

# СОДЕРЖАНИЕ

Том 92, номер 1, 2022

Синтез и гербицидная активность ряда замещенных 1,3-диоксациклоалканов и гем-дихлорциклопропанов <i>Ю. Г. Борисова, Ш. Ш. Джумаев, Н. С. Хуснутдинова, Л. М. Мрясова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский</i>	3
Конформационный анализ N,N-дибутиламида дибутилфосфорилуксусной кислоты в растворе <i>А. А. Кузнецова, Д. В. Чачков, К. В. Царькова, Н. А. Бондаренко, Я. А. Верещагина</i>	9
Исследование взаимодействия пиромеллитового диангида с 3- и 4-{3-аминометил}бицикло[2.2.1]гепт-2-ил}анилинами калориметрическим методом <i>И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Р. В. Брунлин, А. А. Горбункова, И. А. Колиев</i>	17
Синтез новых спироиндолинопирролидинов <i>С. В. Борисова, В. В. Сорокин</i>	22
Синтез, фосфорилирование и противовирусная активность некоторых 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов <i>А. А. Бабушкина, Ю. Л. Питерская, А. А. Штро, Ю. В. Николаева, А. В. Галочкина, А. М. Клабуков, Д. М. Егоров</i>	31
Синтез и цитотоксическая активность производных 1,3,5-триазинана на основе первичных аминов и эфиров аминокислот <i>Д. Р. Киреева, С. С. Садретдинов, А. И. Мусина, Д. В. Ишметова, В. А. Вахитов, Ю. И. Муринов, В. А. Докичев</i>	38
Синтез аминокзамещенных производных 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола и оценка их биологической активности <i>И. А. Колесник, С. К. Петкевич, Д. Ф. Мерцалов, Л. В. Червякова, М. А. Надирова, А. П. Тюрин, А. Гуань, Ч. Лю, В. И. Поткин</i>	44
Синтез производных бисакридина с пиридиновым и 1,2-азольными фрагментами <i>Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. К. Петкевич, Н. А. Жуковская, Р. С. Алексеев, Н. А. Бумагин, С. Н. Шахаб, Л. Н. Филиппович, В. И. Поткин</i>	56
Синтез, строение и анальгетическая активность этиловых эфиров 4-({4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил}карбоксамидо)бензойной кислоты <i>Д. С. Кривоколыско, В. В. Доценко, Е. Ю. Бибики, А. В. Мязина, С. Г. Кривоколыско, В. К. Василин, А. А. Панков, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова</i>	72
Синтез этиловых эфиров 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-алкилсульфанил- и -5-фенилсульфонилметилфуран-2-карбоновой кислоты <i>А. Г. Машичев, Л. М. Певзнер, М. Л. Петров</i>	92
Магнитные полиметаллические Pd-катализаторы на основе хитозана для реакции Хека в водных средах <i>Н. А. Бумагин</i>	102
«2+1» Трикарбонильные комплексы рения с N,N'-бидентатными лигандами и этилизоцианоацетатом: синтез, структура и свойства <i>М. Ю. Тюпина, А. Е. Мирославов, Г. В. Сидоренко, В. В. Гуржий, А. П. Сахоненкова</i>	110
Циклометаллированные комплексы платины(II) для получения фенолсодержащих силиконовых резин по реакции каталитического гидросилилирования <i>М. В. Добрынин, С. О. Касаткина, С. В. Байков, П. Ю. Савко, Н. С. Антонов, А. С. Михердов, В. П. Боярский, Р. М. Исламова</i>	121

Синтез производных $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$ с непредельными кислотами и использование дикротоната трифенилвисмута для получения Bi-содержащих полимеров <i>А. В. Гуцин, А. И. Малеева, П. В. Андреев, Н. В. Сомов</i>	128
Взаимодействие $\text{NaBiO}_3$ с ионами $\text{Ba}^{2+}$ в щелочной среде <i>Н. В. Барковский</i>	140
Синтез и свойства вольфрамфосфатоцинкатов и продуктов их термолиза <i>Я. А. Мороз, Н. С. Лозинский, А. Н. Лопанов, К. А. Чебышев</i>	147
Математическая модель экстракции $\text{FeCl}_3$ и $\text{HCl}$ в системе $\text{FeCl}_3\text{--HCl--H}_2\text{O}$ –ундекан-1-ол <i>К. Г. Чукуреев, В. А. Дорожко, М. А. Афонин</i>	155

---

---

# СИНТЕЗ И ГЕРБИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИОКСАЦИКЛОАЛКАНОВ И *гем*-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНОВ

© 2022 г. Ю. Г. Борисова<sup>а,\*</sup>, Ш. Ш. Джумаев<sup>а</sup>, Н. С. Хуснутдинова<sup>б</sup>, Л. М. Мрясова<sup>с</sup>, Г. З. Раскильдина<sup>а</sup>, С. С. Злотский<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов 1, Уфа, 450064 Россия

<sup>б</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

<sup>с</sup> Лаборатория исследований гербицидных и фунгицидных препаратов,

Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений с опытно-экспериментальным производством, Уфа, 450112 Россия

\*e-mail: yulianna\_borisova@mail.ru

Поступило в Редакцию 4 сентября 2021 г.

После доработки 7 октября 2021 г.

Принято к печати 17 октября 2021 г.

С использованием в качестве исходных реагентов этиленгликоля и *цис*-бутен-1,4-диола получены и охарактеризованы методами масс-спектрометрии и ЯМР производные 1,3-диоксациклоалканов с карбо- и гетероциклическими фрагментами. Результаты исследования гербицидной активности полученных соединений на одно- и двудольных растениях подтверждают целесообразность и перспективность создания гербицидов, сочетающих в своем строении циклоацетальный и *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты.

**Ключевые слова:** ацетализация, циклические ацетали, простые эфиры, гербицидная активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X22010012

Некоторые замещенные циклические ацетали и *гем*-дихлорциклопропаны обладают гербицидной и ростостимулирующей активностью и могут рассматриваться как перспективные химические средства защиты растений [1–3]. В продолжение этих исследований нами синтезирован ряд соединений, в молекулах которых присутствуют как циклоацетальный, так и *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты, и определена их гербицидная активность.

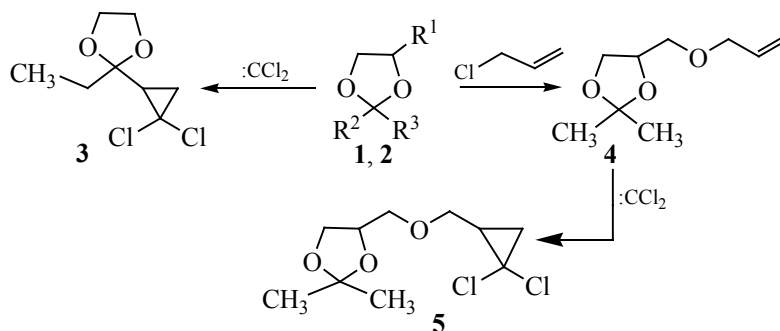
2-Винил-2-этил-1,3-диоксолан **1** и 4-гидроксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксолан **2**, полученные по известной методике [4], использованы в синтезе соединений **3** и **5** с *гем*-дихлорциклопропильным заместителем в положении 2 или 4 соответственно (схема 1). Дихлоркарбенирование протекало с количественным выходом. При алкилировании

гидроксиметилкетала **2** хлористым аллилом выход аллилоксипроизводного **4** составил 70%.

Диоксепины **6**, **7** были получены конденсацией *цис*-бутен-1,4-диола по известному методу [4]. Их дихлоркарбенирование привело к бициклическим соединениям **8**, **9** с выходом более 80%. Поскольку на основе гидроксилалкил-*гем*-дихлорциклопропанов ранее были получены соединения с высокой биологической активностью, мы провели деацетализацию соединений **8**, **9** до производного циклопропана **10**, исчерпывающим О-алкилированием которого получили дибензилоксипроизводное **11**.

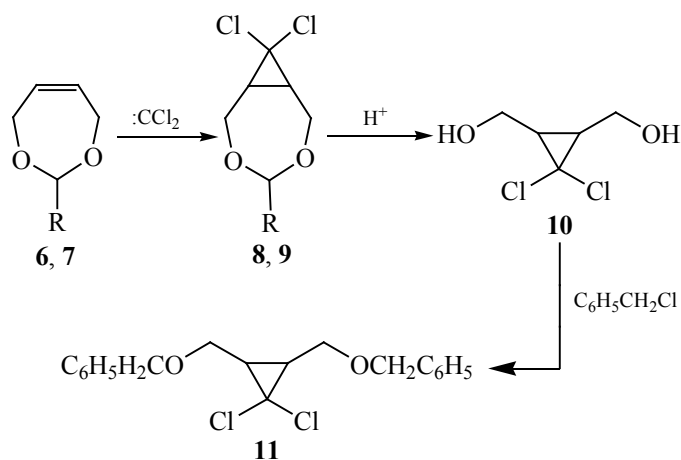
Строение полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и хромато-масс-спектрометрии. Физико-химические константы соединений соответствуют литературным данным [4, 5].

Схема 1.



R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = CH=CH<sub>2</sub> (1); R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub> (2).

Схема 2.



R = H (6, 8), *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (7, 9).

Определена гербицидная и ростостимулирующая активность соединений **3**, **5**, **8**, **9**, **11** (табл. 1) на проростках пшеницы и гороха по ранее описанной методике [5]. Лучшую гербицидную активность среди изученного ряда соединений **3**, **5**, **8**, **9**, **11** показали соединения **5** (также отмечено ингибирование увеличения массы проростков) и **11**, немного уступая эталону Октапону экстра (гербициду на основе малолетучих эфиров 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты). Соединение **5** проявило ингибирующую активность по отношению как длины, так и массы проростков двудольных растений (гороха). Наиболее активным

ингибитором роста проростков гороха оказался 4-изопропил-8,8-дихлор-3,5-диоксабициклооктан **9**, гербицидная активность которого в 2 раза выше, чем у эталона Октапон экстра.

Ростостимулирующее действие по отношению к длине и массе проростков пшеницы оказывают соединения **3**, **5**, **8** и **9**, причем соединение **9** положительно влияет как на массу, так и на длину проростков однодольной культуры. По отношению к двудольным растениям исследуемые соединения ростостимулирующую активность не проявили.

Полученные экспериментальные данные показывают, что полученные соединения, в которых

Таблица 1. Гербицидная и ростостимулирующая активность соединений **3**, **5**, **8**, **9**, **11** при 24–25°C

Соединение	Доза, мг/л	Средняя длина проростка, мм	Ингибирование длины проростка, %	Средняя масса проростков, г	Ингибирование массы, %
Пшеница					
Контроль	–	33.5	–	12.3	–
<b>11</b>	50	30.9	7.8	12.0	2.4
	100	25.7	23.3	11.0	10.6
<b>8</b>	50	34.2	3	11.0	10.6
	100	33.2	0.9	11.5	6.5
<b>9</b>	50	34.4	2.4	12.5	1.6
	100	28.2	15.8	10.8	12.2
<b>3</b>	50	34.2	2.1	11.7	4.9
	100	30.3	9.6	11.5	6.5
<b>5</b>	50	35.1	4.8	11.6	5.7
	100	23.5	29.9	9.9	19.5
Эталон	50	21.4	35.1	11.5	6.5
	100	15.3	54.3	9.2	25.2
Горох					
Контроль	–	29.7	–	21.6	–
<b>11</b>	5	23.2	21.9	16.1	25.3
	10	22.6	23.9	13.9	35.6
<b>8</b>	5	24.4	17.8	20.4	5.5
	10	19.2	35.5	15.5	28.2
<b>9</b>	5	22.5	24.2	17.0	92.1
	10	19.8	33.3	16.5	23.6
<b>3</b>	5	25.7	13.5	19.7	8.8
	10	23.6	20.5	21.4	0.9
<b>5</b>	5	18.9	36.4	17.1	20.8
	10	17.5	41.1	16.8	22.2
Эталон	5	13.5	54.5	11.0	49.1
	10	12.0	59.6	9.1	57.9

присутствуют циклоацетальный и *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты, проявляют по отношению к одно- и двудольным культурам гербицидную активность, близкую к препарату сравнения, что подтверждает перспективность их практического применения.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализ продуктов реакции и запись масс-спектров соединений проводили на аппаратно-программном комплексе Хроматэк-Кристалл 5000М (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) с базой NIST 2012. Условия анализа: капиллярная кварцевая колонка, 30 м, длительность анализа – 20 мин, температура

источника ионов – 260°C, температура переходной линии – 300°C, диапазон сканирования 30–300 Да, давление – 37–43 мТорр, газ-носитель – гелий, скорость нагрева – 20 град/мин. Для получения масс-спектров соединений использовали метод ионизации электронным ударом. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре Bruker AM-500 с рабочими частотами 500 и 125 МГц соответственно; растворитель – CDCl<sub>3</sub>.

В работе использовали свежеперегнанные растворители бензол (ХЧ) и хлороформ (ХЧ) производства ООО «Башхимпродукт», а также коммерческие реактивы: этиленгликоль, *цис*-бутен-1,4-диол, хлористый аллил, изомаслян-

ный альдегид, ацетон, винилэтилкетон, параформ (Sigma-Aldrich), свежепрокаленные осушители: карбонат калия (Ч) и хлорид кальция (Ч) производства ООО «Стеклоприбор».

2-Винил-2-этил-1,3-диоксолан **1**, 4-гидроксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксолан **2** и 4-[(аллилокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан **4** получены по ранее описанным методикам [4–7]. Спектр ЯМР соединения **4** приведен в работе [8]. 4,7-Дигидро-1,3-диоксепин **7** и 2-изопропил-4,7-дигидро-1,3-диоксепин **9** получены по ранее описанным методикам, данные ЯМР для соединений **7**, **9** приведены в работах [4, 9–11].

