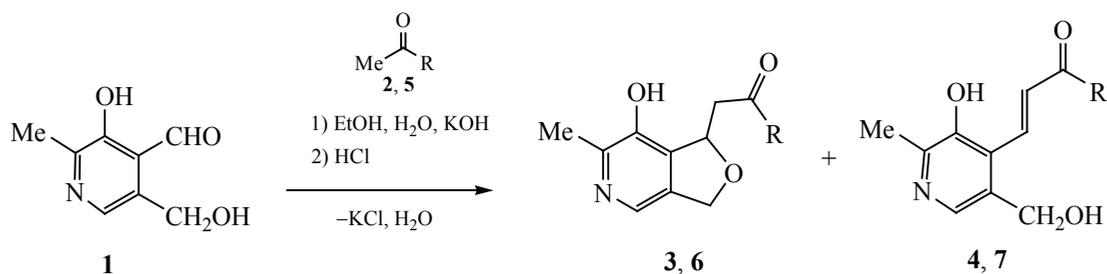
DOI: 10.31857/S0044460X22070101, **EDN:** CQWBYF

Функционализированные производные пиридоксаля исследуются как в теоретическом, так и в практическом плане. Среди них найдены соединения, обладающие разнообразной биологической активностью: антихолинэстеразной, противомаларийной, антибактериальной, противогрибковой, антиоксидантной, противовирусной, противопухоловой [1–8], а также проявляющие мочегонное и гипотензивное действие [9–11]. Основное направление модификации пиридоксаля связано с его способностью реагировать с первичными аминами с образованием азометинов, которые нашли применение в качестве комплексообразователей [12–14]. Пиридоксаль и его производные могут выступать в роли активных алкилирующих агентов в реакциях электрофильного замещения в ароматическое ядро фенолов и полифенолов, протекающих с образованием 1-арилфуоропиридинов [15–18].

Участие пиридоксаля в реакциях с различными кетонами (альдольная конденсация в присутствии основания) открывает широкие возможности для

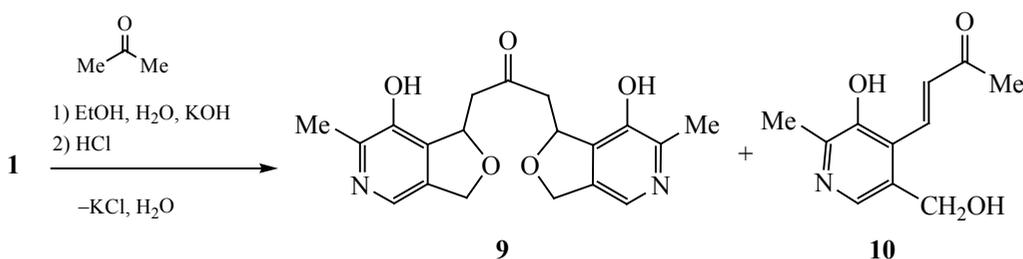
получения его производных. С целью введения на периферию пиридоксальной платформы карбонильной группы мы провели реакции пиридоксаля с алифатическими кетонами (ацетон, бутан-2-он, пентан-2-он) и с производными ацетофенона. В соответствии с имеющимися данными о структуре продуктов альдольной реакции мы ожидали образования соединений с гидроксикарбонильным или винилкарбонильным фрагментом. Однако в результате реакции пиридоксаля **1** с бутан-2-оном **2** и пентан-2-оном **5** в спиртово-щелочной среде были выделены фуоропиридины **3**, **6** (схема 1), строение которых подтверждено данными ЯМР ¹H, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI) и элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3**, **6** присутствуют характерные для дигидрофуранового цикла сигналы: дублет и дублет дублетов с химическими сдвигами в интервале 4.9–5.1 м. д., соответствующими протонам метиленовой группы, а также мультиплет метинового протона дигидрофуранового цикла в области 5.6–5.7 м. д.

Схема 1.



R = Et (**2, 3, 4**), Pr (**5, 6, 7**).

Схема 2.



В спектрах ЯМР ¹H реакционных смесей наблюдались сигналы, относящиеся к продуктам альдольной конденсации **4, 7**, количество которых не превышало 5–7%, что затрудняло их выделение в индивидуальном виде. К таким сигналам относятся два дублета в области 7.1–7.7 м. д., характерные для протонов при двойной связи C=C, и синглет протонов гидроксиметильной группы при 4.5 м. д.

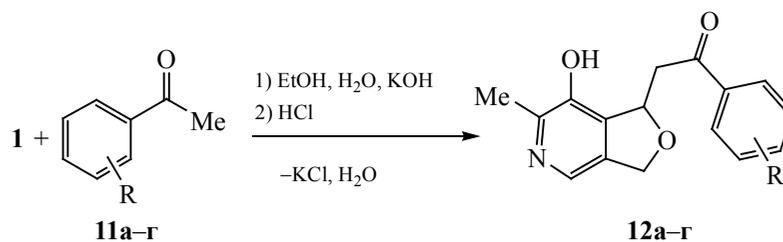
Неожиданный результат был получен нами в реакции пиридоксала с ацетоном **8** в соотношении 2:1. Согласно данным масс-спектрометрии MALDI-TOF (*m/z* 357.2 [*M* + H]⁺), ЯМР ¹H, ИК спектроскопии и элементного анализа, в этой реакции образуется соединение **9** с двумя фуropyридиновыми фрагментами (схема 2). Изменение условий проведения реакции (порядок смешения компонентов, их соотношение) не влияет на результат реакции. В следовых количествах наблюдали образование соединения **10**.

Реакции замещенных ацетофенонов **11a–g** с пиридоксалем **1** в условиях щелочного катализа протекают с образованием производных дигидрофуropyридина **12a–g** (схема 3).

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI) и элементного анализа.

Таким образом, при взаимодействии (по типу домино) пиридоксала с различными карбонильными соединениями получены новые производные фуropyридинонов с карбонильной группой в алкильном фрагменте. Присутствие в молекулах полученных соединений фармакофорного остатка витамина B₆, а также реакционноспособной карбонильной группы открывает новые возможности для целенаправленного синтеза соединений, обладающих биологической активностью.

Схема 3.



R = 2-Cl (**a**), 3-Cl (**б**), 4-Cl (**в**), 3-OH (**г**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Tensor-27 Bruker в интервале 400–3600 см⁻¹ в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H получены на приборах Bruker Avance-400 и Bruker Avance-600 с рабочими частотами 400 и 600 МГц соответственно относительно сигнала остаточных протонов растворителя (ДМСО-*d*₆). Масс-спектры MALDI-TOF получены на приборе Ultraflex III TOF/TOF Bruker. Для записи использовали пластиковые и металлические пластины, матрица – *n*-нитроанилин. Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector-3000 (C, H, N).

Общая методика синтеза производных пиридоксалия. 5.99 ммоль карбонильного соединения растворяли в смеси из 30 мл этилового спирта и 10 мл 40%-ного водного раствора KOH. К полученному раствору прибавляли 5.99 ммоль (1.0 г) пиридоксалия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 сут. В полученный раствор добавляли конц. HCl (до pH 7). Хлорид калия отфильтровывали. В чистом виде продукты реакции выделяли перекристаллизацией из безводного этилового спирта (продукт реакции с пентан-2-оном экстрагировали диэтиловым эфиром). В качестве примеси в реакционной смеси присутствовали соединения **4**, **7**, **10**, идентифицированные с помощью спектров ЯМР ¹H.

1-(7-Гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-1-ил)бутан-2-он (3) получали из 0.44 г бутан-2-она и 1.0 г пиридоксалия. Выход 1.04 г (79%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 514, 561, 638, 781, 850, 920, 947, 1038, 1066, 1114, 1200, 1286, 1324,

1399, 1432, 1467, 1552, 1638, 1714, 2680, 2876, 2976, 3358. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.94 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.3 Гц), 2.40 с (3H, CH₃), 2.50–2.52 м (2H, CH₂), 2.70 д. д (1H, CH₂, ²J 16.1, ³J 9.2 Гц), 2.99 д. д (1H, CH₂, ²J 16.1, ³J 2.8 Гц), 4.93 д (1H, CH₂O, ²J 12.3 Гц), 5.02 д. д (1H, CH₂O, ²J 12.4, ⁴J 2.3 Гц), 5.67–5.69 м (1H, CH), 7.93 с (1H, CH_{Ar}). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 222.2 [M + H]⁺. Найдено, %: C 64.93; H 6.72; N 6.29. C₁₂H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 65.14; H 6.83; N 6.33.

1-[3-Гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-ил]пент-1-ен-3-он (4). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.94 т (3H, CH₃, ³J 7.3 Гц), 2.42 с (3H, CH₃), 2.72 к (2H, CH₂, ³J 7.3 Гц), 4.51 с (2H, CH₂OH), 7.10 д (1H, CH=, ³J 16.4 Гц), 7.69 д (1H, CH=, ³J 16.4 Гц), 7.96 с (1H, CH_{Ar}).

1-(7-Гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-1-ил)пентан-2-он (6) получали из 0.52 г пентан-2-она и 1.0 г пиридоксалия. Выход 1.02 г (72%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 505, 561, 638, 748, 780, 859, 1038, 1070, 1125, 1201, 1322, 1398, 1466, 1553, 1639, 1713, 2650, 2875, 2964, 3355. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.86 т (3H, CH₃, ³J 7.4 Гц), 1.5 к (2H, CH₂, ³J 7.3 Гц), 2.37 с (1H, CH₃), 2.46 т. д (2H, CH₂, ²J 7.1, ³J 2.9 Гц), 2.68 д. д (1H, CH₂, ²J 16.0, ³J 9.2 Гц), 2.95 д. д (1H, CH₂, ²J 16.1, ³J 2.7 Гц), 4.92 д (1H, CH₂O, ²J 12.4 Гц), 5.03 д. д (1H, CH₂O, ²J 12.4, ⁴J 2.5 Гц), 5.63–5.66 м (1H, CH), 7.89 с (1H, CH_{Ar}), 9.32 уш. с (1H, OH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 235.1 [M]⁺. Найдено, %: C 66.29; H 7.34; N 6.01. C₁₃H₁₇NO₃. Вычислено, %: C 66.36; H 7.28; N 5.95.

1-[3-Гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-ил]гекс-1-ен-3-он (7). Спектр ЯМР

^1H , δ , м. д.: 0.91 т (3H, CH_3 , 3J 7.4 Гц), 1.59 к (2H, CH_2 , 3J 7.3 Гц), 2.46 с (3H, CH_3), 2.68 т (2H, CH_2 , 3J 7.2 Гц), 4.53 с (2H, CH_2OH), 7.08 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, 3J 16.5 Гц), 7.66 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, 3J 16.5 Гц), 8.00 с (1H, CH_{Ar}).

1,3-Бис(7-гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуоро-[3,4-с]пиридин-1-ил)пропан-2-он (9) получали из 0.35 г ацетона и 1.0 г пиридоксаля. Выход 0.96 г (90%), т. пл. 157–160°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 516, 570, 652, 778, 840, 985, 1048, 1199, 1237, 1312, 1386, 1423, 1533, 1617, 1712, 2861, 3100, 3255, 3392. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.37 с (6H, CH_3), 2.77 д. д (2H, CH_2 , 2J 16.4, 3J 9.3 Гц), 3.06 д. д (2H, CH_2 , 2J 16.5, 3J 2.5 Гц), 4.92 д (2H, CH_2O , 2J 12.4 Гц), 5.01 д. д (2H, CH_2O , 2J 12.4, 4J 2.5 Гц), 5.68 д (2H, CH , 3J 9.2 Гц), 7.89 с (2H, CH_{Ar}). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 357.2 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 63.97; Н 5.63; N 4.91. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.04; Н 5.66; N 7.86.

4-[3-Гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-ил]бут-3-ен-2-он (10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.16 с (3H, CH_3), 2.41 с (3H, CH_3), 4.50 с (2H, CH_2OH), 7.05 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, 3J 16.3 Гц), 7.69 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, 3J 16.1 Гц), 7.92 с (1H, CH_{Ar}).

2-(7-Гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуоро-[3,4-с]пиридин-1-ил)-1-(2-хлорфенил)этан-1-он (12а) получали из 0.92 г 2-хлорацетофенона и 1.0 г пиридоксаля. Выход 1.54 г (85%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 472, 525, 575, 640, 696, 723, 756, 790, 839, 867, 902, 961, 984, 1046, 1069, 1157, 1201, 1297, 1322, 1363, 1432, 1465, 1580, 1614, 1691, 2483, 2852, 2919. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.44 с (3H, CH_3), 3.32 д. д (1H, CH_2 , 2J 16.5, 3J 8.6 Гц), 3.55 д. д (1H, CH_2 , 2J 16.6, 3J 2.8 Гц), 4.97 д (1H, CH_2O , 2J 12.3 Гц), 5.05 д (1H, CH_2O , 2J 12.5 Гц), 5.80 уш. д (1H, CH , 3J 8.4 Гц), 7.43–7.47 м (1H, Ph), 7.52–7.55 м (2H, Ph), 7.64–7.67 м (1H, Ph), 7.98 с (1H, CH_{Ar}). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 304.1 $[M]^+$. Найдено, %: С 63.50; Н 4.81; Cl 11.93; N 4.57. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 63.27; Н 4.65; Cl 11.67; N 4.61.

2-(7-Гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуоро-[3,4-с]пиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этан-1-он (12б) получали из 0.92 г 3-хлорацетофенона и 1.0 г пиридоксаля. Выход 1.62 г (89%), т. пл. 167–170°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 472, 526, 642, 682, 710, 790, 804, 840, 876, 910, 958, 997, 1040, 1059, 1182, 1206,

1322, 1366, 1416, 1458, 1573, 1614, 1697, 2581, 2801, 2914. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.34 с (3H, CH_3), 3.33 д. д (1H, CH_2 , 2J 16.7, 3J 8.5 Гц), 3.44 д. д (1H, CH_2 , 2J 16.6, 3J 3.3 Гц), 4.82 д (1H, CH_2O , 2J 12.4 Гц), 4.90 д (1H, CH_2O , 2J 12.0 Гц), 5.74–5.77 м (1H, CH), 7.49 т (1H, Ph, 3J 7.9 Гц), 7.64 д. д. д (1H, Ph, 3J 8.0, 4J 2.2, 4J 1.1 Гц), 7.85 с (1H, CH_{Ar}), 7.89 д. т (1H, Ph, 3J 7.8, 4J 1.3 Гц), 7.92 т (1H, Ph, 4J 1.9 Гц). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 304.2 $[M]^+$. Найдено, %: С 63.49; Н 4.73; Cl 12.01; N 4.49. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 63.27; Н 4.65; Cl 11.67; N 4.61.

2-(7-Гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуоро-[3,4-с]пиридин-1-ил)-1-(4-хлорфенил)этан-1-он (12в) получали из 0.92 г 4-хлорацетофенона и 1.0 г пиридоксаля. Выход 1.56 г (86%), т. пл. 198–200°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 464, 524, 563, 582, 648, 770, 813, 844, 903, 964, 994, 1040, 1060, 1085, 1206, 1235, 1283, 1323, 1359, 1392, 1401, 1459, 1486, 1573, 1589, 1613, 1691, 1794, 2486, 2738, 2870, 2919. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.39 д. д (1H, CH_2 , 2J 16.6, 3J 8.5 Гц), 3.50 д. д (1H, CH_2 , 2J 16.7, 3J 3.2 Гц), 4.91 д (1H, CH_2O , 2J 12.4 Гц), 5.00 д. д (1H, CH_2 , 2J 12.4, 4J 2.6 Гц), 5.78–5.81 м (1H, CH), 7.58 д (2H, Ph, 3J 8.6 Гц), 7.90 с (1H, CH_{Ar}), 7.99 д (2H, Ph, 3J 8.6 Гц). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 304.2 $[M]^+$. Найдено, %: С 63.57; Н 4.77; Cl 11.59; N 4.83; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 63.27; Н 4.65; Cl 11.67; N 4.61.

2-(7-Гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуоро-[3,4-с]пиридин-1-ил)-1-(3-гидроксифенил)этан-1-он (12г) получали из 0.82 г 3-гидроксиацетофенона и 1.0 г пиридоксаля. Выход 1.40 г (82%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 514, 565, 639, 749, 782, 849, 918, 952, 1039, 1069, 1204, 1287, 1325, 1373, 1466, 1552, 1638, 1694, 2487, 2867, 3355. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.44 с (3H, CH_3), 3.35 д. д (1H, CH_2 , 2J 16.7, 3J 8.7 Гц), 3.45 д. д (1H, CH_2 , 2J 16.5, 3J 3.2 Гц), 4.95 д (1H, CH_2O , 2J 12.5 Гц), 5.04 д (1H, CH_2O , 2J 13.0 Гц), 5.84 уш. д (1H, CH , 3J 8.5 Гц), 7.03–7.05 м (1H, Ph), 7.29–7.34 м (2H, Ph), 7.39–7.43 м (1H, Ph), 7.98 с (1H, CH_{Ar}), 9.82 уш. с (1H, OH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 285.1 $[M]^+$. Найдено, %: С 67.47; Н 5.17; N 4.83. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 67.36; Н 5.30; N 4.91.

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>

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

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят Коллективный спектро-аналитический центр физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-13-00022), <https://rscf.ru/project/21-13-00022/>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Speck U. Pat US 5288716 (1994). USA
2. Müller I.B., Wu F., Bergmann B., Knöckel J., Walter R.D., Gehring H., Wrenger C. // PLoS One. 2009. Vol. 4. P. 4406. doi 10.1371/journal.pone.0004406
3. Brokamp R., Bergmann B., Müller I.B., Bienz S. // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22. P. 1832. doi 10.1016/j.bmc.2014.01.057
4. Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Ivachtchenko A.V., Balakin K.V., Kazmirchuk V.V. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. P. 5483. doi 10.1016/j.bmcl.2005.08.081
5. Heidari A., Noshiranzadeh N., Haghi F., Bikas R. // Microb. Pathogenesis. 2017. Vol. 112. P. 103. doi 10.1016/j.micpath.2017.09.043
6. Pereira M.B., Fontana L.A., Siqueira J.D., Auras B.L., Da Silva M.P., Neves A., Gabriel P., Terenzi H., Iglesias B.A., Back D.F. // Inorg. Chim. Acta. 2018. Vol. 469. P. 561. doi 10.1016/j.ica.2017.09.063
7. Kesel A.J. // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. P. 4599. doi 10.1016/S0968-0896(03)00500-5
8. Kibardina L.K., Trifonov A.V., Dobrynin A.B., Pudovik M.A., Burilov A.R., Voloshina A.D., Strelnik A.G., Gazizov A.S. // Mendeleev Commun. 2021. Vol. 31. P. 664. doi 10.1016/j.mencom.2021.09.024
9. Garay R.P., Nazaret C., Diez J., Etienne A., Bourgain R., Braquet P. // Biochem. Pharmacol. 1984. Vol. 33. P. 2013. doi 10.1016/0006-2952(84)90567-7
10. Page J., Page K., Cornett G. Pat. EP 1951264 (2008).
11. Bagrov A.Y., Dmitrieva R.I., Dorofeeva N.A., Fedorova O.V., Lopatin D.A., Lakatta E.G., Droy-Lefaix M.T. // J. Hypertens. 2000. Vol. 18. P. 209. doi 10.1097/00004872-200018020-00012
12. Mandal S., Modak R., Sikdar Y., Naskar B., Goswami, S. // J. Mol. Struct. 2014. Vol. 1074. P. 271. doi 10.1016/j.molstruc.2014.06.016
13. Pereira M.B., Fontana L.A., Siqueira J. D., Auras B.L., Da Silva M.P., Neves A., Gabriel P., Terenzi H., Iglesias B.A., Back D.F. // Inorg. Chim. Acta. 2018. Vol. 469. P. 561. doi 10.1016/j.ica.2017.09.063
14. Jakusch T., Kozma, K., Enyedy È.A., May N.V., Roller A., Kowol C.R., Kepler B.K., Kiss T. // Inorg. Chim. Acta. 2018. Vol. 472. P. 243. doi 10.1016/j.ica.2017.08.018
15. 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
16. 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
17. 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
18. Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Бурилов А.Р., Газизов А.С., Пудовик М.А. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 9. С. 1486. doi 10.1134/S0044460X18090111; Kibardina L.K., Trifonov A.V., Burilov A.R., Gazizov A.S., Pudovik M.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. P. 1832. doi 10.1134/S1070363218090116

Synthesis of New Furopyridines Containing Carbonyl Group in Alkyl Substituent

A. V. Trifonov^a, L. K. Kibardina^a, M. A. Pudovik^a, A. S. Gazizov^a, and A. R. Burilov^{a,*}

^a *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center
“Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420088 Russia
e-mail: burilov@iopc.ru

Received March 24, 2022; revised April 29, 2022; accepted May 5, 2022

The method was developed for the synthesis of previously unknown pyridoxal (vitamin B₆) derivatives, containing a carbonyl group and a dihydrofuropyridine fragment, as a result of a catalyzed reaction (like a domino) of pyridoxal with ketones (acetone, butan-2-one, pentan-2-one, substituted acetophenones). Structure and composition of the obtained furopyridines was established on the basis of ¹H NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry, and elemental analysis data.

Keywords: pyridoxal, acetophenone derivatives, butan-2-one, pentan-2-one, furopyridines, vitamins

НОВЫЕ БРОМЗАМЕЩЕННЫЕ СИММЕТРИЧНЫЕ И НЕСИММЕТРИЧНЫЕ КАРКАСНЫЕ ФОСФОНАТЫ

© 2022 г. Ю. М. Садыкова^а, В. В. Сенникова^б, А. В. Залалтдинова^а,
А. Р. Бурилов^{а,*}, М. А. Пудовик^а

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

^б Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса 68, Казань, 420015 Россия
*e-mail: burilov@iopc.ru

Поступило в редакцию 24 марта 2022 г.
После доработки 4 мая 2022 г.
Принято к печати 5 мая 2022 г.

При бромировании симметричных и несимметричных каркасных фосфонатов получены новые моно- и дибромпроизводные. Структура бромированных каркасных фосфонатов установлена на основании данных ИК, ЯМР ³¹P, ¹H, ¹³C, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: реакция бромирования, каркасные фосфонаты, каркасные бромфосфонаты

DOI: 10.31857/S0044460X22070113, **EDN:** CQXAAG

Бромирование – важнейший способ функционализации связи С–Н в ароматическом кольце [1]. Бромированные ароматические соединения используются в качестве исходных для получения металлоорганических соединений, а также играют важную роль в реакциях кросс-сочетания [2], катализируемых такими металлами как медь, никель и железо [3] и особенно палладий, катализаторы на основе которого отличаются простотой синтеза и приводят к высоким выходам образующихся соединений. Среди реакций кросс-сочетания наиболее востребована реакция Сузуки [4], в результате которой образуются различные производные биариллов, используемые как полупродукты в фармацевтической промышленности [5–7], при получении гербицидов [8], полимеров и т. д.

Доступность ключевых бромзамещенных ароматических соединений определяет молекулярную структуру конечного продукта в реакции Сузуки. В результате каскадной реакции 2-этоксивинилфосфонилдихлорида с различными фенолами нами был получен неизвестный ранее класс

соединений – каркасные фосфонаты [9–12]. Присутствие в структуре этих соединений ароматических фрагментов открывает возможность проведения на их основе реакции Сузуки, образования углерод-углеродных связей и получения новых рецепторных систем. Поэтому синтез новых типов каркасных фосфонатов с атомами брома в ароматическом ядре с целью дальнейшего использования их в реакции Сузуки – актуальная задача.

Нами проведены реакции симметричных каркасных фосфонатов **1a**, **б** на основе резорцина и 2-метилрезорцина с молекулярным бромом в хлороформе (схема 1). В зависимости от соотношения исходных реагентов были получены моно- (**2**) и дибромзамещенные (**3a**, **б**) каркасные фосфонаты, которые могут служить удобными платформами для создания на их основе макроциклических соединений. Ход реакции контролировали методами ЯМР ¹H, масс-спектрометрии (MALDI-TOF), элементного анализа реакционной массы (осадка и раствора).

Схема 1.

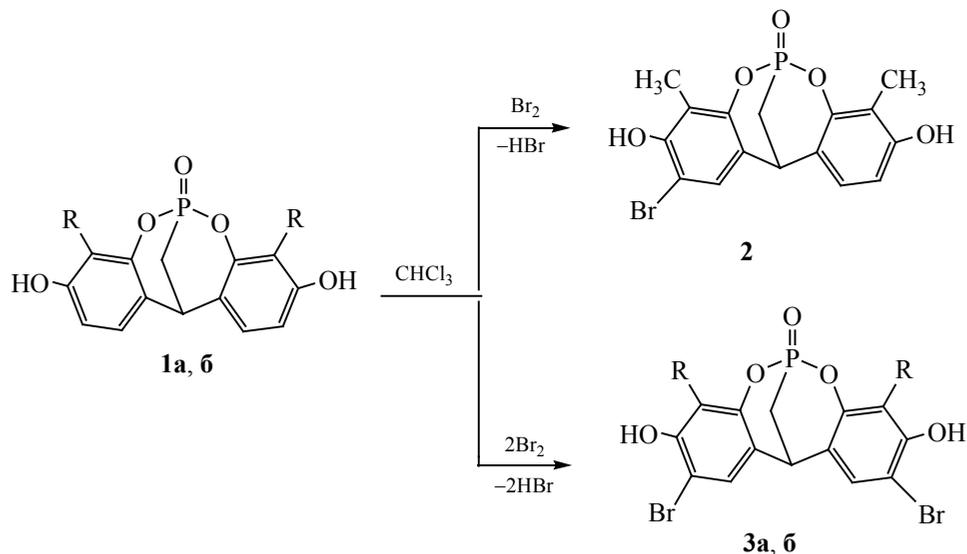
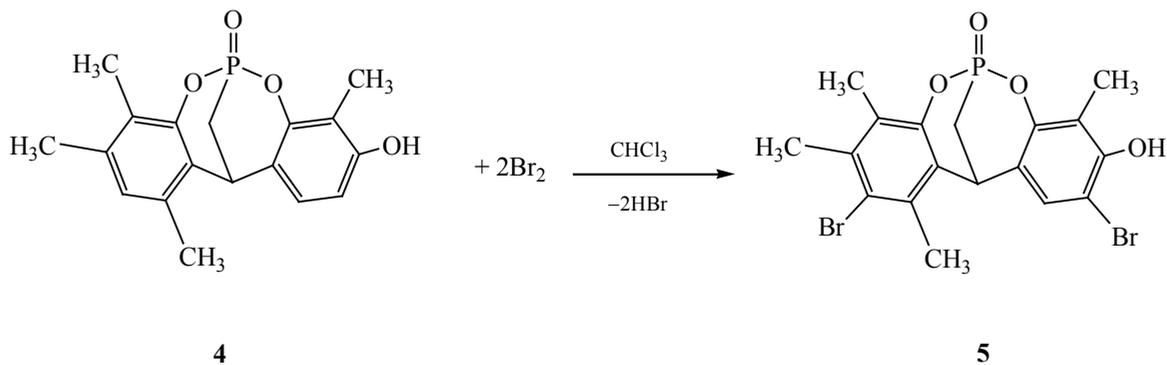


Схема 2.



С учетом полученных данных были оптимизированы экспериментальные условия бромирования каркасных фосфонатов, позволившие получать соединения **2**, **3а**, **б** с высокими выходами. Введение в реакцию с каркасными фосфонатами **1а**, **б** молекулярного брома в соотношении 1:1 приводит к образованию продуктов монобromирования. В индивидуальном виде нам удалось выделить только монобромзамещенный каркасный фосфонат **2** на основе 2-метилрезорцина. Исчерпывающее бромирование каркасных фосфонатов **1а**, **б** при соотношении реагентов 4:1 позволяет ввести в молекулу два атома брома и получить соединения **3а**, **б** с выходами 70 и 81% соответственно.

Реакция несимметричного каркасного фосфоната **4** с молекулярным бромом протекает при соотношении реагентов 1:4 в среде хлороформа и приводит к образованию соединения **5** с выходом 83% (схема 2). Структура и состав синтезированных симметричных и несимметричных бромзамещенных каркасных фосфонатов установлены на основании данных ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P и масс-спектрометрии (MALDI-TOF).

Таким образом, нами получены новые моно- и дибромпроизводные симметричных и несимметричных каркасных фосфонатов. Присутствие в молекуле каркасных фосфонатов атомов брома

открывает возможности создания новых типов рецепторных систем с использованием реакции Сузуки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-400 и Bruker Avance-600, рабочие частоты: 399.93 и 600 МГц (^1H), 100.6 МГц (^{13}C), 162 и 243 МГц (^{31}P). Внутренний стандарт – сигналы атомов растворителя ДМСО- d_6 . Химический сдвиг фосфора (^{31}P) измеряли относительно сигнала внешнего стандарта – H_3PO_4 . Масс-спектры MALDI-TOF записаны на масс-спектрометре Bruker Ultraflex III. Для записи использовали пластиковую и металлическую пластины. В качестве матриц применяли 2,5-дигидроксибензойную кислоту и *n*-нитроанилин. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP10.

2-Бром-3,9-дигидрокси-4,8-диметил-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-6-оксид (2). К суспензии 0.1 г (0.3 ммоль) соединения **1b** в 2 мл CHCl_3 прибавляли 0.015 мл (0.3 ммоль) Br_2 . Реакционную массу перемешивали 20 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали CHCl_3 , и сушили в вакууме до постоянной массы. Выход 0.091 г (76%), светло-коричневый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.00 с (3H, CH_3), 2.10 с (3H, CH_3), 2.55–2.69 м (2H, PCH_2), 4.49–4.72 м (1H, PCH_2CH), 6.50 д (1H_{Ar} , 3J 8.5), 7.05 д (1H_{Ar} , 3J 8.1), 7.62 с (1H_{Ar}), 9.24–9.46 уш. с (OH), 9.46–9.58 уш. с (OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 8.99, 10.35, 19.70 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 111.0), 20.47 д ($^1J_{\text{PC}}$ 111.1 Гц), 106.11, 110.81, 113.69 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.8), 117.05 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.7), 119.61 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.0), 121.53 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.1), 125.78, 128.77, 148.90 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.5), 149.76 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.5), 152.20, 155.87. Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц): δ_{P} 14.0 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 399 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

2,10-Дибром-3,9-дигидрокси-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-6-оксид (3a) получали аналогично из 0.33 г (1.1 ммоль) соединения **1a** и 0.2 мл (4.4 ммоль) брома. Выход 0.34 г (70%), светло-коричневый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.77

д. д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 16.3, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5), 4.7 д. т (1H, PCH_2CH , $^3J_{\text{PH}}$ 35.4, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4), 6.6 с (2H $_{\text{Ar}}$), 7.8 с (2H $_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц): δ_{P} 14.0 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 (50) [$M + \text{H}$] $^+$, 471 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$.

2,10-Дибром-3,9-дигидрокси-4,8-диметил-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-6-оксид (3b) получали аналогично из 0.35 г (1.1 ммоль) соединения **1b** и 0.23 мл (4.4 ммоль) брома. Выход 0.42 г (81%), светло-коричневый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.11 с (6H, CH_3), 2.66 д. д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 12.7, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5), 4.67 д. т (1H, PCH_2CH , $^3J_{\text{PH}}$ 36.0, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 7.63 с (2H $_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 10.37, 19.72 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 110.7), 106.14, 117.07 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.5), 121.55 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.2), 128.79, 148.93 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.2), 152.23. Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц): δ_{P} 13.9 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 477 (80) [$M + \text{H}$] $^+$, 499 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$.

2,10-Дибром-9-гидрокси-1,3,4,8-тетраметил-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-6-оксид (5) получали аналогично из 0.13 г (0.4 ммоль) соединения **4** и 0.08 мл (1.6 ммоль) брома; время реакции – 10 ч. Выход 0.16 г (83%), светло-коричневый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.10 с (3H, CH_3), 2.20 с (3H, CH_3), 2.3 с (3H, CH_3), 2.6 с (3H, CH_3), 2.67 м (2H, PCH_2), 5.2 д. т (1H, PCH_2CH , $^3J_{\text{PH}}$ 34.4, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 7.4 с (1H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 10.40, 13.65, 19.59, 20.33, 19.96 д ($^1J_{\text{PC}}$ 111.6), 21.27, 21.81, 106.00, 117.37 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.5), 120.20 д ($^3J_{\text{PC}}$ 12.4), 123.85, 125.66 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.3), 125.83 д ($^2J_{\text{PC}}$ 8.4), 128.75, 132.83, 137.27, 148.96 д ($^2J_{\text{PC}}$ 8.2 Гц), 149.32 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.2 Гц), 152.44. Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц): δ_{P} 13.7 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 489 (50) [$M + \text{H}$] $^+$, 511 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Садыкова Юлия Масхутовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2093-2860>

Залалтдинова Алена Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7330>

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-03-00118).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saikia I., Borah A.J., Phukan P. // Chem. Rev. 2016. Vol. 116. P. 6837. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00400
2. Gholinejad M., Naghshbandi Z., Najera C. // ChemCatChem. 2019. Vol. 11. P. 1792. doi 10.1002/cctc.201802101
3. Jana R., Pathak T.P., Sigman M.S. // Chem. Rev. 2011. Vol. 111. P. 1417. doi 10.1021/cr100327p
4. Suzuki A. // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. Vol. 50. P. 6722. doi 10.1002/anie.201101379
5. Bringmann G., Rüdener S., Bruhn T., Benson L., Brun R. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. P. 5563. doi 10.1016/j.tet.2008.03.087
6. Bouthenet E., Oh K.-B., Park S., Nagi N.K., Lee H.-S., Matthews S.E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 11. P. 7142. doi 10.1016/j.bmcl.2011.09.072
7. Gribble G.W. // Chem. Soc. Rev. 1999. Vol. 28. P. 335. doi 10.1039/A900201D
8. Devendar P., Qu R.-Y., Kang W.-M., He B., Yang G.-F. // J. Agric. Food Chem. 2018. Vol. 66. P. 8914. doi 10.1021/acs.jafc.8b03792
9. Sadykova Yu.M., Knyazeva I.R., Burilov A.R., Pudovik M.A., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Sinyashin O.G. // Heteroatom Chem. 2011. Vol. 22. N 1. P. 1. doi 10.1002/hc.20646
10. Sadykova Yu.M., Dalmatova N.V., Voronina Yu.K., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G. // Heteroatom Chem. 2014. Vol. 25. N 1. P. 55. doi 10.1002/hc.21135
11. Садыкова Ю.М., Залалтдинова А.В., Смаилов А.К., Трофимова Л.М., Воронина Ю.К., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // ХГС. 2020. Т. 56. С. 1605; Sadykova Y.M., Zalaltdinova A.V., Smailov A.K., Trofimova L.M., Voronina J.K., Burilov A.R., Pudovik M.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. P. 1605. doi 10.1007/s10593-020-02856-5
12. Babouri R., Traore L., Bekro Y.A., Matveeva V.I., Sadykova Yu.M., Voronina J.K., Burilov A.R., Ayad T., Volle J.N., Virieux D., Pirat J.L. // Org. Lett. 2019. Vol. 21. P.45. doi 10.1021/acs.orglett.8b03474

New Bromine-Containing Symmetrical and Unsymmetrical Cage Phosphonates

Yu. M. Sadykova^a, V. V. Sennikova^b, A. V. Zalaltdinova^a, A. R. Burilov^{a,*}, and M. A. Pudovik^a

^aArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia

^bKazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia

*e-mail: burilov@iopc.ru

Received March 24, 2022; revised May 4, 2022; accepted May 5, 2022

As a result of brominating of symmetrical and unsymmetrical cage phosphonates, new mono- and dibromo-containing derivatives were obtained. Composition and structure of all new bromine-containing symmetrical and unsymmetrical cage phosphonates were confirmed according to ¹H, ¹³C and ³¹P NMR, IR spectroscopy and mass spectrometry data.

Keywords: bromination reaction, cage phosphonates, cage bromo-phosphonates

ТВЕРДОФАЗНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ТЕТРА(2,2-ДИКАРБОКСИЭТИЛ)ПРОИЗВОДНОГО ЦИКЛОФАНА

© 2022 г. М. Н. Габдулхаев^а, В. В. Горбачук^{а,*}, М. А. Зиганшин^а, А. В. Бузюров^а,
И. С. Антипин^б, С. Е. Соловьева^б, А. С. Овсянников^б, С. Ферлэй^с, М. В. Хоссейни^с

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

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

^с Университет Страсбурга, Страсбург, F-67000 Франция

*e-mail: Valery.Gorbachuk@kpfu.ru

Поступило в редакцию 30 марта 2022 г.

После доработки 28 апреля 2022 г.

Принято к печати 2 мая 2022 г.

Твердофазное декарбоксилирование тетра(2,2-дикарбоксиэтил)производного циклофана, индуцированное нагреванием, сопровождается образованием с количественным выходом тетра(2-карбоксиэтил)производного циклофана, более термостабильного, чем образец, полученный при декарбоксилировании в растворителе. Соединения охарактеризованы с помощью совмещенного метода термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим анализом отходящих газов, а также методом высокоскоростной сканирующей калориметрии, наиболее предпочтительным при изучении соединений с относительно низкой термической стабильностью.

Ключевые слова: твердофазная реакция, высокоскоростная сканирующая калориметрия, циклофаны, совмещенный термический анализ

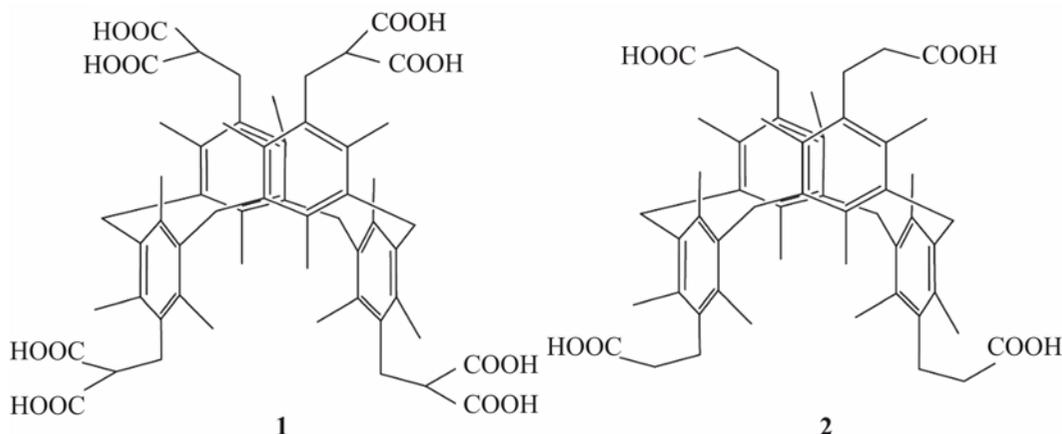
DOI: 10.31857/S0044460X22070125, EDN: CRBXMO

Твердофазные реакции могут быть хорошей альтернативой жидкофазному синтезу, если подобрать подходящий растворитель не представляется возможным [1], а реакция в растворе имеет недостаточную селективность [2] и приводит к образованию смеси различных соединений [3]. В отсутствие растворителей твердофазная реакция становится экономически и экологически выгодной [4]. Твердофазные реакции, индуцированные нагреванием ниже температуры плавления реагентов, особенно эффективны [5]. К наиболее простым реакциям с одним реагентом относятся термическое разложение аспирина с образованием олигомеров салицилатных эфиров [5, 6] и

термически индуцированная циклизация олигопептидов, протекающая с количественным выходом 2,5-дикетопиперазиновых производных [7, 8], которые могут применяться в медицине и пищевой промышленности [9].

Нами изучено твердофазное декарбоксилирование циклофана **1** с восемью карбоксильными группами, протекающее с образованием тетра(2-карбоксиэтил)производного **2** со 100%-ным выходом (схема 1). В растворе декарбоксилирование протекало с 78%-ным выходом [10]. Циклофаны с карбоксильными группами, имеющие предорганизованную макроциклическую структуру, так же как и другие соединения с несколькими карбоксиль-

Схема 1.



ными группами, используются в качестве органических лигандов для координации металлов с образованием кластеров и металлоорганических каркасных структур [8, 11–14]. Карбоксигруппы циклофанов обеспечивают сильную координацию с катионами *d*- и *f*-металлов [10].

Декарбоксилирование в твердой фазе изучено с использованием методов обычной дифференциальной и высокоскоростной сканирующей калориметрии (ДСК и ВСК). Ранее эти методы использовали при проведении твердофазной циклизации олигопептида и для определения ее кинетических параметров [7]. Для исследования методом высокоскоростной сканирующей калориметрии достаточно нескольких десятков наногرامмов вещества, что существенно при работе с соединениями, недоступными в значительных количествах [15–17]. Кроме того, метод ВСК помогает обойти проблему определения температуры плавления термически нестабильных веществ за счет высокой скорости нагревания, при которой плавление образца происходит до его разложения из-за разницы в кажущихся энергиях активации этих двух процессов [18]. Так были определены температуры плавления аскорбиновой кислоты [19], преднизолон [19,20], цитозина [18], производного тиакаликс[4]-арена [21]. Вместе с высокоскоростной сканирующей калориметрией для оценки термической стабильности циклофанов, полученных декарбоксилированием в жидкой и твердой фазах, нами использованы совмещенные методы термогравиме-

три, ДСК и масс-спектрометрии отходящих газов (ТГ/ДСК/МС). Это позволяет различить фазовые переходы и термическое разложение исследуемого образца [7, 8, 16, 22].

Декарбоксилирование циклофана – хороший пример твердофазной реакции, протекающей с количественным выходом и лучшими результатами, чем эта же реакция в растворителе.

Термостабильность циклофанов **1** и **2**, полученных в растворе, а также соединения **2**, приготовленного твердофазным декарбоксилированием циклофана **1**, изучена методом ТГ/ДСК/МС. Полученные кривые приведены на рис. 1. Продукт твердофазного декарбоксилирования получали при нагревании циклофана **1** до температуры, соответствующей окончанию декарбоксилирования (на ТГ кривой – 209°C, рис. 1б), с последующим охлаждением до комнатной температуры.

Полученные данные показывают, что образцы соединений **1** и **2**, синтезированные в растворе, при нагревании теряют массу в 2 степени (рис. 1а, б), а образец циклофана **2**, приготовленный твердофазным декарбоксилированием соединения **1**, – в одну степень (рис. 1в). Ниже 70°C образцы теряют почти 2% массы, что соответствует потере адсорбированной воды. Вторая степень потери массы синтезированных в растворе циклофанов (разложение) наблюдается выше 210°C для соединения **2** (рис. 1б) и при 168°C для соединения **1** (рис. 1а). Разложение циклофана **1** сопрово-

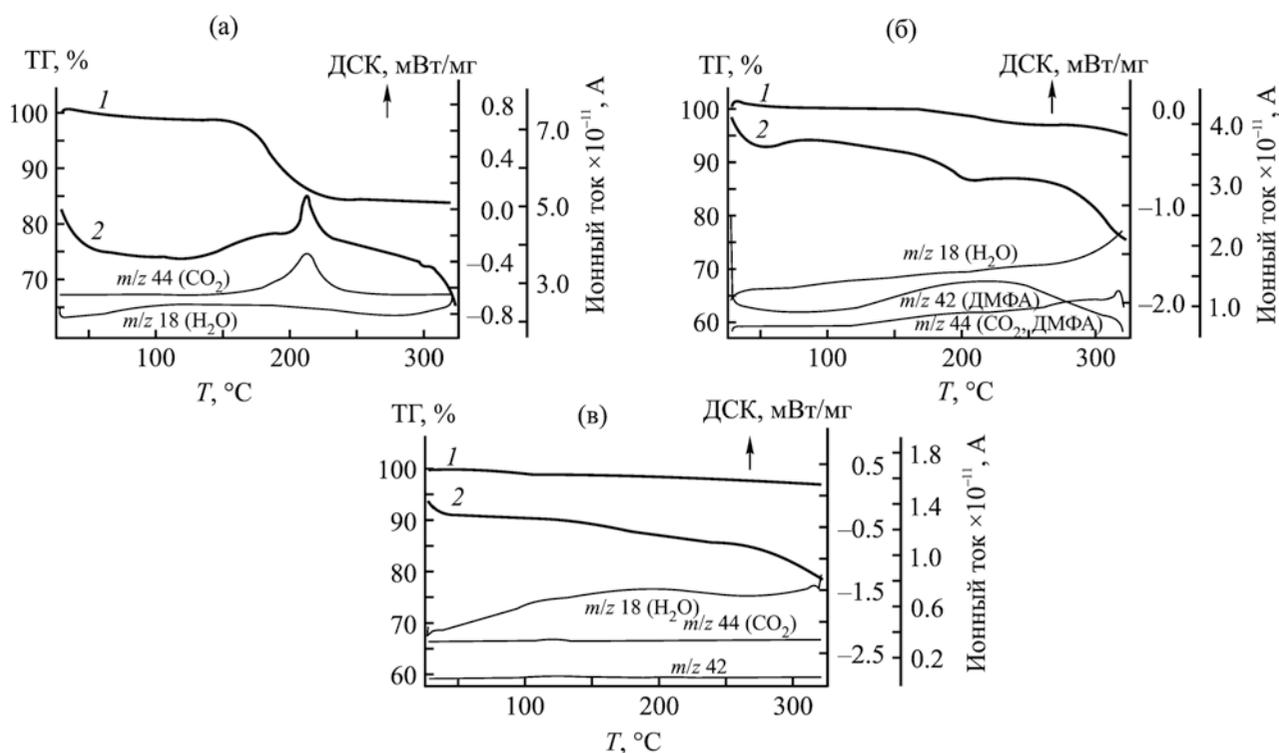


Рис. 1. Результаты ТГ/ДСК/МС анализа образцов циклофанов **1** (а), **2** (б), синтезированных в растворе, и образца циклофана **2** (в), полученного твердофазным декарбокислированием соединения **1**. *1* – ТГ кривые, *2* – ДСК кривые. Стрелками указано направление экзоэффекта.