**Общая методика синтеза.** Смесь соединения **1**, **4**, **6** или **7** (0.05 моль), 150 мл хлороформа, 160 г 50%-ного раствора NaOH перемешивали при 5–7°C до полной конверсии исходного соединения (контроль методом ГЖХ). По окончании реакции смесь промывали водой до нейтральной реакции, сушили хлоридом кальция, фильтровали и упаривали. Продукты реакции выделяли перегонкой в вакууме.

**2-(2,2-Дихлорциклопропил)-2-этил-1,3-диоксолан (3).** Выход 90%, бесцветная жидкость, т. кип. 40°C (4 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.87 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0), 1.37 д (2H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  8.0), 1.45 т (2H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  7.0), 1.60–1.66 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.72 т (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.0), 3.95 д (2H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  7.0), 4.04 т (2H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  6.4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 9.45 ( $\text{CH}_3$ ), 27.49 ( $\text{CH}_2$ ), 30.11 ( $\text{CH}_2$ ), 39.56 ( $\text{CH}$ ), 66.49 (C), 69.29 ( $\text{CH}_2$ ), 109.00 (C). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 211 (5), 213 (3), 215 (2) [ $M$ ] $^+$ , 109 (15), 111 (7), 113 (5), 123 (30), 125 (18), 127 (7), 73 (100).

**2,2-Диметил-4-[(2,2-дихлорциклопропил)-метоксиметил]-1,3-диоксолан (5).** Выход 70%, бесцветная жидкость, т. кип. 74–76°C (8 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.95–1.04 м (1H,  $\text{CH}$ ), 1.37 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0), 1.43 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8), 1.62 т (1H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  5.3), 1.68 д (1H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  5.4), 3.45 т (1H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  11.0), 3.57 д (1H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  11.2), 3.61 т (1H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  9.0), 3.69 д (1H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  8.9), 3.84 д (1H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  6.0), 4.02 т (1H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  6.7), 4.33–4.38 м (1H,  $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 24.52 ( $\text{CH}_2$ ), 25.46 ( $\text{CH}_3$ ), 27.34 ( $\text{CH}_3$ ), 28.49 ( $\text{CH}$ ), 61.03 (C), 67.83 ( $\text{CH}_2$ ), 68.58 ( $\text{CH}_2$ ), 69.42 ( $\text{CH}_2$ ), 69.78 ( $\text{CH}$ ), 108.96 (C). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 225, 227, 229 ( $\leq 3$ ) [ $M$ ] $^+$ , 219 (40), 221 (15), 145 (45), 115 (30) 117 (8), 101 (100), 89 (60), 91 (35), 43 (80).

#### **6,6-Дихлор-3,5-диоксабициклооктан (8).**

Выход 90%, бесцветная жидкость, т. кип. 119°C (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.23 м (2H,  $\text{CH}$ ), 3.70 м (2H,  $\text{OCH}$ ), 4.50 м (2H,  $\text{OCH}$ ), 4.60 д (1H,  $\text{OCHO}$ ,  $J$  7.0), 5.05 д (1H,  $\text{OCHO}$ ,  $J$  7.0). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 66.7 ( $\text{CCl}_2$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 101.7 (C).

#### **4-Изопропил-8,8-дихлор-3,5-диоксабициклооктан (9).**

Выход 98%, бесцветная жидкость, т. кип. 103°C (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.85 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  10.1), 1.70–1.76 м (1H,  $\text{CH}$ ), 2.15–2.20 м (2H,  $\text{CH}$ ), 4.05 д. д (2H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  3.6, 8.4), 4.55 д. д (2H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  4.0, 9.0), 5.02 с (1H,  $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 17.36 ( $2\text{CH}_3$ ), 32.03 ( $\text{CH}$ ), 34.93 ( $2\text{CH}$ ), 65.65 ( $2\text{CH}_2$ ), 66.26 (C), 108.24 ( $\text{CH}$ ). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 188 (20), 190 (7), 77 (100), 75 (35), 109 (45), 111 (17), 51 (80), 53 (30).

#### **2,3-Бис(бензилоксиметил)-1,1-дихлорциклопропан (11)**

получен по ранее описанной методике [10]. Выход 86%, светло-желтая жидкость, т. кип. 101°C (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.07 т (2H,  $\text{CH}$ ,  $J$  10.5), 4.10 д (2H,  $\text{CH}^A$ ,  $J$  10.0), 4.52 т (2H,  $\text{CH}^B$ ,  $J$  10.2), 7.05–7.70 м (10H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 32.05 ( $2\text{CH}$ ), 63.44 (C), 65.74 ( $2\text{CH}_2$ ), 72.93 ( $2\text{CH}_2$ ), 128.41–141.18 м (Ph). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 352 (8), 354 (5), 356 (1), 274 (32), 276 (18), 278 (8), 91 (100), 77 (32).

Оценку гербицидной активности полученных соединений проводили в лабораторных условиях. Проростки гороха посевного и яровой пшеницы помещали в чашки Петри с водными эмульсиями соединений с концентрацией действующих веществ 5 и 10 мг/л для гороха и 50 и 100 мг/л для пшеницы. В качестве эталона использовали гербицид Октапон экстра. Чашки Петри выдерживали в термостате 3 сут при 24–25°C, после чего измеряли длину и определяли массу проростков. Степень ингибирования роста и массы побегов определяли в % по отношению к контролю – варианту без химических препаратов. Повторность опытов трехкратная.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хуснутдинова Наиля Сабитовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0460-8382>

Раскильдина Гульнара Зинуровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-5434>

Злотский Семен Соломонович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6365-5010>

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Уфимского государственного нефтяного технического университета в рамках конкурса лидерских проектов (номинация «Фонд научных исследований», 2021 г.).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковенко Е.А., Раскильдина Г.З., Мрясова Л.М., Злотский С.С. // Хим. технол. орг. веществ. 2019. № 3(11). С. 4.
2. Борисова Ю.Г., Валиев В.Ф., Раскильдина Г.З., Михайлова Н.Н., Злотский С.С., Заиков Г.Е., Емельяна О.Ю. // Вестн. Казанск. технол. унив. 2014. Т. 17. № 15. С. 166.
3. Яковенко Е.А., Баймурзина Ю.Л., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. // ЖПХ. 2020. Т. 93. Вып. 5. С. 705; Yakovenko E.A., Baimurzina Y.L., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S., // Russ. J. Appl. Chem. 2020. Vol. 93. N 5. P. 712. doi 10.1134/S1070427220050122
4. Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Ишметова Д.В., Злотский С.С. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 70. № 3. С. 475; Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.S., Dzhumaev S.S., Borisova Y.G., Ishmetova D.V., Vakhitova Y.V., Zlotskii S.S. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. N 3. P. 475. doi 10.1007/s11172-021-3111-9
5. Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. // Хим. технол. орг. веществ. 2020. №3(15). № 3. С. 4.
6. Кузнецов В.М., Богомазова А.А., Ширiazданова А.Р., Михайлова Н.Н., Злотский С.С. // Баш. хим. ж. 2010. Т. 17. № 3. С. 33.
7. Максимов А.Л., Нехаев А.И., Рамазанов Д.Н. // Нефтехимия. 2015. Т. 55. № 1. С. 1; Maximov A.L., Nekhaev A.I., Ramazanov D.N. // Petroleum Chem. 2015. Vol. 55. N 1. P. 1. doi 10.1134/S0965544115010107
8. Sultanova R.M., Raskil'dina G.Z., Borisova Y.G., Zlotskii S.S. // J. Chin Chem. Soc. 2020. P. 1. doi 10.1002/jccs.201900401
9. Валиев В.Ф., Раскильдина Г.З., Мудрик Т.П., Богомазова А.А., Злотский С.С. // Баш. хим. ж. 2014. Т. 21. № 3. С. 25.
10. Kailania M.H., Al-Bakrib A.G., Saadeha H., Al Hiari Y.M. // Jordan J. Chem. 2012. Vol. 7. N 3. P. 239.
11. Thankachan A.P., Sindhu K.S., Krishnan K.K., Anilkumar G. // Org. Biomol. Chem. 2015. Vol. 13. N 33. P. 8780. doi 10.1039/C5OB01088H

# Synthesis and Herbicidal Activity of Some Substituted 1,3-Dioxacycloalkanes and *gem*-Dichlorocyclopropanes

Yu. G. Borisova<sup>a,\*</sup>, Sh. Sh. Dzhumaev<sup>a</sup>, N. S. Khusnutdinova<sup>b</sup>, L. M. Mryasova<sup>c</sup>,  
G. Z. Raskildina<sup>a</sup>, and S. S. Zlotskii<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, 450064 Russia

<sup>b</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia

<sup>c</sup> Laboratory for Research of Herbicidal and Fungicidal Preparations, Scientific Research Technological Institute of Herbicides and Plant Growth Regulators, Ufa, 450112 Russia

\*e-mail: yulianna\_borisova@mail.ru

Received September 4, 2021; revised October 7, 2021; accepted October 17, 2021

Starting from ethylene glycol and *cis*-butene-1,4-diol, 1,3-dioxacycloalkanes derivatives with carbo- and heterocyclic fragments were obtained and characterized by mass spectrometry and NMR. Studying the herbicidal activity of the obtained compounds on monocotyledonous and dicotyledonous plants confirm the feasibility and prospects of creating herbicides combining in their structure cycloacetal and *gem*-dichlorocyclopropane fragments.

**Keywords:** acetalization, cyclic acetals, ethers, herbicidal activity



# КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ N,N-ДИБУТИЛАМИДА ДИБУТИЛФОСФОРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В РАСТВОРЕ

© 2022 г. А. А. Кузнецова<sup>a</sup>, Д. В. Чачков<sup>b</sup>, К. В. Царькова<sup>c,d</sup>,  
Н. А. Бондаренко<sup>c,d</sup>, Я. А. Верещагина<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

<sup>b</sup> Казанское отделение Межведомственного суперкомпьютерного центра Российской академии наук – филиал Федерального государственного учреждения «Федеральный научный центр «Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук», Казань, 420111 Россия

<sup>c</sup> Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, 107076 Россия

<sup>d</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

\*e-mail: yavereshchagina@gmail.com

Поступило в Редакцию 17 сентября 2021 г.

После доработки 17 сентября 2021 г.

Принято к печати 14 октября 2021 г.

Определена полярность N,N-дибутиламида дибутилфосфорилуксусной кислоты, и осуществлен его конформационный анализ методами дипольных моментов и квантовой химии DFT B3PW91/6-311++G(df,p)+CPCM. В растворе этот ацетамид существует в виде конформационного равновесия нескольких форм с заторможенными *gauche*- и *trans*-ориентациями заместителей относительно связи P=O, в которых образуются внутримолекулярные контакты с участием атомов водорода бутильных заместителей у атома азота и атомом кислорода P=O группы.

**Ключевые слова:** дипольные моменты, конформационный анализ, карбамоилметилфосфиноксиды, квантово-химические расчеты

DOI: 10.31857/S0044460X22010024

Амиды фосфорилуксусных кислот находят широкое применение благодаря способности связывать ионы металлов. Основной областью использования фосфорилированных ацетамидов является переработка радиоактивных отходов [1–4]. Эти соединения выступают в качестве экстрагентов на стадиях разделения, концентрирования и извлечения редкоземельных элементов и актиноидов из растворов минеральных кислот [5–12], участвуют в процессах сверхкритической флюидной экстракции [13, 14], а также служат для модификации композитных материалов в колоночной хроматографии [15, 16]. Комплексы марганца(II) с амидами дифенилфосфорилуксусной кислоты проявля-

ют люминесцентные свойства [17], палладиевые комплексы, содержащие фосфорил- и тиофосфорилзамещенные ацетамиды в качестве лигандов, проявляют каталитическую активность в реакции Сузуки [18]. Некоторые амиды дифенилфосфорилуксусной кислоты обладают нейропротекторными свойствами [19].

Сведения о строении амидов фосфорилуксусных кислот в литературе ограничены, причем большинство данных получены методом РСА для комплексов, в которых фосфорилированные ацетамиды выступают в качестве лигандов [17, 20–24], и нескольких соединений в кристалличе-

Схема 1.

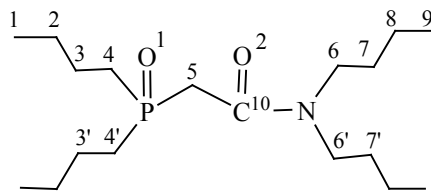
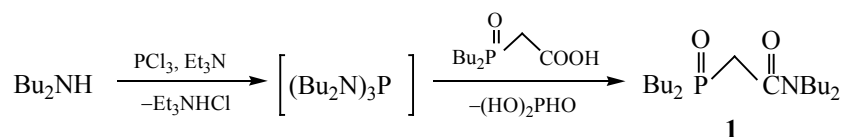


Схема 2.



ском состоянии [24–27]. Строение в растворе описано для N-алкил-N-[2-(дифенилфосфорил)этил]-амидов дифенилфосфорилуксусной кислоты [28] и фосфорил- и тиофосфорилированных N-арилзамещенных ацетамидов [29]. Информация о строении амидов фосфорилуксусных кислот в растворе будет способствовать изучению реакционной и комплексообразующей способности этих широко используемых лигандов.

В настоящей работе мы определили полярность N,N-дибутиламида дибутилфосфорилуксусной кислоты **1** (схема 1) и исследовали его строение в растворе методами дипольных моментов, ИК спектроскопии и квантовой химии DFT B3PW91/6-311++G(df,p)+CPCM.

Дибутил(дибутилкарбамоилметил)фосфин-оксид **1** был получен одnoreакторной реакцией амидирования дибутилфосфинилуксусной кислоты трибутиламидофосфитом, синтезируемым из треххлористого фосфора и дибутиламина в присутствии триэтиламина без его выделения (схема 2) [30].

В 1981 году была описана попытка получить это соединение межфазной реакцией Михаэлиса–Беккера из дибутилфосфинистой кислоты и N,N-дибутилхлорацетамида в присутствии водной щелочи, катализируемой тетра-*n*-гексиламмоний-хлоридом [31]. Однако в описании полученного продукта отсутствуют какие-либо физико-химические данные за исключением результатов микроанализа с завышенным содержанием углерода.