ждается удалением 4 молей CO_2 с соответствующим пиком на МС кривой (рис. 1а). Кривая ДСК соединения **1** имеет экзотермический эффект с началом при 206°C , что может быть обусловлено полиморфным переходом продукта декарбокислирования. Пик этого экзотермического эффекта перекрывается с широким экзотермическим пиком декарбокислирования, начинающимся при 132°C .

Детальное сравнение термостабильности образцов циклофана **2**, полученных двумя способами, показывает, что у продукта твердофазного декарбокислирования отсутствует ступень потери массы при нагревании в диапазоне $100\text{--}300^\circ\text{C}$ (теряется менее 1% массы). У образца, синтезированного в растворе, вторая ступень на кривой ТГ в диапазоне $210\text{--}250^\circ\text{C}$ соответствует потере массы $\sim 3\%$, сопровождающейся выделением небольшого количества воды и остаточного ДМФА, без заметного декарбокислирования (соответствующие кривые МС, рис. 1б). Остаточный ДМФА уходит в интервале температур $140\text{--}280^\circ\text{C}$, что видно по широкому пику на кривой МС (m/z 42 для ионов,

образующихся при ионизации этого вещества электронным ударом). Этот образец циклофана **2** изменяет цвет с белого до коричневого при нагревании до 250°C в потоке аргона в термоанализаторе с последующим охлаждением до комнатной температуры, по-видимому, из-за частичного осмоления. Образец, полученный твердофазным декарбокислированием циклофана **1**, цвет при нагревании и охлаждении в тех же условиях не изменяет. Растворитель ДМФА, использованный при синтезе циклофана **2** декарбокислированием соединения **1** в растворе [10], по-видимому, слишком прочно связывается циклофаном, чтобы его можно было полностью удалить промыванием водой и вакуумной сушкой при 100°C .

Циклофан **2**, приготовленный твердофазным декарбокислированием соединения **1**, и циклофаны **1** и **2**, синтезированные в растворе, охарактеризованы методом порошковой рентгеновской дифрактометрии (рис. 2). Сравнение дифрактограмм показывает, что образцы циклофана **2**, приготовленного двумя способами, практически совпадают

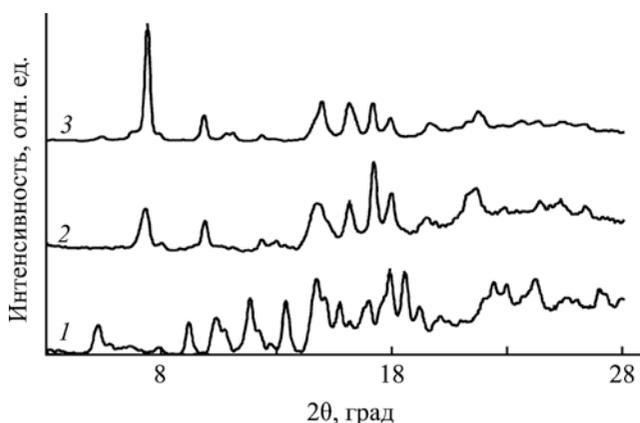


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы порошков циклофана **1** (*1*) и продукта его нагревания (ТГ/ДСК) до 209°C (*2*), циклофана **2** (*3*), синтезированного в растворе.

и существенно отличаются от дифрактограммы соединения **1**. Образование циклофана **2** твердофазным декарбокислированием соединения **1** подтверждено методом ЯМР. Полученные спектры

ЯМР продукта твердофазного декарбокислирования циклофана **1** совпадают с опубликованными ранее спектрами циклофана **2**, синтезированного в растворе [10].

Термическая стабильность циклофанов **1** и **2**, синтезированных в растворе, а также продукта твердофазного декарбокислирования соединения **1** была изучена методом высокоскоростной сканирующей калориметрии при нагревании агрегатов их микрокристаллов до 420°C (до 300°C для соединения **1**) с последующим охлаждением до комнатной температуры со скоростями 3000 град/с. Исходные образцы и продукты их термообработки охарактеризованы методом оптической микроскопии в поляризованном свете (рис. 3).

При нагревании циклофана **1** со скоростью 3000 град/с на ВСК кривой появляется широкий эндотермический пик с началом при 162°C (рис. 3, *1*) вместо экзотермического теплового эффекта, начинающегося при 132°C в ТГ/ДСК/МС эксперименте (рис. 1а). Продукт нагревания циклофана **1** со скоростью 3000 град/с до 300°C

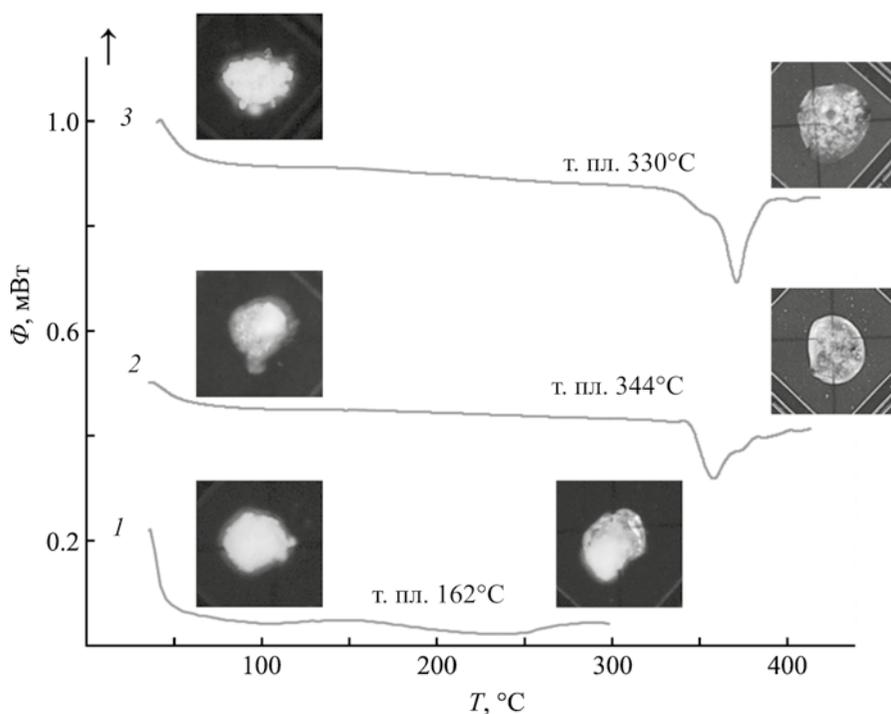


Рис. 3. Кривые высокоскоростной сканирующей калориметрии циклофана **1** (*1*), продукта твердофазного декарбокислирования соединения **1** (*2*), циклофана **2**, синтезированного в растворе (*3*). Нагревание проводили со скоростью 3000 град/с. Фото сростков микрокристаллов циклофанов до нагревания (*слева*) и продуктов их нагревания/охлаждения с той же скоростью (*справа*) приведены над соответствующими кривыми ВСК. Стрелкой указано направление экзоэффекта.

частично плавится, согласно его изображению, полученному после цикла нагревание/охлаждение (рис. 3). Циклофан **2**, приготовленный декарбокисированием в растворе, плавится при 330°C (рис. 3, 3), а продукт твердофазного декарбокисирования, приготовленный отжигом соединения **1** на MEMS чип-сенсоре при 209°C в течение 20 с в потоке аргона, плавится при 344°C (рис. 3, 2). По-видимому, быстрый нагрев соединения **1** до 300°C приводит к его частичному плавлению, перекрывающемуся с декарбокисированием, и суммарному процессу соответствует невысокий растянутый эндотермический пик. Отсутствие эндотермического пика на кривой ВСК (рис. 3, 1), соответствующего полиморфному переходу в ТГ/ДСК/МС эксперименте (рис. 1а), согласуется с наблюдавшимся ранее ингибированием эндотермического полиморфного перехода при сверхбыстром нагревании низкотемпературных полиморфов [21].

Согласно данным ВСК, циклофан **2**, приготовленный твердофазным декарбокисированием, плавится в одну ступень (рис. 3, 2). Полученный таким образом продукт является более чистым, чем синтезированный в растворе образец соединения **2**, который плавится в 2 ступени с более низкой температурой начала плавления (рис. 3, 3). Продукт твердофазного декарбокисирования образца циклофана **1** не изменяет цвет после цикла нагревание до 300°C–охлаждение в ВСК эксперименте, что свидетельствует об отсутствии разложения образующегося циклофана **2** (рис. 3, 1). Такое разложение нельзя исключить для образцов при быстром нагревании до 420°C циклофана **2**, полученного двумя способами. Цвет этих продуктов нагревания почти не изменяется (рис. 3). То же можно сказать про изменение их теплоемкости, качественно определяемой по изменению уровня базовой линии ниже и выше пика плавления (рис. 3, 2, 3). Незначительное изменение теплоемкости при плавлении свидетельствует об отсутствии существенной потери массы в результате быстрого нагревания.

В ТГ/ДСК/МС эксперименте, выполняемом со скоростью нагревания 10 град/мин, термостабильность циклофана **2**, приготовленного двумя способами, существенно ниже. В соответствии с данными этого метода термоанализа, понижение

уровня ДСК кривой начинается при 280°C для продукта твердофазного декарбокисирования (рис. 1в) и при 270°C для образца, приготовленного декарбокисированием циклофана **1** в растворе (рис. 1б). Для образца соединения **1** процесс, вызывающий понижение кривой ДСК выше 280°C, накладывается на завершение предшествующего экзотермического эффекта декарбокисирования (рис. 1а). Эти изменения уровня ДСК кривой при небольшой скорости нагревания свидетельствуют о более глубоком эндотермическом разложении циклофана **2** при температурах существенно ниже температуры его плавления в ВСК эксперименте. Следовательно, ВСК позволяет более объективно определить точки плавления изученных циклофанов, имеющих относительно низкую термическую стабильность.

Таким образом, при твердофазном декарбокисировании тетра(2,2-дикарбоксиэтил)производного [1.1.1.1]метацклофана, индуцированном нагреванием, образуется со 100%-ным выходом тетра(2-карбоксиэтил)производное [1.1.1.1]метацклофан, более термостабильный, чем полученный при декарбокисировании в растворе, с низким уровнем примесей, которые могут катализировать более глубокое термическое разложение. Следовательно, продукт твердофазного декарбокисирования предпочтителен для дальнейшего применения, например, в качестве лиганда при получении каркасных металлоорганических структур. Высокоскоростная сканирующая калориметрия эффективна для исследования декарбокисирования твердых веществ с низкой термической стабильностью и для определения их температуры плавления.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4,11,18,25-Тетра(2,2-дикарбоксиэтил)-3,5,7,10,12,14,17,19,21,24,26,28-додекаметил-[1.1.1.1]метацклофан **1** и 4,11,18,25-тетра(2-карбоксиэтил)-3,5,7,10,12,14,17,19,21,24,26,28-додекаметил-[1.1.1.1]метацклофан **2** в конфигурации *1,3-альтернат* (схема 1) синтезированы и очищены, как описано ранее [10]. Циклофан **1** очищали кристаллизацией из этанола с добавлением воды и небольшого количества HCl. Циклофан **2** был получен из соединения **1** при кипячении его раство-

ра в безводном ДМФА с добавлением конц. HCl. После отгонки растворителя продукт декарбоксилирования отмывали дистиллированной водой и сушили. Очищенные образцы соединений **1** и **2** дополнительно сушили 2 ч в вакууме (7 мбар) при 145 и 100°C соответственно.

Спектры ЯМР ^{13}C и ^1H записаны для раствора соединения **2** в ДМСО- d_6 при комнатной температуре с помощью ЯМР спектрометра Avance III 400 МГц (Bruker) с внутренним стандартом TMS. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.99 с (12H, *n*-CH₃), 2.21 т (8H, CН₂COOH, *J* 8.4 Гц), 2.26 с (24H, *o*-CH₃), 2.85 т (8H, ArCH₂CH₂, *J* 8.4 Гц), 3.87 с (8H, ArCH₂Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.06, 18.30, 33.32, 34.57, 131.23, 133.31, 134.94, 137.87, 174.41.

Чистоту соединений **1** и **2**, синтезированных в растворе, а также циклофана **2**, полученного декарбоксилированием соединения **1** в твердой фазе, оценивали с помощью совмещенных методов термogravиметрии (ТГ), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и масс-спектрометрии (МС) отходящих газов с помощью термоанализатора STA 449C Jupiter (Netzsch), совмещенного с квадрупольным масс-спектрометром QMS 403 Aeolos (Netzsch). Все измерения проводили в атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью нагревания 10 град/мин. В этом эксперименте были изучены порошкообразные образцы массой 10 мг в алюминиевых тиглях с тремя дополнительными отверстиями [21]. Их использовали для приготовления продукта декарбоксилирования 10 мг **1** нагреванием до 209°C в потоке аргона.

Твердофазное декарбоксилирование соединения **1** и фазовые превращения циклофанов **1** и **2** изучены методом высокоскоростной сканирующей калориметрии с помощью калориметра Flash DSC1 (Mettler Toledo). Кристаллические агрегаты массой в несколько десятков наногرامмов помещали в центр квадратной (157×157 мкм²) чувствительной области чип-сенсора MultiSTAR UFS 1 MEMS и подвергали нагреванию/охлаждению со скоростями 3000 град/с. Измерительную ячейку непрерывно продували азотом со скоростью 40 мл/мин.

Порошковые дифрактограммы образцов макроциклов, синтезированных в растворе, и продукта твердофазного декарбоксилирования получены

при комнатной температуре в режиме отражения с помощью настольного дифрактометра MiniFlex 600 (Rugaku) с D/teX Ultra детектором. Условия измерений: CuK_α -излучение (40 кВ, 15 мА, K_β -излучение удаляли с помощью Ni фильтра), шаг дискретного сканирования 0.02° (2 θ), время экспозиции в каждой точке 0.24 с без вращения образца. Образец помещали в стандартную кювету и слегка прессовали.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Габдулхаев Мухаммет Нафисович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1086-4940>

Горбачук Валерий Виленович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2066>

Зиганшин Марат Ахмедович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-6774>

Бузюров Алексей Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-3481>

Антипин Игорь Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9882-7035>

Соловьева Светлана Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7106-6777>

Овсянников Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5941-844X>

Ферлей Сильви, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9707-9514>

Хоссейни Мир Вайс, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4590-8042>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках программы «Приоритет 2030», а также субсидий Министерства образования и науки РФ, выделенных Казанскому федеральному университету и Федеральному исследовательскому центру «Казанский научный центр РАН» для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (№ 0671-2020-0061, № 122011800132-5, И.С. Антипин, С.Е. Соловьева, А.С. Овсянников).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Toda F.* // Acc. Chem. Res. 1995. Vol. 28. P. 480. doi 10.1021/ar00060a003
2. *Bakthadoss M., Selvakumar R., Srinivasan J.* // Tetrahedron Lett. 2014. Vol. 55. P. 5808. doi 10.1016/j.tetlet.2014.08.084
3. *Byrn S.R., Xu W., Newman A.W.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. Vol. 48. P. 115. doi. 10.1016/S0169-409X(01)00102-8
4. *Tajbakhsh M., Lakouraj M.M., Yadoolahzadeh K.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2005. Vol. 180. P. 2431. doi 10.1080/104265090921155
5. *Mattei A., Li T.* Pharmaceutical Crystals: Science and Engineering. Wiley, 2019. P. 427.
6. *Reepmeyer J.C.* // J. Pharm. Sci. 1983. Vol. 72. P. 322. doi 10.1002/jps.2600720331
7. *Safiullina A.S., Buzyurov A.V., Ziganshina S.A., Gerasimov A.V., Schick C., Gorbachuk V.V., Ziganshin M.A.* // Thermochim. Acta. 2020. Vol. 692. N 178748. doi 10.1016/j.tca.2020.178748
8. *Антипин И.С., Алфимов М.В., Арсланов В.В., Бурилов В.А., Вацадзе С.З., Волошин Я.З., Волчо К.П., Горбачук В.В., Горбунова Ю.Г., Громов С.П., Дудкин С.В., Зайцев С.Ю., Захарова Л.Я., Зиганшин М.А., Золотухина А.В., Калинина М.А., Каракханов Э.А., Кашапов Р.Р., Койфман О.И., Коновалов А.И., Коренев В.С., Максимов А.Л., Мамардашвили Н.Ж., Мамардашвили Г.М., Мартынов А.Г., Мустафина А.Р., Нугманов Р.И., Овсянников А.С., Падня П.Л., Потанов А.С., Селектор С.Л., Соколов М.Н., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Стужин П.А., Суслов Е.В., Ушаков Е.Н., Федин В.П., Федоренко С.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В., Чвалун С.Н., Цивадзе А.Ю., Штыков С.Н., Шурпик Д.Н., Щербина М.А., Якимова Л.С.* // Усп. хим. 2021. Т. 90. С. 895; *Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V., Burilov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Y.Z., Volcho K.P., Gorbachuk V.V., Gorbunova Yu.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Yu., Zakharova L.Ya., Ziganshin M.A., Zolotukhina A.V., Kalinina M.A., Karakhanov E.A., Kashapov R.R., Koifman O.I., Konovalov A.I., Korenev V.S., Maksimov A.L., Mamardashvili N.Zh., Mamardashvili G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov A.S., Padnya P.L., Potapov A.S., Selektor S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Chvalun S.N., Tsivadze A.Yu., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S.* // Russ. Chem. Rev. 2021. Vol. 90. P. 895. doi 10.1070/RCR5011
9. *Zelenovskiy P.S., Davydov A.O., Krylov A.S., Kholkin A.L.* // J. Raman Spectrosc. 2017. Vol. 48. P. 1401. doi 10.1002/jrs.5084
10. *Chernova E.F., Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W.* // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. P. 1377. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.060
11. *Martynov A.G., Safonova E.A., Tsivadze A.Y., Gorbunova Y.G.* // Coord. Chem. Rev. 2019. Vol. 387. P. 325. doi 10.1016/j.ccr.2019.02.004
12. *Герасько О.А., Коваленко Е.А., Федин В.П.* // Усп. хим. 2016. Т. 85. С. 795; *Gerasko O.A., Kovalenko E.A., Fedin V.P.* // Russ. Chem. Rev. 2016. Vol. 85. P. 795. doi 10.1070/RCR4595
13. *Lysova A.A., Samsonenko D.G., Dorovatovskii P.V., Lazarenko V.A., Khrustalev V.N., Kovalenko K.A., Dybtsev D.N., Fedin V.P.* // J. Am. Chem. Soc. 2019. Vol. 141. P. 17260. doi 10.1021/jacs.9b08322
14. *Kovalska V.B., Vakarov S.V., Kuperman M.V., Losytskiy M.Y., Gumienna-Kontecka E., Voloshin Y.Z., Varzatskii O.A.* // Dalton Trans. 2018, Vol. 47. P. 1036. doi 10.1039/C7DT03731G
15. *Corvis Y., Wurm A., Schick C., Espeau P.* // CrystEngCommun. 2015. Vol. 17. P. 5357. doi 10.1039/C5CE00697J
16. *Schick C., Mukhametzyanov T.A., Solomonov, B.N.* // Rev. Adv. Chem. 2021. Vol. 11. P 1. doi 10.1134/S2079978021010064
17. *Gataullina K.V., Buzyurov A.V., Ziganshin M.A., Padnya P.L., Stoikov I.I., Schick C., Gorbachuk V.V.* // CrystEngComm. 2019. Vol. 21. P. 1034. doi 10.1039/c8ce01865k
18. *Abdelaziz A., Zaitsau D.H., Mukhametzyanov T.A., Solomonov B.N., Cebe P., Verevkin S.P., Schick C.* // Thermochim. Acta. 2017. Vol. 657. doi 10.1016/j.tca.2017.09.013
19. *Corvis Y., Wurm A., Schick C., Espeau P.* // J. Phys. Chem. (B). 2015. Vol. 119. P. 6848. doi 10.1021/acs.jpcc.5b03041
20. *Corvis Y., Négrier P., Soulestin J., Espeau P.* // J. Phys. Chem. (B). 2016. Vol. 120. P. 10839. doi 10.1021/acs.jpcc.6b07349
21. *Gabdulkhaev M.N., Ziganshin, M.A., Buzyurov A.V., Schick C., Solovieva, S.E., Popova E.V., Gubaidullin A.T., Gorbachuk V.V.* // CrystEngCommun. 2020. Vol. 22. P. 7002. doi 10.1039/D0CE01070G
22. *Kawakami K.* Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. Amsterdam: Elsevier, 2018. Vol. 6. P. 613. doi 10.1016/B978-0-444-64062-8.00009-7

Solid-Phase Decarboxylation of Cyclophane Tetra(malonatemethylene) Derivative

M. N. Gabdul Khaev^a, V. V. Gorbachuk^{a,*}, M. A. Ziganshin^a, A. V. Buzyurov^a, I. S. Antipin^b,
S. E. Solovieva^b, A. S. Ovsyannikov^b, S. Ferlay^c, and M. W. Hosseini^c

^a Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

^b A.E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center of the Russian Academy of Sciences,
Kazan, 420088 Russia

^c Université de Strasbourg, Strasbourg, F-67000 France

*e-mail: Valery.Gorbachuk@kpfu.ru

Received March 30, 2022; revised April 28, 2022; accepted May 2, 2022

Thermally induced solid-phase decarboxylation of tetra(malonatemethylene) derivative of metacyclophane gives its tetra(carboxyethylene) derivative with a quantitative yield. This reaction produces a more thermo-stable compound than the decarboxylation of the same cyclophane in liquid solution. The studied cyclophanes were characterized using simultaneous method of thermogravimetry and differential scanning calorimetry with mass-spectrometry of evolved gases. For this, fast scanning calorimetry was also used, which is preferable for the studied compounds with relatively low thermal stability.

Keywords: solid phase reaction, fast scanning calorimetry, cyclophanes, simultaneous thermal analysis

ПРИГОТОВЛЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ВКЛЮЧЕНИЯ γ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА МЕТОДОМ ТВЕРДОФАЗНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ *ГОСТЯ*

© 2022 г. А. К. Гатиатулин^а, В. Ю. Осельская^а, М. А. Зиганшин^а, В. В. Горбачук^{а,*}

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

*e-mail: Valery.Gorbachuk@kpfu.ru

Поступило в редакцию 30 марта 2022 г.

После доработки 14 апреля 2022 г.

Принято к печати 16 апреля 2022 г.

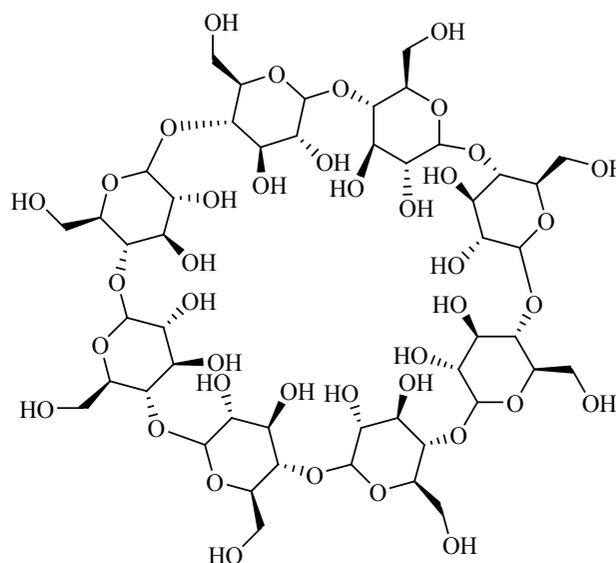
Твердофазное замещение этанола в соединениях включения γ -циклодекстрина позволяет связать летучие органические вещества, не образующие соединения включения с сухим γ -циклодекстрином и его гидратами. Результаты работы могут быть использованы при разработке эффективных фильтров для очистки воздуха от паров ароматических соединений.

Ключевые слова: γ -циклодекстрин, соединение включения, инкапсуляция, термический анализ, порошковая рентгеновская дифракция

DOI: 10.31857/S0044460X22070137, **EDN:** CRMUJE

Соединения включения циклодекстринов широко используются в фармацевтике, пищевой, текстильной и косметической промышленности [1–5]. Наиболее широко используемым в промышленности циклодекстрином является бета-циклодекстрин [5], однако более крупный γ -циклодекстрин (γ CD, схема 1) представляет интерес, поскольку благодаря большему размеру своей внутримолекулярной полости [6] он способен связывать более крупные молекулы *гостей* и обладает большей рецепторной емкостью [7–9]. Для получения практически важных твердых соединений включения циклодекстринов обычно используют методы растирания твердых смесей [10] или смешения циклодекстрин–*гость* в пастах и суспензиях [1, 11], не требующие большого количества растворителя и полного растворения циклодекстрина. Однако эффективность этих методов неодинакова для разных циклодекстринов. Например, связывание как гидрофильных, так и гидрофобных *гостей* циклодекстринами может быть неэффек-

Схема 1.



тивным в присутствии гидратной воды [12]. Вода используется в качестве третьего компонента для активации включения *гостя* в циклодекстрины [13, 14], но с рядом *гостей* вода может действовать как конкурирующий агент [12, 15]. Этот факт существенно ограничивает применимость традиционных методов получения соединений включения циклодекстринов в присутствии воды.

В связи с тем, что вода способна выступать в роли конкурирующего *гостя*, для получения соединений включения γ -циклодекстрина может оказаться более предпочтительным метод твердофазного замещения органического *гостя*. Этот метод был разработан для получения соединений включения β -циклодекстрина [15, 16] и α -циклодекстрина [17] с *гостями*, которые не связываются сухими циклодекстринами или их гидратами. В данной работе мы предлагаем использовать твердофазное замещение летучего органического *гостя* для активации связывания *гостей* γ -циклодекстрином. В качестве уходящего *гостя* был выбран этанол, так как он мало токсичен, хорошо связывается (более 1 моль на моль γ CD) безводным γ -циклодекстрином и достаточно летуч для ухода из твердого соединения включения при замещении. Также ранее было показано, что этанол хорошо активировывает связывание гидрофобных *гостей* α - и β -циклодекстрином [16–18].

Для изучения замещения этанола в соединениях включения γ -циклодекстрина были приготовлены исходные соединения включения путем уравнивания безводного γ -циклодекстрина и его гидрата γ CD·19H₂O с насыщенным паром этанола. Продукт насыщения безводного γ -циклодекстрина имеет состав γ CD·4.3EtOH, согласно данным термического анализа приведенным в Дополнительных материалах: результатам термогравиметрии с масс-спектрометрией выделяющихся паров и газов (ТГ/МС). Продукт насыщения гидрата γ CD·19H₂O парами этанола имеет состав γ CD·5.3H₂O·6.2EtOH, согласно данным ТГ/МС анализа (рис. 1). Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии показывают (рис. 2), что соединение включения γ CD·5.3H₂O·6.2EtOH имеет интенсивные пики при углах 2θ 5.3, 7.4, 10.5, 14.2, 14.9, 15.8 и 16.6°. Подобная дифрактограмма характерна для тетрагональной кристаллической упаковки соединений включения γ -циклодекстри-

на с водой и спиртами (рис. 2), которая образуется при кристаллизации из водного раствора [19].

Оба приготовленных соединения включения γ -циклодекстрина с этанолом состава γ CD·4.3EtOH и γ CD·5.3H₂O·6.2EtOH были взяты в качестве исходных для изучения процесса твердофазного замещения этанола на другие замещающие *гости*. В качестве замещающих *гостей* были выбраны летучие соединения различного группового состава, гидрофобности и молекулярного размера: ацетон, пропионитрил, дихлорметан, хлороформ, бензол и толуол. Выбор этих *гостей* обусловлен низкой рецепторной емкостью по отношению к ним сухого γ -циклодекстрина и его гидратов. Бензол и толуол не связываются γ -циклодекстрином (менее 0.1 моля на моль γ -циклодекстрина), а связывание остальных *гостей* не превышает 0.6 моля на моль γ -циклодекстрина. Кривые ТГ/МС анализа продуктов твердофазного замещения этанола на замещающий *гость* в соединениях включения γ -циклодекстрина приведены на рис. 1. Результаты ТГ/МС анализа продуктов замещения этанола приведены в табл. 1.

Согласно полученным данным, твердофазное замещение этанола способно приводить к связыванию бензола и толуола, что не наблюдается при насыщении сухого γ -циклодекстрина или его гидратов паром данных *гостей*. По отношению к остальным изученным *гостям* (ацетон, пропионитрил, дихлорметан, хлороформ) метод твердофазного замещения этанола в обоих исходных соединениях включения γ -циклодекстрина приводит к связыванию высоких количеств замещающего *гостя*: от 0.9 до 3.1 моля на 1 моль γ -циклодекстрина, что значительно выше, чем при связывании на сухом γ -циклодекстрине или его гидратах. Таким образом, этанол способен эффективно активировать связывание более гидрофобных *гостей* γ -циклодекстрином.

Тройное соединение включения γ CD·5.3H₂O·6.2EtOH обладает более высокой рецепторной емкостью по отношению к замещающим *гостям*, чем бинарное соединение включения γ CD·4.3EtOH. Для всех изученных замещающих *гостей*, их содержание в среднем в 1.5 раза больше в продуктах твердофазного замещения этанола в γ CD·5.3H₂O·6.2EtOH, чем в γ CD·4.3EtOH. Подобная высокая емкость может быть обусловлена

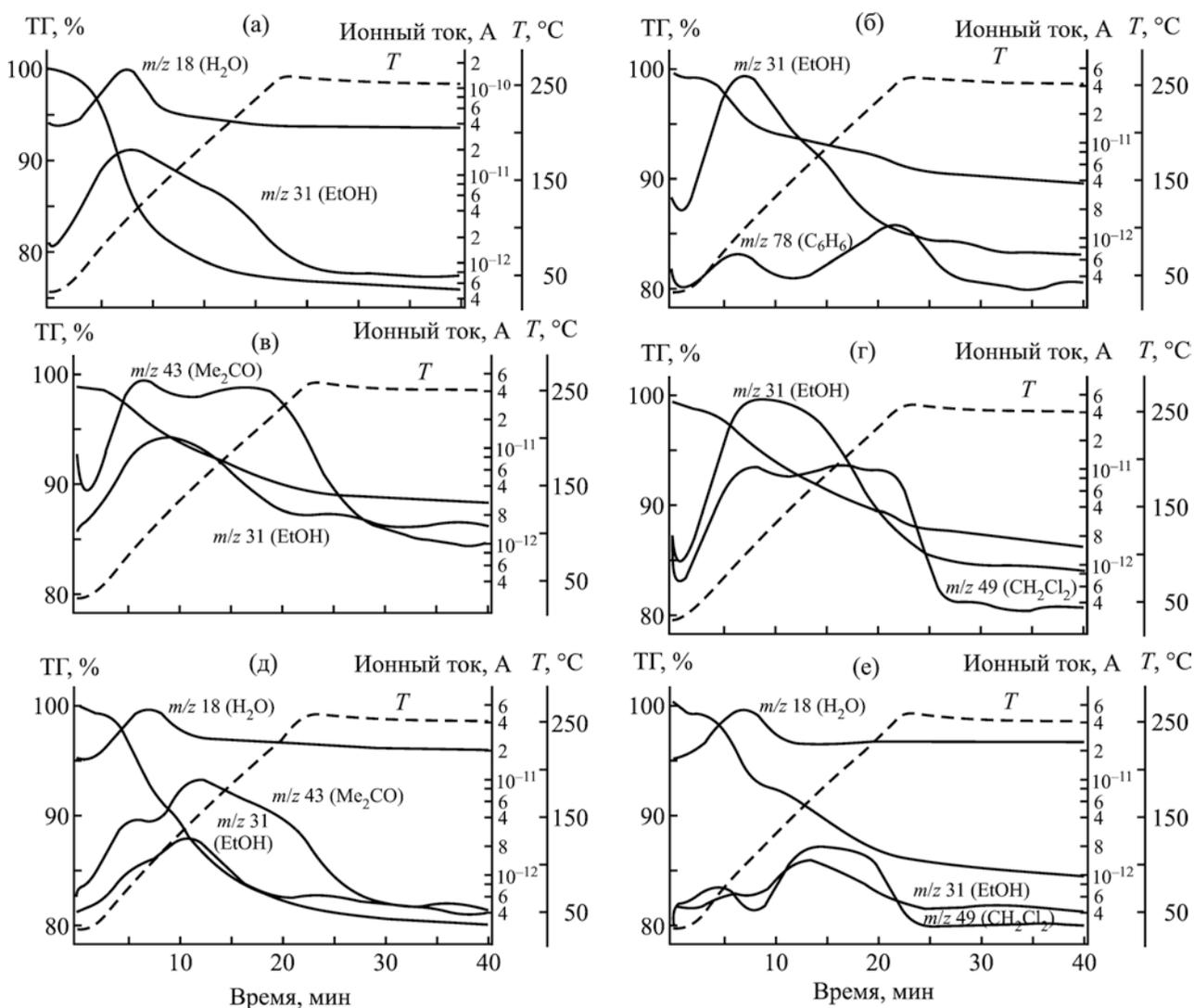


Рис. 1. Кривые ТГ/МС анализа исходного соединения включения $\gamma\text{CD}\cdot 5.3\text{H}_2\text{O}\cdot 6.2\text{EtOH}$ (а), продуктов замещения этанола в $\gamma\text{CD}\cdot 4.3\text{EtOH}$, имеющих состав: $\gamma\text{CD}\cdot 1.8\text{EtOH}\cdot 0.9\text{C}_6\text{H}_6$ (б), $\gamma\text{CD}\cdot 1.1\text{EtOH}\cdot 2.1(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (в) и $\gamma\text{CD}\cdot 2.0\text{EtOH}\cdot 1.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (г), а также продуктов замещения этанола в $\gamma\text{CD}\cdot 5.3\text{H}_2\text{O}\cdot 6.2\text{EtOH}$, имеющих состав $\gamma\text{CD}\cdot 4.9\text{H}_2\text{O}\cdot 0.9\text{EtOH}\cdot 2.9(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (д) и $\gamma\text{CD}\cdot 5.6\text{H}_2\text{O}\cdot 1.0\text{EtOH}\cdot 1.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (е).

большим объемом элементарной ячейки исходного $\gamma\text{CD}\cdot 5.3\text{H}_2\text{O}\cdot 6.2\text{EtOH}$, составляющим около 2190 \AA^3 на 1 молекулу γ -циклодекстрина, характерным для данной тетрагональной упаковки [19]. При этом для гидрата γ -циклодекстрина данный объем на 1 молекулу γ -циклодекстрина составляет 1831 \AA^3 [20], для безводного соединения включения γ -циклодекстрина с этанолом – 1800 \AA^3 , согласно результатам индексации порошковой дифрактограммы, приведенным в Дополни-

тельных материалах. Соответственно, больший объем кристаллической ячейки в расчете на 1 молекулу γ -циклодекстрина обеспечивает большее доступное пространство для связывания органических веществ с относительно крупными молекулами.

Степень замещения этанола в $\gamma\text{CD}\cdot 5.3\text{H}_2\text{O}\cdot 6.2\text{EtOH}$ в среднем для изученных гостей составляет 88%. Это значительно выше, чем для безводного $\gamma\text{CD}\cdot 4.3\text{EtOH}$, где степень замещения этанола в среднем составляет 60%

Таблица 1. Данные ТГ/МС анализа продуктов твердофазного замещения этанола в соединениях включения γ -циклодекстрина

Замещающий <i>гость</i>	Состав продукта замещения	Δm^a , %	T_{\max}^b , °C	
			EtOH	замещающий <i>гость</i>
Исходное соединение включения γ CD·4.3EtOH				
Ацетон	γ CD·1.1EtOH·2.1(CH ₃) ₂ CO	11.6	122	91, 201
Пропионитрил	γ CD·1.2EtOH·2.2EtCN	11.8	110	110, 196
Дихлорметан	γ CD·2.0EtOH·1.1CH ₂ Cl ₂	12.4	109, 145	174 ^b
Хлороформ	γ CD·2.1EtOH·1.2CHCl ₃	16.0	109	257
Бензол	γ CD·1.8EtOH·0.9C ₆ H ₆	10.7	99	93, 251
Толуол	γ CD·2.1EtOH·0.9C ₇ H ₈	12.2	96	123, 252
Исходное соединение включения γ CD·5.3H ₂ O·6.2EtOH				
Ацетон	γ CD·4.9H ₂ O·0.9EtOH·2.9(CH ₃) ₂ CO	18.7	141	149
Пропионитрил	γ CD·5.0H ₂ O·0.5EtOH·3.1EtCN	17.9	147	155
Дихлорметан	γ CD·5.6H ₂ O·1.0EtOH·1.5CH ₂ Cl ₂	17.8	162	194 ^b
Хлороформ	γ CD·6.7H ₂ O·0.5EtOH·2.2CHCl ₃	24.2	148	187, 241
Бензол	γ CD·5.0H ₂ O·0.4EtOH·1.5C ₆ H ₆	15.6	156	207
Толуол	γ CD·5.9H ₂ O·1.0EtOH·1.5C ₇ H ₈	19.5	146	209

^a Изменение массы при термоанализе, соответствующее уходу всех *гостей* и воды.

^b Температура, соответствующая максимальной скорости ухода *гостя* на МС-кривой.

^c В случае широкого пика ухода *гостя* без выраженного максимума указана средняя температура между началом и концом пика.

(табл. 1). Подобную разницу также можно объяснить большим объемом кристаллической ячейки γ CD·5.3H₂O·6.2EtOH, что приводит к меньшим стерическим затруднениям при замещении органического *гостя*. К большей подвижности этанола

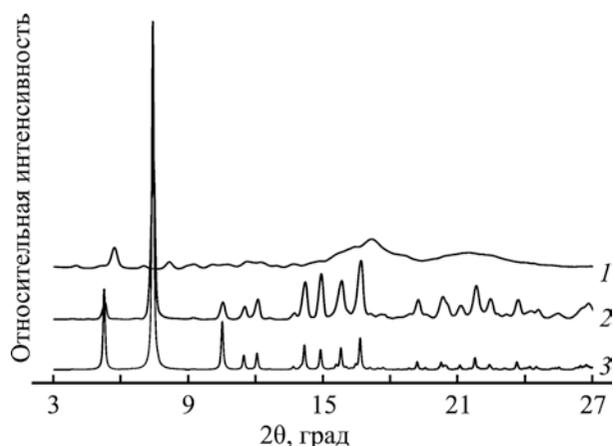


Рис. 2. Порошковые дифрактограммы исходных для твердофазного замещения соединений включения: безводного γ CD·4.3EtOH (1), γ CD·5.3H₂O·6.2EtOH, полученного из гидрата γ CD·19H₂O (2), а также рассчитанная по данным PCA для γ CD·*n*H₂O·MeOH (3) [19].

может привести и наличие молекул воды в этом соединении включения, которые конкурируют с этанолом за образование водородных связей с гидроксильными группами γ -циклодекстрина.

Таким образом, в ходе настоящей работы показано, что твердофазное замещение этанола в соединениях включения γ -циклодекстрина позволяет получить соединения включения данного *хозяина* с большим количеством *гостей*, чем насыщение сухого γ -циклодекстрина или его гидратов, традиционно применяемое в промышленности. Твердофазное замещение этанола в соединениях включения γ -циклодекстрина позволяет приготовить продукты с высоким содержанием замещающих *гостей* без сложной оптимизации условий связывания. Результаты работы могут быть использованы при разработке фильтров для очистки воздуха от паров ароматических соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

γ -Циклодекстрин (Sigma-Aldrich) – коммерческий продукт. Органические *гости* были очищены,

как описано в работе [21], и дополнительно осушены при помощи молекулярных сит 3 Å. Сухой γ -циклодекстрин был получен нагреванием образца до 140°C в течение 3 ч в вакууме (1 кПа). Для приготовления соединений включения γ -циклодекстрина с органическими *гостями* 100–150 мг исходного образца циклодекстрина или исходного соединения включения уравнивали с насыщенными парами *гостя* в герметически закрытой стеклянной ячейке объемом 15 мл в течение 72 ч при 298 К. При этом избыток жидкого *гостя* объемом 100 мкл дозировали в отдельную микровиалу для предотвращения контакта с порошкообразным циклодекстрином.

Термический анализ (ТГ/МС) проводили с помощью прибора Netzsch STA 449 C Jupiter с квадрупольным масс-спектрометром QMS 403 C Aeolos. Нагревание образцов производилось со скоростью 10 К/мин в потоке аргона 75 мл/мин. Перед началом нагревания образец уравнивался в алюминиевой ячейке при 30°C до прекращения изменения массы. Для двойных и тройных соединений включения с плохо разделенным по времени уходом воды и *гостей* использовали дополнительную калибровку масс-спектрометра, при которой в систему вводили по 1 мкл каждого *гостя*. Ошибка определения содержания воды и органического гостя в соединениях включения составляла 5% от измеряемой величины, но не менее 0.1 моля на моль γ -циклодекстрина.

Порошковую рентгеновскую дифракцию измеряли на дифрактометре Rigaku MiniFlex 600 с детектором D/teX Ultra. Было использовано излучение CuK_α (30 кВ, 10 мА), линия K_β была отфильтрована при помощи никелевого фильтра. Данные были получены при комнатной температуре в режиме отражения для плоских образцов. Интервал съемки 2θ был от 3 до 60°, со скоростью 5 град/мин без вращения образца. Препарат слегка пресовался в стандартный стеклянный держатель.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатиатулин Аскар Камилевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7300>

Осельская Виктория Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7516-1015>

Зиганшин Марат Ахмедович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-6774>

Горбачук Валерий Виленович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2066>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена в рамках программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета «Приоритет-2030» при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-90130) и субсидии № 0671-2020-0061, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22070137 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jansook P., Ogawa N., Loftsson T. // Int. J. Pharm. 2018. Vol. 535. P. 272. doi 10.1016/j.ijpharm.2017.11.018
2. Skuredina A.A., Kopnova T.Y., Le-Deygen I.M., Kudryashova E.V. // Moscow Univ. Chem. Bull. 2020. Vol. 75. P. 218.
3. Morin-Crini N., Crini G. // Environ. Chem. Lett. 2021. Vol. 19. P. 2581. doi 10.1007/s10311-020-01156-w
4. Kritskiy I., Kumeev R., Volkova T., Shipilov D., Kutyasheva N., Grachev M., Terekhova I. // New J. Chem. 2018. Vol. 42. P. 14559. doi 10.1039/C8NJ02632G
5. Crini G., Fourmentin S., Fenyvesi É., Torri G., Fourmentin M., Morin N. // Environ. Chem. Lett. 2018. Vol. 16. P. 1361. doi 10.1007/s10311-018-0763-2
6. Xiao Z., Zhang Y., Niu Y., Ke Q., Kou X. // Carbohydr. Polym. 2021. Vol. 269. P. 118292. doi 10.1016/j.carbpol.2021.118292
7. Reineccius T.A., Reineccius G.A., Peppard T.L. // JFS Food Chem. Toxicol. 2002. Vol. 67. P. 3271. doi 10.1111/j.1365-2621.2002.tb09577.x

8. Yu J., Castada H., Huang X., Barringer S. // J. Food Process. Preserv. 2019. Vol. 43. P. e13865. doi 10.1111/jfpp.13865
9. Frieler L., Ho T.M., Anthony A., Yoshii H., Yago A.J.E., Bhandari B.R. // J. Food Sci. Technol. 2019. Vol. 56. P. 1519. doi 10.1007/s13197-019-03643-7
10. Brusnikina M., Silyukov O., Chislov M., Volkova T., Proshin A., Mazur A., Tolstoy P., Terekhova I. // J. Therm. Anal. Calorim. 2017. Vol. 130. P. 443. doi 10.1007/s10973-017-6252-1
11. Sbârcea L., Ledeci A., Udrescu L., Văruț R.-M., Barvinschi P., Vlase G., Ledeci I. // J. Therm. Anal. Calorim. 2019. Vol. 138. P. 2787. doi 10.1007/s10973-019-08359-6
12. Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Y., Ziganshin M.A., Gorbachuk V.V. // RSC Adv. 2019. Vol. 9. P. 37778. doi 10.1039/c9ra08710a
13. Yoshii H., Furuta T., Yasunishi A., Hirano H. // J. Biochem. 1994. Vol. 115. P. 1035. doi 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124452
14. Ogawa N., Takahashi C., Yamamoto H. // J. Pharm. Sci. 2015. Vol. 104. P. 942. doi 10.1002/jps.24319
15. Gorbachuk V.V., Gatiatulin A.K., Ziganshin M.A., Gubaidullin A.T., Yakimova L.S. // J. Phys. Chem. B. 2013. Vol. 117. P. 14544. doi 10.1021/jp408059b
16. Gatiatulin A.K., Ziganshin M.A., Yumaeva G.F., Gubaidullin A.T., Suwińska K., Gorbachuk V.V. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 61984. doi 10.1007/s10973-016-5558-8
17. Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Y., Ziganshin M.A., Gorbachuk V.V. // J. Therm. Anal. Calorim. 2021. Vol. 146. P. 2417. doi 10.1007/s10973-020-10428-0
18. Yoshii H., Kometani T., Furuta T., Watanabe Y., Linko Y.-Y., Linko P. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998. Vol. 62. P. 2166.
19. Steiner T., Saenger W. // Acta Crystallogr. (B). 1998. Vol. 54. P. 450. doi 10.1107/S0108768197014547
20. Harata K. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1987. Vol. 60. P. 2763. doi 10.1246/bcsj.60.2763
21. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of laboratory chemicals. Boston: Butterworth-Heinemann, 2009.