Экспериментальная полярность N,N-дибутиламида дибутилфосфорилуксусной кислоты **1** впервые определена в растворе бензола и составила 3.39 Д. Полученный дипольный момент имеет достаточно высокое значение, что характерно для соединений четырехкоординированного фосфора с кратной связью P=O [32].

С целью выявления особенностей строения ацетамида **1** в растворе мы осуществили его экспериментальный и теоретический конформационный анализ. Для соединения **1** были построены все возможные конформации путем вращения частей молекулы относительно простых связей C–C, P–C, N–C. На первом этапе были проведены квантово-химические расчеты с использованием метода теории функционала плотности B3PW91 и простого базисного набора 6-31G(d). Были оптимизированы все заданные структуры и рассчитаны их относительные энергии и теоретические дипольные моменты. В результате были отброшены вырожденные структуры и конформеры с высокими значениями относительной энергии (более 15 кДж/моль). На втором этапе были осуществлены расчеты в расширенном базисном наборе 6-311++G(df,p). Вследствие большого количества получившихся конформеров с относительными энергиями менее 15 кДж/моль (несколько десятков) из полученных структур были отобраны конформеры с относительными энергиями, не превышающими 8 кДж/моль. На последнем этапе проведены уточняющие расчеты для предпочти-

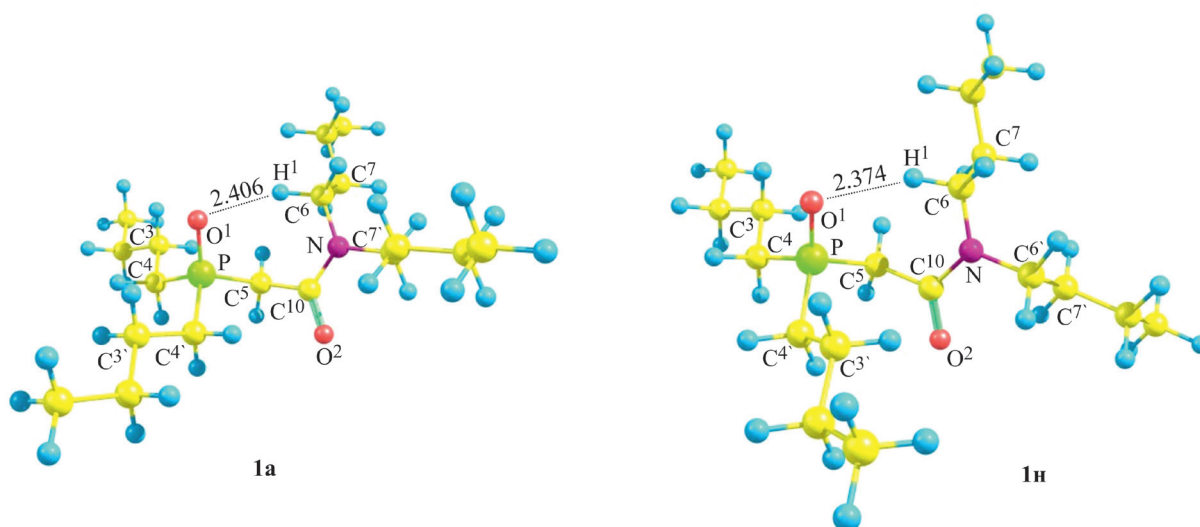


Рис. 1. Структуры конформеров **1a** и **1n** по данным расчетов DFT B3PW91/6-311++G(df,p).

тельных конформеров в растворе с применением модели СРСМ, учитывающей влияние растворителя. Процентное содержание предпочтительных конформеров вычислено на основе энергий Гиббса. Предпочтительные конформеры соединения

**1** показаны на рис. 1 и S1 (см. Дополнительные материалы). Значения относительных энергий и энергий Гиббса, вычисленные и теоретические дипольные моменты в газовой фазе и в растворе приведены в табл. 1.

Таблица 1. Относительные энергии, энергии Гиббса, дипольные моменты, содержание предпочтительных конформеров соединения **1**

Конформер	$\mu_{\text{выч}}$	Газовая фаза			Раствор			
		$\Delta E$ , кДж/моль	$\Delta G$ , кДж/моль	$\mu_{\text{теор}}$ , Д	$\Delta E$	$\Delta G$	$\mu_{\text{теор}}$ , Д	$n$ , %
<b>1a</b>	2.87	0.0	0.0	2.05	0.0	0.0	2.71	23.7
<b>1б</b>	2.66	0.0	3.3	1.92	0.4	1.9	2.79	11.2
<b>1в</b>	2.69	0.4	4.0	2.04	0.9	2.0	2.82	10.5
<b>1г</b>	2.76	2.2	4.2	2.02	1.3	1.5	2.91	12.9
<b>1д</b>	2.91	3.4	5.4	1.95	3.9	5.0	2.62	3.1
<b>1е</b>	3.22	3.5	5.5	2.28	3.7	3.8	3.13	5.1
<b>1ж</b>	2.73	3.8	7.5	2.01	4.5	5.7	2.90	2.4
<b>1з</b>	2.73	3.9	4.3	2.01	4.1	3.5	2.79	5.8
<b>1и</b>	2.69	4.2	7.4	2.10	5.0	5.3	2.98	2.8
<b>1к</b>	3.67	4.4	4.9	2.72	5.4	5.0	4.09	3.2
<b>1л</b>	3.54	4.5	8.1	2.59	5.3	6.2	4.11	1.9
<b>1м</b>	3.59	4.9	7.1	2.71	6.1	7.1	4.09	1.4
<b>1н</b>	2.40	5.6	8.2	1.73	6.4	7.3	2.25	1.3
<b>1о</b>	2.44	5.7	7.9	1.57	6.6	6.6	2.06	1.7
<b>1п</b>	2.70	5.9	7.7	2.17	5.4	4.1	2.93	4.6
<b>1р</b>	3.00	5.9	8.7	2.29	5.5	6.5	2.95	1.7
<b>1с</b>	3.71	6.5	8.3	2.92	6.4	6.3	4.29	1.9
<b>1т</b>	4.12	7.8	8.7	4.85	6.7	6.3	5.72	1.9
<b>1у</b>	4.14	8.0	8.5	4.62	6.4	5.1	5.47	3.0

Таблица 2. Теоретические геометрические параметры конформеров **1a–y**

№	Угол, град								l, Å <sup>a</sup>
	O <sup>1</sup> PC <sup>4</sup> C <sup>3</sup>	O <sup>1</sup> PC <sup>4</sup> C <sup>3'</sup>	O <sup>1</sup> PC <sup>5</sup> C <sup>10</sup>	PC <sup>5</sup> C <sup>10</sup> O <sup>2</sup>	O <sup>2</sup> C <sup>10</sup> NC <sup>6</sup>	C <sup>10</sup> NC <sup>6</sup> C <sup>7</sup>	O <sup>2</sup> C <sup>10</sup> NC <sup>6'</sup>	C <sup>10</sup> NC <sup>6'</sup> C <sup>7'</sup>	
<b>1a</b>	56	55	70	90	-178	-94	2	-91	2.406
<b>1б</b>	-59	176	68	89	-178	-94	1	-90	2.415
<b>1в</b>	52	177	69	90	-178	-94	1	-91	2.405
<b>1г</b>	-176	58	68	89	-177	-94	2	-90	2.410
<b>1д</b>	-50	-39	69	91	-177	-94	3	-93	2.394
<b>1е</b>	-59	35	63	89	-177	-94	1	-90	2.450
<b>1ж</b>	-59	176	68	90	-176	-98	2	79	2.401
<b>1з</b>	56	55	70	90	-177	-97	2	79	2.397
<b>1и</b>	52	178	69	90	-176	-97	2	79	2.396
<b>1к</b>	52	51	61	73	179	94	-1	89	2.431 <sup>б</sup>
<b>1л</b>	-60	177	62	72	178	92	-2	90	2.438 <sup>б</sup>
<b>1м</b>	50	178	63	73	179	94	-1	89	2.437 <sup>б</sup>
<b>1н</b>	59	-38	77	97	-177	-99	2	78	2.374
<b>1о</b>	-50	-38	78	92	-177	-99	2	78	2.368
<b>1п</b>	-176	59	70	90	-177	-97	2	79	2.403
<b>1р</b>	-177	-39	67	91	-177	-94	3	-92	2.389
<b>1с</b>	-178	57	60	73	179	93	-1	90	2.440 <sup>б</sup>
<b>1т</b>	56	-57	175	12	176	104	0	-79	–
<b>1у</b>	-60	-55	165	48	179	-86	2	-94	–

<sup>a</sup> Длина связи P=O<sup>1</sup>...N<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>.<sup>б</sup> Длина связи P=O<sup>1</sup>...N<sup>2</sup>-C<sup>7</sup>.

По данным теоретических расчетов были получены девятнадцать энергетически предпочтительных конформеров (табл. 1). Такое конформационное разнообразие обусловлено наличием в молекуле большого количества осей вращения и различным расположением четырех бутильных заместителей. Для всех полученных конформеров характерны пирамидальное строение атома фосфора и плоский амидный фрагмент. В зависимости от строения ацетамидной части молекулы **1** предпочтительные конформеры можно разделить на три группы.

Наиболее обширная группа включает конформеры **1a–и**, **1н–р**, характеризующиеся *гош*-ориентацией метильного мостика относительно фосфорильной группы (углы O=P–C<sub>sp3</sub>–C<sub>sp2</sub> составляют 63–78°). В этих конформерах возможен слабый внутримолекулярный контакт между атомом кислорода фосфорильной группы и атомом водорода при первом атоме углерода одного из бутильных заместителей в амидной группе (табл. 2), при этом

образуется семичленный цикл. Конформеры **1a–и**, **1н–р** отличаются расположением трех других бутильных заместителей, которые *гош*- или *транс*-ориентированы относительно связи P=O и *гош*- относительно связи C<sub>sp2</sub>–N.

В конформерах **1к–м**, **п**, входящих во вторую группу, метильный мостик также *гош*-ориентирован относительно связи P=O (табл. 2). В конформерах **1к–м**, **п** возможно возникновение слабого взаимодействия между атомом кислорода фосфорильной группы и атомом водорода при втором атоме углерода одного из бутильных заместителей амидного фрагмента (табл. 2), в результате которого образуется внутримолекулярный восьмичленный цикл. Бутильные заместители *гош*- или *транс*-ориентированы относительно группы P=O и *гош*- относительно связи C<sub>sp2</sub>–N. Конформеры **1к–м**, **п** имеют более высокие значения полярности (более 4 Д), чем конформеры первой группы.

В конформерах **1т** и **1у**, отнесенных к третьей группе, метильный мостик *транс*-ориентирован

относительно связи P=O (табл. 2). Бутильные заместители расположены *гош*- или *транс*- относительно связи P=O и *гош*- относительно связи C<sub>sp2</sub>-N. Конформеры третьей группы имеют наиболее высокие относительные энергии, вероятно, из-за отсутствия внутримолекулярных контактов. Полярность форм **1t** и **1y** тоже самая высокая, более 5 Д (табл. 1).

Сравнение вычисленных по аддитивной схеме и теоретических полярностей конформеров соединения **1** (табл. 1) показало, что теоретические дипольные моменты в газовой фазе имеют заниженные значения (около 1 Д), тогда как значения, рассчитанные с использованием СРСМ-модели, несомненно, более точные.

Таким образом, можно заключить, что в растворе N,N-дибутиламид дибутилфосфинилуксусной кислоты существует в виде конформационного равновесия нескольких форм с заторможенными *гош*- и *транс*-ориентациями заместителей у атома фосфора относительно связи P=O. В этих предпочтительных конформерах возможно образование внутримолекулярных водородных контактов между атомами водорода бутильных радикалов амидной части молекулы и атомом кислорода группы P=O.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} и <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} раствора синтезированного соединения в CDCl<sub>3</sub> зарегистрированы на спектрометре Advance III NanoBay (300.28, 75.50 и 121.56 МГц соответственно). Масс-спектр раствора полученного соединения в метаноле зарегистрирован на масс-спектрометре AmaZon Bruker Daltonik GmbH, режим сканирования Ultra-Scan положительной ионизации, диапазон *m/z* 70–2200.

**N,N-Дибутиламид дибутилфосфинилуксусной кислоты** получен по методу [30] из 2.00 г (9.08 ммоль) дибутилфосфинилуксусной кислоты [33], 1.31 г (1.7 мл, 10.2 ммоль) дибутиламина, 1.08 г (1.5 мл, 10.6 ммоль) Et<sub>3</sub>N, 0.46 г (0.3 мл, 3.4 ммоль) PCl<sub>3</sub> и 40 мл безводного толуола. После обработки реакционной смеси выделено 3.00 г продукта (масло), который был очищен на колонке с SiO<sub>2</sub> в системе CHCl<sub>3</sub>–MeOH (20:0–20:2). Получено 1.10 г (37%) целевого амида в виде густого

бесцветного масла [31]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.91\* т (6H, H<sub>3</sub>C<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2), 0.93\* т (6H, H<sub>3</sub>C<sup>1</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2), 1.22–1.70 м (16H, H<sub>2</sub>C<sup>8+</sup> H<sub>2</sub>C<sup>7+</sup> H<sub>2</sub>C<sup>3+</sup> H<sub>2</sub>C<sup>2</sup>), 1.79–1.94 м (4H, H<sub>2</sub>C<sup>4</sup>P), 2.93 д (2H, H<sub>2</sub>C<sup>5</sup>P, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> 15.2), 3.23–3.39 м (4H, H<sub>2</sub>C<sup>6</sup>N). *Звездочкой* отмечены частично перекрывающиеся сигналы. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.62 (C<sup>9</sup>), 13.83 (C<sup>1</sup>), 20.07 и 20.23 (H<sub>2</sub>C<sup>8</sup>), 23.51 д (H<sub>2</sub>C<sup>2</sup>, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 4.4), 24.17 д (H<sub>2</sub>C<sup>3</sup>, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 15.2), 28.50 д (H<sub>2</sub>C<sup>4</sup>P, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 67.0), 29.85 и 31.21 (H<sub>2</sub>C<sup>7</sup>), 34.44 д (H<sub>2</sub>C<sup>5</sup>P, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 58.2), 46.24 и 48.89 (H<sub>2</sub>C<sup>6</sup>), 165.82 д (C=O, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 3.2). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}: δ<sub>P</sub> 48.2 м. д. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 332 (61) [*M* + H]<sup>+</sup>, 663 (32) [*2M* + H]<sup>+</sup>, 685 (19) [*2M*+Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 65.42; H 11.41; N 4.38; P 9.52. C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>P. Вычислено, %: C 65.22; H 11.56; N 4.23; P 9.34.

Экспериментальное значение дипольного момента было определено по второму методу Дебая [34]. Физические свойства ацетамида измеряли в бензоле при 25°C. Диэлектрические проницаемости растворов соединения **1** определяли на приборе BI-870 (Brookhaven Instruments Corporation), точность измерения ±0.01. Показатели преломления растворов определяли на рефрактометре RA-500 (Kyoto Electronics), точность измерения ±0.0001.

Экспериментальный дипольный момент считывали по формуле (1) [34].

$$\mu = 0.01283 \sqrt{P_{or} T}. \quad (1)$$

Ориентационную поляризацию (237.647 см<sup>3</sup>) определяли по формуле Гуггенгейма–Смита (2) [34].

$$P_{or} = \frac{M}{d} \left[ \frac{3\alpha}{(\epsilon_0 + 2)^2} - \frac{3\gamma}{(n_0^2 + 2)^2} \right]. \quad (2)$$

Здесь *M* – молекулярная масса вещества, *d* – плотность растворителя, α и γ – тангенсы углов наклона прямых на графиках ε<sub>*i*</sub>–ω<sub>*i*</sub> и *n<sub>i</sub>*<sup>2</sup>–ω<sub>*i*</sub>; ε<sub>*i*</sub>, *n<sub>i</sub>* и ω<sub>*i*</sub> – соответственно диэлектрическая проницаемость, показатель преломления и весовая доля растворенного вещества *i*-го раствора. Коэффициенты α (3.731) и γ (–0.075) вычисляли по формулам: α = (ε<sub>*i*</sub> – ε<sub>0</sub>)/ω<sub>*i*</sub> и γ = (*n<sub>i</sub>*<sup>2</sup> – *n<sub>0</sub>*<sup>2</sup>)/ω<sub>*i*</sub>, где ε<sub>0</sub> и *n<sub>0</sub>* соответ-

ственно, диэлектрическая проницаемость и показатель преломления растворителя.

При вычислении моментов по векторно-аддитивной схеме были использованы геометрические параметры из данных теоретических расчетов, а также следующие моменты связей и групп:  $m(C_{sp^3} \rightarrow P)$  0.83 Д [32];  $m(P \rightarrow O)$  3.40 Д, вычислен из  $\mu_{\text{эксп}} Et_3P=O$  [32];  $m(C_{sp^3} \rightarrow C_{sp^2})$  0.75 Д, вычислен из  $\mu_{\text{эксп}} C_6H_5CH_3$  [34];  $m(C \rightarrow O)$  1.94 Д [35];  $m(N \rightarrow C_{sp^2})$  0.94 Д, вычислен из  $\mu_{\text{эксп}} CH_3C(O)NH_2$  [34];  $m(C_{sp^3} \rightarrow N)$  0.53 Д, вычислен из  $\mu_{\text{эксп}} Me_3N$  [34];  $m(H \rightarrow C_{sp^3})$  0.28 Д [36].

Квантово-химические расчеты проводились в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3PW91 [37, 38] и расширенного базиса 6-311++G(df, p) [39] с помощью программы GAUSSIAN 09 [40] с полной оптимизацией геометрии. Соответствие найденных стационарных точек минимумам энергии во всех случаях доказывалось расчетом вторых производных энергии по координатам атомов; при этом все равновесные структуры, соответствовавшие точкам минимума на поверхностях потенциальной энергии, имели лишь положительные значения частот. Эффекты растворителя (бензола) были включены в рамках CPCM модели [41].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Анастасия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-0698>

Чачков Денис Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-3672>

Царькова Ксения Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8730-0521>

Бондаренко Наталья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6704-6957>

Верещагина Яна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8259-8143>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Расчеты выполнены в Казанском отделении Межведомственного суперкомпьютерного центра РАН и Казанском федеральном университете.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект

№ 20-03-00119) и частично с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Научно-исследовательского центра «Курчатовский институт».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22010024 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Horwitz E.P., Schulz W.W. The Truex process: A vital tool for disposal of U.S. defense nuclear waste. In New separation chemistry techniques for radioactive waste and other specific applications. Dordrecht: Springer, 1991. P. 21.
2. Шарова Е.В., Артюшин О.И., Одинец И.Л. // Усп. хим. 2014. Т. 83. № 2. С. 95; Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L. // Russ. Chem. Rev. 2014. Vol. 83. N 2. P. 95. doi 10.1070/rc2014v083n02abeh004384
3. Myasoedov B.F., Kalmykov S.N., Kulyako Y.M., Vinokurov S.E. // Geochem. Int. 2016. Vol. 54. N 13. P. 1156. doi 10.1134/S0016702916130115
4. Leoncini A., Huskens J., Verboom W. // Chem. Soc. Rev. 2017. Vol. 46. N 23. P. 7229. doi 10.1039/c7cs00574a
5. Аляпышев М.Ю., Бабаин В.А., Устынюк Ю.А. // Усп. хим. 2016. Т. 85. № 9. С. 943; Alyapyshev M.Y., Babain V., Ustynyuk Y.A. // Russ. Chem. Rev. 2016. Vol. 85. N 9. P. 943. doi 10.1070/rcr4589
6. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Артюшин О.И., Шарова Е.В., Хвостиков В.А. // ЖНХ. 2020. Т. 65. № 8. С. 1099; Turanov A.N., Karandashev V.K., Artyushin O.I., Sharova E.V., Khvostikov V.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. N 8. P. 1226. doi 10.1134/S0036023620080185
7. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Артюшин О.И., Перегудов А.С., Хвостиков В.А., Бондаренко Н.А. // ЖНХ. 2020. Т. 65. № 6. С. 837; Turanov A.N., Karandashev V.K., Artyushin O.I., Peregudov A.S., Khvostikov V.A., Bondarenko N.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. N 6. P. 905. doi 10.1134/s0036023620060248
8. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Хвостиков В.А., Артюшин О.И., Бондаренко Н.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 3. С. 417; Turanov A.N., Karandashev V.K., Khvostikov V.A., Artyushin O.I., Bondarenko N.A. //

- Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 3. P. 383. doi 10.1134/S1070363221030075
9. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Яркевич А.Н. // ЖНХ. 2021. Т. 66. № 4. С. 534; Turanov A.N., Karandashev V.K., Yarkevich A.N. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. Vol. 66. N 4. P. 572. doi 10.1134/S0036023621040240
  10. Werner E.J., Biros S.M. // Org. Chem. Front. 2019. Vol. 6. N 12. P. 2067. doi 10.1039/c9qo00242a
  11. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Яркевич А.Н., Хвостиков В.А. // Радиохимия. 2019. Т. 61. Вып. 6. С. 489; Turanov A.N., Karandashev V.K., Yarkevich A.N., Khvostikov V.A. // Radiochemistry. 2019. Vol. 61. N 6. P. 694. doi 10.1134/s1066362219060092
  12. Bhattacharyya A., Mohapatra P.K. // Radiochim. Acta. 2019. Vol. 107. N 9–11. P. 931. doi 10.1515/ract-2018-3064
  13. Pitchaiah K.C., Sujatha K., Rao C.V.S.B., Subramaniam S., Sivaraman N., Rao P.R.V. // Radiochim. Acta. 2015. Vol. 103. N 4. P. 245. doi 10.1515/ract-2014-2300
  14. Sujatha K., Pitchaiah K., Sivaraman N., Nagarajan K., Srinivasan T., Rao P.V. // Desal. Water Treat. 2013. Vol. 52. P. 470. doi 10.1080/19443994.2013.808729
  15. Annam S., Rao C.B., Sivaraman N., Sivaramakrishna A., Vijayakrishna K. // React. Funct. Polym. 2018. Vol. 131. P. 203. doi 10.1016/j.reactfunctpolym.2018.07.026
  16. Kamenik J., Šebesta F., John J., Böhmer V., Rudzevich V., Grüner B. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2015. Vol. 304. N 1. P. 313. doi 10.1007/s10967-014-3543-x
  17. Artem'ev A.V., Berezin A.S., Brel V.K., Morgalyuk V.P., Samsonenko D.G. // Polyhedron. 2018. Vol. 148. N 1. P. 184. doi 10.1016/j.poly.2018.04.012
  18. Vasil'ev A.A., Aleksenko V.Y., Aleksanyan D.V., Kozlov V.A. // Mendeleev Commun. 2013. Vol. 23. N 6. P. 344. doi 10.1016/j.mencom.2013.11.014
  19. Яркевич А.Н., Брель В.К., Махаева Г.Ф., Серебрякова О.Г., Болтнева Н.П., Ковалева Н.В. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 7. С. 1120; Yarkevich A.N., Brel V., Makhaeva G.F., Serebryakova O.G., Boltneva N.P., Kovaleva N.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 7. P. 1644. doi 10.1134/s1070363215070129
  20. Rosario-Amorin D., Dehaudt J., Caudle L.J., Dickie D., Paine R.T. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2016. Vol. 191. N 3. P. 520. doi 10.1080/10426507.2015.1091835
  21. Шарова Е.В., Артюшин О.И., Нелюбина Ю.В., Лысенко К.А., Пасечник М.П., Одинец И.Л. // Изв. АН. Сер. хим. 2008. Т. 57. № 9. С. 1856; Sharova E.V., Artyushin O.I., Nelyubina Y.V., Lysenko K., Passechnik M.P., Odinets I.L. // Russ. Chem. Bull. 2008. Vol. 57. N 9. P. 1890. doi 10.1007/s11172-008-0255-9
  22. Caudle L., Duesler E., Paine R. // Inorg. Chim. Acta. 1985. Vol. 110. N 2. P. 91. doi 10.1016/s0020-1693(00)84562-4
  23. Caudle L.J., Duesler E.N., Paine R.T. // Inorg. Chem. 1985. Vol. 24. P. 4441. doi 10.1021/ic00219a054
  24. Aleksenko V.Yu., Sharova E.V., Artyushin O.I., Aleksanyan D.V., Klemenkova Z.S., Nelyubina Yu.V., Petrovskii P.V., Kozlov V.A., Odinets I.L. // Polyhedron. 2013. Vol. 51. N 1. P. 168. doi 10.1016/j.poly.2012.12.025
  25. Das D., Sivaramakrishna A., Gopakumar G., Rao C.B., Sivaraman N., Vijayakrishna K. // Polyhedron. 2018. Vol. 141. P. 215. doi 10.1016/j.poly.2017.11.036
  26. Antipin M.Y., Struchkov Y.T., Matrosov E.I., Kabachnik M.I. // J. Struct. Chem. 1985. Vol. 26. N 3. P. 441. doi 10.1007/bf00749385
  27. Yaftian M., Hassanzadeh L., Eshraghik M., Matt D. // Sep. Purif. Technol. 2003. Vol. 31. N 3. P. 261. doi 10.1016/S1383-5866(02)00203-4.
  28. Kuznetsova A.A., Chachkov D.V., Artyushin O.I., Bondarenko N.A., Vereshchagina Y.A. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 16. 4832. doi 10.3390/molecules26164832
  29. Верецагина Я.А., Ханафиева Р.Р., Чачков Д.В., Артюшин О.И., Шарова Е.В., Ишмаева Э.А. // ЖОрХ. Т. 52. Вып. 10. С. 1425; Vereshchagina Y.A., Khanafieva R.R., Chachkov D.V., Artyushin O.I., Sharova E.V., Ishmaeva E.A. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 10. P. 1413. doi 10.1134/S1070428016100079
  30. Швецов И.К., Трухляев П.С., Калистратов В.А., Кулажско В.Г., Харитонов А.В., Антошин А.Э., Цветков Е.Н. // Радиохимия. 1989. Т. 3. № 2. С. 63.
  31. Кет К.М., Nguyen N.V., Cross D.J. // J. Org. Chem. 1981. Vol. 46. N 25. P. 5188. doi 10.1021/jo00338a025
  32. Ишмаева Э.А., Тимошева А.П., Тимошева Н.В., Верецагина Я.А. Справочник по дипольным моментам фосфорорганических соединений. Казань: Изд. Казанск. унив., 1998. 120 с.
  33. Tsvetkov E.N., Bondarenko N.A., Malakhova I.G., Kabachnik M.I. // Synthesis. 1986. Vol. 1986. N 3. P. 198. doi 10.1055/s-1986-31510
  34. Осипов О.А., Минкин В.И., Гарновский А.Д. Справочник по дипольным моментам. М.: ВШ, 1971. 414 с.
  35. Ишмаева Э.А., Зимин М.Г., Галеева Р.М., Пудовик А.Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1971. Т. 20. № 3. С. 473; Ishmaeva E.A., Zimin M.G., Galeeva R.M., Pudovik A.N. // Russ. Chem. Bull. 1971. Vol. 20. N 3. P. 473. doi 10.1007/bf00852033
  36. Грибов, Л.А. Попов Е.М. // Докл. АН СССР. 1962. Т. 145. Вып. 4. С. 761.
  37. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913

38. *Perdew J.P., Burke K., Wang Y.* // *Phys. Rev. (B)*. 1996. Vol. 54. N 23. P. 16533. doi 10.1103/PhysRevB.54.16533
39. *McLean A.D., Chandler G.S.* // *J. Chem. Phys.* 1980. Vol. 72. N 10. P. 5639. doi 10.1063/1.438980
40. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery, Jr. J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A.* Gaussian 09. Pittsburgh PA: Gaussian Inc. 2009.
41. *Cossi M., Rega N., Scalmani G., Barone V.* // *J. Comp. Chem.* 2003. Vol. 24. N 6. P. 669. doi 10.1002/jcc.10189

## Conformational Analysis of Dibutylphosphorylacetic Acid *N,N*-Dibutylamide in Solution

A. Kuznetsova<sup>a</sup>, D. V. Chachkov<sup>b</sup>, K. V. Tcarkova<sup>c,d</sup>,  
N. A. Bondarenko<sup>c,d</sup>, and Ya. A. Vereshchagina<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

<sup>b</sup> Kazan Department of Joint Supercomputer Center of Russian Academy of Sciences – Branch of Federal State Institution “Scientific Research Institute for System Analysis of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420111 Russia

<sup>c</sup> Institute of Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, 107076 Russia

<sup>d</sup> National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, 123182 Russia

\*e-mail: yavereshchagina@gmail.com

Received September 17, 2021; revised September 17, 2021; accepted October 14, 2021

Polarity of dibutylphosphorylacetic acid *N,N*-dibutylamide was determined, and its conformational analysis was carried out by the methods of dipole moments and quantum chemistry DFT B3PW91/6-311++G(df,p)+CPCM. In solution, this acetamide exists as conformational equilibrium of several forms with staggered *gauche*- and *trans*-orientations of the substituents relative to the P=O bond, in which intramolecular contacts are formed with the participation of hydrogen atoms of butyl substituents at the nitrogen atom and the oxygen atom of the P=O group.