Preparation γ -Cyclodextrin Inclusion Compounds Using Solid-Phase Guest Exchange Method

A. K. Gatiatulin^a, V. Yu. Osel'skaya^a, M. A. Ziganshin^a, and V. V. Gorbachuk^{a,*}

Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

**e-mail: Valery.Gorbachuk@kpfu.ru*

Received March 30, 2020; revised April 14, 2022; accepted April 16, 2022

The usage of solid-phase exchange of ethanol allowed preparation of inclusion compounds with guests that are not included by dried γ -cyclodextrin or its hydrates. The obtained results can be applied for the development of effective filters removing aromatic compounds from air.

Keywords: γ -cyclodextrin, inclusion compound, encapsulation, thermal analysis, powder X-ray diffraction

УДК 544.77.022

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА С КАТИОННЫМИ ИМИДАЗОЛИЕВЫМИ ПАВ, СОДЕРЖАЩИМИ МЕТОКСИФЕНИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2022 г. Д. А. Кузнецова^{a,*}, Д. М. Кузнецов^a, В. М. Захаров^b, Л. Я. Захарова^a

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

^b Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 420015 Россия
*e-mail: Dashyna111@mail.ru

Поступило в редакцию 31 марта 2022 г.

После доработки 5 мая 2022 г.

Принято к печати 10 мая 2022 г.

Физико-химическими методами анализа (тензиометрия, флуоресцентная спектроскопия, динамическое и электрофоретическое рассеяние света) изучена способность имидазолиевых ПАВ с метоксифенильным фрагментом к комплексообразованию с модельным белком – бычьим сывороточным альбумином. Добавление белка к ПАВ приводит к снижению порогов агрегации систем в 1.5–2 раза. Имидазолиевые ПАВ образуют с белком устойчивые комплексы. Связывание компонентов происходит преимущественно по тирозиновому аминокислотному фрагменту с участием водородных связей и ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Методом динамического и электрофоретического рассеяния света установлен дополнительный вклад электростатических сил и гидрофобного эффекта в системах ПАВ–альбумин.

Ключевые слова: катионные ПАВ, бычий сывороточный альбумин, комплексы ПАВ–белок

DOI: 10.31857/S0044460X22070149, **EDN:** CRNNRW

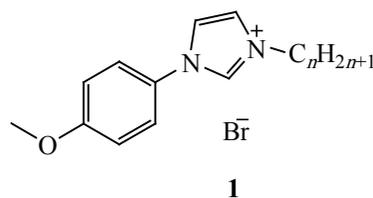
Поверхностно-активные вещества (ПАВ), благодаря амфифильной природе, находят широкое применение во многих высокоэффективных технологиях. В частности, их используют для увеличения растворимости гидрофобных соединений [1–3], для создания переносчиков нуклеиновых кислот [4–6], модификации липидных носителей [7], а также для формирования комплексов ПАВ–белок [8–9]. В связи с тем, что белки участвуют в большинстве важных биологических процессов, исследования взаимодействий катионных ПАВ с белками привлекают большое внимание исследователей [10]. Добавление белков к растворам ПАВ может значительно изменять свойства адсорбционного слоя на границе раздела фаз жидкость/газ.

В свою очередь, амфифильные соединения могут заметно влиять на конформационное поведение белков [11]. Одним из наиболее изученных и используемых на практике белков является бычий сывороточный альбумин (BSA). Его структура и физико-химические свойства хорошо охарактеризованы и известно, что он состоит из 583 аминокислотных остатков, имеет 17 дисульфидных связей и при нейтральном pH заряжен отрицательно (изоэлектрическая точка 4.7). Он водорастворимый и его структура очень похожа на человеческий сывороточный альбумин (HSA) [12,13]. Показано, что в зависимости от структуры амфифилов связывание ПАВ с BSA может проходить по нескольким механизмам: электростатическое связывание, гидро-

фобное взаимодействие, водородное связывание и π - π -стекинговое взаимодействие (с ароматическими фрагментами белка) [14–17]. Однако несмотря на то, что в литературе имеется значительный объем работ по взаимодействию белка с ПАВ, важно дальнейшее изучение этой области, поскольку нет четких закономерностей, контролирующих эффективность комплексообразования в таких системах.

В наших более ранних работах было показано, что мономерные амфифилы с имидазольной головной группой стабилизируют белковые структуры [18–20], в то время как аммонийные ПАВ могут приводить к денатурации белковых структур [21–22]. Подобное поведение объяснялось способностью имидазольных ПАВ вступать в дополнительные π - π -стекинговые взаимодействия с триптофановым фрагментом BSA, что повышало стабильность комплексов. В данной работе продолжены исследования по оценке взаимодействия имидазольных амфифилов с BSA, на примере имидазольных ПАВ с метоксифенильным фрагментом (**1**, $n = 10, 12, 14, 16$). Выбор этих амфифилов обусловлен тем, что биосовместимые ПАВ, содержащие в головной группе различные природные фрагменты (пиримидин, аминокислотные фрагменты, имидазолий), являются перспективными строительными блоками для формирования различных типов наноконтейнеров [23–25]. Данные ПАВ обеспечивают расширенный спектр межмолекулярных и комплементарных взаимодействий при самосборке, тем самым сочетая высокую эффективность с меньшей токсичностью. Имидазольные ПАВ привлекают большое внимание из-за наличия в структуре имидазольного кольца. Это кольцо присутствует в гистидине и может обеспечивать дополнительные π - π -стекинговые взаимодействия в системах. Поэтому наличие имидазольного кольца очень важно с биологической точки зрения [26]. Важным с биологической точки зрения является и наличие метоксифенильного фрагмента. Соединения с метоксифенильным фрагментом являются ингибиторами белка тубулина, которые обладают мощным цитотоксическим действием и препятствуют делению раковых клеток [27–29]. В работе [30] было показано, что введение метоксифенильного фрагмента в структуру имидазольных ПАВ усиливает антимикробную активность и цитотокси-

Схема 1.



$$n = 10, 12, 14, 16.$$

ческое действие амфифилов. Кроме того, наличие метоксифенильного фрагмента в головной группе ПАВ может изменить геометрию амфифильной платформы с точки зрения способа упаковки при агрегации, тем самым предсказывая появление необычных механизмов связывания при комплексообразовании ПАВ с BSA. Все исследования проводились при фиксированной концентрации белка (0.05 мас%) и варьируемой концентрации амфифилов. Выбор данной концентрации был обусловлен тем, что при ней наблюдается наибольший синергетический эффект при взаимодействии компонентов [19]. Структурная формула используемых ПАВ приведена на схеме 1.

Агрегационные характеристики систем ПАВ–BSA оценивали методом тензиометрии (рис. 1). Для бинарных систем ПАВ–белок поверхностное натяжение ниже, чем для индивидуальных систем ПАВ, что, вероятно, обусловлено поверхностной активностью самого BSA [31]. Для индивидуальных ПАВ на зависимостях поверхностного натяжения от концентрации амфифилов наблюдалось наличие только одного перегиба. Удлинение алкильного радикала на два углеродных атома приводило к уменьшению критической концентрации мицеллообразования (ККМ) примерно в 2.5–3.5 раза. Величины ККМ для индивидуальных ПАВ **1** составляли: 6.8 ($n = 10$), 2.6 ($n = 12$), 0.95 ($n = 14$) и 0.35 мМ. ($n = 16$) [30]. Для бинарных систем ПАВ **1**–BSA на соответствующих изотермах поверхностного натяжения наблюдали наличие двух перегибов. Первый перегиб в области низких концентраций ПАВ ($ККА_1$) соответствует насыщению межфазной поверхности молекулами амфифила, которые прикреплены к полимерной цепи белковой макромолекулы, и при этой же кон-

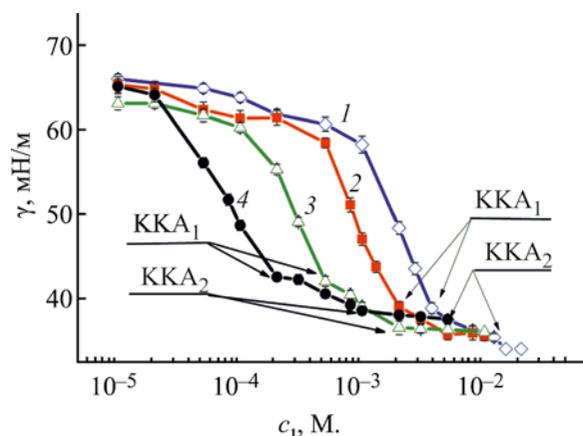


Рис. 1. Изотермы поверхностного натяжения для бинарных систем ПАВ 1–BSA, $n = 10$ (1), 12 (2), 14 (3), 16 (4), при фиксированной концентрации BSA (0.05 мас%) при 25°C.

центрации начинается формирование комплексов ПАВ–белок. Второй перегиб в области высоких концентраций ПАВ, вероятно, как и в случае классических полимер-коллоидных комплексов, отвечает насыщению макромолекул белка молекулами ПАВ и соответствует началу формирования свободных мицелл ПАВ (ККА₂) [6, 32]. Данные по значениям порога агрегации для систем ПАВ 1 и ПАВ 1–BSA объединены в табл. S1 (см. Дополнительные материалы). Видно, что формирование смешанных агрегатов ПАВ–BSA начинается при концентрации в 1.5–2 раза ниже, чем формирование индивидуальных агрегатов ПАВ.

Методом динамического рассеяния света определены размеры комплексов, образующихся в бинарных системах ПАВ 1–BSA (рис. 2, S1). Показано, что размер индивидуальных агрегатов BSA составляет примерно 6–7 нм. Добавка ПАВ в различных концентрациях не оказывает значительного влияния на размер полипептида, и размеры комплексов ПАВ 1–BSA находятся в диапазоне 6–9 нм. Незначительное увеличение размеров комплексов наблюдается только для системы ПАВ 1 ($n = 10$)–BSA при высокой концентрации ПАВ (10 мМ.). Размеры смешанных агрегатов при этом составляют около 10–12 нм. Это, вероятно, может отражать частичную денатурацию белковой молекулы. Стоит отметить, что для индивидуальных систем ПАВ во всем диапазоне концентраций после ККА

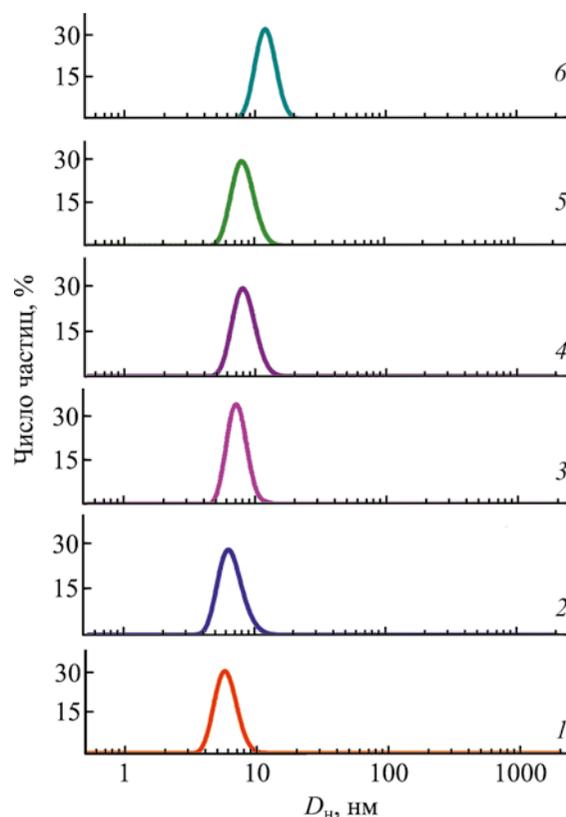


Рис. 2. Распределение агрегатов по размерам, усредненное по числу частиц, для водных растворов ПАВ 1 ($n = 10$)–BSA при 25°C при концентрации ПАВ: 0 (1, содержание BSA – 0.05 мас%), 0.01 (2), 0.1 (3), 1 (4), 5 (5), 10 мМ. (6).

для высших гомологов формировались мелкие мицеллоподобные агрегаты с гидродинамическим диаметром 2–4 нм. В случае ПАВ 1 ($n = 10$) происходило образование более крупных агрегатов с гидродинамическим диаметром примерно 40–100 нм [30]. На рис. 2 для примера приведено распределение агрегатов, усредненное по числу частиц, для водных растворов ПАВ 1 ($n = 10$)–BSA.

Для оценки зарядовых характеристик в системах ПАВ 1–BSA применяли метод электрофоретического рассеяния света (рис. 3). Макромолекула BSA заряжена отрицательно, поэтому добавление в систему катионного ПАВ позволяет ожидать связывания компонентов по электростатическому механизму. Это подтверждают экспериментальные данные, согласно которым при увеличении концентрации ПАВ в системе во всех случаях наблюдается увеличение дзета-потенциала, сопрово-

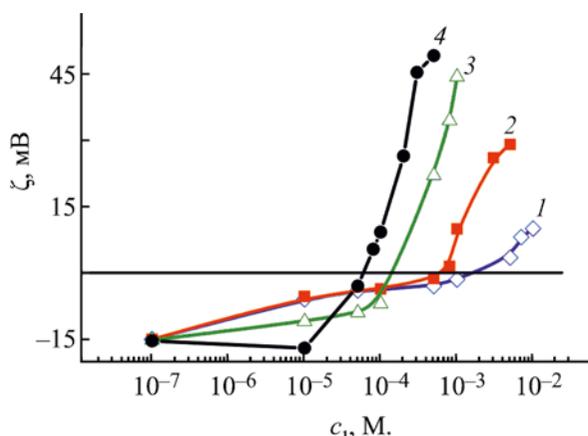


Рис. 3. Зависимость электрокинетического потенциала бинарных систем ПАВ 1–BSA, $n = 10$ (1), 12 (2), 14 (3), 16 (4), от концентрации ПАВ при 25 °С.

ждающееся переходом значений из отрицательной области в положительную. При этом наблюдается закономерность: чем больше длина углеводородного радикала, тем при более низкой концентрации достигается изoeлектрическая точка. Это, вероятно свидетельствует о значительном вкладе гидрофобных взаимодействий при формировании комплексов.

Далее оценку эффективности взаимодействия ПАВ 1 с BSA проводили с использованием различных флуоресцентных методик. BSA содержит три ароматические аминокислоты, которые могут вносить вклад в флуоресценцию белка, а именно тирозин (Tyr), триптофан (Trp) и фенилаланин (Phe). Поскольку излучение Phe имеет низкий квантовый выход, его вкладом обычно пренебрегают [33]. Поэтому можно считать, что флуоресцентные свойства белка обусловлены остатками тирозина и триптофана. Индивидуальный раствор BSA демонстрирует сильный пик флуоресценции при 340 нм. Регистрация спектров флуоресценции комплексов показала, что во всех случаях введение ПАВ к BSA приводит к тушению флуоресценции, и bathochromному сдвигу, т. е. смещению максимума полосы флуоресценции в длинноволновую область (рис. 4, S2). Тушение флуоресценции, как правило, обусловлено связыванием компонентов. Однако, bathochromный сдвиг явление не типичное при взаимодействии катионных ПАВ с BSA.

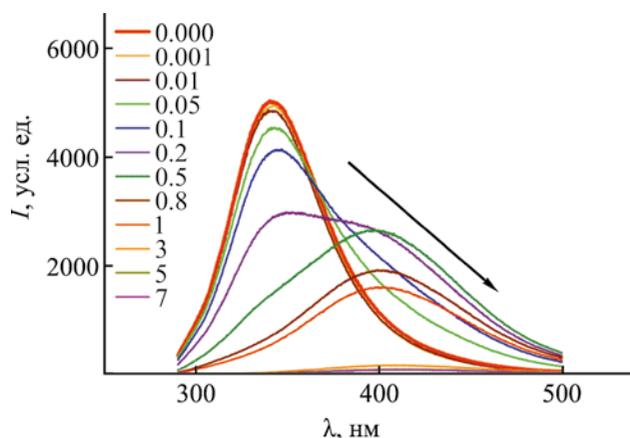


Рис. 4. Эмиссионные спектры флуоресценции бинарной системы ПАВ 1 ($n = 10$)–BSA при варьировании концентрации ПАВ (мМ.), содержание BSA – 0.05 мас%.

Обычно при формировании смешанных комплексов наблюдается гипсохромный сдвиг [18–20, 31]. Тем не менее, авторы работы [34], показали, что bathochromное смещение эмиссионного максимума вместе с уменьшением интенсивности флуоресценции BSA указывает на изменение микроокружения вокруг остатков триптофана, которое может быть обусловлено увеличением микрополярности среды. Кроме того, для всех систем в различном концентрационном диапазоне наблюдается наличие изобестических точек, которые могут указывать на существование связанного и несвязанного ПАВ в равновесии [35–36]. Для ПАВ 1 ($n = 10$)/BSA изобестическая точка достигается при 376 нм, для ПАВ 1 ($n = 12$)–BSA при 374 нм, для ПАВ 1 ($n = 14$)–BSA при 367 нм, для ПАВ 1 ($n = 16$)–BSA при 364 нм. Следует отметить, что чем короче длина углеводородного радикала амфифила, тем при более высокой концентрации ПАВ наступает состояние равновесия. Данное явление также может косвенно свидетельствовать о вкладе гидрофобных взаимодействий при формировании комплексов. На рис. 4 для примера приведены эмиссионные спектры флуоресценции для бинарной системы ПАВ 1 ($n = 10$)–BSA.

На основании флуоресцентных данных можно получить ряд количественных параметров взаимодействия систем ПАВ 1–BSA. В частности, используя уравнение Штерна–Фольмера (1), гра-

Таблица 1. Значения констант Штерна–Фольмера K_{SV} , констант связывания компонентов K_a , бимолекулярных констант скорости тушения k_q и количество участков связывания BSA и ПАВ N , изменения энтальпии ΔH° , энтропии ΔS° и свободной энергии Гиббса ΔG° для исследуемых систем при варьировании температуры

ПАВ 1–BSA	T, K	$K_{SV} \times 10^3,$ л/моль	$K_a \times 10^3,$ л/моль	$K_q \times 10^{10},$ л/(моль·с)	N	$\Delta H^\circ,$ кДж/моль	$\Delta S^\circ,$ Дж/(моль·К)	$\Delta G^\circ,$ кДж/моль
$n = 10$	298	9.8	8.70	98	1	-141.38	-397.41	-22.95
	303	5.7	6.30	57.4	1			-20.97
	308	4.3	1.10	43.1	0.8			-18.99
	313	3.8	0.76	37.8	0.76			-16.99
$n = 12$	298	6.3	15.85	62.6	1	-80.95	-191.22	-23.97
	303	6.4	7.94	63.8	1			-23.01
	308	6.5	5.49	64.6	1			-22.05
	313	6.4	5.01	63.8	1			-21.10
$n = 14$	298	13.5	15.85	135.3	1	-41.8	-59.3	-24.1
	303	12.0	15.14	119.2	1			-23.8
	308	11.9	8.13	119.0	1			-23.5
	313	10.8	7.94	108.2	1			-23.2
$n = 16$	298	15.5	1023.29	155.3	1.2	-51.43	-56.2	-34.6
	303	14.9	870.96	149.2	1.4			-34.3
	308	13.9	794.33	139.9	1.4			-34.0
	313	11.7	346.74	117.5	1.6			-33.7

фическим способом рассчитывали коэффициенты Штерна–Фольмера для различных температур [37]:

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{SV} [Q] = 1 + k_q \tau_0 [Q] \quad (1)$$

где F_0 – интенсивность флуоресценции в отсутствие тушителя, F – интенсивность флуоресценции в присутствии тушителя при заданной его концентрации, K_{SV} – константа Штерна–Фольмера, $[Q]$ – концентрация тушителя (ПАВ), k_q – бимолекулярная константа скорости тушения, τ_0 – среднее время жизни флуорофора (BSA) в возбужденном состоянии, равное 10^{-8} с [37].

Константа Штерна–Фольмера позволяет определить бимолекулярную константу скорости тушения (k_q), которая, в свою очередь, позволяет сделать вывод о преимущественном механизме тушения в данных системах. Тушение флуоресценции может происходить по разным механизмам и обычно классифицируется как динамическое и статическое тушение. Бимолекулярную константу скорости тушения можно вычислить из уравнения (2) [37]:

$$k_q = K_{SV} / \tau_0. \quad (2)$$

Так, если значение k_q меньше 2×10^{10} л/(моль·с), то преобладает динамический механизм тушения, если больше 2×10^{10} л/(моль·с), то преобладает статический механизм тушения. Данные при различных температурах приведены в табл. 1. Видно, что значения K_{SV} для всех систем уменьшаются с повышением температуры. Более того, вычисленные значения k_q на один или два порядка превышают максимальную константу скорости тушения при столкновениях при динамическом тушении [2×10^{10} л/(моль·с)]. Это указывает на то, что при формировании комплексов ПАВ 1–BSA имеет место статический механизм тушения флуоресценции, вероятней всего предполагающий, что ПАВ и BSA образуют нековалентно связанный комплекс за счет адсорбции молекул ПАВ на гидрофобных доменах белка [17].

Для расчета констант связывания ПАВ с BSA (K_a), количества участков связывания компонентов (N) и термодинамических характеристик исследуемых систем на основании первичных флуоресцентных данных применяли уравнения (3)–(5) [38]:

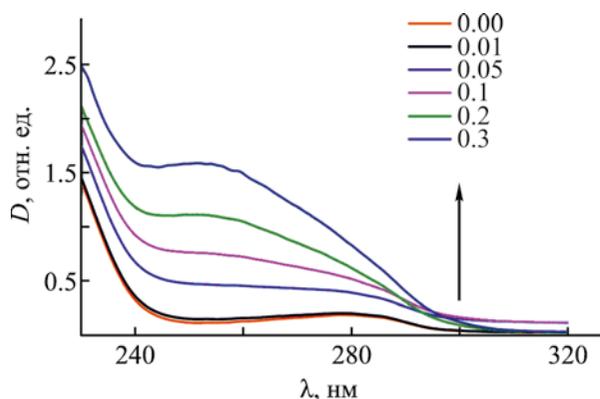


Рис. 5. Спектры поглощения BSA в отсутствие и в присутствии ПАВ 1 ($n = 16$) при 25°C, содержание BSA – 0.05 мас%. Концентрация ПАВ указана в мМ.

$$\lg \frac{F_0 - F}{F} = \lg K_a + N \lg [Q], \quad (3)$$

$$\ln K_a = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R}, \quad (4)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ, \quad (5)$$

где ΔH° – изменение энтальпии системы, ΔS° – изменение энтропии системы, R – универсальная газовая постоянная, равная 8.314 Дж/(моль·К), T – температура проведения эксперимента, ΔG° – свободная энергия Гиббса системы. Все данные представлены в табл. 1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с повышением температуры во всех системах константы связывания уменьшаются, что обусловлено снижением устойчивости комплексов [12]. Однако следует отметить, что между компонентами достигается достаточно сильное связывание, которое усиливается с увеличением длины углеводородного радикала ПАВ. Значения N для комплексов ПАВ 1–BSA, находятся в основном в пределах единицы, что указывает на наличие одного сайта связывания в BSA для ПАВ при их взаимодействии. С использованием значений констант связывания компонентов K_a были получены значения изменений энтальпии ΔH° , энтропии ΔS° и свободной энергии Гиббса ΔG° при формировании комплексов ПАВ–BSA для исследуемых систем [уравнения (3–5), табл. 1]. Известно, что в зависимости от характера изменения термодинамических функций ΔH° и ΔS° в об-

разовании комплексов ПАВ–BSA доминируют те или иные межмолекулярные взаимодействия [38]: (1) $\Delta H^\circ < 0$ и $\Delta S^\circ < 0$ – преобладает водородное связывание и ван-дер-ваальсовы взаимодействия; (2) $\Delta H^\circ > 0$ и $\Delta S^\circ > 0$ – преобладают гидрофобные взаимодействия; (3) $\Delta H^\circ < 0$ и $\Delta S^\circ > 0$ – преобладают электростатические взаимодействия.

Согласно полученным данным, при формировании комплексов ПАВ 1–BSA преобладают водородное связывание компонентов и ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Со стороны ПАВ в образовании водородной связи могут принимать участие атомы кислорода и азота, имеющие неподеленную электронную пару, тогда как донорами протонов являются карбоксильные и в меньшей степени гидроксильные группы аминокислотных остатков. Учитывая тот факт, что триптофан содержит только одну карбоксильную группу, а тирозин гидроксильную и карбоксильную, можно предположить, что связывание по тирозину будет сильнее. Отрицательные значения энергии Гиббса свидетельствуют о термодинамической выгоды формирования комплексов ПАВ–BSA и самопроизвольности процесса.

УФ видимая спектроскопия представляет собой простой и широко доступный метод исследования образования комплексов ПАВ–белок. В отличие от флуоресцентной спектроскопии, которая отражает переходы электронов из возбужденного состояния в основное, УФ видимая спектроскопия регистрирует переходы электронов из основного состояния в возбужденное. Для изучения белков, содержащих остатки тирозина (Tyr) или триптофана (Trp) используется измерение УФ поглощения при 280 нм. Поглощение УФ света в этой области происходит за счет $n-\pi^*$ -переходов в аминокислотах Tyr и Trp [39]. Поэтому влияние различных количеств ПАВ на структурные изменения BSA изучали на примере одной системы ПАВ 1 ($n = 16$)–BSA по спектрам поглощения (рис. 5). Видно, что добавление ПАВ 1 ($n = 16$) к BSA и возрастание концентрации ПАВ в системе приводит к увеличению интенсивности поглощения и значительному гипсохромному сдвигу. Наблюдаемое изменение оптической плотности свидетельствует в пользу механизма статического тушения флуоресценции BSA в присутствии ПАВ [40], поскольку известно, что динамический процесс влияет исключительно

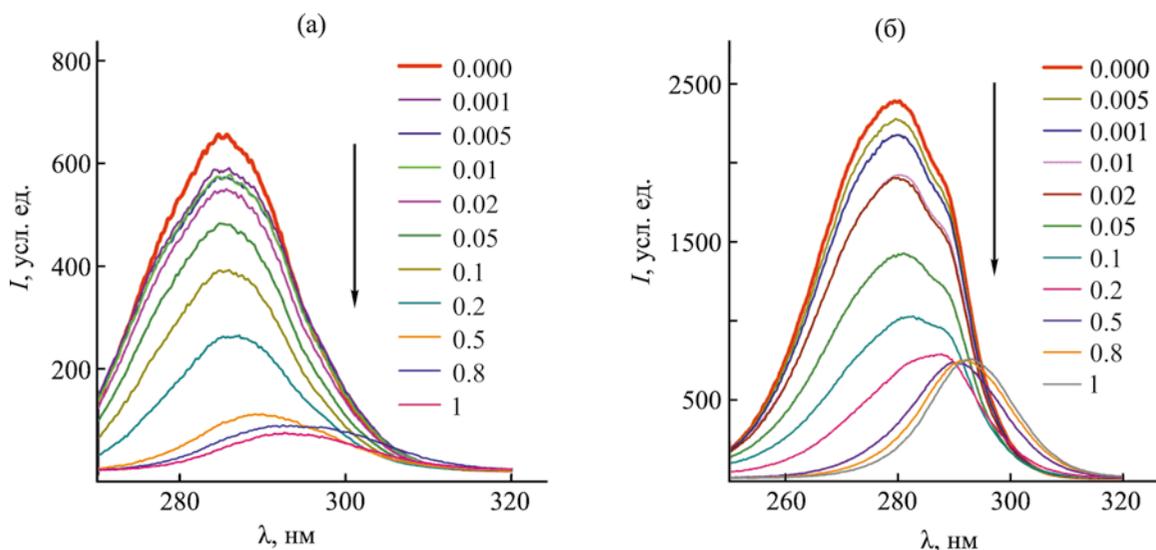


Рис. 6. Синхронные спектры флуоресценции BSA в присутствии различных концентраций ПАВ (мМ.) для бинарной системы ПАВ 1 ($n = 14$)–BSA при 25°C. $\Delta\lambda = 20$ (а), 60 нм (б).

на возбужденное состояние молекулы, не вызывая при этом никаких изменений в спектрах поглощения [41]. Полученные результаты соответствуют опубликованным данным о формировании комплекса между компонентами в рамках механизма статического тушения флуоресценции. Смещение максимума поглощения в данном случае также вызвано изменением микроокружения вокруг остатков тирозина и триптофана [40].

Для получения информации о том, какой из аминокислотных фрагментов (тирозин или триптофан) принимает участие во взаимодействии с молекулами ПАВ, используется техника синхронной флуоресцентной съемки с заданными значениями разницы длин волн $\Delta\lambda$: $\Delta\lambda = 20$ нм, характеризующая связывание по тирозиновому фрагменту, и $\Delta\lambda = 60$ нм, определяющая связывание по триптофановому фрагменту (рис. 6, S3).

На рис. 6 и S3 видно, что добавление ПАВ к BSA во всех случаях приводит к тушению флуоресценции тирозина и триптофана. При этом для обоих фрагментов наблюдается bathochromный сдвиг максимума полосы эмиссии. Отсюда можно сделать вывод, что присутствие ПАВ в растворе приводит к увеличению полярности вокруг остатков и тирозина и триптофана, причем ПАВ, вероятно, связывается с обоими фрагментами до-

статочно эффективно. Но чтобы оценить с каким фрагментом ПАВ 1 взаимодействует сильнее, можно проанализировать снижение степени интенсивности флуоресценции при добавлении ПАВ [16]. Снижение степени интенсивности флуоресценции для $\Delta\lambda = 20$ сильнее, чем для $\Delta\lambda = 60$ для всего гомологического ряда ПАВ. Это указывает на то, что молекулы амфифилов в большей степени взаимодействуют с остатками тирозина, чем с остатками триптофана. Интересно отметить, что в случае нефункционализированных имидазолиевых ПАВ, связывание ПАВ с белком происходило преимущественно по триптофану [18, 19].

Таким образом, комплексом физико-химических методов изучена способность амфифилов с имидазолиевой головной группой с метоксифенильным фрагментом и различной длиной углеводородного радикала к взаимодействию с бычьим сывороточным альбумином. Показано формирование устойчивых комплексов с гидродинамическим диаметром 6–9 нм. Методом флуоресцентной спектроскопии выявлено, что связывание компонентов происходит по триптофановому и по тирозиновому аминокислотным фрагментам, но преобладает связывание по тирозину. Интересно отметить, что в случае незамещенных имидазолиевых ПАВ связывание амфифилов с белком происходило по триптофану, а связывания по тирозину

не наблюдалось. Установлено, что доминирующими механизмами при формировании комплексов ПАВ–BSA являются водородное связывание компонентов и ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Однако, методом динамического и электрофоретического рассеяния света доказано наличие электростатических и гидрофобных взаимодействий, которые выражены в меньшей степени. Следует отметить, что не наблюдается существенной разницы при формировании комплексов ПАВ–BSA при варьировании длины углеводородного радикала. Вероятно, ключевым фактором, отвечающим за механизмы формирования комплексов в данном случае, является природа головной группы ПАВ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Имидазолиевые ПАВ с метоксифенильным фрагментом и различной длиной углеводородного радикала получали по реакции 1-(4-метоксифенил)-имидазола с соответствующим алкилбромидом в ацетонитриле с последующей очисткой целевых продуктов реакции в диэтиловом эфире [30]. В работе использовали бычий сывороточный альбумин (99%, Sigma-Aldrich). В качестве растворителя для приготовления растворов ПАВ и белка использовали воду, очищенную с помощью системы Milli-Q.

Поверхностное натяжение растворов определяли с помощью тензиометра Krüss K06 (Германия), методом отрыва кольца. Регистрацию спектров флуоресценции бинарных смесей ПАВ–BSA проводили с помощью спектрофлуориметра Hitachi F-7100 (Hitachi High-Tech Corporation, Япония) при температуре 25, 30, 35 и 40°C. Длина волны возбуждения составляла 280 нм. Спектры испускания регистрировали в диапазоне 290–450 нм со скоростью сканирования 1200 нм/мин. Для измерений использовали кювету толщиной 1 см. Спектры синхронной флуоресценции регистрировали в диапазоне 200–500 нм со скоростью сканирования 1200 нм/мин с двумя фиксированными разностями длин волн излучения и возбуждения $\Delta\lambda = 20$ и 60 нм [42]. Измерение размера и дзета-потенциала комплексов ПАВ–BSA проводили на характеристизаторе наночастиц ZetaSizer Nano (Malvern, Великобритания). Измерения выполняли при угле рассеяния 173°. Обработку полученных сигналов проводили на основе частотно-фазового анализа

рассеянного света на основе уравнения Стокса–Эйнштейна (6) для сферических частиц:

$$D = kT/6\pi\eta R, \quad (6)$$

где k – константа Больцмана, T – абсолютная температура, η – вязкость растворителя, R – гидродинамический радиус. Электрофоретическая подвижность в каждом образце была преобразована в значение дзета-потенциала с использованием соотношения Смолуховского (7):

$$\zeta = \mu\eta/\varepsilon, \quad (7)$$

где ζ – дзета-потенциал, η – динамическая вязкость жидкости, μ – электрофоретическая подвижность частиц и ε – диэлектрическая проницаемость среды.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Дарья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6981-4868>

Кузнецов Денис Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9572-3708>

Захаров Валерий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3982-2277>

Захарова Люция Ярулловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2981-445X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-00033).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22070149 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайнанова Г.А., Валеева Ф.Г., Кушназарова Р.А., Бекмухаметова А.М., Захаров С.В., Миргородская А.Б., Захарова Л.Я. // ЖФХ. 2018. Т. 92. № 7. С. 1158; Gaynanova G.A., Valeeva F.G., Kushnazarova

- va R.A., Bekmukhametova A.M., Zakharov S.V., Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2018. Vol. 92. N 7. P. 1400. doi 10.1134/S0036024418070129
- Lalthlengliani J., Gurung J., Pulikkal A.K. // J. Mol. Liq. 2022. Vol. 354. 118823. doi 10.1016/j.molliq.2022.118823
 - Gabdrakhmanov D.R., Samarkina D.A., Krylova E.S., Kapitanov I.V., Karpichev Y., Latypov Sh.K., Semenov V.E., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Zakharova L.Ya. // J. Surfact. Deterg. 2019. Vol. 22. N 4. P. 865. doi 10.1002/jsde.12257
 - St. John P.M., Westervelt K., Rimawi A., Kawakita T. // Biophys. Chem. 2022. Vol. 281. 106734. doi 10.1016/j.bpc.2021.106734
 - Gabdrakhmanov D., Samarkina D., Semenov V., Syakaev V., Giniyatullin R., Gogoleva N., Zakharova L. // Colloids Surf. (A). 2015. Vol. 480. P. 113. doi 10.1016/j.colsurfa.2014.10.036
 - Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Kuznetsov D.M., Lukashenko S.S., Zakharov V.M., Sapunova A.S., Amerhanova S.K., Lyubina A.P., Voloshina A.D., Salakhieva D.V., Zakharova // Molecules. 2021. Vol. 26. P. 2363. doi 10.3390/molecules26082363
 - Kuznetsova D.A., Vasileva L.A., Gaynanova G.A., Pavlov R.V., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Sibgatullina G.V., Samigullin D.V., Petrov K.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. // J. Mol. Liq. 2021. Vol. 330. 115703. doi 10.1016/j.molliq.2021.115703
 - Ud din Parray M., Maurya N., Ahmad Wani F., Borse M.S., Arfin N., Malik M.A., Patel R. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1175. P. 49. doi 10.1016/j.molstruc.2018.07.078
 - Власова И.М., Власов А.А., Гранендаал Г.Р., Салецкий А.М. // ЖФХ. 2018. Т. 92. № 4. С. 604; Vlasova I.M., Vlasov A.A., Grapendaal G.R., Saletskii A.M. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2018. Vol. 92. N 4. P. 714. doi 10.1134/s0036024418040325
 - Fatma I., Sharma V., Thakur R.C., Kumar A. // J. Mol. Liq. 2021. Vol. 341. 117344. doi 10.1016/j.molliq.2021.117344
 - Kuznetsov D.M., Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Nikitin Y.N., Zakharova L.Ya. // Surf. Innovations. Article 2100044. doi 10.1680/jsuin.21.00044
 - Shalaeva Y.V., Morozova J.E., Shumatbaeva A.M., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Antipin I.S. // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 286. 110879. doi 10.1016/j.molliq.2019.110879
 - Karush F. // J. Am. Chem. Soc. 1950. Vol. 72. P. 2705. doi 10.1021/ja01162a099
 - Patel R., Mir M.U.H., Maurya J.K., Singh U.K., Maurya N., Parray M. ud din, Khan A.B., Ali A. // Luminescence. 2015. Vol. 3. P. 1233. doi 10.1002/bio.2886
 - Hoque M.A., Ahmed F., Halim M.A., Molla M.R., Rana S., Rahman M.A., Rub M.A. // J. Mol. Liq. 2018. Vol. 260. N 15. P. 121. doi 10.1016/j.molliq.2018.03.069
 - Zhou T., Ao M., Xu G., Liu T., Zhang J. // J. Colloid Interface Sci. 2013. Vol. 389. P. 175. doi 10.1016/j.jcis.2012.08.067
 - Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Faizullin D.A., Zuev Y.F., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Kuznetsov D.M., Zakharova L.Ya. // J. Mol. Liq. 2020. Vol. 307. 113001. doi 10.1016/j.molliq.2020.113001
 - Samarkina D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Zakharova L.Ya. // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 275. P. 232. doi 10.1016/j.molliq.2018.11.082
 - Самаркина Д.А., Габдрахманов Д.Р., Лукашенко С.С., Хаматгалимов А.Р., Захарова Л.Я. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 12. С. 2009; Samarkina D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Khamatgalimov A.R., Zakharova L. Ya // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 12. P. 2826. doi 10.1134/S1070363217120118
 - Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kashapov R.R., Zakharova L.Ya. // Chem. Phys Lipids. 2019. Vol. 223. 104791. doi 10.1016/j.chemphyslip.2019.104791
 - Misra P.K., Dash Um., Maharan S. // Colloids Surf., A. 2015. Vol. 483. P. 36. doi 10.1016/j.colsurfa.2015.06.052
 - Gabdrakhmanov D.R., Valeeva F.G., Samarkina D.A., Lukashenko S.S., Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya. // Colloids Surf. (A). 2018. Vol. 558. P. 463. doi 10.1016/j.colsurfa.2018.09.008
 - Joondan N., Jhaumeer Laulloo S., Caumul P. // J. Dispers. Sci. Technol. 2018. Vol. 39. P. 1550. doi 10.1080/01932691.2017.1421085
 - Kashapov R., Gaynanova G., Gabdrakhmanov D., Kuznetsov D., Pavlov R., Petrov K., Zakharova L., Sinyashin O. // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. P. 6961. doi 10.3390/ijms21186961
 - Gabdrakhmanov D.R., Kuznetsova D.A., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Semenov V.E., Zakharova L.Ya. // Colloids Surf. (A). 2020. Vol. 599. P. 124853. doi 10.1016/j.colsurfa.2020.124853
 - Kumar H., Kaur G. // Front. Chem. 2021. Vol. 9. P. 667941. doi 10.3389/fchem.2021.667941
 - Álvarez R., Álvarez C., Mollinedo F., Sierra B.G., Medarde M., Peláez R. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 6422. doi 10.1016/j.bmc.2009.07.012
 - Magalhães H.I.F., Bezerra D.P., Cavalcanti B.C., Wilke D.V., Rotta R., Lima D.P., Beatriz A., Alves A.P.N.N., Bitencourt F. S., Figueiredo I.S.T., Alencar N.M.N., Costa-Lotufu L.V., Moraes M.O.,

- Pessoa C.* // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011. Vol. 68. P. 45. doi 10.1007/s00280-010-1446-2
29. *Magalhães H.I.F., Cavalcanti B.C., Bezerra D.P., Wilke D.V., Paiva J.C.G., Rotta R., Lima D.P., Beatriz A., Burbano R.R., Costa-Lotuf L.V., Moraes M.O., Pessoa C.* // *Toxicol. In Vitro.* 2011. Vol. 25. P. 2048. doi 10.1016/j.tiv.2011.08.007
30. *Kuznetsova D.A., Kuznetsov D.M., Amerhanova S.K., Buzmakova E.V., Lyubina A.P., Syakaev V.V., Nizamev I.R., Kadirov M.K., Voloshina A.D., Zakharova L.Ya.* // *Langmuir.* 2022. doi 10.1021/acs.langmuir.2c00299
31. *Mir M.A., Khan J.M., Khan R.H., Rather G.M., Dar A.A.* // *Colloids Surf. (B).* 2010. Vol. 77. P. 54. doi 10.1016/j.colsurfb.2010.01.005
32. *Кузнецова Д.А., Габдрахманов Д.Р., Кузнецов Д.М., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.* // *ЖФХ.* 2020. Т. 94. № 11. С. 1692; *Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Kuznetsov D.M., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A).* 2020. Vol. 94. N 11. P. 2337. doi 10.1134/S0036024420110199
33. *Yin T., Qin M., Shen W.* // *Colloids Surf. (A).* 2014. Vol. 461. P. 22. doi 10.1016/j.colsurfa.2014.07.012
34. *Ojha B., Das G.* // *J. Phys. Chem. (B).* 2010. Vol. 114. P. 3979. doi 10.1021/jp907576r
35. *He W., Li Y., Xue C., Hu Z., Chen X., Sheng F.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. Vol. 13. P. 1837. doi 10.1016/j.bmc.2004.11.038
36. *Joondan N., Lalloo S.J., Caumul P.* // *J. Dispers. Sci. Technol.* 2018. Vol. 39. P. 1550. doi 10.1016/j.jphotochem.2006.06.015
37. *Wang Y., Jiang X., Zhou L.* // *Colloids Surf. (A).* 2013. Vol. 436. P. 1159. doi 10.1016/j.colsurfa.2013.08.045
38. *Suryawanshi V.D., Walekar L.S., Gore A.H., Anbhule P.V., Kolekar G.B.* // *J. Pharm. Anal.* 2016. Vol. 6. P. 56. doi 10.1016/j.jpha.2015.07.001
39. *Li Y., Lee J.S.* // *Anal. Chim. Acta.* 2019. Vol. 1063. P. 18. doi 10.1016/j.aca.2019.02.024
40. *Kaur N., Kaur G., Kaur H., Chaudhary G.R.* // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 345. P. 117818. doi 10.1016/j.molliq.2021.117818
41. *Lala H., Akrama M., Kabir-ud-Din* // *Colloids Surf. (A).* 2022. Vol. 646. P. 128944. doi 10.1016/j.colsurfa.2022.128944
42. *Singh I., Luxami V., Paul K.* // *Spectrochim. Acta (A).* 2020. Vol. 235. N 5. 118289. doi 10.1016/j.saa.2020.118289

Interaction of Bovine Serum Albumin with Cationic Imidazolium Surfactants Containing a Methoxyphenyl Fragment

D. A. Kuznetsova^{a,*}, D. M. Kuznetsov^a, V. M. Zakharov^b, and L. Ya. Zakharova^a

^a*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center
"Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

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

**e-mail: Dashyna111@mail.ru*

Received March 31, 2022; revised May 5, 2022; accepted May 10, 2022

Complexation ability of the imidazolium surfactants with a methoxyphenyl fragment with bovine serum albumin (BSA) was investigated by various physico-chemical methods (tensiometry, fluorescence spectroscopy, dynamic and electrophoretic light scattering). The addition of BSA leads to a decrease in the aggregation thresholds of surfactants by 1.5–2 times. It was established that the surfactants with the protein forms stable complexes, which is confirmed by the static character of the quenching of BSA fluorescence. The mechanism of interaction between BSA and surfactants in an aqueous solution was studied, the quantitative parameters of the binding of the components were calculated. It was revealed that the binding of the components occurs mainly at the tyrosine amino acid fragment with the participation of hydrogen bonds and van der Waals interactions. The method of dynamic and electrophoretic light scattering established an additional contribution of electrostatic forces and the hydrophobic effect in surfactant–BSA systems, which is expressed to a lesser extent.

Keywords: cationic surfactants, bovine serum albumin, surfactant–protein complexes

УДК 544.032;544.72

САМОСБОРКА ОЛИГОПЕПТИДОВ ДИ- И ТРИГЛИЦИНА В ТОНКИХ ПЛЕНКАХ НА ПОВЕРХНОСТИ ГИДРОФИЛЬНОГО И ГИДРОФОБНОГО КРЕМНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПАРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2022 г. А. С. Морозова^{a,*}, С. А. Зиганшина^a, М. А. Зиганшин^b, А. А. Бухараев^a

^a Казанский физико-технический институт имени Е. К. Завойского, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Сибирский тракт 10/7, Казань, 420029 Россия

^b Химический институт имени А. М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, 420008 Россия

*e-mail: morozova_anna_s@mail.ru

Поступило в редакцию 31 марта 2022 г.

После доработки 16 мая 2022 г.

Принято к печати 19 мая 2022 г.

Изучено влияние степени гидрофобности подложки и количества аминокислотных остатков в молекуле олигопептида на самосборку глицилглицина и глицилглицилглицина под действием паров органических соединений. Методом атомно-силовой микроскопии исследовано влияние паров протонодонора и протоноакцептора на морфологию тонких пленок олигопептидов. Управление самосборкой олигопептидов возможно за счет тонкого подбора подложки и паров органических соединений, используемых для насыщения тонких пленок. Предложена методика контроля состояния поверхности тонких пленок олигопептидов с помощью метода атомно-силовой спектроскопии.

Ключевые слова: олигопептиды, самосборка, тонкие пленки, микроструктуры, наноструктуры, атомно-силовая микроскопия

DOI: 10.31857/S0044460X22070150, **EDN:** CRPGGL

Олигопептиды с небольшим числом аминокислотных остатков – популярные объекты исследования благодаря своей способности к самоорганизации и самосборке [1]. На основе этих соединений могут быть получены наноразмерные материалы [2–4]. Такие материалы биосовместимы и находят применение для биомедицинских, экологических и технологических приложений [5], используются при изготовлении чувствительных сенсоров [6], гибридных материалов [7], новых сорбентов, способных селективно связывать газы и биологически активные вещества [8]. Олигопептиды используются в регенеративной медицине [9], при изготовлении нового поколения лекарственных

препаратов [10], для стабилизации мембранных белков при разработке наноразмерных и молекулярных устройств [11].

Вид наноструктур, образующихся при самоорганизации олигопептидов, зависит от строения олигопептида, включая природу, количество и порядок соединения аминокислотных остатков [12–14], от методов формирования наноструктур [15–20], от внешних условий: температуры [21] и магнитного поля [22].

Первичная структура олигопептида (природа, количество и порядок соединения аминокислотных остатков) в значительной степени определяет

форму и вид наноструктур, формирующихся при его самоорганизации на поверхности подложек [23]. Например, дифенилаланин при самосборке из раствора формирует нанотрубки, в то время как дифенилаланин, отличающийся от дифенилаланина двумя группами CH_2 , образует сферы [24, 25]. При исследовании влияния последовательности аминокислотных остатков в тетрапептидах с защитными группами Boc-Gly-Phe-Aib-Leu-OMe и Boc-Gly-Leu-Aib-Phe-OMe обнаружено, что в первом случае формируются нескрученные нити, а во втором зафиксированы лентовидные структуры.

Наноструктуры на основе олигопептидов получают из растворов олигопептидов в различных растворителях [18, 26, 27] и в тонких пленках [16, 17]. К достоинствам первого метода относятся возможность совместной самоорганизации нескольких олигопептидов из раствора. Например, описано получение сложных структур из дифенилаланина и его *трет*-бутилоксикарбонильного (Boc) производного. По отдельности каждый из этих олигопептидов образует специфические структуры: дифенилаланин – трубчатые структуры, а его Boc-производное – сферы. При совместной самоорганизации эти олигопептиды формируют ожерелья, состоящие из сфер, соединенных удлиненными элементами [18]. К недостаткам получения наноструктур из растворов относится большой расход растворителей, необходимость приготовления растворов с точной концентрацией веществ [27, 28] и чувствительность системы к температуре раствора [29], к примесям [30].

Для получения наноструктур в тонких пленках используют осаждение из паровой фазы на различные подложки [16], технологию Ленгмюр–Блоджетт [17], обработку тонких аморфных пленок парами органических соединений или воды [21, 31]. В последнем случае вид образующихся наноструктур можно изменять, варьируя растворитель и/или парообразный компонент [32, 33], а также время насыщения пленки парами [34]. При получении аморфных тонких пленок к подложкам предъявляются следующие требования: атомарно-гладкая поверхность без дефектов, отсутствие сильного ван-дер-ваальсового взаимодействия с молекулами олигопептидов. В противном случае происходит формирование структурированных

органических пленок [35].

В качестве подложек при изучении олигопептидов методами атомно-силовой микроскопии (АСМ) используются слюда или высокоориентированный пиролитический графит, обладающие разными поверхностными свойствами. Поверхность графита гидрофобна, в то время как поверхность слюды гидрофильна и заряжена отрицательно. Поверхность этих материалов атомарно-гладкая и используется для исследования многих объектов, включая белки [36].

На графите и слюде самопроизвольно формируется аморфная пленка диглицина [32] или триглицина [33], в то время как на поверхности кремния происходит самосборка с образованием кристаллических структур. К настоящему времени влияние степени гидрофобности подложки на вид наноструктуры практически не изучено.

Для исследования влияния поверхности подложек на морфологию олигопептидных пленок нами выбран монокристаллический кремний, пластины которого после специальной обработки имели различную степень гидрофобности. Изучено влияние количества аминокислотных остатков на самосборку ди- и трипептида на основе глицина под действием паров органических соединений, проведен анализ влияния паров сильного протонодонора (этанола), сильного протоноакцептора (пиридина) и слабого протоноакцептора (ацетонитрила) на морфологию тонких пленок глицилглицина (GlyGly) и глицилглицилглицина (GlyGlyGly). Установлены условия формирования наноструктур заданной формы на их основе. Разработана методика контроля состояния поверхности образцов с помощью атомно-силовой спектроскопии (АСС).

Были получены АСМ изображения пленок ди- и трипептида на основе глицина на поверхностях пластин монокристаллического кремния с различной гидрофобностью. Ранее было установлено, что при самопроизвольном высыхании растворов GlyGly и GlyGlyGly на поверхности кремния формируются кристаллические структуры [32, 33]. Аморфные пленки GlyGly и GlyGlyGly на поверхностях гидрофильного и гидрофобного кремния получали по разработанной нами методике [33].

На поверхности гидрофильного кремния

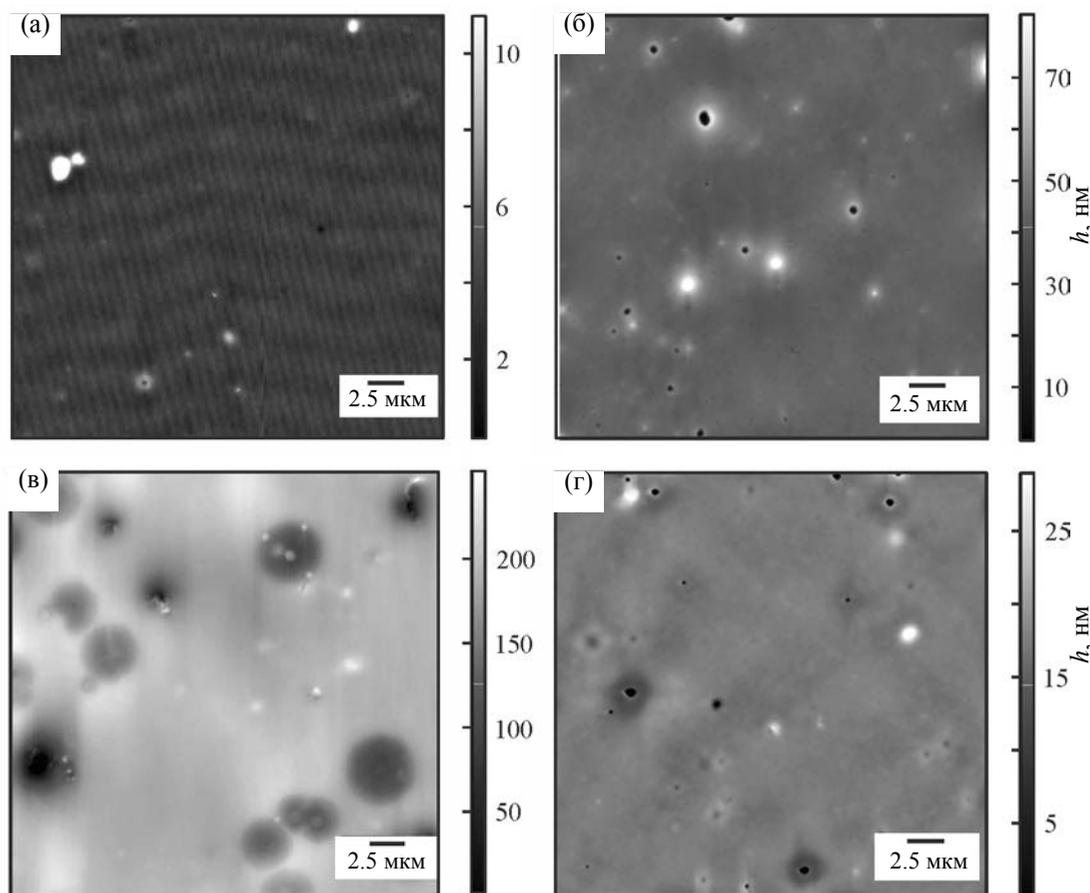


Рис. 1. АСМ-Изображения пленок GlyGly (а, б) и GlyGlyGly (в, г) на гидрофильном (а, в) и гидрофобном (б, г) кремнии после принудительной сушки.

GlyGly образует более гладкую пленку (рис. 1а), чем GlyGlyGly (рис. 1в). Разброс по высоте пленки из дипептида более чем в 10 раз меньше, чем пленки из трипептида. На поверхности пленки GlyGlyGly видны впадины глубиной до 100 нм, образовавшиеся в следствие коллапса пузырьков при испарении растворителя. На гидрофобной подложке разброс по высоте пленки из GlyGlyGly в 5 раз меньше, чем для GlyGly (рис 1б, г). На пленках наблюдаются впадины.

Были получены АСМ-изображения пленок GlyGly и GlyGlyGly, нанесенных на гидрофильный и гидрофобный кремний после насыщения парами протоноакцептора пиридина и протонододонора этанола (рис. 2, 3). На поверхности пленки дипептида, нанесенной на гидрофильный крем-

ний, формируются округлые объекты диаметром 0.3–0.7 мкм (рис. 2а). На поверхности гидрофобного кремния образуются протяженные слоистые структуры GlyGly (толщина слоя около 0.1 мкм) с крупными плоскими кристаллами на поверхности длиной 0.4–0.7 мкм и шириной 0.2–0.4 мкм (рис. 2б).

На гидрофильном кремнии под действием пиридина происходит самосборка GlyGlyGly с образованием кристаллов двух типов: мелких до 0.3 мкм и крупных длиной до 3 мкм (рис. 2в), фаза аморфной пленки сохраняется. После насыщения парами пиридина пленки GlyGlyGly на поверхности гидрофобного кремния образуются мелкие структуры размером от 100 до 700 нм (рис. 2г).

При насыщении парами этанола пленок ди- и

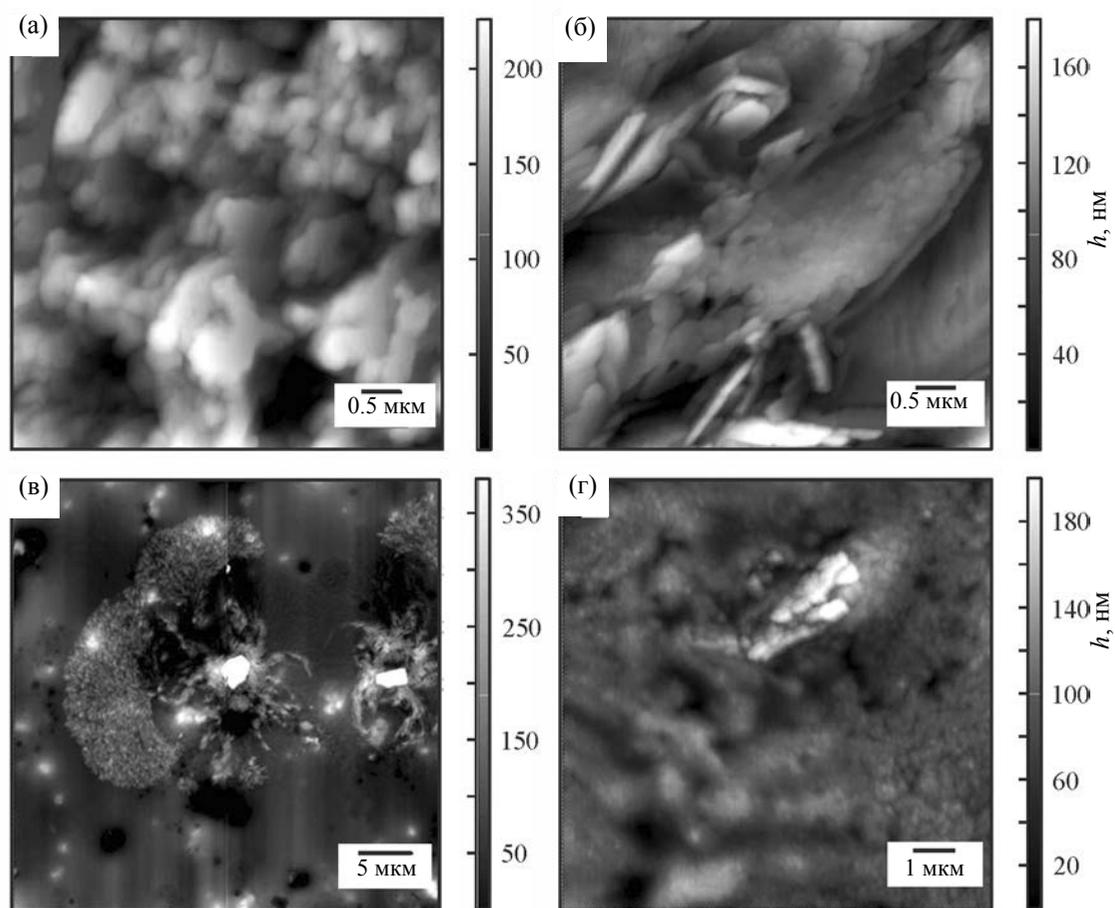


Рис. 2. АСМ-Изображения пленок GlyGly (а, б) и GlyGlyGly (в, г) на гидрофильном (а, в) и гидрофобном (б, г) кремнии после насыщения парами пиридина.

трипептида, нанесенных на гидрофильный или гидрофобный кремний, происходит их самосборка с образованием кристаллических структур (рис. 3). На гидрофильном кремнии самосборка GlyGly и GlyGlyGly начинается с появления зародыша, и рост кристаллов происходит в радиальном направлении (рис. 3а, в) с образованием структур треугольной формы. На гидрофобном кремнии в обоих случаях формируется двухфазная система из крупных кристаллов длиной до 4.5 мкм и мелких – длиной от 0.2 до 0.6 мкм (рис. 3б, г).

Таким образом, под действием паров протонодонора (этанол) образуются хорошо ограниченные кристаллы ди- и трипептида на основе глицина, в

то время как пары протоноакцептора (пиридина) инициируют изменение морфологии поверхности пленки, но не приводят к образованию упорядоченных структур, т. е. на форму образующихся структур оказывает влияние природа органического соединения, а не степень гидрофобности подложки или количество аминокислотных остатков в молекуле олигопептида.

При насыщении пленки GlyGly, нанесенной на разные подложки, парами слабого протоноакцептора (ацетонитрил) наблюдается формирование совершенно разных по форме структур. На гидрофильном кремнии образуются узкие вытянутые кристаллические структуры, напоминающие ворс,

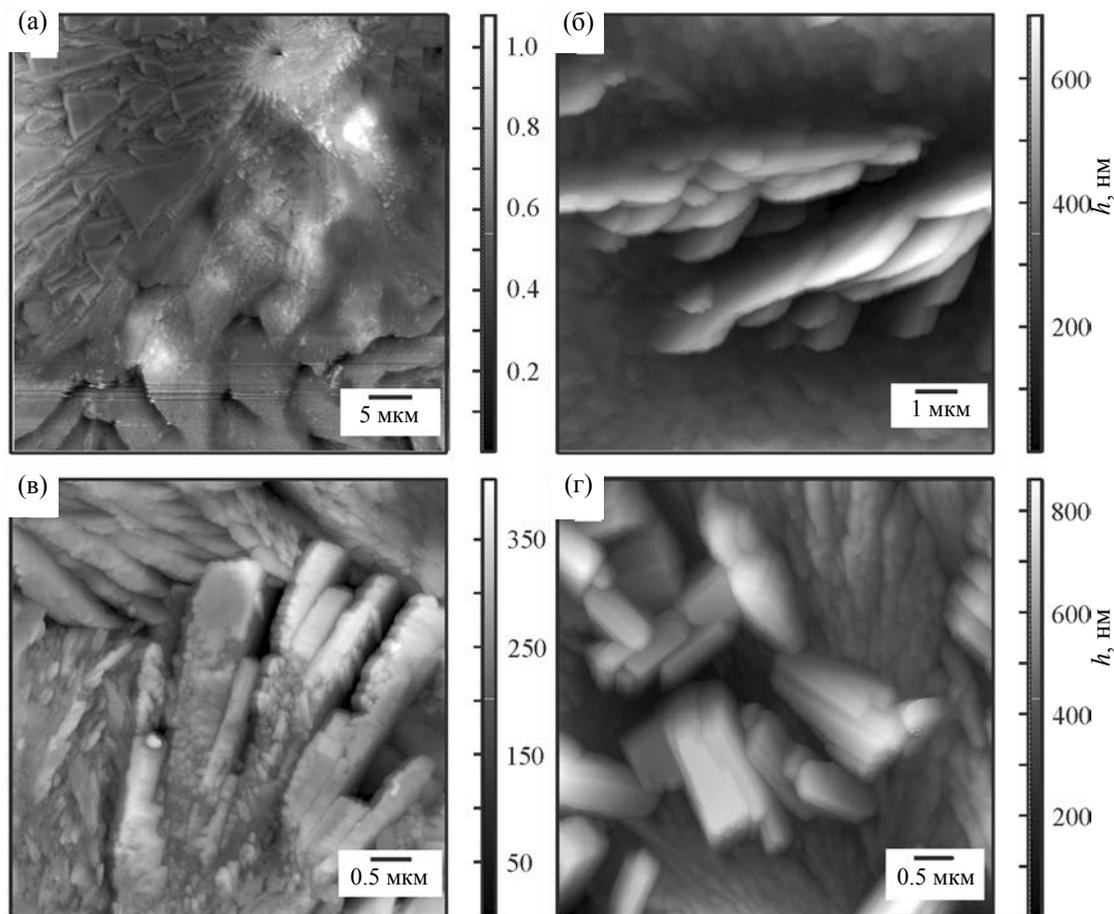


Рис. 3. АСМ-Изображения пленок GlyGly (а, б) и GlyGlyGly (в, г) на гидрофильном (а, в) и гидрофобном (б, г) кремнии после насыщения парами этанола.

длиной 0.4–2 мкм (рис. 4а). На гидрофобном кремнии образуются крупные кристаллические структуры, похожие на ветви с иголками длиной от 0.4 до 2 мкм (рис. 4б).

Пары ацетонитрила на морфологию пленки трипептида на гидрофильном кремнии практически не оказывают влияния (рис. 4в). Значительный эффект ацетонитрила наблюдается после насыщения его парами пленки GlyGlyGly, нанесенной на гидрофобный кремний (рис. 4г). Разброс по высоте увеличивается до 0.8 мкм. На поверхности образуются как волокнообразные структуры, так и хорошо очерченные кристаллы длиной от 1 до 3.5 мкм. Таким образом, на результат самосборки олигопептида в парах слабого протоноакцептора

на гидрофобной поверхности кремния оказывает значительное влияние количество аминокислотных остатков в молекуле олигопептида. На гидрофильной подложке пары ацетонитрила не способны инициировать самосборку трипептида.

Для выяснения возможного влияния паров воды, содержащихся в окружающем воздухе, аморфные пленки GlyGly и GlyGlyGly, нанесенные на поверхности гидрофильного и гидрофобного кремния, выдерживали в тех же условиях, но в отсутствие органических паров. Морфология поверхности пленок не изменялась, образования каких-либо структур не происходило (рис. 5). На поверхности пленок сохраняются впадины, присутствующие на исходных пленках (рис. 1). Таким

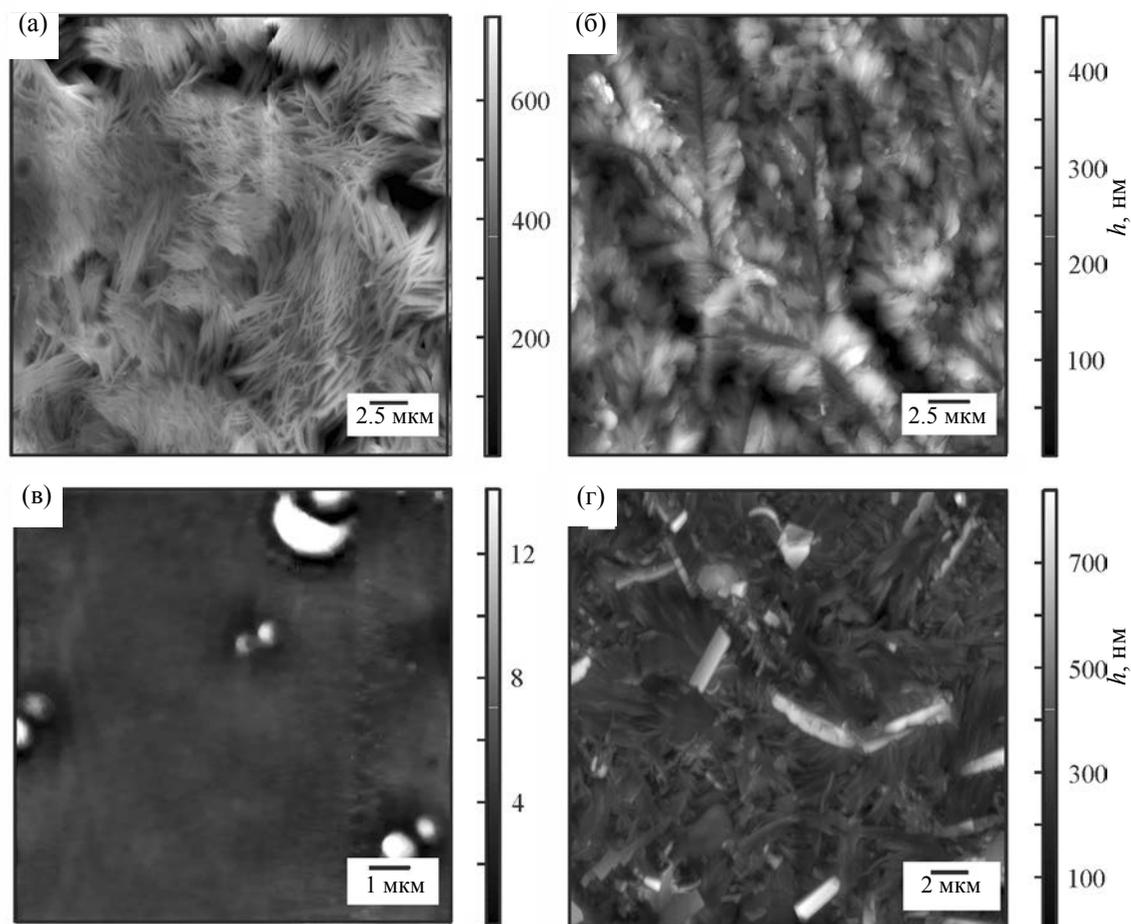


Рис. 4. АСМ-Изображения пленок GlyGly (а, б) и GlyGlyGly (в, г) на гидрофильном (а, в) и гидрофобном (б, г) кремнии после насыщения парами ацетонитрила.

образом, пары воды, присутствующие в воздухе, не способны инициировать самосборку олигопептидов, и для формирования наноструктур на поверхности пленок GlyGly и GlyGlyGly необходимо присутствие паров органических соединений (рис. 2–4).

Методом атомно-силовой спектроскопии (АСС) были получены силовые кривые (рис. 6), на основании которых рассчитана сила адгезии $F_{\text{адг}}$ полученных микро- и наноструктур к зонду. Для аморфных пленок GlyGly и GlyGlyGly вне зависимости от типа подложки она составляет 100–120 нН. После насыщения парами ацетонитрила пленки GlyGlyGly на гидрофильной подложке (рис. 4в) сила адгезии возросла до 160 нН, что, по-видимому, связано с набуханием пленки при

взаимодействии с парами. На гидрофобной подложке, по данным АСМ, наблюдается формирование кристаллов трипептида (рис. 4г), и величина силы адгезии уменьшается до 50 нН.

Полученные результаты демонстрируют возможность применения метода АСС для определения степени кристалличности наноструктур на основе олигопептидов, нанесенных на различные поверхности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объекта исследования использовали глицилглицин (98.0–100.5%, Chem-Impex International) и глицилглицилглицин ($\geq 99\%$, Chem-Impex International), органические растворители для ГХ с чистотой $\geq 99.9\%$. Олигопептиды и орга-

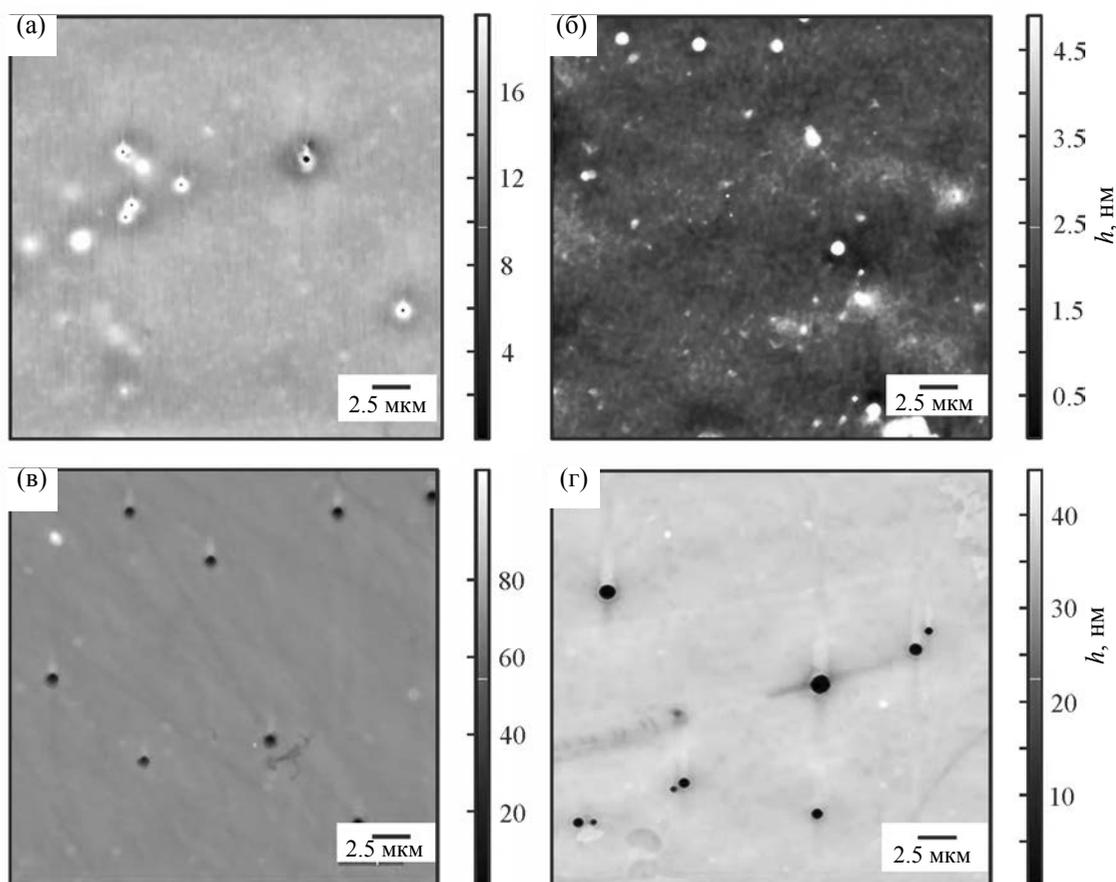


Рис. 5. АСМ-Изображения пленок GlyGly (а, б) и GlyGlyGly (в, г) на гидрофильном (а, в) и гидрофобном (б, г) кремнии после выдерживания на воздухе в отсутствие органических паров.

нические растворители использовали без дополнительной очистки. В качестве подложек использовали гидрофобные и гидрофильные пластины монокристаллического кремния. Гидрофильную поверхность кремния получали путем ее обработки смесью концентрированной серной кислоты и пероксида водорода (2:3). Гидрофобную поверхность получали пассивацией очищенной кремниевой пластины в растворе плавиковой кислоты. После обработки пластины кремния промывали дистиллированной водой и сушили в потоке теплого воздуха.

Для получения пленок ди- и трипептидов на основе глицина по методике [33] использовали раствор олигопептидов (c 1 мг/мл), приготовленный растворением точной навески в смеси метанол–вода, 1:1. Четыре порции по 10 мкл свежеприго-

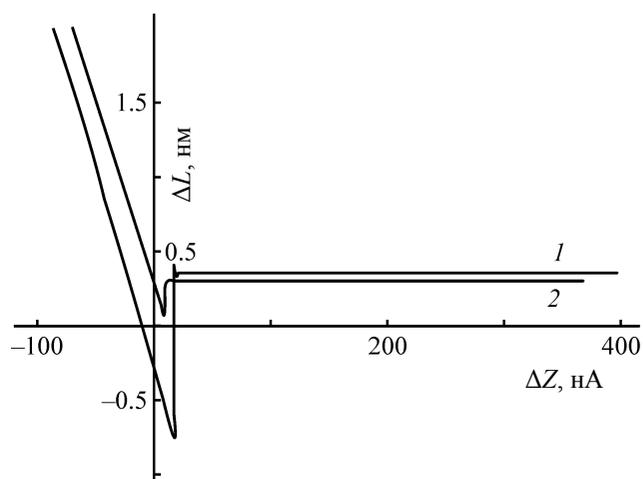


Рис. 6. Кривые атомно-силовой спектроскопии для аморфной (1) пленки GlyGlyGly и пленки GlyGlyGly после насыщения парами этанола (2) на гидрофильной поверхности кремния.

товленного раствора ди- или трипептида последовательно наносили на поверхность кремниевой подложки и высушивали после нанесения каждой порции раствора горячим воздухом (45°C).

Для насыщения пленок олигопептидов GlyGly и GlyGlyGly парами органических соединений (пиридин, ацетонитрил, этанол) подложку с нанесенной пленкой помещали в чашку Петри с 200 мкл органического растворителя. Чашку Петри герметизировали и выдерживали при комнатной температуре 1 сут. Непосредственно перед исследованиями методом атомно-силовой микроскопии пленки сушили в потоке воздуха (45°C).

Изображения АСМ регистрировали с помощью атомно-силового микроскопа Solver P47 Pro (НТ-МДТ, Россия). Измерения проводили на воздухе в полуконтактном режиме с частотой от 114 до 259 кГц и разрешением 512 точек на линию. Использовали стандартные кремниевые кантилеверы NSG-11 (НТ-МДТ, Россия). Для управления микроскопом использовали программное обеспечение Nova (НТ-МДТ, Россия). Все изображения АСМ получены при комнатной температуре. Температуру контролировали внешним термометром. Перед визуализацией микроскоп подвергали термическому уравниванию в течение не менее 1 ч. Изображения обрабатывали и анализировали с помощью программы Image Analysis (НТ-МДТ, Россия). Все изображения представлены в виде необработанных данных, за исключением 1D и/или 2D коррекции. Погрешность определения 5% по латеральному размеру и менее 1 нм по высоте. Измерения начинали через 15–20 мин после установки образцов в измерительную камеру. Время измерения образца варьировали от 1 до 3 ч.

Для исследования степени гидрофобности кремния методом АСС был использован микроскоп Solver P47 (НТ-МДТ, Россия). Применялись кремниевые кантилеверы CSG-11 с константой жесткости 0.03 Н/м. Для уменьшения ошибок, связанных с юстировкой и неточностью в определении постоянной упругости кантилевера, серии экспериментов проводились одним и тем же зондом.

С помощью атомно-силового микроскопа изучали особенности локального силового взаимодействия зонда с поверхностью. Получены силовые кривые, представляющие собой зависимость

величины изгиба кантилевера ΔL (сила взаимодействия зонда с поверхностью) от величины перемещения пьезосканера (координата Z) при подводе или отводе зонда и образца. Характерный вид силовой кривой $\Delta L = f(z)$ представлен на рис. 6 [37].

Методом атомно-силовой микроскопии в режиме силовой спектроскопии была рассчитана сила адгезии F между поверхностью наконечника микрозонда и поверхностью образца по уравнению (1), отклонение кантилевера σ_c рассчитывали по уравнению (2).

$$F = k_c \sigma_c, \quad (1)$$

$$\sigma_c = \Delta L \frac{1}{\tan \alpha}, \quad (2)$$

где k_c – константа упругости кантилевера, σ_c – отклонение кантилевера ΔL – величина изгиба кантилевера при отрыве, α – угол наклона силовой кривой отвода АСС, характеризующий жесткость образца.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Анна Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9274-7958>

Зиганшина Суфия Асхатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2827-2297>

Зиганшин Марат Ахмедович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8280-6774>

Бухараев Анастас Ахметович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0966-7616>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-32-90101, приготовление образцов, АСМ, АСС измерения и их обработка, А.С. Морозова) в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» (С.А. Зиганшина, А.А. Бухараев), а также за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (М.А. Зиганшин).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kim S., Kim J.H., Lee J.S., Park C.B. // *Small*. 2015. Vol. 11. P. 3623. doi 10.1002/smll.201500169
- Wang T., Zhang Y.-R., Liu X.-H., Ge S., Zhu Y.-S. // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9. P. 733. doi 10.3390/biom9110733
- Zelzer M., Ulijn R. V. // *Chem. Soc. Rev.* 2010. Vol. 39. P.3351. doi 10.1039/C0CS00035C
- Marchesan S., Vargiu A.V., Styan K.E. // *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 19775. doi 10.3390/molecules201119658
- Sheehan F., Sementa D., Jain A., Kumar M., Tayarani-Najjaran M., Kroiss D., Ulijn R.V. // *Chem. Rev.* 2021. Vol. 121. P. 13869. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00089
- Slabov V., Kopyl S., P. Soares dos Santos M., Kholkin A. Piezoelectricity in Self-Assembled Peptides: A New Way towards Electricity Generation at Nanoscale: IntechOpen, 2020. P. 1.
- Vandermeulen, G.W.M., Klok, H.-A. // *Macromolecular Biosci.* 2004. Vol. 4. P. 383. doi 10.1002/mabi.200300079
- Ziganshin M.A., Ziganshina S.A., Gubina N.S., Gerasimov A.V., Gorbachuk V.V., Bukharaev A.A. // *J. Chem.* 2015. Vol. 31. P. 1977. doi 10.13005/ojc/310415
- Mata A., Geng Y., Henrikson K.J., Aparicio C., Stock S.R., Satcher R.L., Stupp S.I. // *Biomaterials*. 2010. Vol. 31. P. 6004. doi 10.1016/j.biomaterials.2010.04.013
- Tomono T., Yagi H., Kanemoto S., Ukawa M., Miyata K., Shigeno K., Sakuma S. // *Int J Pharm.* 2022. Vol. 616. doi 10.1016/j.ijpharm.2022.121519
- Yang Y., Ulung K., Wang X., Horii A., Yokoi H., Zhang Sh. // *Nano Today*. 2009. Vol. 4. P. 193. doi 10.1016/j.nantod.2009.02.009
- Adler-Abramovich L., Kol N., Yanai I., Barlam D., Shneck R. Z., Gazit E. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010. Vol. 49. P. 9939. doi 10.1002/anie.201002037
- Tamamis P., Adler-Abramovich L., Reches M., Marshall K., Sikorski P., Serpell L., Gazit E., Archontis G. // *Biophys. J.* 2009. Vol. 96. P. 5020. doi 10.1016/j.bpj.2009.03.026
- Dutta A., Dutt A., Drew M.G.B., Pramanik A. // *Supramolecular Chem.* 2008. Vol. 20. P. 625. doi 10.1080/10610270701565194
- Li H., Zhang F., Zhang Y., Hel J., Hu J. // *Acta Bioch. Biophys. Sin.* 2007. Vol. 39. P. 285. doi 10.1111/j.1745-7270.2007.00278.x
- Tao K., Makam P., Aizen R., Gazit E. // *Science*. 2017. Vol. 358. P. 1. doi 10.1126/science.aam9756
- Zasadzinski J., Viswanathan R., Madsen L., Garnæs J., Schwartz D. // *Science*. 1994. Vol. 263. P.1726. doi 10.1126/science.8134836
- Yuran, S., Razvag Y., Reches M. // *Acs Nano*. 201. Vol.6. P. 9559. doi 10.1021/nn302983e
- Joshi K.B., Verma S. // *J. Pept. Sci.* 2008. Vol. 14. P. 118. doi 10.1002/psc.955
- Yan X., Cui Y., He Q., Wang K., Li J. // *Chem. Mater.* 2008. Vol. 20. P. 1522. doi 10.1021/cm702931b
- Ryu J., Park Ch.B. // *Adv. Mater.* 2008. Vol. 20. P. 3754. doi 10.1002/adma.200800364
- Зиганшин М.А., Ефимова И.Г., Бикмухаметова А.А., Горбачук В.В., Зиганшина С.А., Чукланов А.П., Бухараев А.А. // *Физикохимия поверхности и защита материалов*. 2013. Т. 49. С. 1. doi 10.7868/S0044185614010173
- Ziganshin M. Gubina N.S., Gerasimov A.V., Gorbachuk V.V., Ziganshina S.A., Chuklanov A.P., Bukharaev A.A. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015. Vol. 7. P. 20168. doi 10.1039/C5CP03309H.
- Reches M., Gazit E. // *Nano Lett.* 2004. Vol. 4. P. 581. doi 10.1021/nl035159z
- Gazit E. // *Chem. Soc. Rev.* 2007. Vol. 36. P. 1263. doi 10.1039/b605536m
- Görbitz C.H. // *Chem. Eur. J.* 2001. Vol. 7. P. 5153. doi 10.1002/1521-3765(20011203)7:23<5153:aid-chem5153>3.0.co;2-n
- Rissanou A.N., Georgilis E., Kasotakis E., Mitraki A., Harmandaris V. // *J. Phys. Chem. (B)*. 2013. Vol. 117. P. 3962. doi 10.1021/jp311795b
- Acuña S.M., Veloso M.C., Toledo P.G. // *J. Nanomater.* 2018. Vol. P. 1. doi 10.1155/2018/8140954
- Huang R., Qi W., Su R., Zhao J., He Z. // *Soft Matter*. 2011. Vol. 7. P. 6418. doi 10.1039/c1sm05752a
- Evans P.G., Spalanka J.W. *Handbook of crystal growth*. 2015. P. 509.
- Lee J.S., Ryu J., Park C.B. // *Soft Matter*. 2009. Vol. 5. P. 2717. doi 10.1039/b906783c
- Ziganshin M.A., Morozova A.S., Ziganshina S.A., Vorobev V.V., Suwińska K., Bukharaev A.A., Gorbachuk V.V. // *Molecular Crystals Liquid Crystals*. 2019. Vol. 690. P.67. doi 10.1080/15421406.2019.1683311
- Морозова А.С., Зиганшина С.А., Бухараев А.А., Зиганшин М.А., Герасимов А.В. // *Поверхность*. 2020. Вып.5. С.73; Morozova A.S., Ziganshina S.A., Bukharaev A.A., Ziganshin M.A., Gerasimov A.V. // *J. Surface Invest.: X-ray, Synchrotron Neutron Tech.* 2020. Vol. 14. P. 499. doi 10.1134/S102745102003009X
- Romanyuk K., Slabov V., Alikin D., Zelenovskiy P., Correia M. R. P., Keller K., Ferreira R. A.S., Vasilev S., Kopyl S., Kholkin A. // *Appl. Mater. Today* 2022. Vol. 26. doi 10.1016/j.apmt.2021.101261
- Brooks J.S. // *Chem. Soc. Rev.* 2010. Vol. 39. P. 2667. doi 10.1039/B913417B
- Sidney P.S., Marchant R.E. // *Surface Sci.* 2001. Vol. 491. P. 421. doi 10.1016/S0039-6028(01)01308-5
- Миронов В.Л. *Основы сканирующей зондовой микроскопии*. М.: Технофера, 2009. С. 144.

Self-Organization of Di- and Triglycine Oligopeptides in Thin Films on the Surface of Hydrophilic and Hydrophobic Silicon Under the Action of Organic Compounds Vapors

A. S. Morozova^{a,*}, S. A. Ziganshina^a, M. A. Ziganshin^b, and A. A. Bukharaev^a

^a *Zavoisky Physical-Technical Institute, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420029 Russia*

^b *A.M. Butlerov Chemical Institute, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, 420008 Russia*

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

Received March 31, 2022; revised May 16, 2022; accepted May 19, 2022

In this work the effect of the substrate hydrophobicity degree and the number of amino acid residues in the oligopeptide molecule on the self-assembly of glycyl-glycine and glycyl-glycyl-glycine under the action of vapors of organic compounds was studied. The effect of strong and weak protonodonor and protonoacceptor vapors on the morphology of thin films of oligopeptides based on glycine was studied by atomic-force microscopy. The possibility of the control of the oligopeptides self-assembly by precise selection of the substrate type and vapors of organic compounds used for thin films saturation has been demonstrated. A technique for surface state monitoring of the oligopeptides thin film using atomic force spectroscopy is proposed.

Keywords: oligopeptides, self-assembly, thin film, microstructure, nanostructure, atomic-force microscopy

СИНТЕЗ 1-(4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-1*H*-(БЕНЗ)ИМИДАЗОЛОВ

© 2022 г. А. В. Басанцев^{a,*}, А. А. Данилин^a, А. А. Голованов^b, П. П. Пурьгин^a

^a *Естественнонаучный институт, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева, Московское шоссе 34, Самара, 443086 Россия*

^b *Тольяттинский государственный университет, Тольятти, 445020 Россия*

**e-mail: arsenal902009@rambler.ru*

Поступило в редакцию 27 марта 2022 г.

После доработки 27 марта 2022 г.

Принято к печати 16 апреля 2022 г.

Рассмотрено N-алкилирование 1*H*-имидазола и 1*H*-бензимидазола 4-*n*-октилоксибензилхлоридом, 4-*n*-гексадецилоксибензилхлоридом и 1-(адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этаном. Данный метод является альтернативой O-алкилированию 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенола и 4-[(1*H*-бензимидазол-1-ил)метил]фенола *n*-октилбромидом, *n*-гексадецилбромидом и (адамантил-1)бромметилкетонном.

Ключевые слова: алкилирование, 1*H*-имидазол, 1*H*-бензимидазол, 4-алкоксибензилхлорид, встречный синтез

DOI: 10.31857/S00444460X22070162, **EDN:** CRXJYM

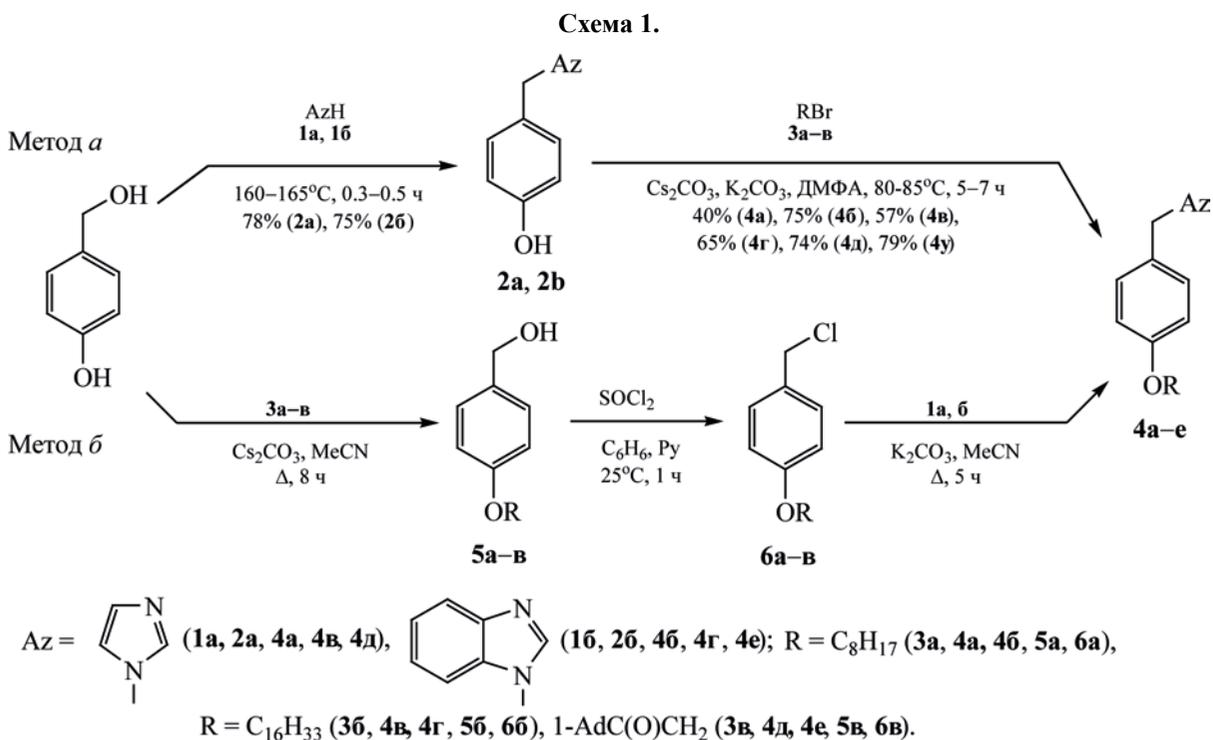
4-Алкоксибензил-1*H*-азолы, в состав которых входит 1*H*-имидазольный или 1*H*-бензимидазольный цикл, обладают широким спектром биологической активности [1–6] и используются в качестве промежуточных структур в синтезе ряда веществ, проявляющих ноотропное [7], противомикробное [8], противоопухолевое [9] и антиглаукомное действие [10].