**Keywords:** dipole moments, conformational analysis, carbamoylmethylphosphine oxides, DFT calculations



# ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПИРОМЕЛЛИТОВОГО ДИАНГИДРИДА С 3- И 4-{3-АМИНОМЕТИЛ)БИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-2-ИЛ}- АНИЛИНАМИ КАЛОРИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

© 2022 г. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Р. В. Брунилин\*, А. А. Горбункова, И. А. Колиев

*Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина 28, Волгоград, 400005 Россия*  
*\*e-mail: brunilin@vstu.ru*

Поступило в Редакцию 1 октября 2021 г.  
После доработки 2 декабря 2021 г.  
Принято к печати 5 декабря 2021 г.

Методом калориметрии исследованы реакции пиромеллитового диангидрида с 3- и 4-[3-(аминометил)-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилинами. Определены энтальпии, константы скорости и энергии активации реакции. По своей реакционной способности при образовании полиамидокислот 3- и 4-[3-(аминометил)-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилины существенно превосходят 4,4'-диоксиданилин. Величина  $pK_a$  практически не зависит от стерических факторов и не может быть достаточно чувствительным критерием реакционной способности 3- и 4-[3-(аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилинов при образовании полиамидокислот.

**Ключевые слова:** кинетика, микрокалориметрия, пиромеллитовый диагидрид, диамины, 2-фенил-бицикло[2.2.1]гептан

**DOI:** 10.31857/S0044460X22010036

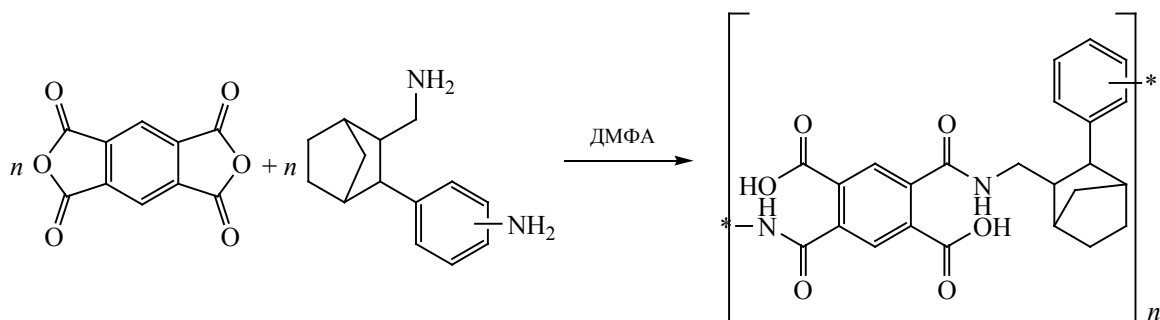
Изучение реакционной способности новых мономеров – важный этап при разработке полимеров с улучшенными характеристиками. Традиционный метод получения полиимидов включает две реакции: полиацилирование диаминов диангидридами тетракарбоновых кислот и имидизацию полученных полиамидокислот. Каждая из этих реакций имеет свои кинетические особенности.

Кинетика синтеза полиамидокислот исследуется методами ИК и УФ спектроскопии по убыли концентрации ангидридных или аминогрупп [1–4], методом калориметрии тепловых потоков [5, 6], а также электрометрическим титрованием выделяющейся воды реактивом Фишера [7]. Последний метод используется при изучении кинетики синтеза растворимых полиимидов одностадийным методом и позволяет изучать одновременно первую и вторую стадии. В ряде случаев при изучении модельных реакций применяется метод потенци-

ометрического титрования [8]. Изучение кинетики стадии имидизации обычно проводят методами ИК спектроскопии [3, 9], ДСК [10, 11] и ТГА [12].

К преимуществу калориметрического метода исследования образования полиамидокислот относится возможность изучения кинетики брутто-процесса, а не начальной быстрой стадии, как, например, при использовании метода ИК спектроскопии. Калориметрическим методом нами определены тепловые эффекты и кинетические характеристики образования полиамидокислот из пиромеллитового диангидрида **1**, 3-[3-(аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилина **2** и 4-[3-(аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилина **3** (схема 1). Для сравнения проведены калориметрические исследования образования ароматической полиамидокислоты из диангидрида **1** и 4,4'-диоксиданилина **4**. В качестве растворителя использовали ДМФА.

Схема 1.



Согласно литературным данным, поликонденсация диаминов с диангидами – это обратимая реакция второго порядка. Однако, принимая во внимание большую величину константы равновесия реакции ацилирования, вполне допустимо проводить кинетические расчеты по уравнениям для необратимых реакций [4, 13].

В ходе предварительных экспериментов было изучено влияние эффектов прокола мембраны, растворения и смешения реагентов, типа ячейки сравнения, а также наличия или отсутствия перемешивания на воспроизводимость экспериментальных данных и определены условия проведения калориметрического анализа, обеспечивающие хорошую сходимость получаемых результатов. Дальнейшие эксперименты проводили при концентрации мономеров после смешения 0.025 моль/л, перемешивание реакционной массы происходило за счет свободно падающей струи при проколе мембраны калориметрической ячейки. Такая концентрация позволяет, с одной стороны, уменьшить влияние диффузионных факторов на протекание реакции, с другой, – снизить вклад эффектов прокола, разбавления и смешения реагентов в экспериментально

определяемую величину теплового потока (величина этих эффектов не превышала 1% от теплового эффекта реакции ацилирования).

Результаты калориметрических исследований представлены в табл. 1. Тепловые эффекты образования полиамидокислот из исследованных диаминов изменяются с увеличением температуры незначительно, и какая-либо закономерность отсутствует. При взаимодействии диангида **1** и диаминов **2**, **3** наблюдается некоторое увеличение теплового эффекта, а при взаимодействии диангида **1** с диамином **4** зависимость  $-\Delta H = f(T)$  носит экстремальный характер, достигая максимального значения при 308 К.

Анализ полученных данных показывает, что для диаминов **2** и **3** эффективные константы скорости ацилирования больше, чем для ароматического диамина **4**, взятого для сравнения. Это хорошо согласуется со величинами  $pK_a$  диаминов, определенными методом потенциометрического титрования в нитрометане. Необходимо отметить, что значения  $k_{эф}$  для диамина **3** несколько больше, чем для *мета*-изомера **2**, что, вероятно, объясняется стерическими факторами.

**Таблица 1.** Изменение энтальпии и кинетические характеристики реакции пиромеллитового диангида **1** с диаминами **2–4** в ДМФА при различных температурах

Диамин	$pK_{a1}$	$-\Delta H$ , кДж/моль			$k_{эф} \times 10^3$ , л/(моль·с)			$E_a$ , кДж/моль
		303 К	308 К	313 К	303 К	308 К	313 К	
<b>2</b>	16.80 [14]	111.07	115.61	118.36	67.04	72.07	82.65	16.48
<b>3</b>	16.80 [14]	113.25	117.80	121.81	71.23	81.30	87.15	15.93
<b>4</b>	9.97 [15]	105.81	107.40	101.90	54.84	65.52	75.98	25.72

При изучении термодинамики реакций ароматических диаминов с диангидридами тетракарбонных кислот [16] были установлены корреляции между тепловыми эффектами образования полиамидокислот и основностью диаминов, между тепловыми эффектами реакции и логарифмами констант скоростей реакции, а также между значениями  $pK_a$  и логарифмами констант скоростей реакции [17, 18].

Для изученных нами диаминов **2**, **3** такой явной корреляции не наблюдается. Если с возрастанием констант скоростей реакции абсолютное значение энтальпий реакции увеличивается, то зависимость  $\Delta H$  и  $k_{эф}$  от  $pK_a$  диаминов **2**, **3** не соблюдается: диамины **2** и **3** имеют одинаковые значения  $pK_{a1}$ , в то же время величины  $\Delta H$  и  $k_{эф}$  реакций с участием данных диаминов существенно различаются, что связано с большим влиянием стерических факторов на полиацилирование диаминов диангидридами ароматических тетракарбонных кислот по сравнению с протонированием аминогруппы неорганическими кислотами при определении  $pK_a$ .

Зависимости логарифма эффективных констант скорости образования полиамидокислот от обратной температуры хорошо линеаризуются (коэффициент корреляции 0.97–0.99), т. е. подчиняются уравнению Аррениуса. Это позволило рассчитать эффективные энергии активации (табл. 1). Хотя энергии активации всех исследованных реакций близки, для бициклических диаминов **2**, **3** значения  $E_a$  реакции полиацилирования несколько ниже, чем для полностью ароматического диамина **4**, что соответствует более высоким константам скорости ацилирования диаминов на основе 2-фенилбициклогептана.

Таким образом, проведенные кинетические исследования свидетельствуют о высокой реакционной способности 3- и 4-[3-(аминометил)-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилинов при образовании полиамидокислот, что позволяет прогнозировать возможность получения на их основе полимеров с достаточно высокой молекулярной массой и, как следствие, с хорошими эксплуатационными характеристиками. Величины  $pK_{a1}$  не могут быть достаточно чувствительным критерием оценки реакционной способности стерически затрудненных диаминов в реакциях образования полиамидокислот.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пиромеллитовый диангидрид **1** очищали сублимацией в вакууме при 220–230°C (266 Па). 4,4'-Диоксианилин **4** (Ч, доля основного вещества 99.8%) использовали без дополнительной очистки. 3-[3-(Аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-анилин **2** и 4-[3-(аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилин **3** получали и очищали в соответствии с методикой [19]. ДМФА (ХЧ) предварительно кипятили над СаН<sub>2</sub>, затем перегоняли и хранили над молекулярными ситами 4Å.

Кинетические исследования образования полиамидокислот на основе 2-фенилбицикло[2.2.1]гептана проводили методом калориметрии тепловых потоков [20] на микрокалориметре Calve С80 Setaram в температурном интервале 303–313 К. В качестве растворителя использовали ДМФА. Концентрация исходных реагентов в реакционной массе после смешения 0.025 моль/л. Растворы реагентов заливали в мембранную калориметрическую ячейку, не допуская смешивания растворов при термостатировании. Термостатированные реагенты смешивали путем прокола мембраны специальным устройством. Ячейка сравнения – пустая. Погрешность определения количества тепла, выделяемого в эксперименте, не превышала 3%.

$$W^{-0.5} = a + bt, \quad (1)$$

$$k_{эф} = \frac{b}{a \cdot c_0}. \quad (2)$$

Расчет  $k_{эф}$  проводили в соответствии с термокинетическим уравнением (1) для неравновесных реакций второго порядка, где начальная ордината  $a$  и наклон  $b$  соответствующего графика связаны с  $k_{эф}$  соотношением (2),  $c_0$  – начальная концентрация реагентов.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Новаков Иван Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0980-6591>