4-Алкоксибензил-1*H*-имидазолы получают главным образом N-алкилированием 1*H*-имидазола 4-алкоксибензилгалогенидами [4, 11, 12], либо O-алкилированием 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенолов различными галогенопроизводными [13, 14]. Формирование 1*H*-бензимидазольного фрагмента на основе циклизации диенов [15] и формадиенов [16] служит одной из ключевых стадий синтеза 4-алкоксибензил-1*H*-бензимидазолов. Кроме этого, подобные структуры могут быть получены анодным окислением 4-метоксифенилуксусной кислоты с 1*H*-бензимидазолом и 4-метокситолуола с 1*H*-имидазолом [17, 18].

В представленной работе нами было рассмотрено взаимодействие 4-октилоксибензилхло-

рида, 4-гексадецилоксибензилхлорида и 1-(адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанола с 1*H*-имидазолом и 1*H*-бензимидазолом (схема 1). Данный метод представляет альтернативу методу получения 4-алкоксибензил-1*H*-имидазолов и 4-алкоксибензил-1*H*-бензимидазолов O-алкилированием 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенола и 4-[(1*H*-бензимидазол-1-ил)метил]фенола *n*-октилбромидом, *n*-гексадецилбромидом и (адамантил-1)-бромметилкетонном. С целью оценки эффективности обоих методов проведено их сравнение на основании суммарных выходов конечных продуктов.

Ранее сплавлением 4-гидроксибензилового спирта с 1*H*-имидазолом **1a** и 1*H*-бензимидазолом **1b** нами были получены 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенол **2a** и 4-(1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенол **2b** с последующим O-алкилированием соответствующими бромпроизводными **3a–в** (метод *a*) для получения эфиров **4a–e** [3]. Суммарные выходы целевых продуктов **4a–e**, синтезированных методом *a*, рассчитывались как произведение выходов соединений **2a**, **b** и **4a–e** и составили 31–59% (табл. 1).



О-Алкилирование фенолов **2a, б** бромпроизводными **3a–в** в присутствии триэтиламина или гидроксида натрия не приводило к образованию ожидаемых продуктов **4a–e**. Полученные соединения в этих условиях представляли собой смолу, компоненты которой не удалось установить методами спектрального и элементного анализа.

О-Алкилирование 4-гидроксibenзилового спирта бромпроизводными **2a–в** в присутствии карбоната цезия приводит к образованию 4-алкоксибензиловых спиртов **5a–в** с выходами 72–88% (метод б). Дальнейшее взаимодействие соединений **5a–в** с хлористым тионилем в

присутствии пиридина дает 4-алкоксибензилхлориды **6a–в**, которые при действии 1*H*-азолов **1a, б** превращаются в целевые продукты **4a–e** с суммарными выходами 21–36% (табл. 1). Стоит отметить, что при взаимодействии 1*H*-азола **1a** с 4-алкоксибензилхлоридами **6a, б** и соединения **1b** с хлорпроизводным **6в** были обнаружены продукты кватернизации азолов **4a, в, e**, что является одной из причин снижения выходов целевых соединений на последней стадии синтеза (30–52%).

Строение полученных соединений **4–6** подтверждено методами ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопии и результатами элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–г** протоны *n*-октильной и *n*-гексадецильной групп дают триплетный сигнал при 0.90 м. д. и мультиплетный сигнал при 1.26–1.83 м. д. Адамантильным протонам этанонов **4д, e** соответствует мультиплетный сигнал при 1.64–2.01 м. д. Сигналы протонов фрагмента CH₂O соединений **4a–e** наблюдаются в области 3.94–3.96 (**4a–в**) и 5.03–5.06 м. д. (**4д, e**) соответственно. Присутствие в спектрах ЯМР ¹H сигналов протонов CH₂N-фрагмента, входящего в состав 4-алкоксибензил-1*H*-азолов **4a–e**, отмечается синглетными пиками в интервале 5.06–5.43 м. д.

Таблица 1. Суммарные выходы соединений **4a–e**

Соединение	Суммарный выход, %	
	метод а	метод б
4a	31	21
4б	56	26
4в	45	29
4г	49	36
4д	58	25
4e	59	29

Структура полученных соединений **4а–е** также подтверждается наличием в ИК спектрах характеристических полос поглощения связи C=N азолов (1512, 1513 см⁻¹), простой эфирной связи C–O–C (1231–1247 см⁻¹) и отсутствием полосы поглощения валентного колебания связи C–Cl (661–675 см⁻¹) соответственно.

Метод *б* может использоваться в качестве встречного синтеза аналогичных 4-алкоксибензилимидазолов. Метод *а* характеризуется более высокими выходами целевых продуктов, что позволяет судить о его большей эффективности в синтезе *n*-октилового, *n*-гексадецилового и (адамантил-1)-метилового эфиров 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)-фенола и 4-(1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенола. Стоит отметить, что на первых двух стадиях метода *б* выходы 4-алкоксибензиловых спиртов и 4-алкоксибензилхлоридов составляют порядка 80%. Снижение суммарных выходов целевых 4-алкоксибензил-1*H*-(бенз)имидазолов обусловлено образованием продуктов N,N-диалкилирования 1*H*-имидазола и 1*H*-бензимидазола на стадии их взаимодействия с 4-алкоксибензилхлоридами (30–66%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре ФТ-801 с приставкой НПВО (Россия) в таблетках бромида калия. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (400.13 МГц, Германия) и Bruker Fourier 300HD (300.13 МГц, Швейцария) в CDCl₃ (**4а–г**, **5а**, **б**, **6а**, **б**) и DMSO-*d*₆ (**4д**, **е**, **5в**, **6в**). Внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на установке для проведения экспресс-гравиметрического определения элементов [19]. Абсолютирование растворителей осуществлено согласно методикам [20]. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (Россия), проявитель – пары иода или хроматографический облучатель УФС 254/365 (Россия). Для флеш-хроматографии использован силикагель марки Merck 60 (15 мкм). Температуры плавления определены на приборе ПОТП-2 (Россия) в запаянном капилляре. В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США), «Вектон» (Россия).

Общая методика синтеза 4-алкоксибензиловых спиртов 5а–в. В раствор 1.50 г (12.10 ммоль) 4-гидроксibenзилового спирта и 40 мл ацетонитрила вносили 12.10 ммоль соответствующего бромпроизводного **3а–в** при перемешивании с последующим добавлением 5.92 г (18.15 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь кипятили в течение 8 ч в токе аргона, после чего отфильтровывали и упаривали досуха. Образовавшийся остаток в случае соединений **5а**, **б** перекристаллизовывали из гексана, в случае соединения **5в** – промывали горячим гексаном, отфильтровывали и сушили на воздухе.

4-*n*-Октилоксибензиловый спирт (5а). Выход 2.53 г (88%), белые кристаллы, т. пл. 46–47°C (т. пл. 45.5–46.5°C [21]), *R*_f 0.60 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1253 (C–O–C) 1610, 1514 (C=C), 2856, 2921 (C₈H₁₇, C–H), 3329 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.92 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.8 Гц), 1.29–1.82 м (12H, CH₂), 2.75 с (1H, OH), 3.94 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 6.4 Гц), 4.52 с (2H, CH₂OH), 6.86 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.23 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.1, 22.7, 26.1, 29.3, 29.4, 31.9, 64.7, 68.1, 114.5, 128.6, 133.0, 158.7. Найдено, %: C 76.19; H 10.20. C₁₅H₂₄O₂. Вычислено, %: C 76.04; H 10.26.

4-*n*-Гексадецилоксибензиловый спирт (5б). Выход 3.02 г (72%), белые кристаллы, т. пл. 78–80°C {т. пл. 78–79°C (ТГФ–EtOH) [22]}, *R*_f 0.57 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1256 (C–O–C), 1514, 1613 (C=C), 2849, 2917 (C₁₆H₃₃, C–H), 3395 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.88 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.2 Гц), 1.26–1.81 м (28H, CH₂), 3.95 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 6.8 Гц), 4.61 д (2H, CH₂OH, ³J_{HH} 4.4 Гц), 6.88 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.27 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.1, 22.7, 26.0, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 31.9, 65.1, 68.1, 114.6, 128.6, 132.9, 158.8. Найдено, %: C 79.30; H 11.53. C₂₃H₄₀O₂. Вычислено, %: C 79.25; H 11.57.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)-феноксид]этанон (5в). Выход 3.16 г (87%), белые кристаллы, т. пл. 85–87°C, *R*_f 0.54 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1228 (C–O–C), 1698 (C=O), 2849, 2905 (Ad, C–H), 3493 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.72–2.02 м (15H, Ad), 3.34 с (1H, OH), 4.42 д (2H, CH₂OH, ³J_{HH} 3.3 Гц), 5.05 с (2H, CH₂O), 6.81 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 7.8 Гц), 7.21 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH}

8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.8, 36.4, 37.6, 45.1, 63.0, 68.7, 114.5, 128.3, 135.2, 157.3, 209.5. Найдено, %: С 76.03; Н 8.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.97; Н 8.05.

Общая методика синтеза 4-алкоксибензилхлоридов ба–в. К смеси 1.20 г (9.60 ммоль) хлористого тионила и 0.50 г (6.40 ммоль) пиридина в 10 мл бензола добавляли по каплям при перемешивании раствор 6.40 ммоль соединения **5а–в** в 20 мл бензола при комнатной температуре и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 15 мл бензола и промывали водой (3×15 мл). Органические слои объединяли, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Продукт **ба** представлял собой светло-желтое масло, соединения **бб, в** – белые кристаллические вещества. Полученные соединения были использованы без дополнительной очистки.

4-н-Октилоксибензилхлорид (ба). Выход 1.31 г (81%), светло-желтое масло [23], R_f 0.67 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 669 (C–Cl), 1247 (C–O–C), 1513, 1611 (C=C), 2855, 2926 (C_8H_{17} , C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92 т (3Н, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.31–1.84 м (12Н, CH_2), 3.97 т (2Н, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 4.58 с (2Н, CH_2Cl), 6.89 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.31 д (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.1, 22.7, 26.1, 29.3, 29.4, 31.9, 46.4, 68.1, 114.7, 129.5, 130.0, 159.3. Найдено, %: С 70.65; Н 9.14; Cl 14.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClO}$. Вычислено, %: С 70.71; Н 9.10; Cl 13.91.

4-н-Гексадецилоксибензилхлорид (бб). Выход 1.78 г (76%), белые кристаллы [23], т. пл. 53–55°C, R_f 0.72 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 675 (C–Cl), 1252 (C–O–C), 1516, 1612 (C=C), 2848, 2954 ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}$, C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.89 т (3Н, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.27–1.82 м (28Н, CH_2), 3.95 т (2Н, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 4.57 с (2Н, CH_2Cl), 6.88 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.30 д (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.1, 22.7, 26.0, 29.2, 29.4, 29.6, 29.7, 31.95, 46.36, 68.1, 114.7, 129.4, 130.0, 159.3. Найдено, %: С 75.35; Н 10.65; Cl 9.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{ClO}$. Вычислено, %: С 75.27; Н 10.71; Cl 9.66.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанол (бв). Выход 1.49 г (73%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 101–103°C, R_f 0.69 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 661 (C–Cl), 1230 (C–O–C),

1709 (C=O), 2849, 2907 (Ad, C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.72–2.02 м (15Н, Ad), 4.73 с (2Н, CH_2Cl), 5.10 с (2Н, CH_2O), 6.86 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.34 д (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.8, 36.4, 37.6, 45.1, 46.7, 68.8, 115.0, 130.3, 130.7, 158.4, 209.3. Найдено, %: С 71.57; Н 7.38; Cl 10.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 71.57; Н 7.27; Cl 11.12.

Общая методика синтеза 4-алкоксибензил-1Н-азолов 4а–е. К раствору 0.94 ммоль соответствующего 4-алкоксибензилхлорида **ба–в** в 14 мл ацетонитрила добавляли при перемешивании 0.94 ммоль азола **1а, б**, затем 0.26 г (1.88 ммоль) карбоната калия. Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч в токе аргона, после чего отфильтровывали от образовавшегося осадка и упаривали досуха. Полученные эфиры **4а, д, е** очищали флеш-хроматографией [элюент–EtOH– CH_2Cl_2 , 1:9 (**4а**) и EtOH– CCl_4 , 1:3 (**4д, е**)], эфиры **4б, в, г** перекристаллизовывали из гексана.

1-[4-(н-Октилокси)бензил]-1Н-имидазол (4а). Выход 0.08 г (30%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 36–37°C, R_f 0.66 (EtOH– CH_2Cl_2 , 1:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1247 (C–O–C), 1513 (C=N), 1612 (C=C), 2854, 2924 (C_8H_{17} , C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90 т (3Н, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.28–1.82 м (12Н, CH_2), 3.96 т (2Н, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 5.06 с (2Н, CH_2N), 6.89 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 6.90 с (1Н, CH^4_{Het}), 7.09 с (1Н, CH^5_{Het}), 7.12 д (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.62 с (1Н, CH^2_{Het}). Найдено, %: С 75.35; Н 8.98; $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 75.48; Н 9.15.

1-[4-(н-Октилокси)бензил]-1Н-бензимидазол (4б). Выход 0.12 г (37%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 43–45°C, R_f 0.23 (EtOAc– CCl_4 , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1246 (C–O–C), 1513 (C=N), 1612 (C=C), 2851, 2925 (C_8H_{17} , C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90 т (3Н, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.26–1.80 м (12Н, 6 CH_2), 3.94 т (2Н, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 5.30 с (2Н, CH_2N), 6.85 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.15 с (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.24–7.30 м (2Н, $\text{CH}^{5,6}_{\text{Het}}$), 7.32 д (1Н, CH^4_{Het} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.80 д (1Н, CH^7_{Het} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.90 с (1Н, CH^2_{Het}). Найдено, %: С 78.25; Н 8.47; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.53; Н 8.39.

1-[4-(н-Гексадецилокси)бензил]-1Н-имидазол (4в). Выход 0.20 г (52%), белые кристаллы,

т. пл. 65–66°C, R_f 0.48 (EtOH–CCl₄, 1:4). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1246 (C–O–C), 1513 (C=N), 1614 (C=C), 2849, 2916 (C₁₆H₃₃, C–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.28–1.83 м (12H, CH₂), 3.95 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 6.3 Гц), 5.08 с (2H, CH₂N), 6.88 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 6.91 с (1H, CH⁴_{Het}), 7.10 с (1H, CH⁵_{Het}), 7.13 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.69 с (1H, CH²_{Het}). Найдено, %: C 75.49; H 10.63; C₂₅H₄₁N₃O. Вычислено, %: C 75.14; H 10.63.

1-[4-(*n*-Гексадецилокси)бензил]-1H-бензимидазол (4г). Выход 0.28 г (66%), белые кристаллы, т. пл. 66–68°C, R_f 0.53 (EtOH–CCl₄, 1:6). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1246 (C–O–C), 1513 (C=N), 1612 (C=C), 2848, 2917 (C₁₆H₃₃, C–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.28–1.82 м (12H, 6CH₂), 3.94 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 6.9 Гц), 5.36 с (2H, CH₂N), 6.88 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.18 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.30–7.39 м (2H, CH^{5,6}_{Het}), 7.85–7.88 м (2H, CH^{4,7}_{Het}), 8.30 с (1H, CH²_{Het}). Найдено, %: C 80.11; H 10.13; C₃₀H₄₄N₂O. Вычислено, %: C 80.31; H 9.88.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (4д). Выход 0.13 г (40%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 118–120°C, R_f 0.48 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1231 (C–O–C), 1512 (C=N), 1611 (C=C), 1715 (C=O), 2849, 2904 (Ad, C–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.64–2.01 м (15H, Ad), 5.06 с (2H, CH₂O), 5.14 с (2H, CH₂N), 6.84 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.03 с (1H, CH⁴_{Het}), 7.23 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.27 с (1H, CH⁵_{Het}), 8.01 с (1H, CH²_{Het}). Найдено, %: C 75.46; H 7.77; C₂₂H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 75.40; H 7.48.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-бензимидазол-1-илметил)фенокси]этанон (4е). Выход 0.17 г (45%), белые кристаллы, т. пл. 90–92°C, R_f 0.52 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1233 (C–O–C), 1512 (C=N), 1612 (C=C), 1716 (C=O), 2849, 2903 (Ad, C–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.68–1.99 м (15H, Ad), 5.03 с (2H, CH₂O), 5.43 с (2H, CH₂N), 6.82 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.19–7.24 м (2H, CH^{5,6}_{Het}), 7.27 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.55–7.69 м (2H, CH^{4,7}_{Het}), 8.48 с (1H, CH²_{Het}). Найдено, %: C 77.86; H 7.23; C₂₆H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: C 77.97; H 7.05.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Басанцев Антон Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8923-2531>

Данилин Андрей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1811>

Голованов Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7133-3070>

Пурьгин Петр Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-657X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Arjomandi O.K., Kavoosi M., Adibi H.* // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 92. P. 1. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103277
2. *Miranda P.O., Gundersen L.-L.* // Arch. Pharm. 2010. Vol. 343. P. 40. doi 10.1002/ardp.200900149
3. *Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Басанцев А.В., Абзалилов Т.А., Баширов И.И., Данилин А.А., Пурьгин П.П., Голованов А.А., Хайрзаманова К.А., Самородов А.В.* // Хим.-фарм. ж. 2021. Т. 55. № 8. С. 15; *Gurevich K.G., Urakov A.L., Basantsev A.V., Abzalilov T.A., Bashirov I.I., Danilin A.A., Purygin P.P., Golovanov A.A., Khayrzmanova K.A., Samorodov A.V.* // Pharm. Chem. J. 2021. Vol. 55. N 8. P. 769. doi 10.1007/s11094-021-02491-0
4. *Llona-Minguez S., Höglund A., Jacques S.A., Johansson L., Calderón-Montaño J.M., Claesson M., Loseva O., Valerie N.C.K., Lundbäck Th., Piedrafita J., Maga G., Crespan E., Meijer L., Burgos M.E., Baranczewski P., Hagbjörk A.-L., Svensson R., Wiita E., Almlöf I., Visnes T., Jeppsson F., Sigmundsson K., Jensen A.J., Artursson P., Jemth A.-S., Stenmark P., Warpman B.U., Scobie M., Helleday Th.* // J. Med. Chem. 2016. Vol. 59. N. 3. P. 1140. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01741
5. *Zhang Y.-Y., Liu Y., Mehboob Sh., Song J.-H., Boci T., Johnson M.E., Ghosh A.K., Jeong H.* // Xenobiotica. 2014. Vol. 44. N 5. P. 404. doi 10.3109/00498254.2013.850553
6. *Einav Sh., Glenn J.S., Yang W., Dvory-Sobol H., Choong I.C., McDowell R.* Pat. 2015152064 (2015). USA.
7. *Pu J., Kreft A.F., Aschmies S.H., Atchison K.P., Berkowitz J., Caggiano T.J., Chlenov M., Diamantidis G., Harrison B.L., Hu Y., Huryn D., Jacobsen J.S., Jin M., Lipinski K., Lu P., Martone R.L., Morris K., Sonnenberg-*

- Reines J., Riddell D.R., Sabalski J., Sun Sh.-Ch., Wagner E., Wang Y., Xu Zh., Zhou H., Resnick L. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 4708. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.052
8. Jisue L., Jae-Goo K., Haena L., Hoon L.T., Ki-Young K., Hakwon K. // *Pharm.* 2021. Vol. 13. P. 1. doi 10.3390/pharmaceutics13030312
 9. Reayi A., Hosmane R.S. // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. P. 1044. doi 10.1021/jm0304257
 10. Karlık Ö., Gençer N., Karataş M.O., Ergün A., Çikrikci K., Arslan O., Alıcı B., Kılıç-Cıkla I., Özdemir N. // *Arch. Pharm.* 2019. Vol. 352. N 4. P. 1800325. doi 10.1002/ardp.201800325
 11. Hamada S., Sugimoto K., Iida M., Furuta T. // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. P. 1. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151277
 12. Dubois J., de Figueiredo R., Thoret S., Huet C. // *Synthesis.* 2007. Vol. 4. P. 529. doi 10.1055/s-2007-965896
 13. Белоусова З.П., Пурьгин П.П., Кошелев В.Н. // *Бутлеровск. сообщ.* 2018. Т. 54. Вып. 6. С. 132; Belousova Z.P., Purygin P.P., Koshelev V.N. // *Butlerov Commun.* 2018. Vol. 54. N 6. P. 132. doi 10.37952/ROI-jbc-01/18-54-6-132
 14. Andreini F., Biagi G., Giorgi I., Livi O., Scartoni V. // *Farmaco.* 1989. Vol. 44. P. 831.
 15. Zhao Zh., Peng Y., Dalley N.K., Cannon J.F., Peterson M.A. // *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 45. N 18. P. 3621. doi 10.1016/j.tetlet.2004.02.152
 16. Bie F., Yao Y., Cao H., Shi Y., Yan P., Ma J., Han Y., Liu X. // *Synth. Commun.* 2021. Vol. 51. N 15. P. 2387. doi 10.1080/00397911.2021.1939056
 17. Shao X., Zheng Y., Tian L., Martín-Torres I., Echavarren A.M., Wang, Y. // *Org. Lett.* 2019. Vol. 21. N 22. P. 9262. doi 10.1021/acs.orglett.9b03696
 18. Morofuji T., Shimizu A., Yoshida J. // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 4496. doi 10.1021/ja501093m
 19. Климова В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1972. С. 57.
 20. Кейл Б. Лабораторная техника органической химии. М.: Мир, 1966. С. 594.
 21. Hasegawa J.-Y., Hamada M., Miyamoto T., Nishide K., Kajimoto T., Uenishi J.-I., Node M. // *Carbohydr. Res.* 2005. Vol. 340. P. 2360. doi 10.1016/j.carres.2005.07.011
 22. Kuo H.-M., Cheng H.-W., Sheu H.-Sh., Lai Ch.K. // *Tetrahedron.* 2013. Vol. 69. P. 5945. doi 10.1016/j.tet.2013.04.120
 23. Percec V. Pat. 88499 (2006). USA.

Synthesis of 1-(4-Alkoxybenzyl)-1*H*-(benz)imidazoles

A. V. Basantcev^{a,*}, A. A. Danilin^a, A. A. Golovanov^b, and P. P. Purygin^a

^a Institute of Natural Sciences, S. P. Korolev Samara National Research University, Samara, 443086 Russia

^b Togliatti State University, Togliatti, 445020 Russia

*e-mail: arsenal902009@rambler.ru

Received March 27, 2022; revised March 27, 2022; accepted April 16, 2022

N-Alkylation of 1*H*-imidazole and 1*H*-benzimidazole with 4-*n*-octyloxybenzylchloride, 4-*n*-hexadecyloxybenzylchloride and 1-(adamantyl-1)-2-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]ethanone was considered as an alternative to *O*-alkylation of 4-[(1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenol и 4-[(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]phenol with *n*-octylbromide, *n*-hexadecylbromide and (adamantyl-1)bromomethylketone. Additionally, the efficiency of two methods was compared based on total yields of target reaction products.

Keywords: alkylation, 1*H*-imidazole, 1*H*-benzimidazole, 4-alkyloxybenzylchloride, authentic synthesis

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 8-(ПИРИДИН-2-ИЛ)- И 8-([1,2,4]ТРИАЗИН-5-ИЛ)- ЗАМЕЩЕННЫХ КУМАРИНОВ

© 2022 г. П. А. Слепухин^{a,b}, Р. Ф. Фатыхов^b, А. Д. Шарапов^b, М. И. Валиева^{a,b},
Е. С. Старновская^{a,b}, И. А. Халымбаджа^{a,b}, Д. С. Копчук^{a,b},
Г. В. Зырянов^{a,b,*}, О. Н. Чупахин^{a,b}

^a Институт органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук,
ул. С. Ковалевской 22, Екатеринбург, 620990 Россия

^b Уральский федеральный университет, Екатеринбург, 620002 Россия

*e-mail: g.v.zuryanov@urfu.ru

Поступило в редакцию 24 ноября 2021 г.

После доработки 6 апреля 2022 г.

Принято к печати 9 апреля 2022 г.

Методом рентгеноструктурного анализа исследована структура 5,7-диметокси-8-(3,6-дифенилпиридин-2-ил)-4-фенилкумарина, 5,7-диметокси-8-(3,6-дифенилпиридин-2-ил)-4-пропилкумарина, а также 4-метил-5,7-диметокси-8-(3,6-дифенил[1,2,4]триазин-5-ил)кумарина. Исследованы межмолекулярные взаимодействия в кристаллах и их влияние на кристаллическую структуру.

Ключевые слова: 8-(пиридин-2-ил)- и 8-([1,2,4]триазин-5-ил)кумарины, PCA, кристаллическая структура

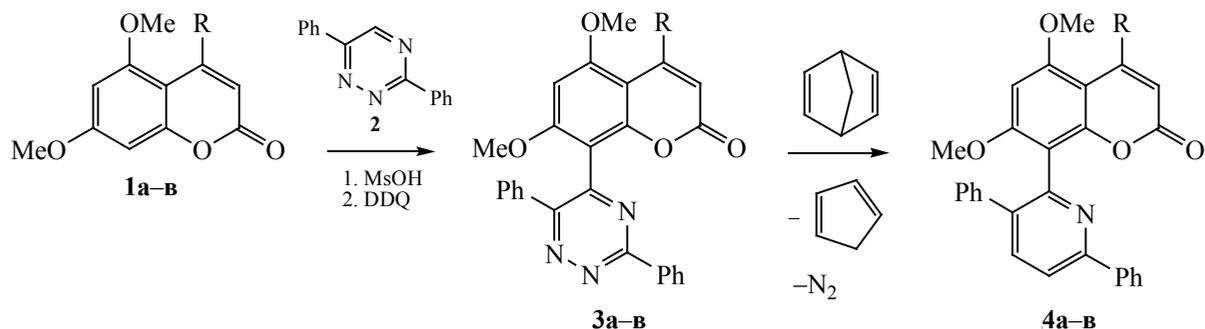
DOI: 10.31857/S0044460X22070174, **EDN:** CRZREB

Производные кумаринов привлекают исследователей своими фотофизическими свойствами [1, 2]. Многие представители этого ряда гетероциклов демонстрируют широкий спектр биологической активности [3, 4]. Пиридинилзамещенные кумарины рассматриваются в качестве лигандов для создания комплексных соединений с заданными оптическими свойствами [5, 6]. В настоящее время в Кембриджской базе структурных данных имеется информация о структуре 11 различных 8-замещенных 5,7-диметоксикумаринов (рефкоды: CHBCOU, GOBPOC, IWESUY, JAYWUE, OYEVOF, OYEVUL, PIJBUF, PUCXUJ, RUSYAR, TEJGOE, TEVDUT) [7–14]. Вместе с тем структурные исследования соединений с 8-пиридинилзамещенным кумариновым фрагментом единичны [15], а сами 8-пиридинилзамещенные кумарины структурно не описаны.

Ранее нами был предложен удобный синтез 8-пиридинилзамещенных кумаринов прямым введением кумаринового фрагмента в 5H-1,2,4-триазины и последующей реакцией аза-Дильса–Альдера с различными диенофилами [16, 17]. В данной статье представлены результаты рентгеноструктурных исследований некоторых полученных таким образом 8-пиридинилзамещенных кумаринов, а также 8-([1,2,4]триазин-5-ил)замещенного.

Синтез целевых соединений был выполнен по известным методикам [16, 17] (схема 1) из исходных соединений – соответствующих кумаринов **1a–в** и 3,6-дифенил-1,2,4-триазина **2**. В результате нуклеофильного замещения атома Н⁸ были получены производные кумарина **3** с фрагментом 1,2,4-триазина. Дальнейшее превращение 1,2,4-триазинового цикла в пиридиновый позволило получить соединения **4a–в**.

Схема 1.



По данным РСА, соединения **3а** и **4б, в** имеют схожую молекулярную структуру. Они кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе моноклинной системы. Общий вид молекул и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов приведены на рис. 1–3. Низкое качество использованного для РСА кристалла соединения **4в** и высокое значение параметра расходимости R_1 , к сожалению, позволяет сделать только самые общие заключения по геометрии данной молекулы. Молекулы соединений **3а** и **4б, в** неплоские. Хромоновый цикл развернут относительно

плоскости азинового кольца на 56° (**3а**), торсионный угол $C^9C^8C^{15}N^1$ в молекуле **4б** составляет $82.7(2)^\circ$, а в молекуле **4в** – $83.0(5)^\circ$.

Длины связей и валентные углы соединений близки к ожидаемым. Длина связи С–С между хромоновым фрагментом и азагетероциклом [$1.490(2)$ (**3а**), $1.500(3)$ (**4б**) и $1.496(5)$ Å (**4в**)] закономерно увеличивается по мере увеличения двугранного угла между плоскостями гетероциклов. Длины связей С–С арильного фрагмента хромона молекул изменяются в пределах 1.385 – 1.420 Å. Различия между двойной и ординарными связями

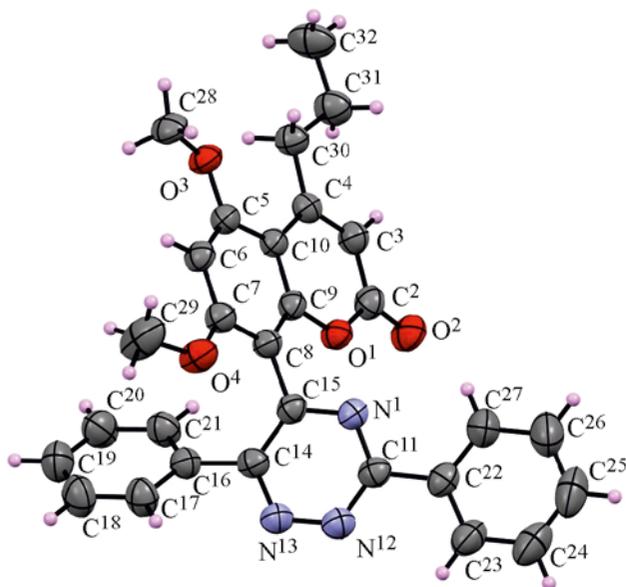


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3а** в кристалле.

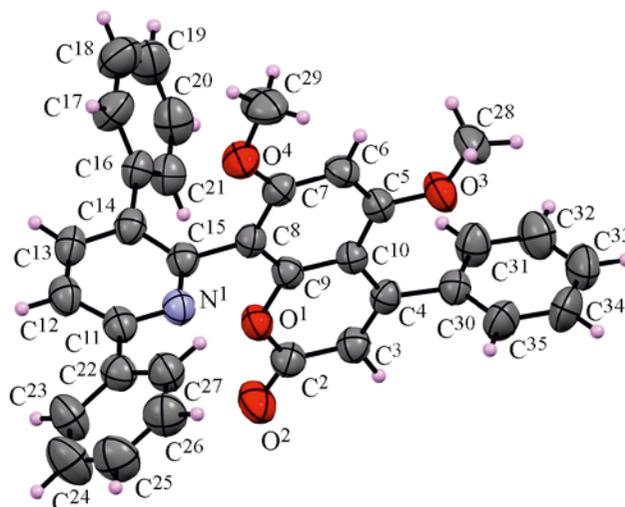


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **4б** в кристалле.

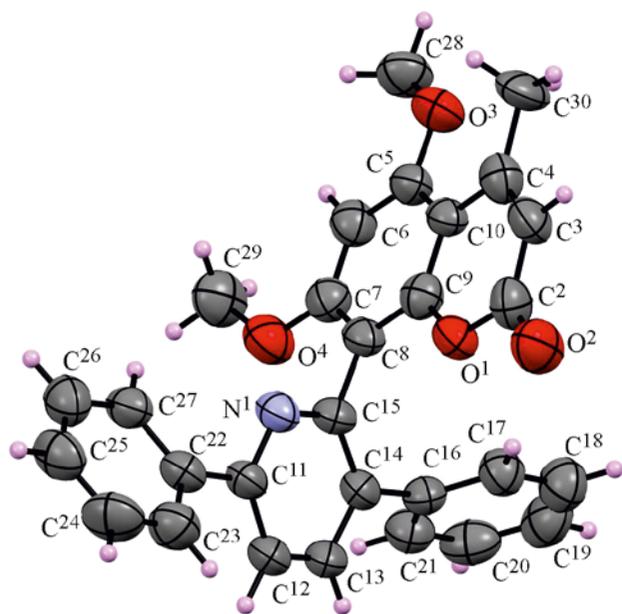


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **4в** в кристалле.

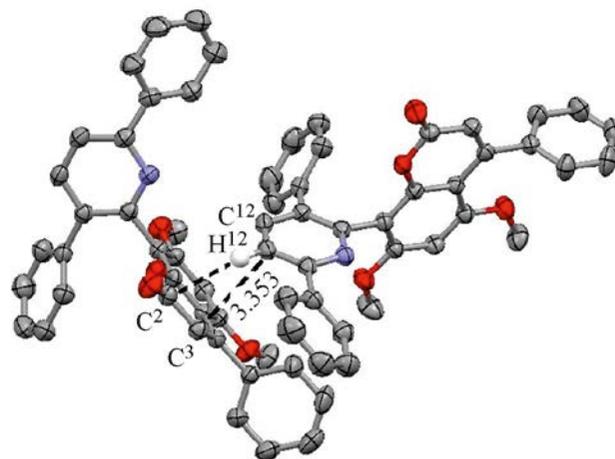


Рис. 4. Контакты СН–π в кристалле соединения **4б**.

C–C в пионовом цикле хорошо выражены (в молекуле соединения **3а** длина двойной связи $C^3=C^4$ 1.349(3) Å, длины ординарных связей C^2-C^3 и C^4-C^{10} – 1.427(3) и 1.460(3) Å соответственно. Таким образом, ароматичность пионового цикла хромоновой системы нарушена.

В молекуле соединения **3а** фенильный заместитель при атоме C^{11} лежит практически в плоскости 1,2,4-триамина, фенильный заместитель при C^{14} развернут относительно 1,2,4-триазинового кольца под углом 42°. Диарилзамещенный пиридинильный фрагмент молекулы **4б** также неплоский, фенильные фрагменты развернуты относительно плоскости пиридинового цикла под углами 34 и 61°, под значительными углами развернуты и фенильные заместители пиридинового кольца в молекуле **4в**. Практически перпендикулярно относительно плоскости хромонового цикла развернут фенильный заместитель при атоме C^{14} в молекуле **4б**.

Укороченные межмолекулярные контакты в кристалле соединения **3а** не наблюдаются, за исключением нескольких контактов с участием протонов метоксигрупп. Однако о достоверности таких контактов, как и о контактах с участием метоксигрупп в соединениях **4б**, **в**, судить сложно из-

за локализации протонов по модели *наездника*, а не прямого их выявления по пикам пространственной электронной плотности.

Вопреки ожиданиям, π–π взаимодействия в кристаллах представлены слабо (рис. 4). В кристаллах соединений **4б** и **4в** между группой $C^{12}H$ пиридинового кольца и карбонилем хромонового цикла наблюдается укороченный межмолекулярный контакт, имеющий признаки как π–π, так и СН–π взаимодействия. В кристалле соединения **4б** наблюдается π–π-контакт между атомами углерода пионового фрагмента и пиридинового кольца $C^3 \cdots C^{12}$ [$x-0.5, 0.5-y, z-0.5$] с расстоянием 3.353(3) Å. Двугранный угол между пиридиновым и пионовым циклами (44.6°) довольно велик для копланарного π–π-взаимодействия, но не исключает частичного перекрытия π-систем. Расстояние между центрами гетероциклов (4.33 Å) также не противоречит такой возможности. Наряду с этим наблюдается укороченный контакт СН–π с участием углерода карбонильной группы $O=C^2 \cdots HC^{12}$ [$x-0.5, 0.5-y, z-0.5$] с расстоянием $C \cdots H$ около 2.8 Å.

Близкий по геометрии укороченный контакт наблюдается в кристалле соединения **4в** (рис. 5) между углеродом пиридинового кольца C^{12} и ато-

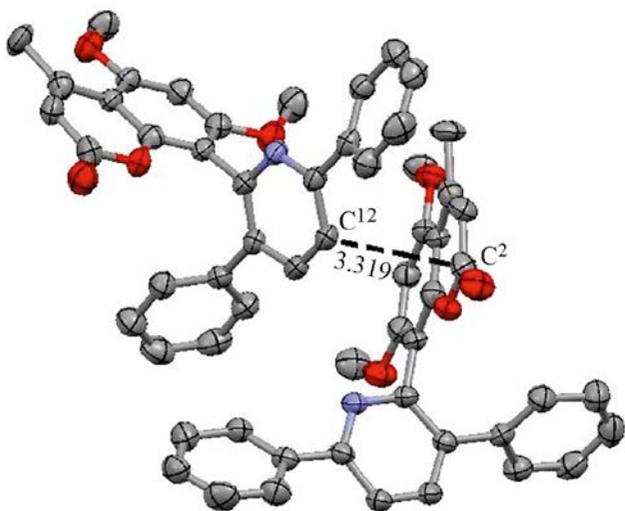


Рис. 5. Контакты СН– π в кристалле соединения **4в**.

мом C² карбонильного фрагмента хромонового цикла [$x=0.5, 0.5-y, z=0.5$] с расстоянием 3.319(6) Å (на 0.081 Å меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов, двугранный угол между гетероциклами 36.1°, расстояние между центрами гетероциклов 4.25 Å), а также связанный с ним СН... π контакт C²...H¹² длиной 2.71 Å (на 0.19 Å меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов).

Несмотря на аномально короткое межатомное расстояние, данный контакт C...H следует трактовать как СН– π контакт, а не как классическую водородную связь СН...С. Этому противоречат ориентация связи на электрофильный углерод группы С=О, а не на обычный акцептор водородной связи (атом кислорода), и низкая величина угла С–Н...С [118(2)°].

Таким образом, ориентация гетероциклов в пространстве, от которой зависит молекулярная укладка, может быть обусловлена π – π -взаимодействиями между ними, в то время как в отклонение от идеальной копланарности вносят довольно большой вклад взаимодействия СН– π , приводящие к увеличению двугранного угла между гетероциклами.

Отсутствие каких-либо укороченных полярных контактов с кислородом карбонильной группы в соединениях **3а**, **4б**, **в** довольно необычно и может быть связано с отсутствием в молекулах (и в кри-

сталлах) электрофильных центров ХН, способных взаимодействовать с неподеленными электронными парами кислорода.

Таким образом, исследованные молекулы представляют собой типичный случай систем с нарушенной системой сопряжения ароматических циклов, в которой азагетероциклическая и хромоновая части могут рассматриваться как независимые друг от друга. Причиной этого, по-видимому, является стерический фактор, создаваемый группой MeO в положении 7 хромонового фрагмента и выводящей пиридинильный заместитель из плоскости сопряжения. Тем не менее, этот фактор не влияет на комплексообразующие свойства пиридинильного фрагмента. Поэтому все полученные соединения могут рассматриваться как перспективные лиганды для получения комплексных соединений с заданными свойствами. Укладка молекул соединений **4** в кристалле во многом обусловлена специфическими межмолекулярными взаимодействиями между хромоновым и пиридинильным фрагментом и малочувствительна к введению заместителей в положение 4 хромонового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения **3** и **4** получены по описанным методикам [17].

РСА проводили на автоматическом рентгеновском дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной процедуре (MoK-излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при 295(2) К). Введена эмпирическая поправка на поглощение. Сбор и обработку данных проводили с использованием программы CrysAlisPro [18], решение и уточнение структуры – с использованием программного пакета SHELXTL [19]. Структуры решены прямым методом и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода добавлены в рассчитанные положения и включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении. Ниже приведены основные кристаллографические параметры и результаты уточнения структуры.

Соединение 3а. Кристалл моноклинный, C₂₉H₂₅N₃O₄, M 479.52, пространственная группа $P2_1/n$, a 10.6406(8), b 14.3714(7), c 16.5854(10) Å,

β 104.276(7)°, V 2457.9(3) Å³, Z 4, μ 0.088 мм⁻¹. На углах рассеяния $3.51 < \theta < 30.95^\circ$ собрано 16605 отражений, из них независимых 6622 (R_{int} 0.0330). Окончательные значения факторов расходимости: R_1 0.0542, wR_2 0.1225 [$I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1080, wR_2 0.1613 (все отражения), GooF 1.002. $\Delta\rho_e = 0.16/-0.21 \text{ \AA}^{-3}$.

Соединение 4б. Кристалл моноклинный, $C_{34}H_{25}NO_4$, M 511.55, пространственная группа $P2_1/n$, a 10.0523(7), b 23.5877(14), c 11.3096(8) Å, β 98.711(7)°, V 2650.7(3) Å³, Z 4, μ 0.084 мм⁻¹. На углах рассеяния $3.62 < \theta < 30.88^\circ$ собрано 18391 отражений, из них независимых 7085 (R_{int} 0.0341). Окончательные значения факторов расходимости: R_1 0.0592, wR_2 0.1478 [$I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1267, wR_2 0.2062 (все отражения), GooF 1.006, $\Delta\rho_e = 0.221/-0.197 \text{ \AA}^{-3}$.

Соединение 4в. Кристалл моноклинный, $C_{29}H_{23}NO_4$, M 449.48, пространственная группа $P2_1/n$, a 9.731(2), b 21.955(4), c 11.055(3) Å, β 106.23(2)°, V 2267.7(9) Å³, Z 4, μ 0.088 мм⁻¹. На углах рассеяния $3.41 < \theta < 28.28^\circ$ собрано 15688 отражений, из них независимых 5517 (R_{int} 0.0881). Окончательные значения факторов расходимости: R_1 0.0791, wR_2 0.1617 [$I > 2\sigma(I)$], R_1 0.2434, wR_2 0.2361 (все отражения), GooF 1.001. $\Delta\rho_e = 0.297/-0.203 \text{ \AA}^{-3}$.

Результаты РСА, включая структурные факторы, зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номерами CCDC 2098175 (**3а**), 2121810 (**4б**), 2121803 (**4в**).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Слепухин Павел Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9905>

Фатыхов Рамиль Фаатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3129-8658>

Шарапов Айнур Диньмухаметович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1582-5462>

Старновская Екатерина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9679-8269>

Халымбаджа Игорь Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8043-8023>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-00214, синтез соединений **4а** и **4б**) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант № НШ-1223.2022.1.3, синтез соединения **4в** и рентгеноструктурный анализ), а также в рамках темы государственного задания 0398-2019-0005 ААААА19-119012290117-6 с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Christie R.M.* Handbook of Textile and Industrial Dyeing. Oxford: Woodhead Publishing Limited, 2011. Vol. 1. Pt 2. P. 562.
2. *Кузнецова Н.Л., Калия О.Л.* // Усп. хим. 1992. Т. 61. № 7. С. 1243; *Kuznetsova N.A., Kaliya O.L.* // Russ. Chem. Rev. 1992. Vol. 61. P. 683. doi 10.1070/RC1992v061n07ABEH000992
3. *Phutdhawong W., Chuenchid A., Taechowisan T., Sirirak J., Phutdhawong W. S.* // Molecules. 2021. P. 1653. doi 10.3390/molecules26061653
4. *Jalhan S., Singh S., Saini R., Sethi N.S., Jain U.K.* // Asian J. Pharm. Clin. Res. 2017. Vol. 10. N 7. P. 38. doi 10.22159/ajpcr.2017.v10i7.18461
5. *Bullock S.J., Felton C.E., Fennessy R.V., Harding L.P., Andrews M., Pope S.J.A., Rice C.R., Riis-Johannessenc T.* // Dalton Transact. 2009. N 47. P 10570. doi 10.1039/b913103e
6. *O'Duill M.L., Matsuura R., Wang Y., Turnbull J.L., Gurak J.A., Jr., Gao D.-W., Lu G., Liu P., Engle K.M.* // J. Am. Chem. Soc. 2017. Vol. 139. N 44. P. 15576. doi 10.1021/jacs.7b08383.
7. *Singh A., Gupta V.K., Rajnikant, Goswamii K.N.* // Crystal Res. Technol. 1995. Vol. 30. N 8. P. 1115. doi 10.1002/crat.2170300819

8. Lisgarten J.N., Potter B.S., Aymami J., Oketch-Rabah H., Palmer R.A. // *J. Chem. Crystallogr.* 2003. Vol. 33. P. 149. doi 10.1023/A:1023278910067
9. Li W., Zhang J.-S., Huang J.-L., Jiang M.-H., Xu Y.-K., Ahmed A., Yin S., Tang G.-H. // *RSC Adv.* 2017. Vol. 7. P. 31061. doi 10.1039/C7RA04794K
10. Tang Z.-H., Liu Y.-B., Ma S.-G., Li L., Li Y., Jiang J.-D., Qu J., Yu S.-S. // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. N 19. P. 5146. doi 10.1021/acs.orglett.6b02572
11. Ishii H., Kobayashi J.-i., Yamaguchi K.-i., Ishikawa T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1993. Vol. 41. N 9. P. 1655. doi 10.1248/cpb.41.1655
12. Hou k.-Q., Chen X.-P., Huang Y., Chan A.S.C., Luo H.-B., Xiong X.-F. // *Org. Lett.* 2020. Vol. 22. N 2. P. 584. doi 10.1021/acs.orglett.9b04355
13. Sriyatep T., Siridechakorn I., Maneerat W., Pansanit A., Ritthiwigrom T., Andersen R. J., Laphookhieo S. // *J. Nat. Prod.* 2015. Vol. 78. N 2. P. 265. doi 10.1021/np5008476
14. Rajnikant, Gupta V. K., Singh A., Lal M., Varghese B. // *Acta Crystallogr. (C)*. 1996. Vol. 52. P. 2272. doi 10.1107/S0108270196004209
15. Feng Z., Yu Y., Yang X., Wu Y., Zhou G., Wu Z. // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59. N 17. P. 12362. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01443
16. Fatykhov R.F., Savchuk M.I., Starnovskaya E.S., Bobkina M.V., Kopchuk D.S., Nosova E.V., Zyryanov G.V., Khalymbadzha I.A., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Kartsev V.G. // *Mendeleev Commun.* 2019. Vol. 29. N 3. P. 299. doi 10.1016/j.mencom.2019.05.019
17. Fatykhov R.F., Sharapov A.D., Starnovskaya E.S., Shtaitz Ya.K., Savchuk M.I., Kopchuk D.S., Nikonov I.L., Zyryanov G.V., Khalymbadzha I.A., Chupakhin O.N. // *Spectrochim. Acta (A)*. 2022. Vol. 267. Pt. 2. P. 120499. doi 10.1016/j.saa.2021.120499
18. CrysAlisPro 1.171.39.38a. Rigaku Oxford Diffraction, 2017.
19. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Crystal Structure of 8-(Pyridin-2-yl)- and 8-([1,2,4]Triazine-5-yl)-Substituted Coumarins

P. A. Slepukhin^{a,b}, R. F. Fatykhov^b, A. D. Sharapov^b, M. I. Valieva^{a,b},
E. S. Starnovskaya^{a,b}, I. A. Khalymbadzha^{a,b}, D. S. Kopchuk^{a,b},
G. V. Zyryanov^{a,b,*}, and O. N. Chupakhin^{a,b}

^a Postovskii Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620990 Russia

^b Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

*e-mail: g.v.zyryanov@urfu.ru

Received November 24, 2021; revised April 6, 2022; accepted April 9, 2022

The structure of two 8-(3,6-diphenylpyridin-2-yl)coumarins and one 1,2,4-triazine precursor was studied by single crystal X-ray diffraction method. The effect of the nature of the substituents of the coumarin fragment on their crystal structure has been shown.

Keywords: 8-pyridylcoumarines, 1,2,4-triazines, XRD analysis, crystal structure

СПЕКТРАЛЬНЫЕ, КООРДИНАЦИОННЫЕ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА НЕСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНОВ

© 2022 г. Ю. Б. Иванова^{a,*}, Т. В. Шорохова^b, Ю. В. Хрушкова^b,
С. Г. Пуховская^b, С. А. Сырбу^a

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

^b Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153000 Россия
*e-mail: jjiv@yandex.ru

Поступило в редакцию 1 марта 2022 г.

После доработки 7 апреля 2022 г.

Принято к печати 9 апреля 2022 г.

Изучено влияние заместителей на спектральные, координационные и флуоресцентные свойства растворов в ацетонитриле несимметрично замещенных тетрафенилпорфиринов: 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфина, 5-[4-(глициламино)фенил]-10,15,20-трифенилпорфина и 5-[4-(*N*-трет-бутоксикарбонилглициламино)фенил]-10,15,20-трифенилпорфина. Определены кинетические параметры образования их цинковых комплексов. Изменение констант скорости координации ацетатом цинка изученных лигандов зависит от их устойчивости в реакционной среде. Дважды протонированные формы лигандов имели более высокие квантовые выходы, чем монопротонированные, что, вероятно, связано с перераспределением электронной плотности в тетрапиррольных макроциклах, контролируемым индуктивными эффектами.

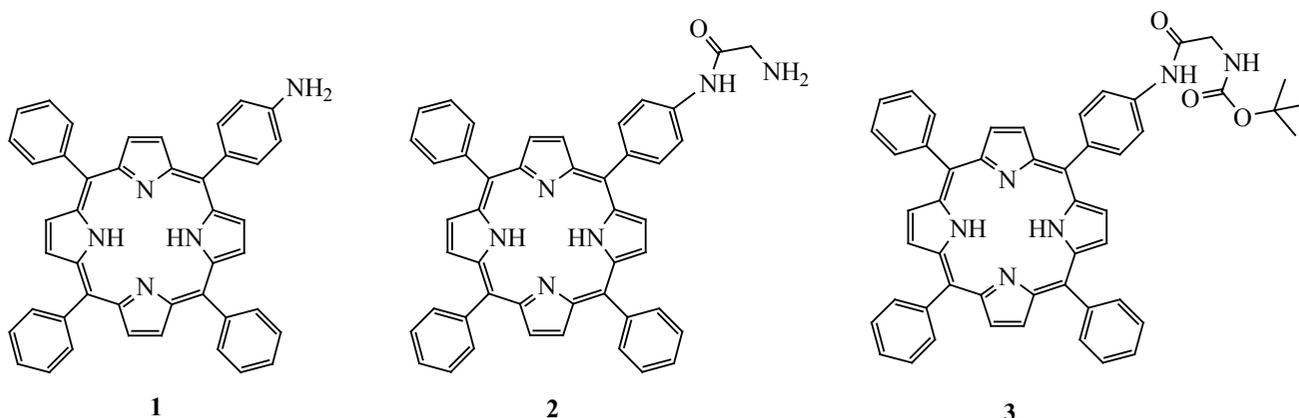
Ключевые слова: несимметрично замещенные порфирины и металлопорфирины, кислотно-основные свойства, координационные и спектральные свойства

DOI: 10.31857/S0044460X22070186, **EDN:** CSECLC

Порфирины и их металлокомплексы играют важную роль в природных биохимических и биофизических процессах [1, 2], с их помощью осуществляются важнейшие фотохимические и ферментативные реакции [3]. Синтетические порфирины – перспективные исходные для получения биологически активных веществ [4], ряд представителей этого класса применяют или имеют перспективы применения в медицине в качестве фотосенсибилизаторов и антимикробных препаратов [5–7]. Введение заместителей различной природы дает возможность изменять физико-химические свойства порфиринов в широких пределах [8, 9]. Синтез порфиринов, в структуру кото-

рых входят различные биомолекулы (в том числе аминокислоты), способствуют проявлению у них ряда уникальных фотофизических и биохимических свойств [10]. Молекулы такого типа могут формировать различные мостиковые структуры и эффективно участвовать в инактивации вируса [11]. Однако для изучения взаимосвязи структура–активность макрогетероциклических молекул необходим анализ их фундаментальных свойств, в частности, комплексообразования и флуоресценции, которые позволяют учесть ряд физико-химических факторов в реальном масштабе времени (природа растворителя, присутствие посторонних ионов, pH и пр.) [12, 13]. Регистрируемое измене-

Схема 1.



ние спектральных свойств макромолекулы несет в себе важную информацию не только о ее состоянии, но и о характере микроокружения ее хромофоров.

С целью изучения реакционной способности, рецепторной активности сложных тетрапиррольных макрогетероциклов и факторов, влияющих на эти процессы, нами исследованы комплексообразующие и флуоресцентные свойства несимметрично замещенных тетрафенилпорфиринов: 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфина **1**, 5-[4-(глициламино)фенил]-10,15,20-трифенилпорфина **2** и 5-[4-(*N*-*tert*-бутоксикарбонилглициламино)фенил]-10,15,20-трифенилпорфина **3** с «якорными» аминогруппами (схема 1).

Комплексообразующие свойства соединений **1–3** по отношению к ионам Zn^{2+} изучали спектрофотометрическим методом в ацетонитриле при 298–328 К. В качестве объекта сравнения исполь-

зовали ранее исследованный незамещенный тетрафенилпорфирин H_2TPP .

Природа заместителя и его положение в макроцикле оказывают значительное влияние на электрооптические свойства и реакционную способность порфиринов. Протонирование порфиринов **1–3** в ацетонитриле [14] изменяет кислотно-основные свойства этих соединений, а асимметричное замещение лигандов позволяет спектрально идентифицировать их заряженные формы. В ацетонитриле основные свойства соединения **1** ниже, чем у порфирина **2** примерно на 3.5 порядка (табл. 1), а константы протонирования соединений **3** и **1** соизмеримы [14].

В индивидуальном растворителе координация порфиринов **1–3** в системе $Zn(OAc)_2$ –MeCN катионами металлов протекает согласно уравнению (1):

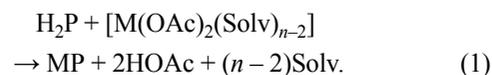


Таблица 1. Показатели констант^a ионизации и спектральные характеристики порфиринов **1–3** и их цинковых комплексов в ацетонитриле при 298 К

Соединение	λ , нм (lg ϵ)					pK_{b1}	pK_{b2}	$\Sigma pK_{b1,2}$
	1	2	3	4	5			
1	415(5.03)	514(3.95)	590(3.70)	648(2.90)	552(3.83)	11.50	9.65	21.15
ZnP ¹	423(5.15)		557(4.05)	598(3.81)				
2	415(5.06)	514(4.07)	550(4.03)	590(3.94)	644(3.95)	12.91	11.76	24.67
ZnP ²	422(5.18)		556(3.87)	596(3.64)				
3	414(5.02)	512(3.99)	548(3.91)	591(3.88)	646(3.89)	10.45	10.40	20.85
ZnP ³	423(5.15)		556(3.89)	596(3.73)				

^a Погрешность измерения констант не превышала 3–5%.

Таблица 2. Кинетические параметры образования цинковых комплексов порфиринов в системе $Zn(OAc)_2-MeCN$

Порфирин	$c_{Zn(OAc)_2} \times 10^3$, моль/л	$k_f^{298} \times 10^3$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E_a , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)
H ₂ TPP [15]	1.84	302±1	70±2	-28±2
1	1.5	455±1	60±1	-59±2
2	1.5	553±2	50±1	-90±3
3	1.5	352±1	66±1	-41±2

Здесь H₂P – молекулярная форма порфиринов **1–3**, M²⁺ – катион цинка, ацидолиганд OAc – ацетат-ион, лиганд Solv – молекула растворителя, *n* – координационное число катиона металла.

Во всех спектрах реагирующих систем наблюдались четкие изобестические точки (рис. 1–3). Реакция (1) подчиняется первому порядку по порфируну, о чем свидетельствует прямолинейный характер зависимостей $\lg(c_{H_2P}/c_{H_2P})$ от времени. Зависимость $\log k_{эф}$ от $\log c_{Zn(OAc)_2}$ при образовании цинкового комплекса порфирина **1** в системе $Zn(OAc)_2-MeCN$ при 298 К также прямолинейна, коэффициент корреляции 0.999. Параметры электронных спектров поглощения цинковых комплексов порфиринов **1–3** в ацетонитриле приведены в табл. 1, кинетические параметры координации

ионом Zn²⁺ исследуемых порфиринов приведены в табл. 2.

Введение заместителей в порфириновый макроцикл изменяет координационные свойства порфирина, что, очевидно, связано с донорно-акцепторной природой заместителя и со способностью деформировать тетрапиррольное макрокольцо. Сравнивая кинетические параметры координации ионом Zn²⁺ соединений **1–3** (табл. 2), можно сделать вывод, что скорость образования ZnTPP [15,16,17] в ацетонитриле ниже, чем скорость образования комплексов ZnP¹, ZnP², ZnP³.

В системе $Zn(OAc)_2-MeCN$ [реакция (1)] изменение скорости образования цинковых комплексов замещенных порфиринов **1–3** практически совпадает с рядом устойчивости в системе ацетони-

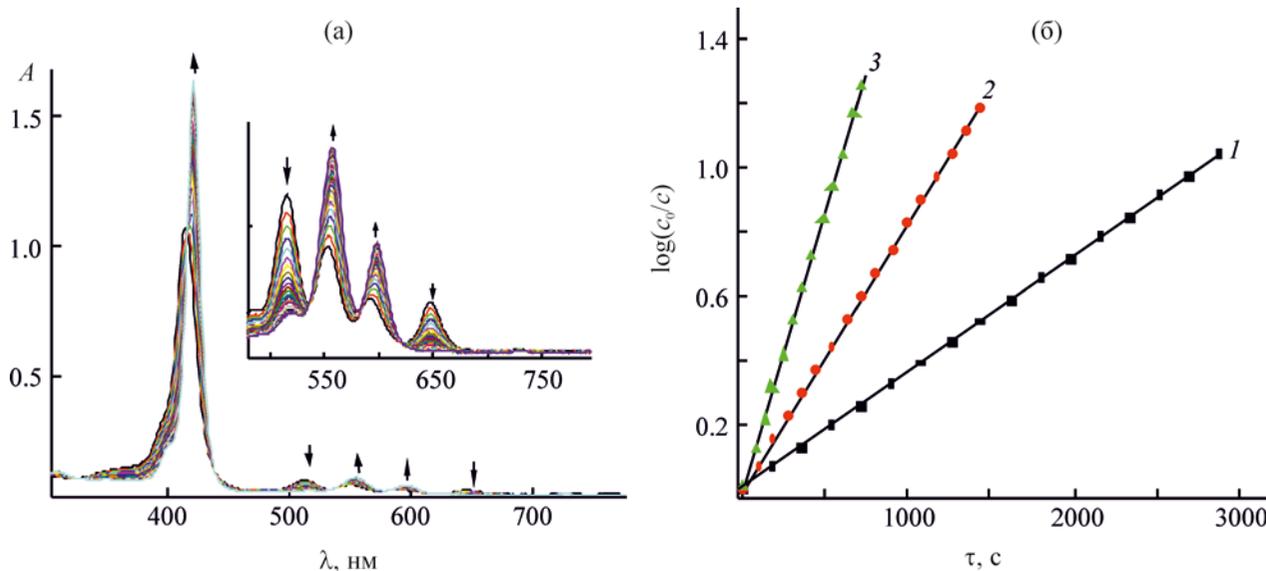


Рис. 1. Изменение ЭСП (а) и зависимости $\log(c_0/c)$ (б) при образовании цинковых комплексов соединения **1** в системе $Zn(OAc)_2-MeCN$ при $c_{порф}$ 1.00×10^{-5} (а) и 3.38×10^{-5} моль/л (б), $c_{Zn(OAc)_2}$ 1.5×10^{-3} моль/л, 298 К. 1 – 298, 2 – 308, 3 – 318 К, λ 514 нм.

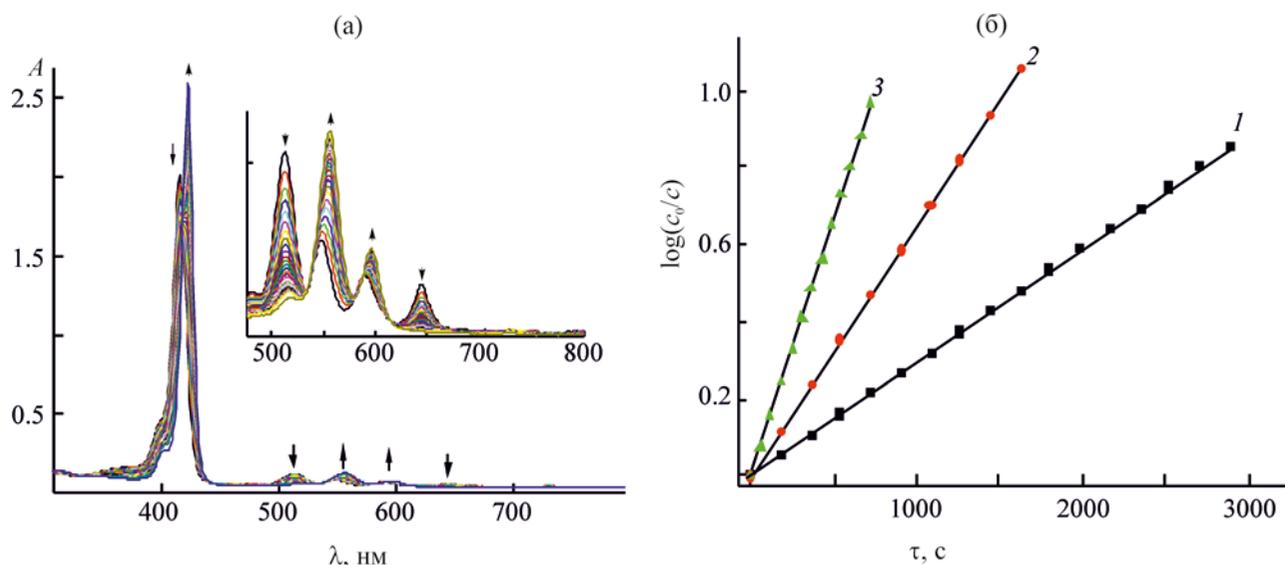


Рис. 2. Изменение ЭСП (а) и зависимости $\log(c_0/c)$ (б) при образовании цинковых комплексов соединения **2** в системе $\text{Zn}(\text{OAc})_2\text{-MeCN}$ при $c_{\text{порф}}$ 1.86×10^{-5} (а) и 2.68×10^{-5} моль/л (б), $c_{\text{Zn}(\text{OAc})_2}$ 1.5×10^{-3} моль/л, 298 К. 1 – 298, 2 – 308, 3 – 318 К, λ 514 нм.

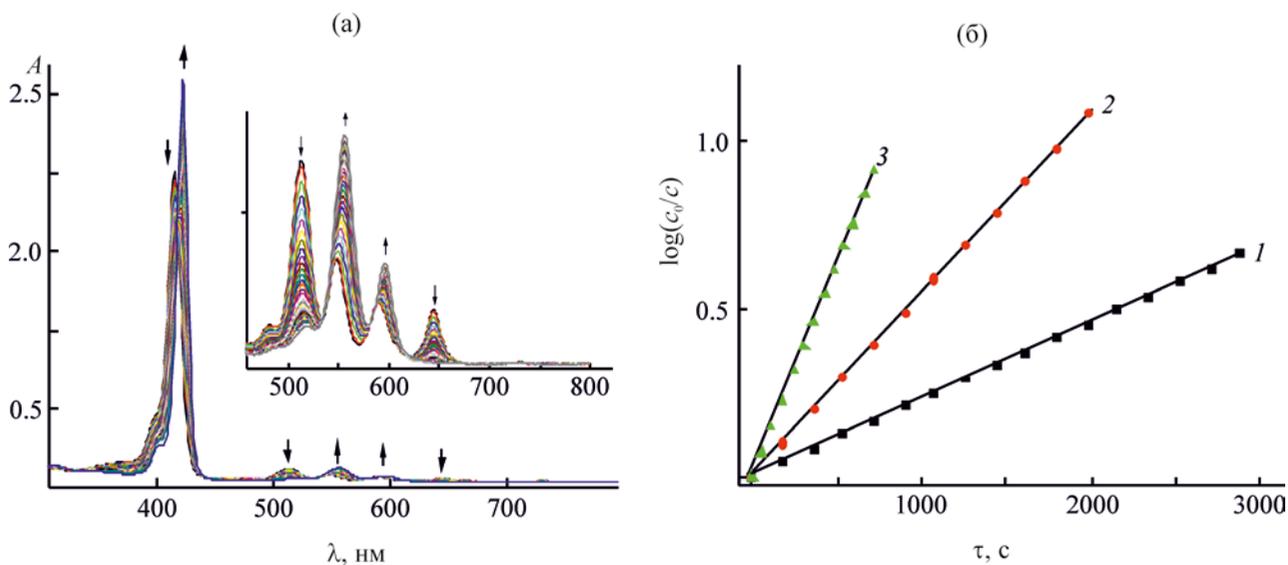


Рис. 3. Изменение ЭСП (а) и зависимости $\log(c_0/c)$ (б) при образовании цинковых комплексов соединения **3** в системе $\text{Zn}(\text{OAc})_2\text{-MeCN}$ при $c_{\text{порф}}$ 1.18×10^{-5} (а) и 3.99×10^{-5} моль/л (б), $c_{\text{Zn}(\text{OAc})_2}$ 1.5×10^{-3} моль/л, 298 К. 1 – 298, 2 – 308, 3 – 318 К, λ 512 нм.

трил-хлорная кислота [14]: $2 > 1 > 3$. Как и при протонировании, максимальное влияние на комплексообразующую способность тетрапиррольного макроцикла оказывало введение глициновой группы, что, вероятно, связано с отсутствием кислотно-основного взаимодействия заместителя с

раствором, как в порфирине **1** [14]. Более разветвленная структура заместителя в порфирине **3**, способствующая образованию внутримолекулярных водородных связей, уменьшает его основные и комплексообразующие свойства по сравнению с порфирином **2** (табл. 1, 2). Вероятно, активность

Таблица 3. Спектрально-флуоресцентные характеристики порфиринов H₂P **1–3** и их протонированных форм в ацетонитриле (298 К, λ_{ex} 555 нм)

Порфирин	λ _{fl} , нм	δ _{SS} , см ⁻¹	Q _x
H ₂ TPP [15]			0.059
1	659	258	0.220
H ₃ P ⁺	659	257	0.010
H ₄ P ²⁺	660	165	0.121
2	656	190	0.25
H ₃ P ⁺	653	165	0.023
H ₄ P ²⁺	655	261	0.176
3	655	236	0.039
H ₃ P ⁺	655	236	0.014
H ₄ P ²⁺	656	212	0.033

лигандов в таких системах зависит от строения образующихся в растворах кислотно-основных комплексов, ионизация которых зависит от степени переноса протона от молекулы кислоты к молекуле основания (растворителя).

Кинетические параметры образования цинковых комплексов не выходили за пределы одного порядка. Мягкое снижение комплексообразующих свойств порфиринов **2**, **1**, **3** в системе Zn(OAc)₂–MeCN способствовало замедлению образования цинковых комплексов, что позволяет поддерживать необходимую концентрацию реагентов системно или локально в течение заданного периода. Эти свойства макромолекул широко используются для придания пролонгированного действия лекарственным субстанциям [16].

Флуоресцентные свойства соединений **1–3** и их ионизированных форм в ацетонитриле измеряли при 298 К (длина волны возбуждения 555 нм). Чтобы рассчитать интегральные интенсивности флуоресценции для исследуемых соединений, полученные спектры флуоресценции соединений **1–3** в ацетонитриле сопоставляли с эталонами [15]. В качестве стандарта был выбран H₂TPP, для которого известны значения квантового выхода в ацетонитриле [15]. Погрешность флуориметрических измерений ~10%. На рис. 4 и в табл. 3 представлены результаты флуориметрических исследований соединений **1–3** в ацетонитриле при 298 К.

Предварительные исследования люминесценции асимметрично замещенных тетрафенилпор-

фиринов показали, что молекулярная подвижность присоединенных заместителей в соединениях **1–3** не оказывает влияния на их спектры флуоресценции (рис. 4). Снижение (с учетом строения периферического замещения) молекулярной симметрии молекулы при переходе от молекулы H₂TPP (точечная группа симметрии D_{2h}) к соединениям **1–3** (точечная группа симметрии C_s) слабо проявлялось в люминесцентных характеристиках порфиринов как в дихлорметане [17], так и в ацетонитриле.

По данным табл. 3, при ионизации наблюдалось значительное «тушение» флуоресценции всех порфиринов. Дважды протонированные формы имели более высокие квантовые выходы, чем монопротонированные, что, вероятно, связано с перераспределением электронной плотности в тетрапиррольных макроциклах, контролируемым индуктивными эффектами.

Отсутствие существенных изменений величины сдвига Стокса указывает на то, что в нижнем возбужденном s¹-состоянии молекулярная конформация исследованных молекул не испытывает заметных изменений по сравнению с основным состоянием, квантовый выход флуоресценции асимметричных производных изменяется по сравнению с молекулой незамещенного H₂TPP в ряду **2** > **1** > H₂TPP > **3**.

Таким образом, химическая модификация порфирина приводит к изменению электронооптических, комплексообразующих и флуоресцентных

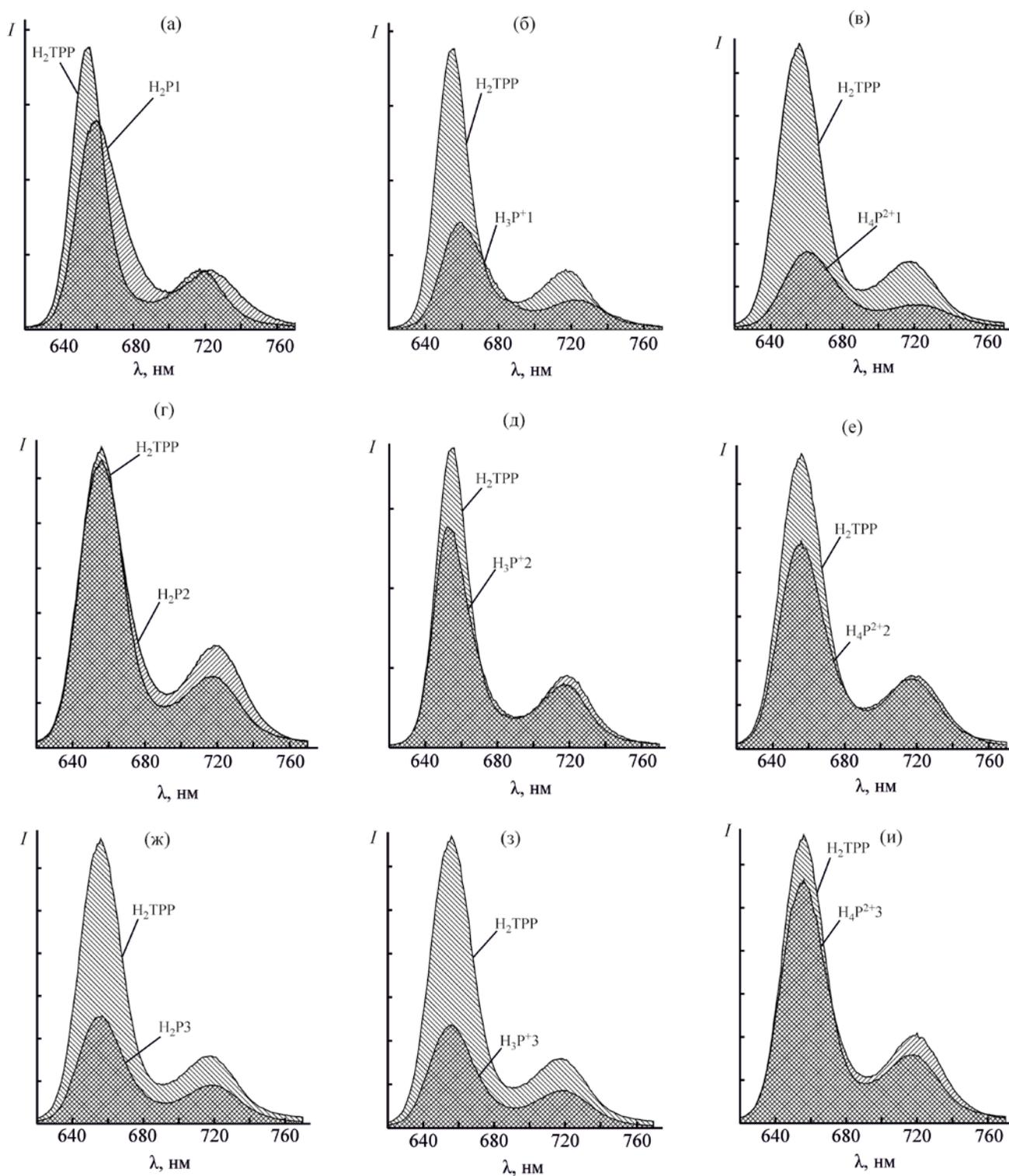


Рис. 4. Спектры флуоресценции соединений **1** (а–в), **2** (г–е), **3** (ж–и) в виде нейтральных (а, г, ж) и ионизированных форм в ацетонитриле (б, д, з) и смеси ацетонитрил–хлорная кислота (в, е, и) при 298 К (λ_{ex} 555 нм) на фоне флуоресценции незамещенного тетрафенилпорфирина H_2TPP .

свойств макрогетероцикла, может способствовать изменению реакционной способности молекулы и влиять на закономерности структура–активность макрогетероциклической молекулы. Это дает возможность специфично формировать аналитический отклик на присутствие конкретного компонента или вещества, схожего по структуре.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали 5,10,15,20-тетрафенилпорфирин производства компании «Porphychem». Соединения **1–3** получены по известным методикам [14], ацетат цинка фирмы «Acros 0» (Varian). Кинетические измерения и электронные спектры поглощения (спектрофотометр Cary 100 Varian) проводили в термостатируемых кюветах в интервале температур от 298 до 318 К не менее трех раз при трех разных температурах. Колебание температуры не превышало $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

Для исследования координационных свойств порфиринов в качестве растворителя использовали ацетонитрил фирмы «Lab-Scan» высокой степени очистки (примесь воды менее 0.03%), в котором исходные объекты находились в молекулярной форме, по данным электронных спектров поглощения. Кинетику образования цинковых комплексов порфиринов **1–3** изучали спектрофотометрическим методом [13] в системе $\text{Zn}(\text{OAc})_2\text{–MeCN}$ на спектрофотометре Cary 100. Использование этого метода возможно благодаря значительным различиям в электронных спектрах поглощения порфиринов и их комплексов.

Флуориметрические измерения ацетонитрильных растворов соединений **1–3** проводили на спектрофлуориметре Shimadzu RF-5301. Флуориметрические измерения проводили для сильно разбавленных растворов ($<10^{-7}$ моль/л), чтобы избежать возможного сильного повторного поглощения, которое может наблюдаться при высоких концентрациях растворов и провоцировать смещение максимумов флуоресценции в длинноволновую область. Методика эксперимента, препаративная химия и обработка экспериментальных данных подробно представлены в работах [15–17].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена по программе научно-исследовательской работы с привлечением оборудования Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-04-60067).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dolphin D.* The Porphyrins: Structure and synthesis. New York: Academic Press, 1978. P. 437.
2. *Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R.* The Porphyrin Handbook. San Diego: Academic Press, 2000. Vol. 4.
3. *Biesaga M., Pyrzynska K., Trojanowicz M.* // *Talanta*. 2000. Vol. 51. P. 209. doi 10.1016/S0039-9140(99)00291-X
4. *Пылина Я.И., Старцева О.М., Расова Е.Е., Белых Д.В.* // Макрогетероциклы. 2019. Т. 12. Вып. 2. С. 165. doi 10.6060/mhc181219b
5. *Nyman E.S., Hynninen P.H.* // *Photochem. Photobiol. (B)*. 2004. Vol. 73. P. 1. doi 10.1016/j.jphotobiol.2003.10.002
6. *Fadda A.A., El-Mekawy R.E., El-Shafei A.I.* // *J. Porphyr. Phthalocyan.* 2015. Vol. 19. P. 1. doi 10.1142/S1088424615500480
7. *Kustov A.V., Kustova T.V., Berezin D.B., Belykh D.V., Khudyaeva I.S.* // *Dyes Pigments*. 2020. Vol. 173. P. 107948. doi 10.1016/j.dyepig.2019.107948
8. *Крук Н.Н., Пуховская С.Г., Иванова Ю.Б., Коифман О.И.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. Т. 69. № 6. С. 1072; *Kruk M.M., Pukhovskaya S.G., Ivanova Yu.B., Koifman O.I.* // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 6. P. 1072. doi 10.1007/s11172-020-2868-6
9. *Senge M.O.* // *Chem. Commun.* 2006. N 3. P. 243. doi 10.1039/b511389j
10. *Belykh D.V., Shevchenko O.G., Tarabukina I.S.* // *Macroheterocycles*. 2014. Vol. 7. N 1. P. 79. doi 10.6060/mhc140377b
11. *Wang N., Jiang S., Du L., Shang J.* // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 11. P. 298. doi 10.3389/fmicb.2020.00298
12. *Kral V., Kralova J., Kaplanek R., Briza T., Martasek P.* // *Physiol. Res.* 2006. Vol. 55. P. 3.

13. Березин Б.Д. Металлопорфирины. М.: Наука, 1988. С. 159.
14. Ivanova Yu.B., Pukhovskaya S.G., Lyubimtsev A.V., Plotnikova A.O., Syrbu S.A. // *J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem.* 2022. P. 1. doi 10.1007/s10847-022-01131-8
15. Ivanova Yu.B., Mamardashvili N.Zh. // *J. Fluoresc.* 2017. Vol. 27. N 1. P. 303. doi 10.1007/s10895-016-1958-1
16. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. М.: Бином, 2012. Т. 1. 328 с.
17. Синявский В.В., Иванова Ю.Б., Пуховская С.Г., Угарова Е.Н., Крук Н.Н. // *Тр. БГТУ. Сер. 3. Физ.-мат. науки и информатика.* 2019. № 1. С. 27.

Spectral, Coordination and Fluorescent Properties of Asymmetrically Substituted Tetraphenylporphyrin Derivatives

Yu. B. Ivanova^{a,*}, T. V. Shorokhova^b, Yu. V. Khrushkova^b, S. G. Pukhovskaya^b, and S. A. Syrbu^a

^a *G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia*

^b *Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, 153000 Russia*

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

Received March 1, 2022; revised April 7, 2022; accepted April 9, 2022

The effect of amino groups on the spectral, coordination and fluorescent properties of asymmetrically substituted 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin derivatives, namely 5-(4'-amino-phenyl)-10,15,20-triphenylporphine, 5-(4'-glycinacylamino-phenyl)-10,15,20-triphenylporphine and 5-(4'-*N*-tert-butoxycarbonylglycinamino-phenyl)-10,15,20-triphenylporphine, in acetonitrile was studied. The kinetic parameters of the reactions of the formation of their zinc complexes were determined. It was shown that the change in the rate constants of zinc acetate coordination reactions of the studied ligands depends on their stability in the reaction medium. The doubly protonated forms of ligands had higher quantum yields than the monoprotonated ones, which is probably due to the redistribution of electron density in tetrapyrrole macrocycles controlled by inductive effects.

Keywords: asymmetrically substituted porphyrin derivatives, metalloporphyrins, acid-base properties, coordination and spectral properties

КОМПЛЕКСЫ ЦИНКА(II) НА ОСНОВЕ АЗОМЕТИНОВ 2,4,6-ТРИМЕТИЛАНИЛИНА И ГАЛОГЕНОЗАМЕЩЕННЫХ САЛИЦИЛОВЫХ АЛЬДЕГИДОВ

© 2022 г. М. С. Милутка^a, А. С. Бурлов^{a,*}, В. Г. Власенко^b, Ю. В. Кощенико^a,
Е. В. Коршунова^a, А. И. Ураев^a, А. Л. Тригуб^c, А. А. Зубенко^d, А. И. Клименко^d, А. Н. Гусев^e

^a Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

^b Научно-исследовательский институт физики Южного федерального университета,
Ростов-на-Дону, 344090 Россия

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

^d Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, Новочеркасск, 346421 Россия

^e Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, 295007 Россия

*e-mail: anatoly.burlov@yandex.ru

Поступило в редакцию 25 марта 2022 г.

После доработки 6 июня 2022 г.

Принято к печати 10 июня 2022 г.

Синтезированы азометины из 2,4,6-триметиланилина, салицилового альдегида и его 3(5)-галогенпроизводных, а также их комплексы с цинком(II) (ZnL_2). Структура и состав соединений определены методами элементного анализа, ИК, ЯМР 1H и рентгеновской спектроскопии. Комплексы ZnL_2 имеют тетраэдрическое строение. Исследованы фотолюминесцентные свойства растворов азометиннов и их комплексов с цинком в хлористом метиле и в твердом виде. Квантовые выходы фотолюминесценции азометиннов лежат в интервале 4.66–12.16%, для комплексов с цинком они уменьшаются до 0.45–2.02%. Средние времена жизни фотолюминесценции для азометиннов и их комплексов находятся в интервале от 2.00 до 2.87 нс. Азометин, полученный из 2,4,6-триметиланилина и дихлорсалицилового альдегида, и его комплекс с цинком обладают существенной протистотоксической активностью.

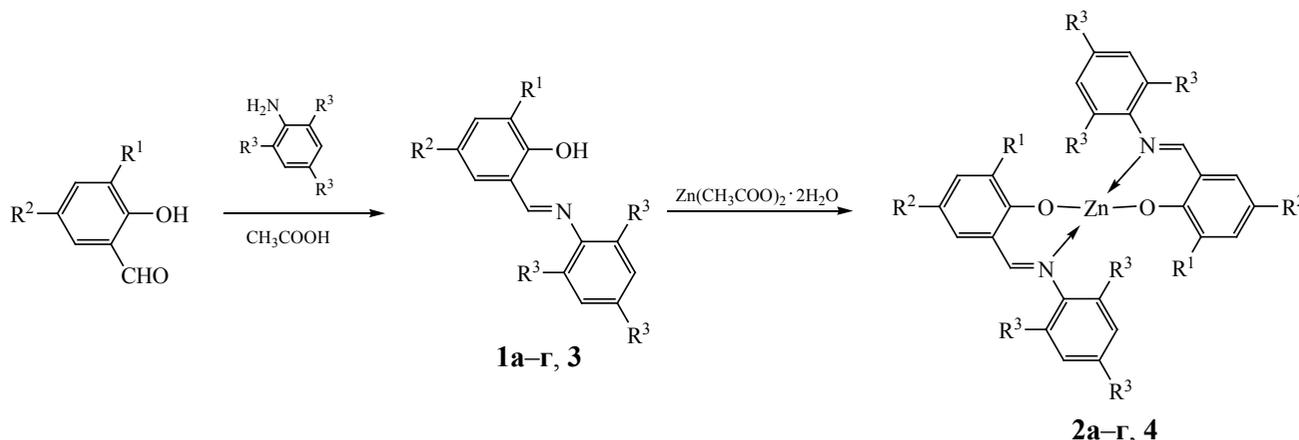
Ключевые слова: азометины, комплексы цинка, фотолюминесценция, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22070198, **EDN:** CSOULO

Исследования оснований Шиффа и комплексных соединений металлов с азометинами обусловлены их применением в практически важных областях [1–7]. Эти разнообразные по структуре и синтетически относительно доступные соединения характеризуются широким спектром биологической активности: противогрибковой [8, 9], антибактериальной [8–10], противомаларийной [11], противораковой [12–14], противовирусной [15], они востребованы в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве.

Комплексы азометиннов с цинком, кадмием, медью и другими металлами используются для получения эффективных электролюминесцентных устройств, обладающих многими достоинствами по энергопотреблению, яркости, цветности. Так, например, на основе комплексов $Zn(II)$ с салицилальдиминатными лигандами получены синие, зеленовато-белые и красные излучатели для органической оптоэлектроники с хорошей стабильностью и эффективностью [16–21].

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**а**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**б**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**в**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**г**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**3**, **4**).

Комплексы металлов 3 и 4 групп (алюминия, лантанидов) с азометинами нашли применение в гомогенном и гетерогенном катализе при эпокси-дировании и окислении олефинов [22, 23]. Моно- и димерные комплексы Zn(II) с салицилальдиминатными лигандами чрезвычайно активны в реакции полимеризации с раскрытием кольца рацемического лактида – дегидратированного циклического димера молочной кислоты, который служит исходным мономером в синтезе биоразлагаемых полимеров [24, 25]. Производство полилактидов как альтернативы традиционным полимерам актуально и чрезвычайно важно.

Ранее нами получена серия комплексов цинка с бидентатными азометинами, полученными из галогенозамещенного салицилового альдегида, изучено их строение, спектрально-люминесцентные свойства и биологическая активность [26]. В продолжение этой работы синтезирована аналогичная серия азометинов на основе 2,4,6-триметиланилина и галогенозамещенных салицилового альдегида, их комплексов с цинком(II), изучены их фотолуминесцентные свойства и биологическая активность.

Азометины **1a–г** получали конденсацией галогенпроизводных салицилового альдегида и 2,4,6-триметиланилина в ледяной уксусной кислоте (схема 1).

Строение и состав азометинов **1a–г** установлены на основании элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H спектроскопии. Все они представляют собой желтые или оранжевые мелкокристаллические вещества с т. пл. от 90 до 130°C. В ИК спектрах соединений **1a–г** наблюдаются полосы поглощения $\nu(\text{CH}=\text{N})$ в области 1617–1620 cm^{-1} и $\nu(\text{Ph}-\text{O})$ при 1275–1278 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ¹H азометинов **1a–г** сигналы протонов групп OH проявляются в виде синглета в диапазоне 12.93–14.48 м. д., а сигналы протонов групп CH=N – в интервале 8.56–8.64 м. д.

Синтез комплексов цинка **2a–г** проводили при кипячении в смеси метанол–хлороформ (1:1) соответствующего азометина **1a–г** и метанольного раствора дигидрата ацетата цинка в мольном отношении 2:1 (схема 1). Полученные комплексы – желтые мелкокристаллические вещества с т. пл. от 190 до 290°C. Согласно данным элементного анализа, комплексы **2a–г** имеют состав ZnL₂. В ИК спектрах комплексов **2a–г** полосы поглощения $\nu(\text{CH}=\text{N})$ наблюдаются при 1606–1613 cm^{-1} , смещаясь в низкочастотную область на 5–13 cm^{-1} по сравнению с исходными азометинами **1a–г**, а полосы поглощения $\nu(\text{Ph}-\text{O})$ смещаются в высокочастотную область на 35–39 cm^{-1} до 1310–1315 cm^{-1} .

В спектрах ЯМР ¹H комплексов **2a–г** исчезают сигналы протонов групп OH азометинов **1a–г**.

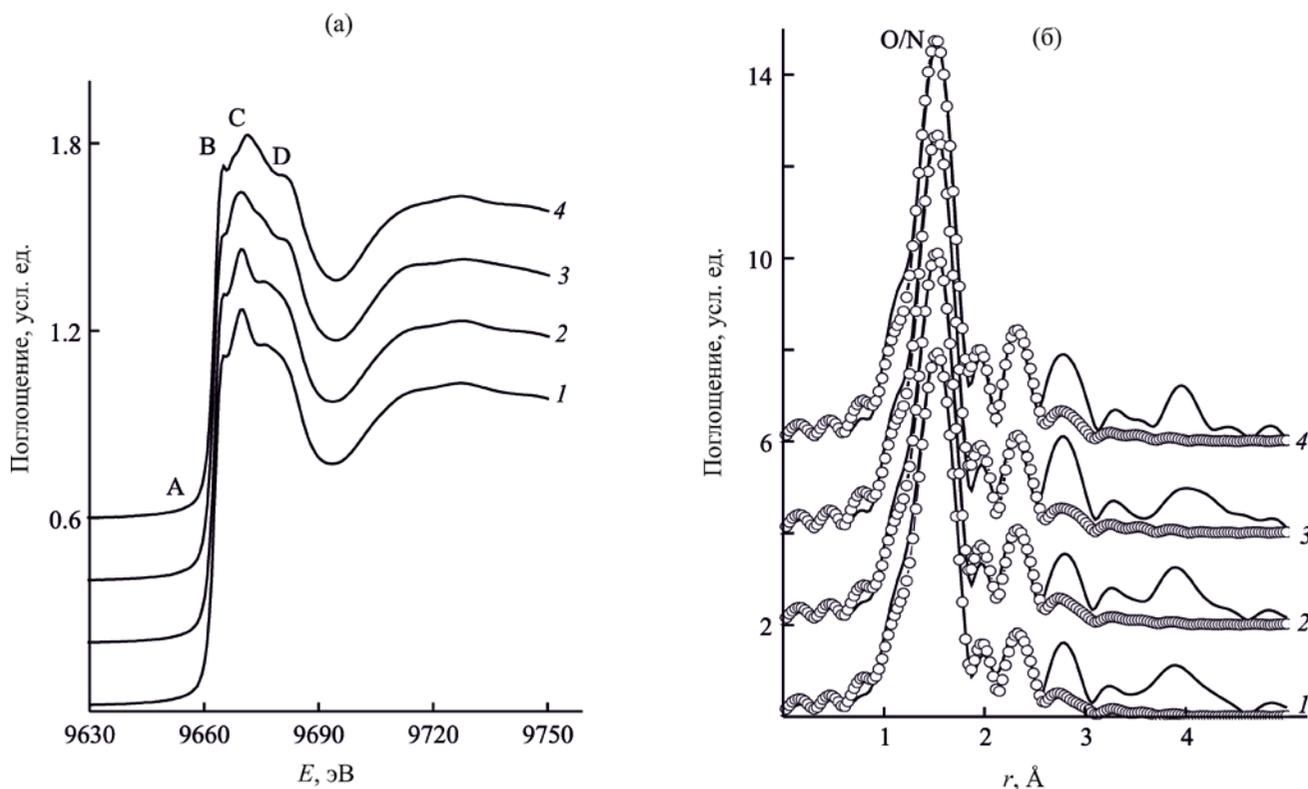


Рис. 1. Нормированные спектры XANES (а) и МФТ EXAFS ZnK-краев поглощения (б) комплексов **2a–г** (1–4); сплошная линия – экспериментальные данные, светлые кружки – расчет.