Брунилин Роман Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-4181>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котон М.М., Кудрявцев В.В., Адрова Н.А., Кальниньш К.К., Дубнова А.М., Светличный В.М. // Высокомогл. соед. (А). 1974. Т. 16. № 9. С. 2081; Koton M.M., Kudryavtsev V.V., Adrova N.A., Kalnin'sh K.K., Dubnova A.M., Svetlichnyi V.M. // Polymer Sci. USSR. 1974. Vol. 16. N 9. P. 2411. doi 10.1016/0032-3950(74)90245-7
2. Светличный В.М., Архипова Е.В., Денисов В.М., Кольцов А.Н., Копылов В.М., Рейхсфельд В.О., Светличная В.М. // Высокомогл. соед. (А). 1990. Т. 32. № 10. С. 2075; Svetlichnyi V.M., Arkhipova Ye.V., Denisov V.M., Kol'tsov A.I., Kopylov V.M., Reikhsfel'd V.O., Svetlichnaya V.M. // Polymer Sci. USSR. 1990. Vol. 32. N 10. P. 1985. doi 10.1016/0032-3950(90)90350-F
3. Артемьева В.Н., Шаманин В.В., Боровик В.П., Шкурко О.П., Некрасова Е.М., Любимова Г.В., Кудрявцев В.В. // ЖПХ. 2000. Т. 73. Вып. 1. С. 123; Artem'eva V.N., Shamanin V.V., Borovik V.P., Shkurko O.P., Nekrasova E.M., Lyubimova G.V., Kudryavtsev V.V. // Russ. J. Appl. Chem. 2000. Vol. 73. N 1 P. 131.
4. Выгодский Я.С., Спирина Т.Н., Нечаев П.П., Чудина Л.И., Заиков Г.Е., Коршак В.В., Виноградова С.В. // Высокомогл. соед. (А). 1977. Т. 19. № 7. С. 1516; Yugodskii Ya.S., Spirina T.N., Nechayev P.P., Chudina L.I., Zaikov G.Ye., Korshak V.V., Vinogradova S.V. // Polymer Sci. USSR. 1977. Vol. 19. N 7. P. 1738. doi 10.1016/0032-3950(77)90186-1
5. Жубанов Б.А., Соломин В.А., Мессерле П.Е., Аветисян Н.Г., Моисеев В.Д. // Высокомогл. соед. (А). 1977. Т. 19. № 11. С. 2500; Zhubanov B.A., Solomin V.A., Messerle P.Ye., Avetisyan N.G., Moiseyev V.D. // Polymer Sci. USSR. 1977. Vol. 19. N 11. P. 2878. doi 10.1016/0032-3950(77)90307-0
6. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Зауэр Е.А., Брунилин Р.В., Кулаго И.О. // Высокомогл. соед. (А). 1998. Т. 40. № 10. С. 1544; Novakov I.A., Orlinson B.S., Zauer E.A., Brunilin R.V., Kulago I.O. // Polymer Sci. (A). 1998. Vol. 40. N 10. P. 942.
7. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Кузнециков О.А., Брунилин Р.В., Кулаго И.О., Павлючко А.И., Сабиров З.М., Уразбаев В.Н., Монаков Ю.Б. // Высокомогл. соед. (А). 1999. Т. 41. № 1. С. 79; Novakov I.A., Orlinson B.S., Kuznechikov O.A., Brunilin R.V., Kulago I.O., Pavlyuchko A.I., Sabirov Z.M., Urazbaev V.N., Monakov Yu.B. // Polymer Sci. (A). 1999. Vol. 41. N 1. P. 73.
8. Кузнецов А.А., Цегельская А.Ю., Бузин П.В. // Высокомогл. соед. Серия А. 2007. Т. 49. № 11. С. 1895; Kuznetsov A.A., Tsegel'skaya A.Yu., Buzin P.V. // Polymer Sci. (A). 2007. Vol. 49. N 11. P. 1157. doi 10.1134/S0965545X0711003X
9. Dong J., Xu Y., Xia Q., Yin C., Zhang Q. // High Performance Polymer. 2014. Vol. 26. N 5. P. 517. doi 10.1177/0954008314520790
10. Schab-Balcerzak E., Skorus B., Siwy M., Janeczek H., Sobolewska A., Konieczkowska J., Wiacek M. // Polymer Intern. 2015. Vol. 64. N 1. P. 76. doi 10.1002/pi.4752
11. Zhang C., Song H., Ding H., Chen H., Sun Y., Su G. Tong L. // J. Thermal Anal. Calorim. 2015. Vol. 120. N 2. P. 1457. doi 10.1007/s10973-015-4435-1
12. Mohan D. Jagan, Ahmad A. L. // J. Macromol. Sci. (B). 2011. Vol. 50. N. 7. P. 1388. doi 10.1080/00222348.2010.516707
13. Ардашников А.Я., Кардаш И.Е., Праведников А.Н. // Высокомогл. соед. Серия А. 1971. Т. 13. № 8. С. 1863; Ardashnikov A.Ya., Kardash I.Ye., Pravednikov A.N. // Polymer Sci. USSR. 1971. Vol. 13. N 8. P. 2092. doi 10.1016/0032-3950(71)90411-4
14. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Брунилин Р.В., Потаенкова Е.А., Сорокина Е.В. // ЖОХ. 2013. Т. 83. Вып. 11. С. 1840; Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Potaenkova, E.A., Sorokina E.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83. N 11. P. 2037. doi 10.1134/S107036321311011X
15. Стил Д.К., Кемпбелл Т.В. Мономеры для поликонденсации. М.: Мир, 1976. С. 459.
16. Карякин Н.В., Рабинович И.Б., Пальцева Н.Г. // Высокомогл. соед. (А). 1978. Т. 20. № 9. С. 2025; Karyakin N.V., Rabinovich I.B., Pal'tseva N.G. // Polymer Sci. USSR. 1978. Vol. 20. N 9. P. 2274. doi 10.1016/0032-3950(78)90396-9
17. Светличный В.М., Кудрявцев В.В., Адрова Н.А., Котон М.М. // ЖОрХ. 1974. Т. 10. Вып. 9. С. 1896.
18. Зубков В.А., Котон М.М., Кудрявцев В.В., Светличный В.М. // ЖОрХ. 1981. Т. 17. Вып. 8. С. 1682.
19. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Брунилин Р.В., Бакшаева А.А., Сорокина Е.В. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 3. С. 511; Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Bakshaeva, A.A., Sorokina E.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 3. P. 761. doi 10.1134/S1070363215030378
20. Кальве Э. Микрокалориметрия. Применение в физической химии и биологии. М: ИЛ, 1963. 479 с.

# Reaction of Pyromellitic Dianhydride with [2-(Aminomethyl)bicyclo[2.2.1]hept-3-yl]anilines by Calorimetric Method

I. A. Novakov, B. S. Orlinson, R. V. Brunilin\*, A. A. Gorbunkova, and I. A. Koliev

*Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia*

*\*e-mail: brunilin@vstu.ru*

Received October 1, 2021; revised December 2, 2021; accepted December 5, 2021

For the first time, a study of the reaction of pyromellitic dianhydride with [3-(aminomethyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]anilines by the calorimetric method was carried out. The enthalpies, rate constants and activation energies of the reaction were determined. It was found that the reactivity in the reactions of the formation of polyamide acids, [3-(aminomethyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]anilines are significantly superior to aromatic diamines. It was shown that in the case of 3-[3-(aminomethyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]aniline  $pK_a$  values do not fully take into account steric factors and, therefore, are not a sufficiently sensitive measure of the reactivity of [3-(aminomethyl)-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]anilines in the reactions of polyamide acids formation.

**Keywords:** kinetics, microcalorimetry, pyromellitic dihydride, bicyclic diamines

# СИНТЕЗ НОВЫХ СПИРОИНДОЛИНОПИРРОЛИДИНОВ

© 2022 г. С. В. Борисова\*, В. В. Сорокин

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского,  
ул. Астраханская 83, Саратов, 410012 Россия  
\*e-mail: [chuvaikinasv@gmail.com](mailto:chuvaikinasv@gmail.com)

Поступило в Редакцию 29 сентября 2021 г.

После доработки 9 октября 2021 г.

Принято к печати 10 октября 2021 г.

Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения новых диполярофилов – 3-арил-1-пиррол-2-илпроп-2-ен-1-онов – и азометинилидов на основе изатина и аминокислот (саркозин, пролина) либо бензиламина получены новые замещенные спиропирролидины.

Ключевые слова: спирооксоиндолы, 1,3-диполярное циклоприсоединение, азометинилиды, 3-арил-1-пиррол-2-ил-2-ен-1-оны

DOI: 10.31857/S0044460X22010048

Спирооксоиндольный структурный фрагмент входит в состав природных алкалоидов: спироиндолинпирролидинов и их конденсированных аналогов, ринхофиллина, изоринхофиллина, спиротрипростатинов [1]. Применению подобных этих соединений в различных областях медицины посвящено несколько обзоров [2–4].

Несмотря на широкий круг синтезированных соединений, получение спирооксоиндолов с новыми фармакофорными фрагментами остается актуальной задачей современного органического синтеза. Многообещающим в этом плане является пиррольный структурный фрагмент, который является частью порфириновых колец, входящих в состав хлорофилла, гема, витамина B<sub>12</sub> и желчных пигментов. Производные пиррола обладают фунгицидными, антимикробными, противовоспалительными, холестеринснижающими, противоопухолевыми свойствами, ингибируют обратную транскриптазу и протеинкиназы клеточной ДНК-полимеразы [5–9].

Наряду с другими видами многокомпонентных реакций 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинилидов, полученных *in situ* конденсацией изатина и различных реагентов, является достаточно

востребованным способом синтеза спирооксоиндолинпирролидинов [10, 11]. Благодаря особенностям согласованного механизма, приписываемого реакциям такого типа, этот синтетический метод обладает рядом выгодных отличий: простота проведения, хорошая регио- и стереоселективность при отсутствии труднодоступных катализаторов, а также возможность синтеза разнообразных структур путем выбора диполярофила.

Введение пиррольного фрагмента в продукт реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов возможно при использовании в качестве диполярофилов 3-арил-1-(1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-онов. Сведения об использовании этих соединений в качестве диполярофилов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения отсутствуют. Целью данной работы является синтез новых производных пирролидина с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 3-арил-1-(1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-онов и азометинилидов, полученных конденсацией изатина с различными реагентами *in situ*.

Для синтеза исходных кетонов была использована конденсация Кляйзена–Шмидта 2-ацетилпиррола с замещенными бензальдегидами. Продукты

Схема 1.

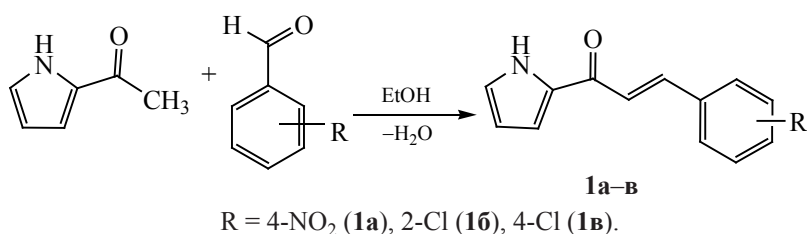
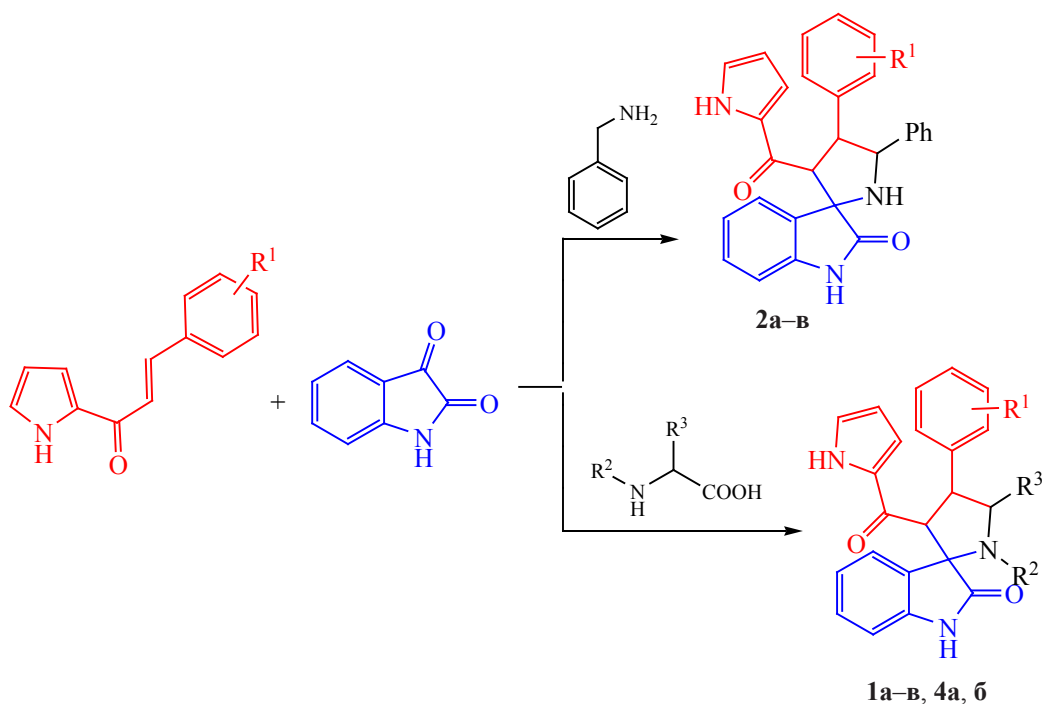


Схема 2.



R<sup>1</sup> = 2-Cl (**2а**), 4-NO<sub>2</sub> (**2б**), 4-Cl (**2в**); R<sup>1</sup> = 2-Cl, R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**3а**); R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub> (**3б**), R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = 4-ClPh, R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**3в**); R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = H (**4а**); R<sup>1</sup> = 4-Cl, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = H (**4б**).

реакции – (*E*)-3-арил-1-(1-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-оны **1а-в** – были получены с выходами до 95% (схема 1).

Диполярфилы были введены в реакцию циклоприсоединения с изатином, где в качестве третьего компонента выступали пролин, саркозин и бензиламин. Реакции проводили при температуре не выше 70°C (схема 2).

Как известно, реакции, происходящие по согласованному механизму, малочувствительны к природе растворителя. С другой стороны, азометинилы как нуклеофильные реагенты чувствительны к присутствию воды в системе. Среди ме-

танола, ацетонитрила, диоксана и изопропилового спирта лишь последний растворитель обеспечивал наименьшее время реакции и наибольший выход продуктов (табл. 1).

Основным фактором, влияющим на время протекания реакции в выбранных условиях, является природа третьего реагента. Так, при использовании пролина реакция прошла в течение 40–60 мин с образованием 1'-арил-2'-(1*H*-пирролил)-1',2',5',6',7',7а'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-онов **3а-в** с выходом 70–80%. В случае бензиламина реакция протекала 6–12 ч с образованием 4'-арил-5'-

**Таблица 1.** Оптимизация условий синтеза соединения **2a**

Растворитель	Время реакции	Выход, %
Метанол	12	59
Ацетонитрил	14	43
Диоксан	10	47
Пропан-2-ол	8	68

фенил-3'-(1*H*-пирролил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов **2a–в** с выходом 50–60%. Реакция с саркозином протекала 3–4 ч и приводила к образованию 4'-арил-1'-метил-3'-(1*H*-пирролил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов **4a, б** с выходом 50–60%. Состав и строение полученных

соединений подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР.