Сигналы протонов групп $\text{CH}=\text{N}$ по сравнению с азометинами **1a–г** сдвигаются на 0.34–0.43 м. д. в сильное поле и проявляются при 8.20–8.22 м. д. Такие изменения в спектрах комплексов цинка **2a–г** по сравнению с исходными азометинами обычно наблюдаются при образовании хелатных структур [16–18, 27].

Строение ближайшего атомного окружения ионов цинка в комплексах **2a–г** установлено по данным рентгеновской спектроскопии поглощения из анализа XANES и EXAFS ZnK-краев поглощения. На рис. 1а показаны нормированные спектры XANES и соответствующие модули Фурье-трансформант (МФТ) EXAFS для всех комплексов цинка. Положение и форма ZnK-краев поглощения комплексов **2a–г** очень близки, что указывает на одинаковое окружение ионов цинка в этих соединениях. В спектрах XANES комплексов **2a–г** отсутствует предкраевой пик А, так как $3d$ -оболочка Zn(II) заполнена. Несколько максимумов (В, С, D) обычно указывают на присутствие несколь-

ких атомов в ближайшем окружении ионов Zn(II) [9, 19], в нашем случае – атомов кислорода и азота.

Количественные характеристики координационного полиэдра в комплексах **2a–г** получены из анализа EXAFS ZnK-краев поглощения. На рис. 1б показаны МФТ EXAFS этих соединений. Все МФТ имеют основной пик при r 1.51–1.53 Å, который соответствует рассеянию фотоэлектронной волны на ближайшей координационной сфере. Пики МФТ при больших значениях r обусловлены поглощением последующих координационных сфер, состоящих из различных атомов лигандов, в основном, из атомов углерода. Из проведенных расчетов модельных спектров EXAFS следует, что ближайшее окружение ионов цинка во всех комплексах **2a–г** одинаково и состоит из двух атомов азота и двух атомов кислорода со средними расстояниями $\text{Zn}\cdots\text{O} \sim 1.92$ Å, $\text{Zn}\cdots\text{N} \sim 2.01$ Å (табл. 1). Для комплекса **2г** получены рентгеноструктурные данные, которые подтверждают правильность расчетной модели строения координационных цен-

Таблица 1. Параметры локального атомного окружения в комплексах цинка **2а–г**, полученные из анализа EXAFS ZnK-краев поглощения^a

Комплекс	Связь	<i>N</i>	<i>R</i> , Å	σ^2 , Å ²	<i>Q</i> , %
2а	Zn–O	2	1.92	0.0035	1.3
	Zn–N	2	2.00	0.0035	
2б	Zn–O	2	1.92	0.0037	1.0
	Zn–N	2	1.99	0.0037	
2в	Zn–O	2	1.93	0.0035	1.0
	Zn–N	2	1.98	0.0035	
2г	Zn–O	2	1.92	0.0035	0.7
	Zn–N	2	1.99	0.0035	

^a *N* – координационное число, *R* – межатомные расстояния, σ^2 – фактор Дебая–Уоллера, *Q* – функция качества подгонки. Область аппроксимации в *r*-пространстве $\Delta r = 0.98\text{--}1.90\text{Å}$.

тров в исследованных соединениях [28], а найденные расстояния между атомами [Zn¹...N¹ 2.020(4), Zn¹...N² 2.027(4), Zn¹...O¹ 1.933(3), Zn¹...O² 1.941(4) Å] находятся в хорошем согласии (с точностью до ошибки рентгеноспектрального эксперимента) со средними расстояниями, полученными из анализа EXAFS. Факторы Дебая–Уоллера ($\sim 0.0035\text{ Å}^2$) типичны для таких расстояний Zn...O/N в близких по строению координационных соединениях [19].

Для растворов азометинов **1а–г** и их комплексов с цинком **2а–г** в хлористом метиле

получены электронные спектры поглощения (ЭСП) (рис. 2) и фотолюминесценции (рис. 3) при комнатной температуре. Фотолюминесцентные спектры были получены также для этих соединений в твердом виде (рис. 4). Спектральные характеристики исследованных соединений приведены в табл. 2.

Во всех ЭСП азометинов **1а–г** в CH₂Cl₂ проявляется широкая полоса поглощения с близкими значениями максимумов λ_{max} в диапазоне от 342 до 349 нм. Сопоставление со спектром незамещенного азометина **3** показывает, что введение в

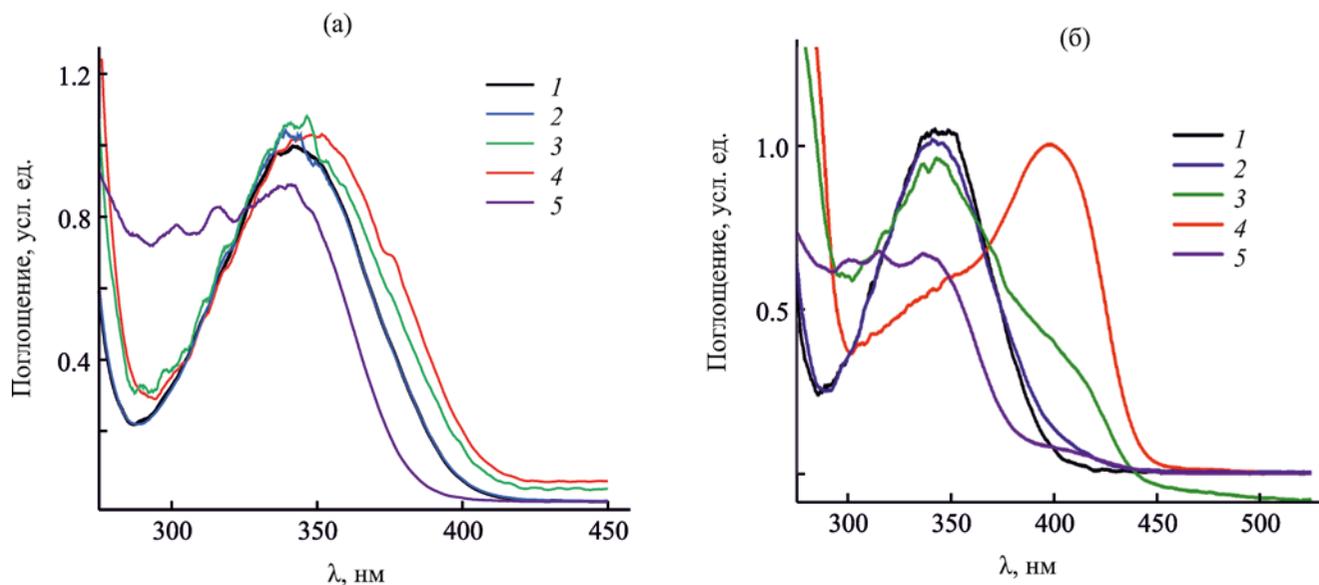


Рис. 2. ЭСП азометинов (а) **1а–г** (1–4), **3** (5) и их комплексов с цинком (б) **2а–г** (1–4), **4** (5) в хлористом метиле.

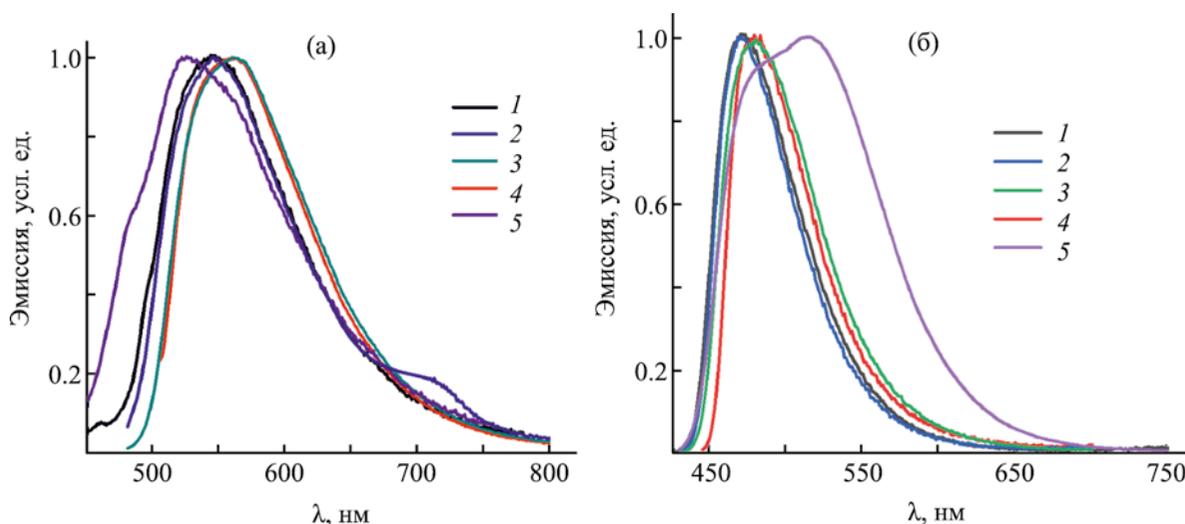


Рис. 3. Спектры флуоресценции азометинов (а) **1а–г** (1–4), **3** (5) и их комплексов с цинком (б) **2а–г** (1–4), **4** (5) в хлористом метиле (с 10^{-3} моль/л).

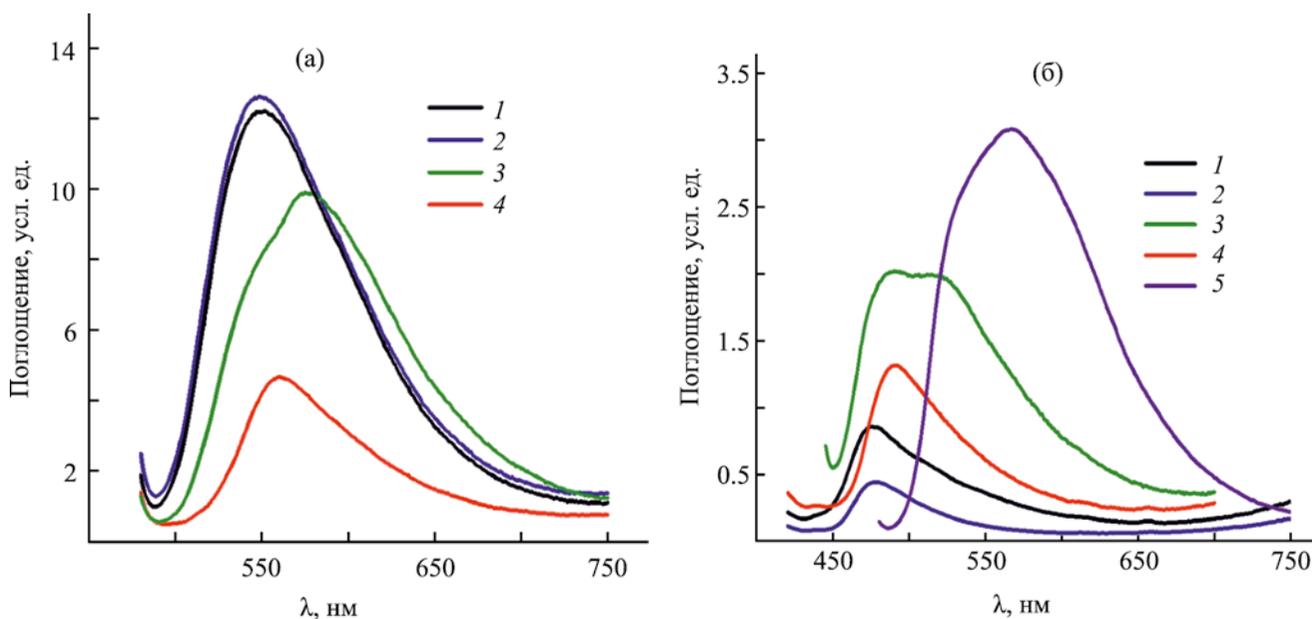


Рис. 4. Спектры флуоресценции азометинов (а) **1а–г** (1–4), **3** (5) и их комплексов с цинком (б) **2а–г** (1–4), **4** (5, интенсивность уменьшена в 10 раз) в твердом виде, нормированные на величину квантового выхода.

положения 2 и/или 4 атомов хлора или брома приводит к небольшому (1–8 нм) батохромному сдвигу длинноволнового максимума в ЭСП азометинов **1а–г**. Присутствие в положении 4 азометинов **1а** и **1б** хлора или брома не изменяет положения максимума поглощения их спектров, тогда как при дополнительном введении галогенов в положение 2

приводит к батохромному смещению максимума (наибольшему в случае атома брома).

ЭСП комплексов цинка **4** и **2а–в** в CH_2Cl_2 близки к спектрам соответствующих азометинов (табл. 2). Однако максимум поглощения ЭСП комплекса **2г** претерпевает значительный батохром-

Таблица 2. Параметры электронных спектров поглощения и фотолюминесценции соединений **1–4** в хлористом метиле и в твердом виде при 293 К

Соединение	λ_{\max} , нм	Фотолюминесценция						
		λ_{\max} , нм		$\Phi_{\text{фл}}^a$	τ_1/τ_2	η_1 , %	$\tau_{\text{ав}}$, нс	координаты цвета
		раствор	твердое вещество					
3	341, 316, 302	525	–	–	–	–	–	–
1a	342	545	551	12.16	1.04/7.69	83	2.02	0.18, 0.57
1б	342	547	549	12.65	1.42/9.36	82	2.86	0.18, 0.57
1в	345	560	577	9.86	1.43/9.33	82	2.87	0.23, 0.56
1г	349	560	560	4.66	1.30/6.81	79	2.45	0.23, 0.56
4	401 пл, 338, 316, 302	514, 485	567	30.93	1.30/6.57	87	2.00	0.19, 0.57
2a	345	472	476	0.86	1.40/9.27	95	2.46	0.04, 0.45
2б	343	471	478	0.45	1.41/9.23	86	2.47	0.04, 0.40
2в	343, 405 пл	480	515, 490	2.02	1.33/9.86	89	2.24	0.09, 0.58
2г	344 пл, 399	480	490	1.32	1.41/9.48	86	2.53	0.08, 0.53

^a Данные для соединений в твердом виде.

ный сдвиг на 50 нм по сравнению со спектром азометина **1г** и наблюдается в области λ_{\max} 399 нм (**2г**). В ЭСП комплекса **2в** хорошо видно длинноволновое плечо с максимумом поглощения около 405 нм. Природа длинноволнового максимума в спектрах азометинных и их комплексов с цинком хорошо изучена [9, 16]; она обусловлена внутрелигандными электронными π – π^* -переходами между граничными МО в сопряженной системе лиганда.

Фотолюминесцентные свойства азометинных **1a–г** и их комплексов **2a–г** получены для их растворов в CH_2Cl_2 и для твердого состояния. Максимумы длинноволновых полос фотолюминесценции соединений **1a–г** в растворе смещаются bathochromно по отношению к незамещенному азометину **3** ($\lambda_{\max}^{\text{фл}}$ 525 нм) от 545 (**1a**) до 547 нм (**1б**), величина смещения увеличивается до 560 нм при дополнительном введении хлора или брома в положение 2 альдегидного фрагмента (**1в**, **г**). Такая же тенденция наблюдается и для комплексов цинка в растворе, максимумы фотолюминесценции которых смещаются в длинноволновую сторону от 471–472 (**2a**, **б**) до 480 нм (**2в**, **г**). Кроме того, наблюдается значительный гипсохромный сдвиг (на 73–80 нм) максимумов фотолюминесценции всех комплексов по отношению к максимумам фотолюминесценции соответствующих азометинных.

Максимумы длинноволновой полосы в спектрах фотолюминесценции азометинных **1a–г** и их комплексов **2a–г** в твердом состоянии незначительно изменяются по сравнению с таковыми в растворе (табл. 2). Квантовые выходы ($\Phi_{\text{фл}}$) фотолюминесценции комплексов цинка **2a–г** (0.45–2.02%) в твердом виде оказались ниже величин $\Phi_{\text{фл}}$ соответствующих азометинных **1a–г** (4.66–12.65%) и значительно ниже $\Phi_{\text{фл}}$ незамещенного комплекса **4** (30.93%). Квантовые выходы фотолюминесценции комплексов цинка увеличиваются примерно в 3 раза при дополнительном введении второго атома хлора или брома во положение 2 альдегидного фрагмента лиганда.

Полученные из рассмотрения диаграммы цветности CIELAB 1976 координаты цвета (табл. 2) демонстрируют, что все азометинные **1a–г** находятся в желто-зеленой области цветового пространства, тогда как комплексы **2a** и **2б** смещаются в голубую часть, а комплексы **2в** и **2г** – в зелено-голубую.

Анализ кинетики затухания фотолюминесценции азометинных **1a–г** и их комплексов **2a–г** проведен с использованием двойного экспоненциального уравнения (1). Среднее время жизни возбужденного состояния определяли по уравнению (2), а долю каждого процесса в дезактивации возбужденного состояния вычисляли по формуле (3).

$$I = A_1 \exp(-t/\tau_1) + A_2 \exp(-t/\tau_2), \quad (1)$$

$$\tau_{av} = \frac{A_1 \tau_1 + A_2 \tau_2}{A_1 + A_2}, \quad (2)$$

$$\eta_1 = \frac{A_1}{A_1 + A_2}. \quad (3)$$

Количественные характеристики кинетики затухания фотолюминесценции исследованных соединений приведены в табл. 2. Средние времена жизни фотолюминесценции τ_{av} для соединений **1a–г** и **2a–г** мало различаются и находятся в интервале от 2.00 до 2.87 нс. Исходя из предположения о как минимум двух каналах дезактивации возбужденного состояния – быстрого (τ_1 1.04–1.43 нс) и медленного (τ_2 7.69–9.86 нс) следует, что быстрая составляющая η_1 (доля от 79 до 95%) вносит основной вклад в затухание фотолюминесценции как азометинов **1a–г**, так их комплексов с цинком **2a–г**.

Поскольку синтезированные комплексы рассматриваются в качестве перспективных исходных для создания эмиттеров в электролюминесцентных устройствах, следовало оценить термическую устойчивость полученных координационных соединений. Термическую устойчивость определяли по температурам начала потери массы образца на кривых термогравиметрического анализа (ТГА). В комплексах отсутствуют координированные и сольватные молекулы растворителя в кристаллической решетке, о чем свидетельствует незначительная потеря массы (менее 0.5%) в интервале температур 30–300°C (рис. 5). На кривой ДТА наблюдается эндотермический эффект, соответствующий плавлению комплексов. Дальнейшее нагревание приводит к термическому разложению комплексов, сопровождающемуся быстрой потерей массы (кривая ТГА). Термическая стабильность комплексов увеличивается в ряду **4** (255°C) < **2a** (355°C) \approx **2г** (355°C) < **2б** (380°C) \approx **2в** (380°C). Введение заместителей в молекулу азометина приводит к значительному увеличению термической устойчивости. Разложение протекает до температур 650–670°C и заканчивается полным распадом органической части комплексов и образованием оксида цинка. Из анализа кривых, полученных методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с целью определения температур

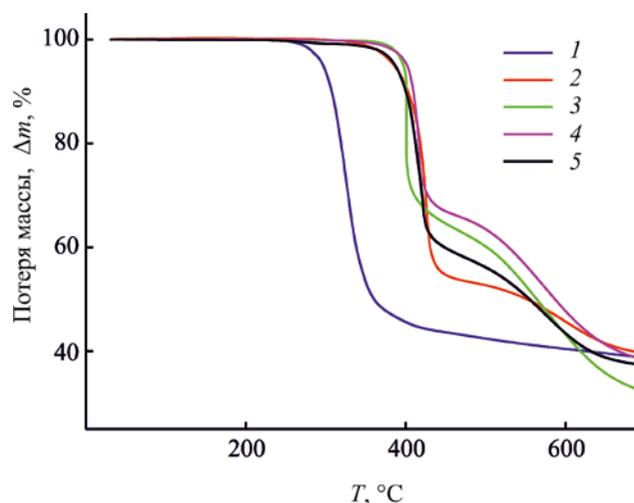


Рис. 5. Кривые термогравиметрического анализа комплексов **2a–г** (1–4), **4** (5).

стеклования комплексов, следует, что комплекс **4** переходит в аморфное состояние при более высокой температуре (94°C), чем галогенопроизводные аналоги (82–84°C).

Азометины, полученные из монохлоранилина или дихлоранилина и галогензамещенных салициловых альдегидов, и их комплексы с цинком(II) обладают слабой антибактериальной и протистостатической активностью [26]. Азометины и комплексы цинка, полученные нами, отличаются от ранее изученных аминым фрагментом, который представлен 2,4,6-триметиланилином. Азометины **1a–г** и комплексы **2a–г** были исследованы на протистостатическую, фунгистатическую и антибактериальную активность, результаты испытаний представлены в табл. 3.

Соединения **1a–г** и комплексы **2a–г** не обладали фунгистатической активностью в отношении *Penicillium italicum*. Среди азометинов одинаковой антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* обладали соединения **1б–г**, однако их активность в 2 раза слабее препарата сравнения фуразолидона. В отношении *Escherichia coli* только азометин **1г** относительно активен, но он в 2.3 раза слабее фуразолидона. Комплексы **2a–г** не проявили заметной бактериостатической активности в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Таблица 3. Протистоцидная, фунгистатическая и антибактериальная активность азометинов **1а–г** и их комплексов с цинком **2а–г**

Соединение	МИС, мкг/мл	Диаметр зоны задержки роста, мм		
		<i>P. italicum</i>	<i>S. aureus</i> 6538 P	<i>E. coli</i> F50
1а	>500	0	0	0
1б	250	0	10	0
1в	31.25	0	10	0
1г	62.5	0	10	8
2а	500	0	0	0
2б	250	0	0	0
2в	125	0	0	0
2г	500	0	0	0
Байкокс (толтразурил)	62.5	–	–	–
Фундазол	–	40	–	–
Фуразолидон	–	–	20	18

При изучении протистоцидных свойств (табл. 3) обнаружено, что среди азометинов наиболее активно соединение **1в** в отношении *Colpoda steinii*. Его активность в 2 раза больше активности препарата сравнения толтразурила. Азометин **1г** проявил такую же активность, как толтразурил. Соединение **1б** в 4 раза слабее препарата сравнения, а азометин **1а** не проявлял протистоцидной активности. Комплексы цинка продемонстрировали еще более слабую протистоцидную активность по сравнению с азометинами. Активность комплекса цинка **2в** в отношении *Colpoda steinii* в 2 раза меньше активности толтразурила, комплекс **2б** в 4 раза, а комплексы **2а** и **2г** – в 8 раз слабее препарата сравнения.

Таким образом, замена аминного фрагмента с одним или двумя атомами хлора [26] в азометинах 4-хлорзамещенного салицилового альдегида на 2,4,6-триметиланилин не оказывает существенного влияния на биологическую активность. При наличии двух атомов хлора в альдегидном фрагменте замена монохлоранилина или дихлоранилина на 2,4,6-триметиланилин приводит к увеличению протистоцидной активности азометинов в 8 и 16 раз соответственно. Активность комплекса цинка с азометином, полученным из 2,4,6-триметиланилина и 3,5-дихлор-2-гидроксибензальдегида, в 4 раза выше активности комплексов цинка с азометинами на основе хлорзамещенных анилинов.

Синтезирован ряд азометиновых соединений 2,4,6-триметиланилина с галогензамещенными 2-гидроксибензальдегида и их комплексов цинка(II), структура которых определена методами элементного анализа, ИК, ¹H ЯМР. По данным рентгеновской спектроскопии поглощения из анализа EXAFS Zn K-краев установлено, что все комплексы имеют тетраэдрическое строение с близкими значениями Zn···O/N расстояний. Исследованы фотолюминесцентные свойства азометинов и комплексов цинка в растворе хлористого метилена и твердом виде. Показано, что все комплексы цинка в твердом виде проявляют слабые фотолюминесцентные свойства. Значения квантовых выходов фотолюминесценции для комплексов почти на порядок меньше по сравнению с значениями для соответствующих азометинов. Средние времена жизни фотолюминесценции мало отличаются для азометинов и комплексов и находится в интервале от 2.00 до 2.87 нс. Исследована термическая устойчивость синтезированных координационных соединений. Установлено, что введение атомов хлора в альдегидную часть азометинов приводит к значительному увеличению их термической устойчивости. Изучена биологическая активность азометинов и комплексов цинка. Азометины **1в** и **1г**, содержащие в альдегидном фрагменте два атома хлора или брома в положениях 2 и 4, проявили наибольшую протистоцидную активность среди

изученных азометиннов и комплексов цинка, активность азометина **1в** в 2 раза сильнее активности препарата сравнения толтразурила, а азометин **1г** обладал такой же активностью как толтразурил. Наибольшей антибактериальной активностью обладали азометины **1б**, **1в** и **1г**, содержащие в альдегидном фрагменте один атом брома в положении 4 или два атома хлора или брома в положениях 2 и 4, но их активность в 2 раза слабее активности препарата сравнения фуразолидона. Найдено, что замена в азометинах и комплексах, содержащих 2 атома хлора в альдегидном фрагменте, хлорсодержащих анилинов на 2,4,6-триметиланилин приводит к увеличению протистоцидной активности в 4-16 раз. Полученные результаты изучения биологической активности позволяют сделать заключение о перспективности поиска антипротозойных препаратов среди азометиннов хлорзамещенных 2-гидроксибензальдегидов и комплексов металлов на их основе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные растворители, дигидрат ацетата цинка, 2-гидроксибензальдегид, 2,4,6-триметиланилин, 2-гидрокси-5-хлорбензальдегид, 5-бром-2-гидроксибензальдегид, 2-гидрокси-3,5-дихлорбензальдегид, 3,5-дибром-2-гидроксибензальдегид, уксусную кислоту, натрия гидроксид (AlfaAesar) без предварительной очистки.

Элементный анализ (С, Н, N) выполняли на приборе Carlo Erba Instruments TCM 480. Металл определяли весовым методом. Температуру плавления измеряли на столике Кофлера. Термическое поведение исследовали на ТГА/ДТА/ДСК-анализаторе STA-6000 PerkinElmer в интервале температур 30–700°C в атмосфере азота. ИК спектры образцов регистрировали на приборе Varian 3100-FTIR Excalibur в области 4000–400 см⁻¹ методом нарушенного полного внутреннего отражения. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе VarianUnity-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃. Химические сдвиги ядер ¹H приведены относительно остаточных сигналов дейтерорастворителя.

Электронные спектры записывали для 2.0×10⁻⁵ М. растворов на спектрофотометре Cintra

4040 в диапазоне 250–700 нм. Фотолюминесцентные спектры твердых образцов и растворов, квантовые выходы люминесценции записывала на флуоресцентном спектрофотометре Horiba FluoroMax-4 с интегрирующей сферой Quanta-φ. Квантовый выход люминесценции вычислен абсолютным методом с помощью интегрирующей сферы. Все спектры были записаны для растворов в хлористом метиле (растворитель для спектроскопии, AcrosOrganics). Кинетику люминесценции исследовали с помощью спектрофлуориметра Флюорат-02 Панорама.

Рентгеновские ZnK-края поглощения комплексов цинка получены в режиме прохождения на станции Структурного материаловедения в Курчатовском синхротронном центре (Москва) [29]. Энергия электронного пучка, использованного в качестве источника рентгеновского синхротронного излучения, 2.5 ГэВ при среднем токе 100–120 мА. Рентгеновские спектры поглощения обрабатывали с использованием стандартных процедур выделения фона, нормирования на величину скачка K-края и выделения атомного поглощения μ_0 , после чего проводили Фурье-преобразование выделенного EXAFS (χ)-спектра в интервале волновых векторов фотоэлектронов k от 2.5 до 12–13 Å⁻¹ с весовой функцией k^3 . Точные параметры ближайшего окружения иона цинка в исследованных соединениях определяли нелинейной подгонкой параметров соответствующих координационных сфер при сопоставлении рассчитанного EXAFS и выделенного из полного спектра поглощения методом Фурье-фильтрации. Указанную процедуру производили с использованием пакета программ IFFEFIT [30]. Необходимые для построения модельного спектра фазы и амплитуды рассеяния фотоэлектронной волны рассчитывали по программе FEFF7 [31]. В качестве исходных атомных координат, необходимых для расчета фаз и амплитуд рассеяния и дальнейшей подгонки, использовали рентгеноструктурные данные для монокристаллов комплексов металлов с близкой молекулярной структурой из Кембриджской базы данных. Функцию качества подгонки Q , минимизацию которой проводили при нахождении параметров структуры ближайшего окружения, рассчитывали по формуле (4).

$$Q^2 = \frac{\sum_{i=1}^m w(k_i) [k_i \chi_{\text{exp}}(k_i) - k_i \chi_{\text{th}}(k_i)]^2}{\sum_{i=1}^m w(k_i) [k_i \chi_{\text{exp}}(k_i)]^2} \quad (4)$$

Здесь $w(k_i)$ – весовая функция, m – количество экспериментальных точек, $\chi_{\text{exp}}(R)$ и $\chi_{\text{th}}(R_i)$ – EXAFS-функции в R -пространстве.

Антибактериальную активность оценивали с использованием штаммов *Staphylococcus aureus* 6538 P и *Escherichia coli* F 50 (полевые изоляты из коллекции Ростовской областной ветеринарной лаборатории) методом диффузии в агар [17, 32]. Фуразолидон использовали в качестве эталона. Уровень антибактериальной активности определяли по диаметру зон ингибирования роста.

Фунгистатическую активность определяли на культуре грибов рода *Penicillium*, вида *Penicillium italicum* Wehmer (1894) (полевой изолят) из коллекции микромицетов лаборатории микотоксикологии ФГБНУ Северокавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института по методике [32]. Препарат сравнения – фундазол.

Протистоцидную активность изучали на простейших вида *Colpoda steinii* (полевой изолят), коллекция лаборатории паразитологии Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института, методом серийных разведений по методике [17, 26]. Препарат сравнения – байкоккс (2.5 %-ный раствор толтразурила) в виде водных растворов в тех же концентрациях, что для испытуемых соединений.

Общая методика получения азометинов 1а–г. К горячему раствору 1.35 г (10 ммоль) 2,4,6-триметиланилина в 5 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли горячий раствор 10 ммоль галогенозамещенного салицилового альдегида в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 100°C, затем охлаждали до комнатной температуры и приливали 10 мл этанола. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакуумном шкафу при 100°C.

2-[(E)-(2,4,6-Триметилфенил)иминометил]-4-хлорфенол (1а) получали из 2,4,6-триметила-

нилина и 1.56 г 2-гидрокси-5-хлорбензальдегида. Выход 2.27 г (83%), оранжевый порошок, т. пл. 90–92°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1620 ср (CH=N), 1278 ср (Ph-O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.09 с (6H, 2CH₃), 2.23 с (3H, CH₃), 6.92 с (2H_{Ar}), 7.45 д. д. (1H_{Ar}, ³J 9.0, ⁴J 3.0 Гц), 7.74 д. (1H_{Ar}, ⁴J 2.7 Гц), 8.56 с (1H, CH=N), 12.93 с (1H, OH). Найдено, %: C 70.31; H 5.95; N 5.13. C₁₆H₁₆ClNO. Вычислено, %: C 70.20; H 5.89; N 5.12.

4-Бром-2-[(E)-(2,4,6-триметилфенил)иминометил]фенол (1б) получали из 2,4,6-триметиланилина и 2.01 г 5-бром-2-гидроксибензальдегида. Выход 2.48 г (78%), желтый порошок, т. пл. 96–98°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1618 ср (CH=N), 1276 ср (Ph-O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.09 с (6H, CH₃), 2.23 с (3H, CH₃), 6.92 с (2H_{Ar}), 6.95 д. (1H_{Ar}, ³J 8.7 Гц), 7.55 д. д. (1H_{Ar}, ³J 9.0, ⁴J 2.4 Гц), 7.86 д. (1H_{Ar}, ⁴J 2.4 Гц), 8.56 с (1H, CH=N), 12.97 с (1H, OH). Найдено, %: C 60.30; H 5.12; N 4.44. C₁₆H₁₆BrNO. Вычислено, %: C 60.39; H 5.06; N 4.40.

6-[(E)-(2,4,6-Триметилфенил)иминометил]-2,4-дихлорфенол (1в) получали из 2,4,6-триметиланилина и 1.91 г 2-гидрокси-3,5-дихлорбензальдегида. Выход 2.49 г (81%), желтый порошок, т. пл. 128–130°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1620 с (CH=N), 1275 ср (Ph-O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.13 с (6H, CH₃), 2.4 с (3H, CH₃), 6.96 с (2H_{Ar}), 7.73 д. (1H_{Ar}, ⁴J 2.4 Гц), 7.74 д. (1H_{Ar}, ⁴J 2.4 Гц), 8.64 с (1H, CH=N), 14.33 с (1H, OH). Найдено, %: C 62.30; H 4.87; N 4.50. C₁₆H₁₅Cl₂NO. Вычислено, %: C 62.35; H 4.91; N 4.54.

2,4-Дибром-6-[(E)-(2,4,6-триметилфенил)иминометил]фенол (1г) получали из 2,4,6-триметиланилина и 2.8 г 3,5-дибром-2-гидроксибензальдегида. Выход 3.49 г (88%), оранжевый порошок, т. пл. 120–121°C (AcOH) (т. пл. 88–93°C [41]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1617 с (CH=N), 1275 ср (Ph-O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.13 с (6H, CH₃), 2.24 с (3H, CH₃), 6.95 с (2H_{Ar}), 7.88 д. (1H_{Ar}, ⁴J 2.4 Гц), 7.92 д. (1H_{Ar}, ⁴J 2.1 Гц), 8.61 с (1H, CH=N), 14.48 с (1H, OH). Найдено, %: C 48.35; H 3.76; N 3.49. C₁₆H₁₅Br₂NO. Вычислено, %: C 48.39; H 3.81; N 3.53.

Общая методика получения комплексов 2а–г. К кипящему раствору 2 ммоль азометина

1a–г в 30 мл смеси метанола и хлороформа (1:1) прибавляли раствор 0.22 г (1 ммоль) дигидрата ацетата цинка в 5 мл метанола. Затем по каплям прибавляли раствор 0.08 г (2 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл метанола. Реакционную массу кипятили 2 ч, по каплям приливали раствор 0.08 г (2 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл метанола. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из смеси хлористый метилен–метанол, 2:1, и сушили в вакуумном шкафу при 100°C.

Бис[2-[(E)-(2,4,6-триметилфенил)иминометил]-4-хлорфенолят] цинка(II) (2a) получали из 0.55 г (2 ммоль) азометина **1a**. Выход 0.43 г (71%), желтый порошок, т. пл. 254–256°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1607 с (CH=N), 1315 с (Ph–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.74 с (12H, CH₃), 2.21 с (6H, CH₃), 6.57 д (2H_{Ar}, 3J 9.0 Гц), 6.83 с (4H_{Ar}), 7.27 д. д (2H_{Ar}, 3J 9.8, 4J 2.7 Гц), 7.38 д (2H_{Ar}, 4J 3.0 Гц), 8.22 с (2H, CH=N). Найдено, %: С 62.77; Н 4.88; N 4.45; Zn 10.98. C₃₂H₃₀Cl₂N₂O₂Zn. Вычислено, %: С 62.92; Н 4.95; N 4.59; Zn 10.70.

Бис[4-бром-2-[(E)-(2,4,6-триметилфенил)иминометил]фенолят] цинка(II) (2б) получали из 0.64 г (2 ммоль) азометина **1б**. Выход 0.50 г (71%), желтый порошок, т. пл. 270–272°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1606 с (CH=N), 1313 с (Ph–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.74 с (12H, CH₃), 2.21 с (6H, CH₃), 6.51 д (2H_{Ar}, 3J 9.0 Гц), 6.83 с (4H_{Ar}), 7.36 д. д (2H_{Ar}, 3J 9.0, 4J 2.7 Гц), 7.49 д (2H_{Ar}, 4J 2.7 Гц), 8.21 с (2H, 2CH=N). Найдено, %: С 54.86; Н 4.25; N 3.93; Zn 9.24. C₃₂H₃₀Br₂N₂O₂Zn. Вычислено, %: С 54.92; Н 4.32; N 4.00; Zn 9.34.

Бис[6-[(E)-(2,4,6-триметилфенил)иминометил]-2,4-дихлорфенолят] цинка(II) (2в) получали из 0.62 г (2 ммоль) азометина **1в**. Выход 0.48 г (71%), желтый порошок, т. пл. 190–192°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1613 с (CH=N), 1310 с (Ph–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.88 с (12H, CH₃), 2.2 с (6H, 2CH₃), 6.79 с (4H_{Ar}), 7.33 д (2H_{Ar}, 4J 2.7 Гц), 7.39 д (2H_{Ar}, 4J 2.4 Гц), 8.21 с (2H, CH=N). Найдено, %: С 56.65; Н 4.01; N 4.20; Zn 9.59. C₃₂H₂₈Cl₄N₂O₂Zn. Вычислено, %: С 56.154; Н 4.15; N 4.12; Zn 9.62.

Бис[2,4-дибром-6-[(E)-(2,4,6-триметилфенил)иминометил]фенолят] цинка(II) (2г) получали из 0.79 г (2 ммоль) азометина **1г**. Выход 0.63 г (739%), желтый порошок, т. пл. 288–290°C.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1612 с (CH=N), 1314 с (Ph–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.89 с (12H, CH₃), 2.2 с (6H, CH₃), 6.8 с (4H_{Ar}), 7.49 д (2H_{Ar}, 4J 2.7 Гц), 7.63 д (2H_{Ar}, 4J 2.4 Гц), 8.20 с (2H, CH=N). Найдено, %: С 44.72; Н 3.20; N 3.31; Zn 7.55. C₃₂H₂₈Br₄N₂O₂Zn. Вычислено, %: С 44.82; Н 3.29; N 3.27; Zn 7.62.

Бис[2-(фенилиминометил)фенолят] цинка(II) **4** получали из 0.39 г (2 ммоль) 2-(фенилиминометил)фенола **3** и 0.22 г (1 ммоль) дигидрата ацетата цинка(II) по методике [33].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Милутка Максим Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-8540>

Бурлов Анатолий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9532-7801>

Власенко Валерий Григорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-1564>

Кощиенко Юрий Владимирович, ORCID , <https://orcid.org/0000-0002-6937-0152>

Коршунова Евгения Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2755-0291>

Ураев Али Исхакович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-5668>

Тригуб Александр Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1823-887X>

Гусев Алексей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5674-1519>

Зубенко Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7943-7667>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90044 «Аспиранты»), а также Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект FZEG-2020-0030, исследование термических и люминесцентных свойств, Гусев А.Н.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Synthetic Coordination and Organometallic Chemistry/ Eds A.D. Garnovskii, B.I. Kharisov. New York; Basel: Marcel Dekker, 2003. 513 p. doi 10.1023/B:RU CO.0000011647.15103.04
2. *Vigato P.A., Tamburini S.* // *Coord. Chem. Rev.* 2004. Vol. 248. N 17–20. P. 1717. doi 10.1016/j.ccr.2003.09.003
3. *Vigato P.A., Tamburini S., Bertolo L.* // *Coord. Chem. Rev.* 2007. Vol. 251. N 11–12. P. 1311. doi 10.1016/j.ccr.2006.11.016
4. *Vigato P.A., Tamburini S.* // *Coord. Chem. Rev.* 2008. Vol. 252. N 18–20. P. 1871. doi 10.1016/j.ccr.2007.10.030
5. *Гарновский А.Д., Васильченко И.С.* // *Усп. хим.* 2005. Т. 74. № 3. С. 211; *Garnovskii A.D., Vasil'chenko I.S.* // *Russ. Chem. Rev.* 2005. Vol. 74. N 3. P. 193. doi 10.1070/RC2005v074n03ABEH001164
6. *Garnovskii A.D., Vasilchenko I.S., Garnovskii D.A., Kharisov B.I.* // *J. Coord. Chem.* 2009. Vol. 62. N 2. P. 151. doi 10.1080/00958970802398178
7. *Garnovskii A.D., Sadimenko A.P., Vasilchenko I.S., Garnovskii D.A., Sennikova E.V., Minkin V.I.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2009. Vol. 97. P. 291. doi 10.1016/S0065-2725(08)00205-5
8. *Vlasenko V.G., Burlov A.S., Koshchienko Yu.V., Kiskin M.A., Garnovskii D.A., Zubavichus Ya.V., Kolodina A.A., Trigub A.L., Zubenko A.A., Drobin Yu.D.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2020. Vol. 510. P. 119776. doi 10.1016/j.ica.2020.119766
9. *Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Makarova N.I., Zubenko A.A., Drobin Yu.D., Fetisov L.N., Kolodina A.A., Zubavichus Ya.V., Trigub A.L., Levchenkov S.I., Garnovskii D.A.* // *Polyhedron.* 2018. Vol. 154. P. 65. doi 10.1016/j.poly.2018.07.034
10. *Adhikary C., Banerjee S., Chakraborty J., Ianelli S.* // *Polyhedron.* 2013. Vol. 65. P. 48. doi 10.1016/j.poly.2013.08.019
11. *Savir S., Wei Z.J., Liew J.W.K., Vythilingam I., Lim Y.A.L., Saad H.M., Sim K.S., Tan K.W.* // *J. Mol. Struct.* 2020. Vol. 1211. P. 128090. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128090
12. *Parsekar S.U., Haldar P., Antharjanam P.K.S., Kumar M., Koley A.P.* // *Appl. Organomet. Chem.* 2021. P. e6152. doi 10.1002/aoc.6152
13. *Kargar H., Behjatmanesh-Ardakani R., Torabi V., Sarvian A., Kazemi Z., Chavoshpour-Natanzi Z., Mirkhani V., Sahraei A., Tahir M.N., Ashfaq M.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2021. Vol. 514. P. 120004. doi 10.1016/j.ica.2020.120004
14. *Ribeiro N., Bulut I., Cevatmre B., Teixeira C., Yildizhan Y., Andre V., Adao P., Pessoa J.C., Acilan C., Correia I.* // *Dalton Trans.* 2021. Vol. 50. P. 157. doi 10.1039/d0dt03331f
15. *Shah S.S., Shah D., Khan I., Ahmad S., Ali U., Rahman A.U.* // *Res. Appl. Chem.* 2020. Vol. 10. P. 6936. doi 10.33263/BRIACI06.69366963
16. *Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Makarova N.I., Kiskin M.A., Kolodina A.A., Garnovskii D.A., Trigub A.L., Metelitsa A.V.* // *Appl. Organometal. Chem.* 2020. Vol. 34. P. e5302. doi.org/10.1002/aoc.5302
17. *Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Makarova N.I., Zubenko A.A., Drobin Yu.D., Borodkin G.S., Metelitsa A.V., Zubavichus Ya.V., Garnovskii D.A.* // *Polyhedron.* 2018. Vol. 144. P. 249. doi 10.1016/j.poly.2018.01.020
18. *Burlov A.S., Mal'tsev E.I., Vlasenko V.G., Garnovskii D.A., Dmitriev A.V., Lypenko D.A., Vannikov A.V., Dorovatovskii P.V., Lazarensko V.A., Zubavichus Ya.V., Khrustalev V.N.* // *Polyhedron.* 2017. Vol. 133. P. 231. doi 10.1016/j.poly.2017.05.045
19. *Burlov A.S., Vlasenko V.G., Dmitriev A.V., Chesnokov V.V., Uraev A.I., Garnovskii D.A., Zubavichus Y.V., Trigub A.L., Vasilchenko I.S., Lypenko D.A., Mal'tsev E.I., Lifintseva T.V., Borodkin G.S.* // *Synth. Met.* 2015. Vol. 203. P. 156. doi 10.1016/j.synthmet.2015.02.028
20. *Gusev A.N., Kiskin M.A., Braga E.V., Kryukova M.A., Baryshnikov G.V., Karaush-Karmazin N.N., Minaeva V.A., Minaev B.F., Ivaniuk K., Stakhira P., Ågren H., Linert W.* // *ACS Appl. Electron. Mater.* 2021. Vol. 3. N. 8. P. 3436. doi 10.1021/acsaelm.1c00402
21. *Gusev A.N., Kiskin M.A., Braga E.V., Chapran M., Wiosna-Salyga G., Baryshnikov G.V., Minaeva V.A., Minaev B.F., Ivaniuk K., Stakhira P., Ågren H., Linert W.* // *J. Phys. Chem. (C).* 2019. Vol. 123. N 18. P. 11850. doi 10.1021/acs.jpcc.9b02171
22. *Lu X.-H., Xia Q.-H., Zhan H.-J., Yuan H.-X., Ye C.-P., Su K.-X., Xu G.* // *J. Mol. Catal. (A).* 2006. Vol. 250. P. 62. doi 10.1016/j.molcata.2006.01.055
23. *Bunce S., Cross R.J., Farrugia L.J., Kunchandy S., Meason L.L., Muir K.W., O'Donnell M., Peacock R.D., Stirling D., Teat S.J.* // *Polyhedron.* 1998. Vol. 17. P. 4179. doi 10.1016/S0277-5387(98)00226-5
24. *Payne J., McKeown P., Mahon M.F., Emanuels-son E.A.C., Jones M.D.* // *Polym. Chem.* 2020. Vol. 11. P. 2381. doi 10.1039/d0py00192a
25. *Jones M.D., Davidson M.G., Keir C.G., Hughes L.M., Mahon M.F., Apperley D.C.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2009. P. 635. doi 10.1002/ejic.200801049
26. *Милутка М.С., Бурлов А.С., Власенко В.Г., Коциенко Ю.В., Макарова Н.И., Метелица А.В., Коршунова Е.В., Тригуб А.Л., Зубенко А.А., Клименко А.И.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. Вып. 9. С. 1426. doi

- 10.31857/S0044460X21090146; *Milutka M. S., Burlov A. S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Makarova N.I., Metelitsa A.V., Korshunova E.V. Trigub A.L. Zubenko A.A., Klimenko A.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91 P. 1706. doi.org/10.1134/S1070363221090140
27. *Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Milutka M.S., Mal'tsev E.I., Dmitriev A.V., Lypenko D.A., Nekrasova N.V., Kolodina A.A., Makarova N.I., Metelitsa A.V., Lazarenko V.A., Zubavichus Y.V., Khrustalev V.N., Garnovskii D.A.* // Appl. Organomet. Chem. 2021. Vol. 35. N 2. P. e6107. doi 10.1002/aoc.6107
28. *Zhi-Qiang Feng, Xiao-Li Yang, Yuan-Feng Ye.* // Sci. World J. Vol. 2013. N 956840. doi 10.1155/2013/956840
29. *Chernyshov A.A., Veligzhanin A.A., Zubavichus Ya.V.* // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. (A). 2009. Vol. 603. P. 95. doi 10.1016/j.nima.200812.167
30. *Newville M.* // J. Synchrotron Rad. 2001. Vol. 8. P. 96. doi 10.1107/S0909049500016290
31. *Zabinski S.I., Rehr J.J., Ankudinov A., Alber R.C.* // Phys. Rev. 1995. Vol. 52. P. 2995. doi 10.1103/PhysRevB.52.2995
32. *Фетисов Л.Н., Зубенко А.А., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А.* // Международный паразитологический симпозиум Современные проблемы общей и частной паразитологии, 2012. С.70.
33. *Садиков Г.Г., Ткачев В.В., Анцышклина А.С., Сергиенко В.С., Гарновский А.Д.* // ЖХХ. 2005. Т. 50. № 11. С. 1806; *Sadikov G.G., Tkachev V.V., Antsyshkina A.S., Sergienko V.S., Garnovskii A.D.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2005. Vol. 50. P. 1689.