Нами намеренно были выбраны реагенты, взаимодействие которых должно приводить к генерации азометинилидов, способных вступать в реакции согласованного циклоприсоединения с соединениями, содержащими двойную связь, в соответствии с общими представлениями о возможности протекания согласованных процессов путем термической активации [12]. Поэтому можно предположить, что на первой стадии должны образовываться эти диполи, а затем происходит процесс согласованного циклоприсоединения (схема 3).

Как известно, взаимодействие изатина с ами-

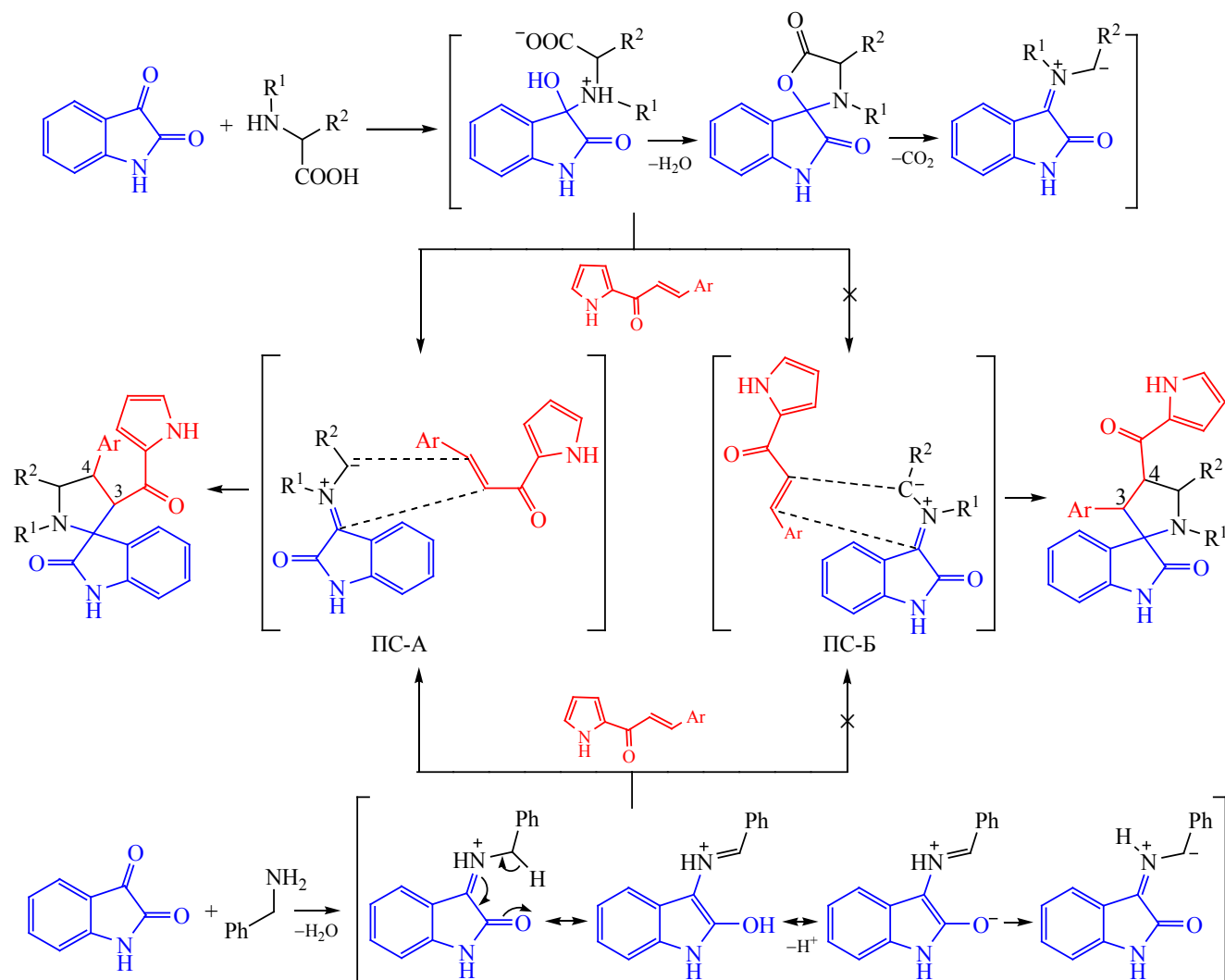
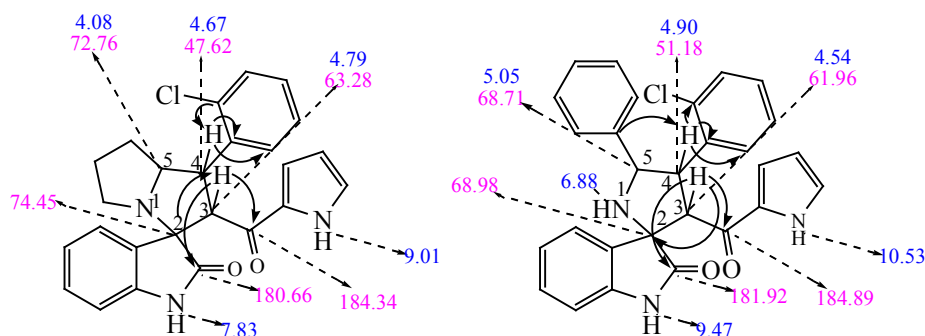
**Схема 3.**



Схема 4.



нокислотой происходит через стадии образования иминиевых солей, способных легко терять протон и переходить в бетаины, находящиеся в равновесии с оксазолидин-5-онами, которые, в свою очередь, декарбоксилируются до нестабилизированных 1,3-диполей [12, 13]. Конденсация изатина с бензиламином может привести к генерации азометинилидов в результате 1,5-прототропного сдвига иминиевого основания, образованного взаимодействием изатина и бензиламина в качестве N-нуклеофила [14, 15]. Возможно также прямое депротонирование имида, однако этот путь менее вероятен (схема 3).

Различная ориентация диполя и дипольрофила через переходные состояния ПС-А и ПС-Б может приводить к получению двух типов региоизомеров, различающихся заместителями при атомах углерода C<sup>3</sup> и C<sup>4</sup>. Однако данные двумерной спектроскопии НМВС однозначно свидетельствуют о реализации лишь одного направления для всех трех диполей – через переходное состояние ПС-А (схема 4).

На схеме 5 показаны возможности пространственной реализации положения дипольрофила с дипольными илидами S- и W-формы, что приводит к получению продуктов разного стереохимического строения (схема 5).

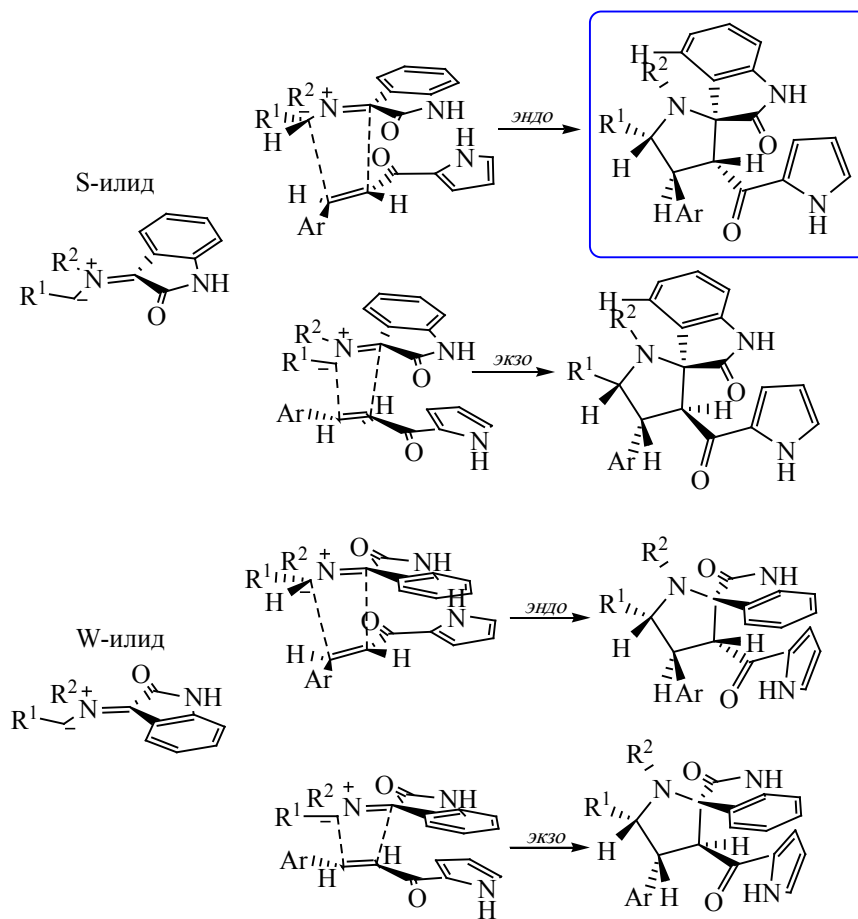
В спектрах NOESY соединений **2a–в**, **3a–в** мы не наблюдали усиления NOE-сигналов протонов при атомах C<sup>3</sup> и C<sup>4</sup>, что свидетельствует о сохранении *транс*-конфигурации протонов в этих положениях. Пространственная близость протона при C<sup>4</sup> и оксиндольного фрагмента подтверждается

наличием кросс-пика с протонами оксиндольного фрагмента (схема 6).

Усиление интенсивности сигналов протонов пролинового и оксиндольного фрагментов в спектрах соединений **2a–в**, а также наличие кросс-пика между протонами при атомах углерода C<sup>2</sup> и C<sup>5</sup> свидетельствует об образовании S-формы реагирующего пролинового и бензиламиного илидов. Однозначный вывод о конфигурации саркозинового илида сделать нельзя, так как ключевой атом C<sup>5</sup> является простереогенным.

Полученные закономерности могут быть объяснены на основе фундаментальных представлений о согласованных процессах, интерпретирующих взаимодействие ВЗМО диполя и НСМО дипольрофила в процессе согласованного циклоприсоединения для реакции азометинилидов и электронодефицитных дипольрофилов как основной тип происходящих процессов. Чем меньше энергетический разрыв между этими молекулярными орбиталями, тем эффективнее происходит реакция с диполем, а значит этот процесс эффективен с азометинилидом, имеющим большое значение энергии ВЗМО, что на качественном уровне в ряду диполей похожего строения означает наличие большего количества электронодонорных группировок. Наличие электронодонорных метиленовых звеньев структуры пролинового цикла обеспечивает ему самую высокую реакционную способность. Это выражается в сокращении времени реакции и повышении выхода продукта. Саркозиновый илид имеет меньше электронодонорных заместителей, а эффект фенильной группы бензиламинового или-

Схема 5.



да можно отнести даже к отрицательному мезомерному, поэтому время реакции диполярофила с этим илидом наибольшее.

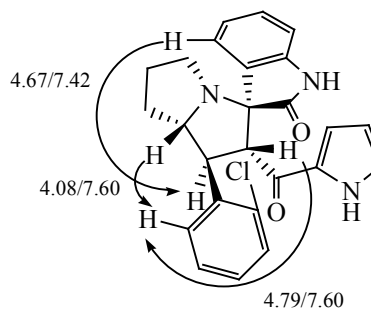
Региоселективность реакции можно объяснить предпочтительным взаимодействием наиболее нуклеофильного атома углерода диполя  $C^3$  и электрофильного атома диполярофила, а получение продуктов *эндо*-циклоприсоединения – результатом вклада вторичных орбитальных взаимодействий.

Таким образом, 3-арил-1-(1*H*-пиррол-2-ил)-проп-2-ен-1-оны реагируют с исследуемыми диполями, находящимися предположительно в *S*-форме, через согласованное *эндо*-циклоприсоединение регио- и диастереоселективно. Природа диполя влияет на эффективность взаимодействия, но не влияет на тип продукта.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Спектры ЯМР  $^1H$  (400 МГц) и  $^{13}C$  (100 МГц) регистрировали на спектрометре Varian 400 (Varian, США), внутренний стандарт – ТМС. Контроль за ходом ре-

Схема 6.



акции осуществляли методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – гексан–этилацетат–хлороформ (3:2:1) для синтеза исходных халконов, гексан–этилацетат–хлороформ (2:2:1) – для синтеза продуктов реакции.

**Общая методика синтеза 3-арил-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-онов 1а–в.** К суспензии 2-ацетилпиррола (4.5 ммоль) и замещенного бензальдегида (4.5 моль) в 5 мл этанола при постоянном перемешивании добавляли по каплям 1 мл 5%-ного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь перемешивали при 65°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После окончания реакции к полученному раствору добавляли 10 мл воды и нейтрализовали 10%-ным раствором соляной кислоты. Выходы и т. пл. полученных соединений соответствуют ранее опубликованным [16, 17].

**3-(2-Хлорфенил)-1-пиррол-2-илпроп-2-ен-1-он (1а).** Выход 0.79 г (70%), желтые кристаллы,  $R_f$  0.71, т. пл. 72–74°C (этанол–вода, 2:1).

**3-(4-Нитрофенил)-1-пиррол-2-илпроп-2-ен-1-он (1б).** Выход 0.792 г (72%), бежевые кристаллы,  $R_f$  0.73, т. пл. 215–217°C (этанол–вода, 2:1).

**3-(4-Хлорфенил)-1-пиррол-2-илпроп-2-ен-1-он (1в).** Выход 0.82 г (73%), светло-желтые кристаллы,  $R_f$  0.69, т. пл. 120–123°C (этанол–вода, 2:1).

**Общая методика синтеза 4'-арил-5'-фенил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов 2а–в.** Суспензию 3-арил-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-она **1** (4.5 ммоль), изатина (4.5 ммоль) и бензиламина (4.5 ммоль) в 10 мл абсолютного изопропилового спирта нагревали при постоянном перемешивании при 50°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После окончания реакции осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (1:1).