Zinc(II) Complexes with Azomethine Compounds Based on 2,4,6-Trimethylaniline and Halogen-Substituted 2-Hydroxybenzaldehyde

M. S. Milutka^a, A. S. Burlov^{a,*}, V. G. Vlasenko^b, Ju. V. Koshchienko^a, E. V. Korshunova^a, A. I. Uraev^a, A. L. Trigub^c, A. A. Zubenko^d, A. I. Klimenko^d, A. N. Gusev^e

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

^b Research Institute of Physics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

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

^d North Caucasian Zonal Research Veterinary Institute, Novocherkassk, 346421 Russia

^e Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, 295007 Russia

*e-mail: anatoly.burlov@yandex.ru

Received March 25, 2022; revised June 6, 2022; accepted June 10, 2022

A number of azomethine compounds of 2,4,6-trimethylaniline with halogen-substituted 2-hydroxybenzaldehyde and their zinc(II) complexes were synthesized. Structure of azomethines and zinc complexes was established by elemental analysis, IR, ¹H NMR, and X-ray spectroscopy data. All complexes ZnL₂ have a tetrahedral structure. The photoluminescent properties of azomethines and zinc complexes in methylene chloride solution and in solid form were studied. It was found that the quantum yields of azomethines significantly enhanced with compare with zinc complexes (0.45–2.02%) and lies in the range of 4.66–12.16%. It was observed that there was little difference between average photoluminescence lifetimes for azomethines and their complexes, which are in the range of values from 2.00 to 2.87 ns. Biological activity of the azomethines and zinc complexes was studied.

Keywords: azomethines, zinc complexes, photoluminescence, biological activity

КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CN}]_2[\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_3\text{PC}_5\text{H}_9\text{-cyclo}][\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]$, $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{Pd}_2\text{Br}_6]$. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ

© 2022 г. В. В. Шарутин^{а,*}, О. К. Шарутина^а, В. С. Сенчурин^а

^а Национальный исследовательский Южно-Уральский государственный университет,
пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия

*e-mail: sharutin50@mail.ru

Поступило в редакцию 10 марта 2022 г.

После доработки 10 марта 2022 г.

Принято к печати 7 апреля 2022 г.

При взаимодействии бромидов органилтрифенилфосфония с бромидом палладия(II) в присутствии бромоводородной кислоты с последующей перекристаллизацией из ацетонитрила, диметилсульфоксида или диэтилсульфоксида получены фосфониевые комплексы палладия с моноядерными анионами: $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CN}][\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_4\text{P}][\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_3\text{PC}_5\text{H}_9\text{-cyclo}][\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]$. Выдерживание комплекса $[\text{Ph}_4\text{P}][\text{PdBr}_4]$ в ацетонитриле с добавлением диамилсульфоксида приводило к образованию комплекса $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{Pd}_2\text{Br}_6]$. По данным рентгеноструктурного анализа, моноядерные ($[\text{PdBr}_4]^{2-}$, $[\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]^-$) и биядерные ($[\text{Pd}_2\text{Br}_6]^{2-}$) анионы в комплексах имеют плоское строение.

Ключевые слова: комплексы палладия, катионы тетраорганилфосфония, диэтилсульфоксид, рентгеноструктурные исследования

DOI: 10.31857/S0044460X22070204, **EDN:** CSPUCR

Комплексы палладия представляют интерес из-за их эффективного применения в катализе [1–5], а также использования в органическом и элементо-органическом синтезе [6–10]. Интенсивно изучаются структурные особенности координационных соединений палладия. В многочисленных структурно охарактеризованных ионных комплексах анионы, включающие палладий, как правило, имеют состав $[\text{PdHlg}_4]^{2-}$ и, реже, $[\text{Pd}_2\text{Hlg}_6]^{2-}$ [11], рассматривалось влияние растворителей на дизайн анионов [12]. Сообщалось о синтезе комплексов с S-координированной молекулой диметилсульфоксида в моноядерных анионах $[\text{PdCl}_3(\text{DMSO})]^-$ [13–23]. Нами синтезированы новые комплексы палладия и исследовано влияние растворителя на дизайн бромпалладат(II)-анионов.

Для получения ионных фосфониевых комплексов палладия водный раствор бромида тетраор-

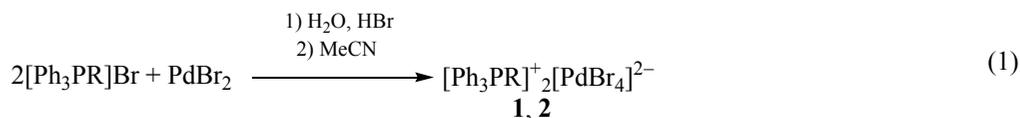
ганилфосфония приливали к раствору бромида палладия(II) в бромоводородной кислоте. Наблюдалось образование коричневого осадка, который после фильтрования и высушивания перекристаллизовывали из ацетонитрила. После удаления растворителя получали тетрабромпалладаты цианометилтрифенилфосфония **1** и тетрафенилфосфония **2** в виде коричневых кристаллов (1). В реакции (2) с участием бромида циклопентилтрифенилфосфония в аналогичных условиях также наблюдалось образование коричневого осадка, при перекристаллизации которого из диэтилсульфоксида происходило замещение брома в координационной сфере атома палладия на диэтилсульфоксид с образованием комплекса **3**. Выдерживание смеси эквимольных количеств соединения **2** и диамилсульфоксида в ацетонитриле не приводило к

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры комплексов 1–4

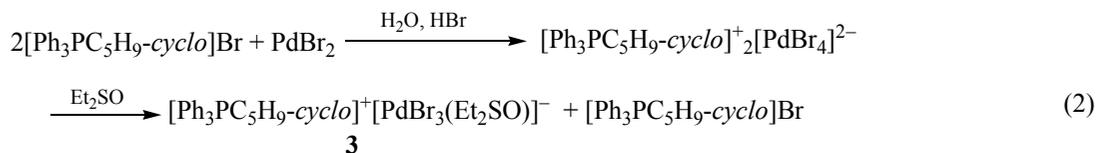
Параметр	1	2	3	4
<i>M</i>	1030.67	1104.78	781.69	685.50
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P2₁/n</i>	<i>P1</i>	<i>C2/c</i>	<i>P1</i>
<i>a</i> , Å	9.579(8)	10.458(14)	17.446(14)	10.571(5)
<i>b</i> , Å	12.294(10)	14.204(13)	9.951(10)	11.055(7)
<i>c</i> , Å	17.13(2)	15.060(13)	35.78(3)	11.109(6)
α, град	90.00	91.78(3)	90.00	79.67(3)
β, град	91.91(4)	92.54(6)	99.09(2)	79.308(19)
γ, град	90.00	100.92(4)	90.00	71.74(2)
<i>V</i> , Å ³	2017(3)	2193(4)	6134(9)	1201.2(11)
<i>Z</i>	2	2	8	2
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.697	1.673	1.693	1.895
μ, мм ⁻¹	4.532	4.174	4.651	5.837
<i>F</i> (000)	1008.0	1088.0	3072.0	660.0
Размер кристалла, мм	0.46×0.29×0.1	0.64×0.51×0.19	0.36×0.23×0.08	0.63×0.51×0.18
Область сбора данных по 2θ, град	5.8–54.4	5.84–46.68	5.64–65.42	5.78–79.1
Интервалы индексов отражений	–11 ≤ <i>h</i> ≤ 12 –15 ≤ <i>k</i> ≤ 15 –21 ≤ <i>l</i> ≤ 21	–11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 –15 ≤ <i>k</i> ≤ 15 –16 ≤ <i>l</i> ≤ 16	–26 ≤ <i>h</i> ≤ 26 –15 ≤ <i>k</i> ≤ 15, –53 ≤ <i>l</i> ≤ 54	–18 ≤ <i>h</i> ≤ 18 –19 ≤ <i>k</i> ≤ 19 –19 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Измерено отражений	24190	32130	71447	83175
Независимых отражений	4466 (<i>R</i> _{int} 0.0437)	6249 (<i>R</i> _{int} 0.0448)	10914 (<i>R</i> _{int} 0.0980)	14292 (<i>R</i> _{int} 0.0679)
Отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	3602	5229	5705	7117
Переменных	223	499	309	263
GOOF	1.031	1.030	1.063	1.021
<i>R</i> -Факторы по <i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)	<i>R</i> ₁ 0.0291, <i>wR</i> ₂ 0.0618	<i>R</i> ₁ 0.0409, <i>wR</i> ₂ 0.0930	<i>R</i> ₁ 0.0846, <i>wR</i> ₂ 0.1992	<i>R</i> ₁ 0.0586, <i>wR</i> ₂ 0.1093
<i>R</i> -Факторы по всем отражениям	<i>R</i> ₁ 0.0429, <i>wR</i> ₂ 0.0665	<i>R</i> ₁ 0.0526, <i>wR</i> ₂ 0.1012	<i>R</i> ₁ 0.1611, <i>wR</i> ₂ 0.2296	<i>R</i> ₁ 0.1406, <i>wR</i> ₂ 0.1360
Остаточная электронная плотность (min/max), e/Å ³	0.38/–0.62	0.83/–0.91	1.21/–1.56	1.73/–1.70

замещению атома брома в координационной сфере металла на *n*-донорный лиганд, а происходила

димеризация (3) аниона с образованием комплекса [Ph₄P]₂[Pd₂Br₆] (4).



R = CH₂CN (1), Ph (2).



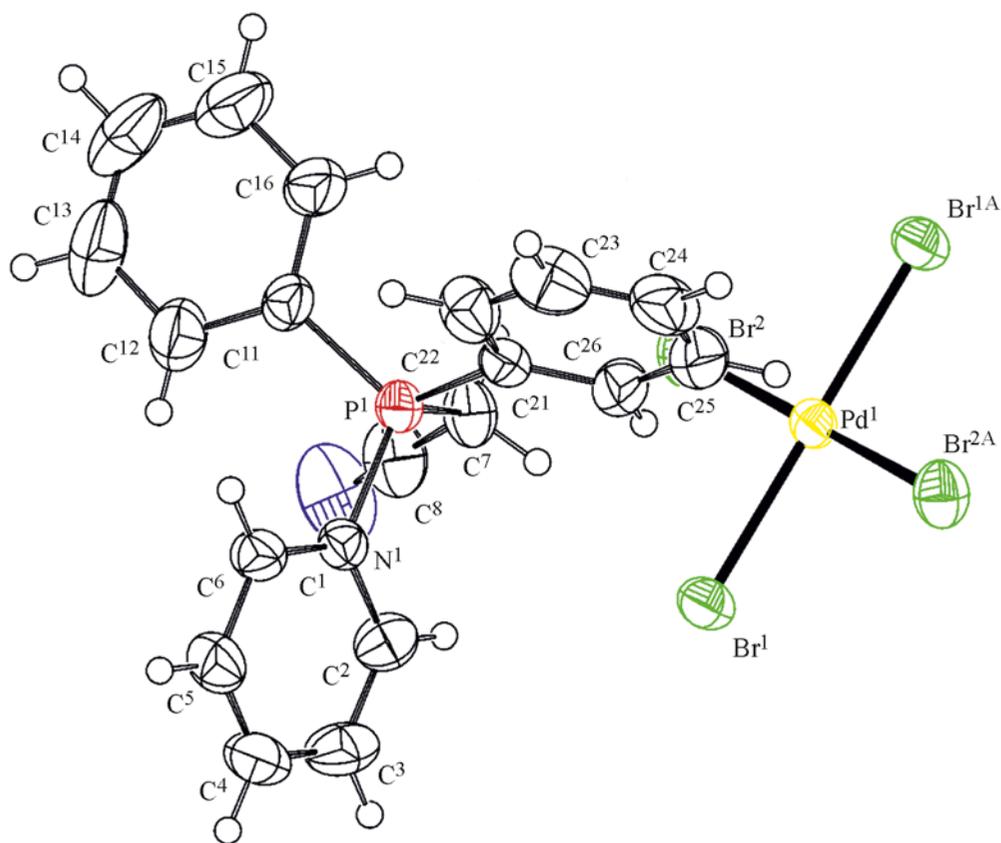


Рис. 1. Общий вид молекулы комплекса **1** в кристалле.

Соединения **1–4** – коричневые кристаллические вещества, устойчивые к действию влаги и кислорода воздуха, хорошо растворимые в ацетонитриле, хлороформе, тетрагидрофуране и не растворимые в алифатических углеводородах. В ИК спектрах комплексов **1–4** наблюдаются интенсивные полосы поглощения в областях 1439–1475 и 997–995 см^{-1} , которые характеризуют валентные колебания связи P–C_{Ph}. Цианогруппа в комплексе **1** проявляется узкой полосой поглощения слабой интенсивности при 2255 см^{-1} [24].

По данным РСА, кристаллы комплексов **1–3** состоят из тетраэдрических катионов органилтрифенилфосфония и моноядерных квадратных анионов $[\text{PdBr}_4]^{2-}$ или $[\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]^-$ (табл. 1, рис. 1–3). Кристалл комплекса **2** образован двумя видами кристаллографически независимых катионов и анионов.

Атомы фосфора в катионах имеют мало искаженную тетраэдрическую координацию с ва-

лентными углами СРС 106.69(15)–111.29(14) (**1**), 106.6(2)–113.5(2) (**2**), 108.0(4)–111.1(4) $^\circ$ (**3**), которые практически не отличаются от теоретического значения, и с близкими значениями длин связей P–C [1.780(3)–1.816(3), 1.791(5)–1.809(5), 1.776(13)–1.812(8) Å соответственно]. Связи P–C_{Alk} длиннее, чем связи P–C_{Ph} (табл. 2).

В центросимметричных квадратных анионах $[\text{PdBr}_4]^{2-}$ длины связей Pd–Br [2.4363(16), 2.4438(14) Å (**1**) и 2.4403(18)–2.466(3) Å (**2**)] сопоставимы с аналогичными расстояниями в квадратном несимметричном анионе **3** [2.4337(19)–2.4517(19) Å], расстояние S–Pd [2.269(3) Å] несколько меньше суммы ковалентных радиусов атомов палладия и серы (2.34 Å [25]). В комплексе **3** *цис*-углы BrPdBr [89.49(7), 89.64(8) $^\circ$] мало отличаются от теоретического значения (90 $^\circ$); *транс*-углы BrPdBr и SPdBr имеют значения 176.47(5) и 175.65(8) $^\circ$ соответственно. Если в анионах комплексов **1** и **2** атом палладия находится в плоско-

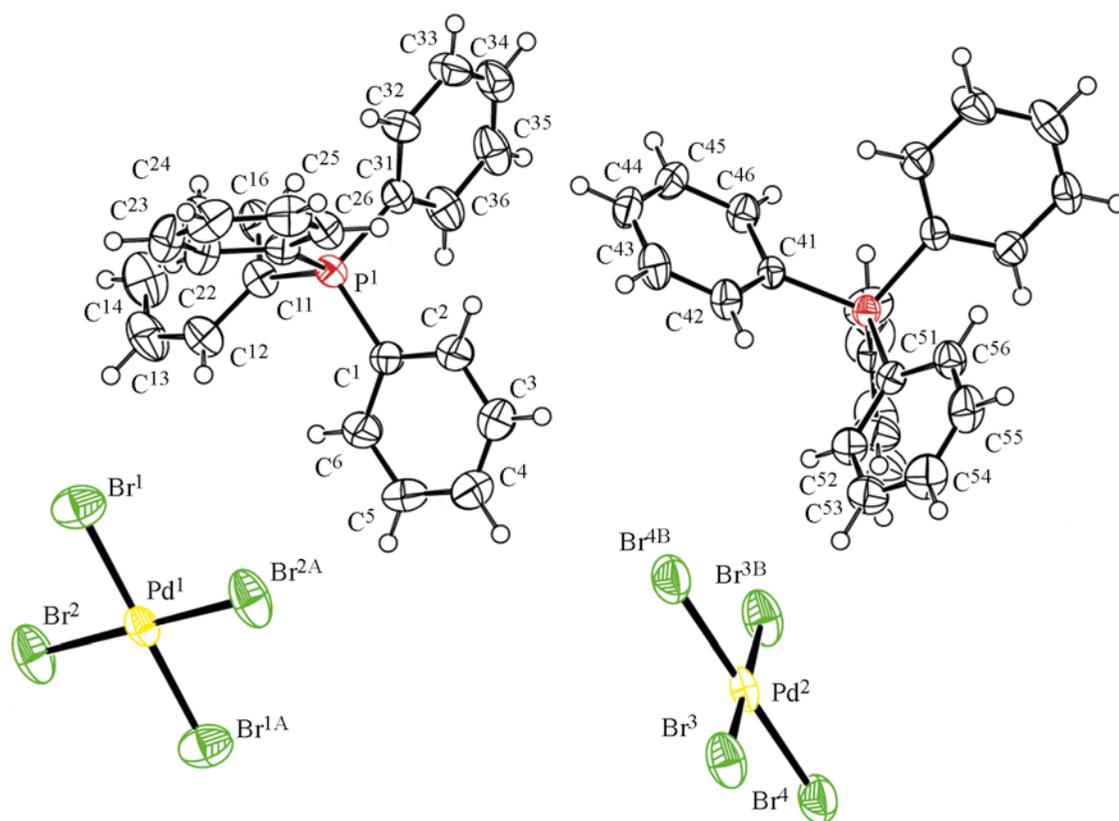


Рис. 2. Общий вид молекулы комплекса 2 в кристалле.

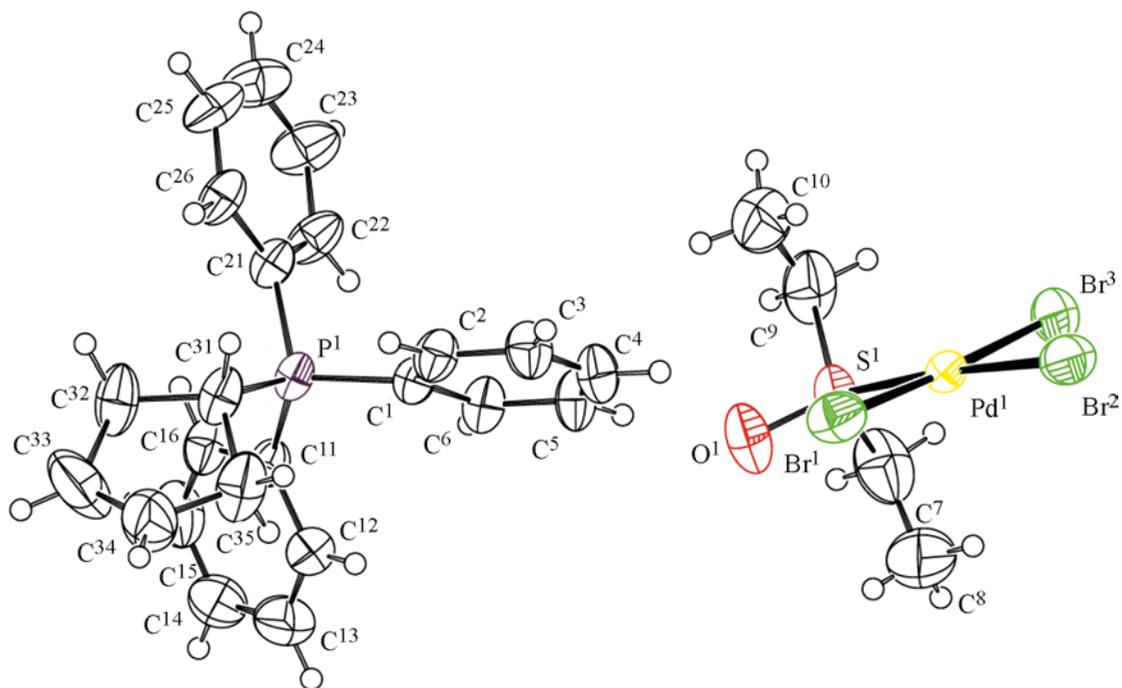


Рис. 3. Общий вид молекулы комплекса 3 в кристалле.

Таблица 2. Основные длины связей и валентных углов в структурах 1–4

Связь	d , Å	Угол	ω , град
1			
Pd ¹ –Br ^{1A}	2.4438(14)	Br ^{1A} Pd ¹ Br ¹	180.000(12)
Pd ¹ –Br ¹	2.4438(14)	Br ^{2A} Pd ¹ Br ^{1A}	90.73(7)
Pd ¹ –Br ^{2A}	2.4363(16)	Br ² Pd ¹ Br ¹	90.73(7)
Pd ¹ –Br ²	2.4364(16)	Br ^{2A} Pd ¹ Br ¹	89.27(7)
P ¹ –C ¹¹	1.783(3)	Br ^{2A} Pd ¹ Br ²	180.0
P ¹ –C ¹	1.780(3)	C ¹¹ P ¹ C ²¹	111.25(15)
P ¹ –C ²¹	1.790(3)	C ¹¹ P ¹ C ⁷	106.69(15)
P ¹ –C ⁷	1.816(3)	C ¹ P ¹ C ¹¹	111.29(14)
N ¹ –C ⁸	1.136(5)	C ²¹ P ¹ C ⁷	107.14(15)
Преобразования симметрии: а) 1– x , 1– y , 1– z .			
2			
Pd ¹ –Br ¹	2.454(3)	Br ^{1A} Pd ¹ Br ¹	180.00(3)
Pd ¹ –Br ^{1A}	2.454(3)	Br ² Pd ¹ Br ^{1A}	90.24(6)
Pd ¹ –Br ²	2.4402(18)	Br ² Pd ¹ Br ¹	89.76(6)
Pd ² –Br ³	2.4428(18)	Br ^{3b} Pd ² Br ³	179.999(1)
Pd ² –Br ^{3B}	2.4428(18)	Br ³ Pd ² Br ⁴	89.59(6)
Pd ² –Br ⁴	2.466(3)	Br ^{3B} Pd ² Br ⁴	90.41(6)
P ¹ –C ²¹	1.809(5)	Br ⁴ Pd ² Br ^{4B}	180.00(3)
P ¹ –C ³¹	1.791(5)	C ¹ P ¹ C ³¹	106.6(2)
P ² –C ⁷¹	1.806(5)	C ¹¹ P ¹ C ¹	113.5(2)
P ² –C ⁶¹	1.795(5)	C ⁷¹ P ² C ⁴¹	111.2(2)
Преобразования симметрии: а) 1– x , 2– y , 1– z ; б) – x , 1– y , 2– z .			
3			
Pd ¹ –Br ¹	2.4337(19)	Br ¹ Pd ¹ Br ²	89.49(7)
Pd ¹ –Br ²	2.4357(19)	Br ¹ Pd ¹ Br ³	176.47(5)
Pd ¹ –Br ³	2.4517(19)	Br ² Pd ¹ Br ³	89.64(8)
Pd ¹ –S ¹	2.269(3)	S ¹ Pd ¹ Br ¹	90.50(9)
S ¹ –O ¹	1.457(7)	S ¹ Pd ¹ Br ²	175.65(8)
S ¹ –C ⁹	1.800(12)	S ¹ Pd ¹ Br ³	90.62(9)
P ¹ –C ¹	1.795(8)	O ¹ S ¹ Pd ¹	118.7(3)
P ¹ –C ²¹	1.792(9)	O ¹ S ¹ C ⁹	108.5(5)
P ¹ –C ¹¹	1.778(8)	O ¹ S ¹ C ⁷	105.9(6)
P ¹ –C ³¹	1.812(8)	C ⁹ S ¹ Pd ¹	110.8(4)
4			
Pd ¹ –Br ¹	2.4141(11)	O ¹ Sb ¹ O ²	174.16(5)
Pd ¹ –Br ^{2a}	2.4541(14)	O ¹ Sb ¹ C ²¹	94.75(7)
Pd ¹ –Br ²	2.4740(12)	C ¹ Sb ¹ O ²	88.74(8)
Pd ¹ –Br ³	2.4064(13)	C ²¹ Sb ¹ C ¹	119.95(9)
Br ² –Pd ^{1a}	2.4542(14)	C ²¹ Sb ¹ C ¹¹	118.71(9)
P ¹ –C ¹	1.805(3)	C ¹¹ Sb ¹ C ¹	120.02(9)
P ¹ –C ³¹	1.806(3)	O ² S ¹ C ³¹	103.70(11)
P ¹ –C ²¹	1.804(3)	O ³ S ¹ O ²	110.92(12)
P ¹ –C ¹¹	1.803(3)	O ³ S ¹ C ³¹	105.16(12)
Преобразования симметрии: а) – x , 2– y , 1– z .			

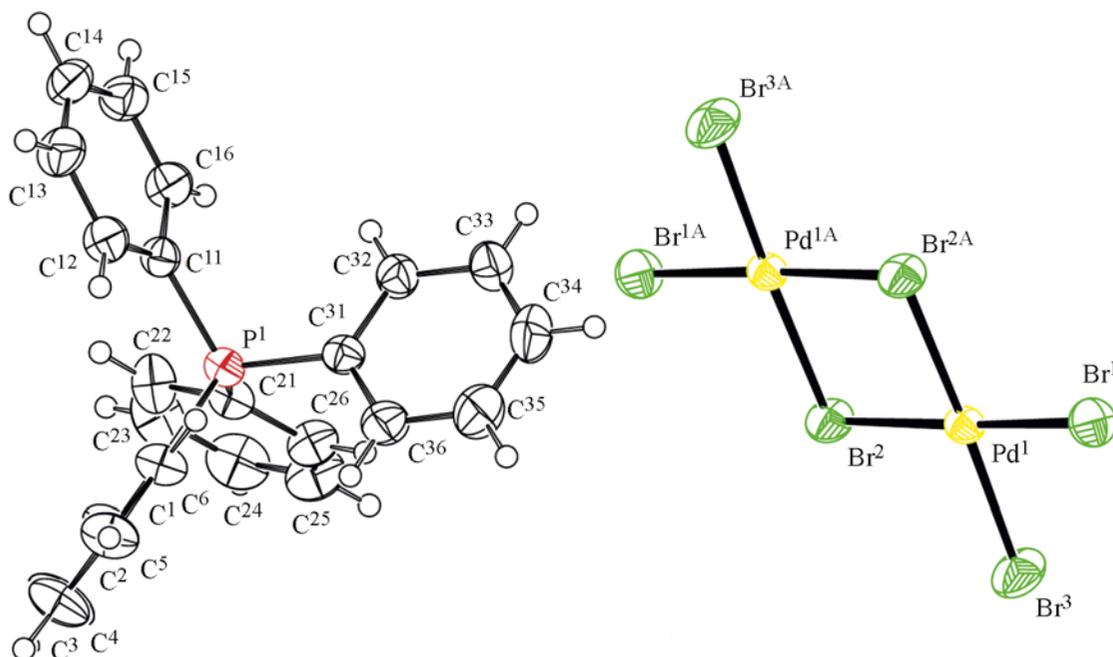


Рис. 4. Общий вид молекулы комплекса 4 в кристалле.

сти, образуемой четырьмя атомами Br, то в анионе 3 атом палладия отклоняется от плоскости Br_3S на 0.008 Å.

Кристалл комплекса 4 (рис. 4) состоит из тетраэдрических катионов тетрафенилфосфония [углы CPC 108.50(15)–110.61(15)°, связи P-C 1.803(3)–1.806(3) Å] и centrosymmetric биядерных анионов $[\text{Pd}_2\text{Br}_6]^{2-}$, в которых расстояния между атомом палладия и терминальными атомами брома [2.4064(13), 2.4141(11) Å] значительно короче, чем длины связей с мостиковыми атомами брома [2.4541(14), 2.4740(12) Å].

Упаковка ионов в кристаллах комплексов 1–4 обусловлена слабыми межмолекулярными контактами с участием атомов водорода и гетероатомов Br, N и O. В комплексе 1 наблюдаются контакты трех типов: $\text{C}\equiv\text{N}\cdots\text{H-C}$ 2.58 Å, $\text{Pd-Br}\cdots\text{H-C}_{\text{метил}} 2.61, 3.01$ Å и $\text{Pd-Br}\cdots\text{H-C}_{\text{Ph}}$ 3.00 Å. В кристаллах комплексов 2 и 4 тетрафенилфосфониевые катионы связаны с анионами водородными связями $\text{Pd-Br}\cdots\text{H-C}$ [2.93–3.02 (2) и 2.97 Å (4)]. Более разнообразны контакты в комплексе 3. Катионы с анионами связаны посредством водородных связей ($\text{Pd-Br}\cdots\text{H-C}_{\text{циклопент}}$ 2.90, $\text{Pd-Br}\cdots\text{H-C}_{\text{Ph}}$ 2.94 и $\text{S=O}\cdots\text{H-C}_{\text{Ph}}$ 2.61, 2.65 Å). Самый короткий контакт ($\text{S=O}\cdots\text{H-C}_{\text{сульфоксид}}$ 2.43 Å) на 0.19 Å меньше

суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов кислорода и водорода (2.62 Å [26]) и наблюдается между диэтилсульфоксидными лигандами анионов. Упаковка ионов и система межмолекулярных контактов в кристалле комплекса 3 показаны на рис. 5.

Таким образом, из бромидов органилтрифенилфосфония и дибромидов палладия в присутствии бромоводородной кислоты получены ионные комплексы палладия с моноядерными анионами $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CN}][\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_4\text{P}][\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_3\text{PC}_5\text{H}_9\text{-cyclo}][\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]$. Выдерживание смеси эквимольных количеств $[\text{Ph}_4\text{P}][\text{PdBr}_4]$ и диэтилсульфоксида в ацетонитриле приводит к образованию комплекса $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{Pd}_2\text{Br}_6]$. По данным рентгеноструктурного анализа, в фосфониевых комплексах палладия $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CN}][\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_4\text{P}][\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_3\text{PC}_5\text{H}_9\text{-cyclo}][\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]$ находятся квадратные моноядерные анионы $[\text{PdBr}_4]^{2-}$, $[\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]^-$, а в комплексе $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{Pd}_2\text{Br}_6]$ – плоские биядерные анионы $[\text{Pd}_2\text{Br}_6]^{2-}$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов в таблетках KBr записывали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S в области 4000–400 cm^{-1} , элементный анализ проводили на анализаторе Euro EA3028-НТ.

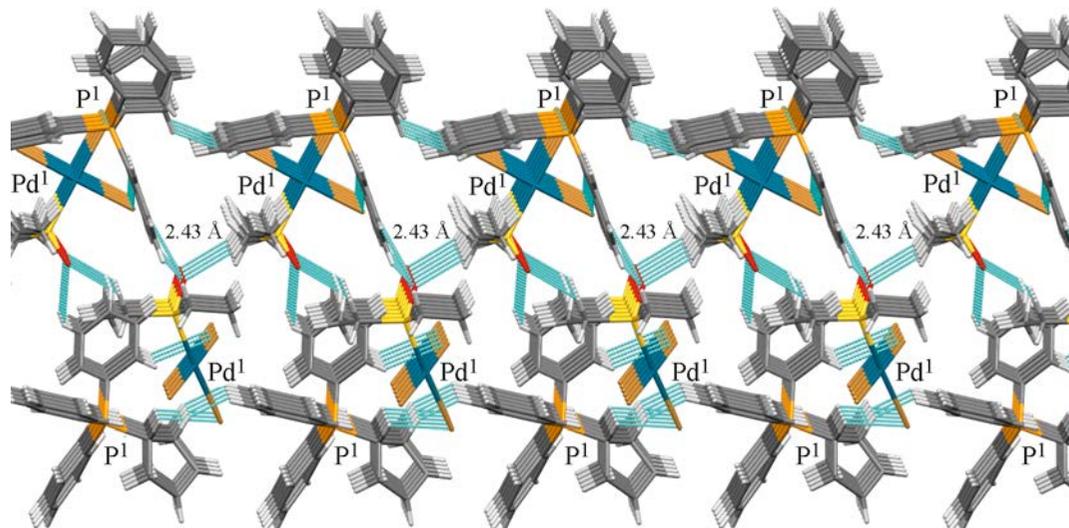


Рис. 5. Система межмолекулярных контактов в комплексе **3** (проекция вдоль кристаллографической оси *b*).

РСА кристаллов комплексов **1–4** выполняли на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST фирмы Bruker (графитовый монохроматор) при 293 К. Сбор, первичную обработку данных, уточнение параметров элементарной ячейки, учет поглощения, определение и уточнение структур проводили по программам [27–29]. Структуры определяли прямым методом и уточняли методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для не водородных атомов. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных [CCDC 2115219 (**1**), 1898988 (**2**), 1908755 (**3**), 1898990 (**4**)].

Комплекс $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CN}]_2[\text{PdBr}_4]$ (1**).** В 2 мл 48 %-ной бромистоводородной кислоты растворяли 0.15 г дибромид палладия (0.56 ммоль) и при перемешивании прибавляли раствор 0.43 г (1.12 ммоль) бромида трифенилцианометилфосфония в 20 мл горячей воды. Коричневый осадок отфильтровывали, сушили и растворяли в 20 мл ацетонитрила. После испарения растворителя получали 0.51 г (88%) коричневых кристаллов, т. разл. 215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3057, 3030, 2922, 2830, 2731, 2255, 1584, 1483, 1437, 1375, 1337, 1231, 1196, 1167, 1113, 995, 822, 743, 725, 685,

550, 509, 492, 442. Найдено, %: С 46.54; Н 3.38. $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{Br}_4\text{N}_2\text{P}_2\text{Pd}$. Вычислено, %: С 46.61; Н 3.33.

Комплекс $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{PdBr}_4]$ (2**)** получали аналогично. Выход 93%, коричневые кристаллы, т. разл. 248°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3075, 3051, 3021, 3005, 2990, 1584, 1481, 1437, 1337, 1315, 1186, 1161, 1107, 1026, 995, 752, 723, 689, 615, 527, 461, 432. Найдено, %: С 52.09; Н 3.61. $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{Br}_4\text{P}_2\text{Pd}$. Вычислено, %: С 52.18; Н 3.65.

Комплекс $[\text{Ph}_3\text{PC}_5\text{H}_9\text{-cyclo}][\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]$ (3**)** получали по аналогичной методике с последующей перекристаллизацией осадка в диэтилсульфоксиде. Выход 72%, коричневые кристаллы, т. разл. 149°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3075, 3051, 3034, 2968, 2932, 2920, 2909, 2868, 1585, 1483, 1439, 1406, 1325, 1277, 1252, 1188, 1136, 1111, 995, 789, 762, 745, 725, 692, 525, 449. Найдено, %: С 41.48; Н 4.22. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Br}_3\text{OPPdS}$. Вычислено, %: С 41.49; Н 4.13.

Комплекс $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{Pd}_2\text{Br}_6]$ (4**)** получен по аналогичной методике с последующей перекристаллизацией осадка из смеси диамилсульфоксид–ацетонитрил. Выход 63%, коричневые кристаллы, т. разл. 252°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3075, 3051, 3005, 2988, 1583, 1481, 1437, 1339, 1315, 1186, 1161, 1107, 1026, 997, 752, 723, 689, 527, 461, 434.

Найдено, %: С 41.94; Н 3.02. $C_{48}H_{40}Br_6PPd_2$. Вычислено, %: С 42.05; Н 2.94.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарутин Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>

Сенчурин Владислав Станиславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2758-9068>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эльшенбройх К. Металлоорганическая химия. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 746 с.
2. Gardiner M.G., Ho C.C., McGuinness D.S., Liu Y.L. // *Austr. J. Chem.* 2020. Vol. 73. P. 1158. doi 10.1071/CH20194
3. Gacal E., Denizalti S., Kinal A., Gökçe A.G., Türkmen H. // *Tetrahedron.* 2018. Vol. 74. N 47. P. 6829. doi 10.1016/j.tet.2018.10.003
4. Mansour W., Fettouhi M., El Ali B. // *ACS Omega.* 2020. Vol. 5 N 50. P. 32515. doi 10.1021/acsomega.0c04706
5. Mansour W., Suleiman R., Fettouhi M., El Ali B. // *ACS Omega.* 2020. Vol. 5 N 50. P. 23687. doi 10.1021/acsomega.0c02413
6. Wolfe M.M.W., Shanahan J.P., Kampf J.W., Szymczak N.K. // *J. Am. Chem. Soc.* 2020. Vol. 142. N 43. P. 18698. doi 10.1021/jacs.0c09505
7. Mori M., Sunatsuki Y., Suzuki T. // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59. N 24. P. 18225. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c02706
8. Behnia A., Fard M.A., Blacquiere J.M., Puddephatt R.J. // *Organometallics.* 2020. Vol. 39. N 22. P. 4037. doi 10.1021/acs.organomet.0c00615
9. Materne K., Braun-Cula B., Herwig C., Frank N., Limberg C. // *Chem.-Eur. J.* 2017. Vol. 23. P. 11797. doi 10.1002/chem.201703489
10. Lin T.-P., Ke I.-Sh., Gabbai F.P. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. Vol. 51. P. 4985. doi 10.1002/anie.201200854
11. Cambridge Crystallographic Data Center. 2020. <http://www.ccdc.cam.ac.uk>
12. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчурин В.С., Ильченко И.А., Андреев П.В. // *ЖОХ.* 2017. Т. 87. Вып. 1. С. 128; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S., Il'chenko B.A., Andreev P.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. N 1. P. 122. doi 10.1134/S1070363217010194
13. Шарутин В.В., Сенчурин В.С., Шарутина О.К. // *ЖНХ.* 2013. Т. 58. № 5. С. 616; Sharutin V.V., Senchurin V.S., Sharutina O.K. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2013. Vol. 58. N 5. P. 543. doi 10.1134/S0036023613050203
14. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчурин В.С., Ильченко И.А. // *Коорд. хим.* 2015. Т. 41. № 7. С. 430; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S., Il'chenko B.A. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2015. Vol. 41. N 7. P. 462. doi 10.1134/S1070328415070088
15. Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S., Il'chenko I.A. // *Bull. South Ural State Univ. Ser. Chem.* 2015. Vol. 7. N 2. P. 11.
16. Ярыгина Д.М., Баталов А.Е., Сенчурин В.С. // *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия.* 2018. Т. 10. № 3. С. 51. doi 10.14529/chem180306
17. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчурин В.С., Андреев П.В. // *ЖНХ.* 2018. Т. 63. № 6. С. 712; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S., Andreev P.V. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2018. Vol. 63. N 6. P. 747. doi 10.1134/S0036023618060220.
18. Дмитриев М.В., Слепухин П.А., Глушков В.А., Ерошенко Д.В., Шавкунов С.П., Денисов М.С. // *ЖНХ.* 2019. Т. 64. № 1. С. 38; Dmitriev M.V., Slepukhin P.A., Glushkov V.A., Eroshenko D.V., Shavkunov S.P., Denisov M.S. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2019. Vol. 64. N 1. P. 56. doi 10.1134/S0036023619010054
19. Gupta A., Deka R., Butcher R.J., Singh H.B. // *Acta Crystallogr. (E).* 2020. Vol. 76. P. 1520. doi 10.1107/S2056989020011482
20. Hazell A., McKenzie C.J., Nielsen L.P. // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1998. N 11. P. 1751. doi 10.1039/a800602d
21. Geary W.J., Mason N.J., Nixon L.A., Nowell I.W. // *Chem. Commun.* 1980. N 22. P. 1064. doi 10.1039/c39800001064
22. Schroeter F., Soellner J., Strassner T. // *Chem. Eur. J.* 2019. Vol. 25. P. 2527. doi 10.1002/chem.201804431
23. Lang C., Pahnke K., Kiefer C., Goldmann A.S., Roesky P.W., Barner-Kowollik C. // *Polym. Chem.* 2013. Vol. 4. N 21. P. 5456. doi 10.1039/C3PY00648D
24. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 438 с.
25. Cordero B., Gómez V., Platero-Prats A.E., Revés M., Echeverría J., Cremades E., Barragana F., Alvarez S. // *Dalton Trans.* 2008. Vol. 21. P. 2832. doi 10.1039/B801115J

26. Mantina M., Chamberlin A.C., Valero R., Cramer C.J., Truhlar D.G. // J. Phys. Chem. (A). 2009. Vol. 113. N 19. P. 5806. doi 10.1021/jp8111556
27. SMART and SAINT-Plus. Version 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Madison, Bruker AXS Inc., 1998.
28. SHELXTL/PC. Version 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, 1998.
29. 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

Palladium Complexes $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CN}]_2[\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_3\text{PC}_5\text{H}_9\text{-cyclo}][\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]$, $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{Pd}_2\text{Br}_6]$. Synthesis and Structure

V. V. Sharutin^{a,*}, O. K. Sharutina^a, and V. S. Senchurin^a

^a National Research South Ural State University, Chelyabinsk, 454080 Russia

*e-mail: sharutin50@mail.ru

Received March 10, 2022; revised March 10, 2022; accepted April 7, 2022

The reaction of organyltriphenylphosphonium bromides with palladium(II) bromide in the presence of hydrobromic acid followed by recrystallization from acetonitrile, dimethyl sulfoxide, or diethyl sulfoxide gave palladium phosphonium complexes with mononuclear anions: $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CN}][\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_4\text{P}][\text{PdBr}_4]$, $[\text{Ph}_3\text{PC}_5\text{H}_9\text{-cyclo}][\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]$. Keeping the $[\text{Ph}_4\text{P}][\text{PdBr}_4]$ complex in acetonitrile with the addition of diamyl sulfoxide led to the formation of the $[\text{Ph}_4\text{P}]_2[\text{Pd}_2\text{Br}_6]$ complex. According to single crystal X-ray diffraction analysis, mononuclear ($[\text{PdBr}_4]^{2-}$, $[\text{PdBr}_3(\text{Et}_2\text{SO})]^-$) and binuclear ($[\text{Pd}_2\text{Br}_6]^{2-}$) anions in the complexes have a planar structure.

Keywords: palladium complexes, tetraorganylphosphonium cations, diethyl sulfoxide, X-ray diffraction studies