**4'-(2-Хлорфенил)-5'-фенил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (2а).** Выход 1.44 г (69%), светло-желтый порошок, т. пл. 188–189°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{COOD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.69 с (1H,  $\text{NH}_{\text{пиррол}}$ ), 4.32 т (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  10.6 Гц), 4.47 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  11.0 Гц), 5.08 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  10.3 Гц), 6.06 м (1H,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 6.64 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц), 6.74–6.69 м (1H,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 6.80 уш. с (1H,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 7.13–7.06 м (1H,

$\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 7.30–7.22 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.39–7.30 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.43 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.3 Гц), 7.53–7.47 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 7.61 с (1H,  $\text{NH}_{\text{индол}}$ ), 8.11–8.04 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 8.93 с (1H,  $\text{NH}_{\text{пиррол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.03 ( $\text{C}^4$ ), 62.04 ( $\text{C}^3$ ), 68.14 ( $\text{C}^5$ ), 69.14 ( $\text{C}^2$ ), 109.51 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 110.83 ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 116.45 ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 123.07 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 123.78 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 125.54 ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 126.35 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 127.00 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 128.13 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 128.54, 128.92 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.31 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 139.64 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 146.67 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 181.82 ( $\text{C}^2$ ), 184.68 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 71.75; Н 4.56; N 8.65  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 71.87; Н 4.74; N 8.98.

**4'-(4-Нитрофенил)-5'-фенил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (2б).** Выход 1.43 г (68%), бежевый порошок, т. пл. 228–230°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.34 д (1H,  $\text{NH}_{\text{пиррол}}$ ,  $J_{\text{HH}}$  24.0 Гц), 4.54 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J_{\text{HH}}$  10.3 Гц), 4.90 т (1H,  $\text{C}^3\text{H}$   $J_{\text{HH}}$  10.3 Гц), 5.05 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$   $J_{\text{HH}}$  10.2 Гц), 6.00 д. т (1H,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$   $^3J_{\text{HH}}$  3.8,  $^4J_{\text{HH}}$  2.0 Гц), 6.65 д. д (1H,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  3.9,  $^4J_{\text{HH}}$  2.1 Гц), 6.91 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.5 Гц), 6.68 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.8 Гц), 6.88 уш. с (1H,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 7.05 т (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц), 7.12–7.17 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 7.19 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ,  $J_{\text{HH}}$  1.5 Гц), 7.23 к (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$   $^3J_{\text{HH}}$  5.6,  $^4J_{\text{HH}}$  3.9 Гц), 7.34–7.39 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.6,  $^4J_{\text{HH}}$  3.9 Гц), 7.41 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Гц), 7.94 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  7.8 Гц), 9.47 с (1H,  $\text{NH}_{\text{индол}}$ ), 10.53 с (1H,  $\text{NH}_{\text{пиррол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 51.18 ( $\text{C}^4$ ), 61.96 ( $\text{C}^3$ ), 68.71 ( $\text{C}^5$ ), 68.98 ( $\text{C}^2$ ), 109.06 ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 109.66 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 115.61 ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 121.68 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 125.46 ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 126.73 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 127.08, 127.27, 127.34 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.93 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.60 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 129.35 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 129.40 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 134.77 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 137.64 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 141.70 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ), 181.93 ( $\text{C}^2$ ), 184.89 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 69.98; Н 4.83; N 11.84  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 70.28; Н 4.63; N 11.71.

**4'-(4-Хлорфенил)-5'-фенил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (2в).** Выход 1.37 г (65%), белый порошок, т. пл. 205–206°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.50 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  10.5 Гц), 4.89 т (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  10.5 Гц), 4.99 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  10.4 Гц), 6.04 д (1H,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  4.1 Гц), 6.66 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{индол}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7 Гц), 6.71 уш. с (1H,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ ), 6.97 т (1H,

$C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц), 7.07 т (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0 Гц), 7.24 м (4H,  $C_6H_5$ ), 7.36 д (2H,  $C_6H_4Cl$ ,  $C_6H_5$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.9 Гц), 7.45 д (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Гц), 7.72 д (1H,  $C_6H_4Cl$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.4 Гц), 8.16 с (1H,  $NH_{\text{индол}}$ ), 9.37 с (1H,  $NH_{\text{пиррол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 50.36 ( $C^4$ ), 61.88 ( $C^3$ ), 68.82 ( $C^5$ ), 72.52 ( $C^2$ ), 110.65 ( $C_4H_3NH$ ), 116.47 ( $C_4H_3NH$ ), 123.01 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 125.67 ( $C_4H_3NH$ ), 126.36 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 127.02 ( $C_6H_4Cl$ ), 127.51 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 128.37 ( $C_6H_5$ ), 129.23 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 129.88 ( $C_6H_4Cl$ ), 132.15 ( $C_4H_3NH$ ), 139.98 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 182.24 ( $C^2$ ), 185.06 ( $C=O$ ). Найдено, %: С 71.69; Н 4.43; N 8.87  $C_{28}H_{22}ClN_3O_2$ . Вычислено, %: С 71.87; Н 4.74; N 8.98.

**Общая методика синтеза 1'-арил-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидро-спиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-онов 3a-в.** Суспензию 3-арил-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-она **1** (4.5 ммоль), изатина (4.5 ммоль) и пролина (4.5 ммоль) в 10 мл абсолютного изопропилового спирта нагревали при постоянном перемешивании при 65°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После окончания реакции осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

**1'-(2-Хлорфенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидро-спиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он (3a).** Выход 1.68 г (86%), светло-бежевый порошок, т. пл. 222–223°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.91 м (6H,  $C^6H_2$ ,  $C^7H_2$ ), 2.66 к (2H,  $C^5H_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.3 Гц), 4.01–4.15 м (1H,  $C^7aH$ ), 4.62–4.71 м (1H,  $C^1H$ ), 4.79 д. д (1H,  $C^2H$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  11.9,  $^4J_{\text{HH}}$  2.4 Гц), 6.05 квинтет (1H,  $C_4H_3NH$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  3.3 Гц), 6.69 д. д (1H,  $C_4H_3NH$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7,  $^4J_{\text{HH}}$  2.4 Гц), 6.78 д (1H,  $C_4H_3NH$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  2.9 Гц), 6.87–6.94 м (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 7.02 т (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.8 Гц), 7.11 д. д (1H,  $C_6H_4Cl$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4,  $^4J_{\text{HH}}$  4.9 Гц), 7.13–7.17 м (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 7.18–7.25 м (1H,  $C_6H_4Cl$ ), 7.36 д. д (1H,  $C_6H_4Cl$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0,  $^4J_{\text{HH}}$  2.2 Гц), 7.42 д (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц), 7.60 д (1H,  $C_6H_4Cl$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9 Гц), 7.82 д (1H,  $NH_{\text{индол}}$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  8.0 Гц), 9.01 с (1H,  $NH_{\text{пиррол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 27.40 ( $C^7$ ), 30.35 ( $C^6$ ), 47.62 ( $C^1$ ), 48.05 ( $C^5$ ), 63.14 ( $C^2$ ), 72.76 ( $C^7a$ ), 74.45 ( $C^3$ ), 109.99 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 110.70 ( $C_4H_3NH$ ), 117.12 ( $C_4H_3NH$ ), 122.26 ( $C_4H_3NH$ ), 125.20 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 125.28 ( $C_4H_3NH$ ), 127.24 ( $C_6H_4Cl$ ), 127.75 ( $C_6H_4Cl$ ), 127.80 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 128.10 ( $C_6H_4Cl$ ), 129.29 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 129.84, 131.95 ( $C_6H_4Cl$ ), 134.76

( $C_6H_4Cl$ ), 137.10 ( $C_6H_4Cl$ ), 140.43 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 180.66 ( $C^2$ ), 184.31 ( $C=O$ ). Найдено, %: С 69.21; Н 5.24; N 10.03  $C_{25}H_{22}ClN_3O_2$ . Вычислено, %: С 69.52; Н 5.13; N 9.73.

**1'-(4-Нитрофенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидро-спиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он (3б).** Выход 1.61 г (81%), кремовый порошок, т. пл. 239–240°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CD_3COOD-d_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.03 м (4H,  $C^6H_2$ ,  $C^7H_2$ ), 2.26 с (2H,  $C^5H_2$ ), 4.42 т (1H,  $C^1H$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  10.7 Гц), 4.85 д (1H,  $C^2H$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  11.4 Гц), 4.93 уш. с (1H,  $C^7aH$ ), 6.13 к (1H,  $C_4H_3NH$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  2.8 Гц), 6.91 д (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.8 Гц), 6.94–7.04 м (2H,  $C_4H_3NH$ ), 7.09 т (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц), 7.30 т (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7 Гц), 7.58 д (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7 Гц), 7.82 д (2H,  $C_6H_4NO_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.3 Гц), 8.21 д (2H,  $C_6H_4NO_2$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CD_3COOD-d_4$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 25.34, 28.36 ( $C^6$ ,  $C^7$ ), 50.26 ( $C^5$ ), 51.39 ( $C^1$ ), 61.28 ( $C^2$ ), 71.97 ( $C^7a$ ), 74.34 ( $C^3$ ), 111.30 ( $C_4H_3NH$ ), 111.48 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 120.04 ( $C_4H_3NH$ ), 120.94 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 123.92 ( $C_6H_4NO_2$ ), 128.22 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 128.70 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 129.06 ( $C_6H_4NO_2$ ), 129.29 ( $C_6H_4NO_2$ ), 131.22 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 131.29 ( $C_4H_3NH$ ), 141.84 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 144.42 ( $C_6H_4NO_2$ ), 147.74 ( $C_6H_4NO_2$ ), 176.04 ( $C^2$ ), 182.28 ( $C=O$ ). Найдено, %: С 67.70; Н 5.08; N 12.32  $C_{25}H_{22}N_4O_4$ . Вычислено, %: С 67.86; Н 5.01; N 12.66.

**1'-(4-Хлорфенил)-2'-(1H-пиррол-2-ил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидро-спиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он (3в).** Выход 1.53 г (80%), светло-бежевый порошок, т. пл. 208–210°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.85–2.05 м (2H,  $C^7H$ ), 2.40–2.52 м (1H,  $C^6H$ ), 2.75 м (3H,  $C^5H$ ), 3.93–3.84 м (1H,  $C^7aH$ ), 4.04 д. т (1H,  $C^4H$ ,  $J_{\text{HH}}$  11.2, 5.4 Гц), 4.61 д (1H,  $C^2H$ ,  $J_{\text{HH}}$  11.5 Гц), 6.03 д. т (1H,  $C_4H_3NH$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  4.3,  $^4J_{\text{HH}}$  2.2 Гц), 6.84 д (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2 Гц), 6.87–7.02 м (4H,  $ArH$ ), 6.71 д (1H,  $J_{\text{HH}}$  7.7 Гц), 6.78 д. т (1H,  $C_4H_3NH$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  3.9,  $^4J_{\text{HH}}$  1.7 Гц), 7.05–7.14 м (2H,  $ArH$ ), 7.34 д (1H,  $C_6H_{4\text{индол}}$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.5 Гц), 9.26 с (1H,  $NH_{\text{индол}}$ ), 10.42 с (1H,  $NH_{\text{пиррол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 29.92, 36.65 ( $C^6$ ,  $C^7$ ), 47.45 ( $C^5$ ), 52.67 ( $C^1$ ), 63.39 ( $C^2$ ), 71.44 ( $C^3$ ), 109.39 ( $ArH$ ), 109.68 ( $C_4H_3NH$ ), 110.00 ( $ArH$ ), 112.05 ( $ArH$ ), 112.18 ( $ArH$ ), 116.35 ( $C_4H_3NH$ ), 119.85 ( $ArH$ ), 120.85 ( $ArH$ ), 125.26 ( $ArH$ ), 128.01 ( $ArH$ ), 128.81 ( $C_6H_{4\text{индол}}$ ), 201.70 ( $C^2$ ), 205.18 ( $C=O$ ). Найдено, %: С 69.37; Н 5.29; N

9.88 C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.52; Н 5.13; N 9.73.

**Общая методика синтеза 4'-арил-1'-метил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов 4а, б.** Суспензию 3-арил-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-она **1** (4.5 ммоль), изатина (4.5 ммоль) и саркозина (4.5 ммоль) в 10 мл абсолютного изопропилового спирта при постоянном перемешивании нагревали до 65°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После окончания реакции добавляли 10 мл воды и оставляли на 1 ч в холодильнике. Полученный осадок отфильтровывали и промывали насыщенным водным раствором NaCl, затем дистиллированной водой от остатков саркозина. Осадок перекристаллизовывали из этанола.

**4'-(4-Нитрофенил)-1'-метил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (4а).** Выход 1.36 г (73%), светло-желтый порошок, т. пл. 215–216°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.22 с (3H, N–CH<sub>3</sub>), 3.43 т (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.2 Гц), 3.59 т (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.3 Гц), 4.22 д (1H, C<sup>2</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.6 Гц), 4.44 к (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.1 Гц), 5.98 к (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.0 Гц), 6.62 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Гц), 6.77 д (1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.3 Гц), 6.83 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 6.93 д. т (1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Гц), 7.06 д. д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц), 7.40 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 7.60 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 7.78–7.88 м (1H, NH<sub>индол</sub>), 9.07 с (1H, NH<sub>пиррол</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 35.13 (N–CH<sub>3</sub>), 41.39 (C<sup>5</sup>), 60.58 (C<sup>4</sup>), 61.11 (C<sup>3</sup>), 74.43 (C<sup>2</sup>), 110.58 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 115.03 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 116.09 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 122.73 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 125.00 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 126.65 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 127.24 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 127.28 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 127.57 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 127.71 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 128.69 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 128.71 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 128.03 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 131.50 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 140.15 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 179.18 (C<sup>2</sup>), 186.33 (C=O). Найдено, %: С 66.02; Н 4.79; N 13.65, C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.34; Н 4.84; N 13.45.

**4'-(4-Хлорфенил)-1'-метил-3'-(1H-пиррол-2-ил)спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-он (4б).** Выход 1.35г (74%), белый порошок, т. пл. 218–220°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.20 с (3H, N–CH<sub>3</sub>), 3.33–3.47 м (1H, C<sup>4</sup>H), 3.53 т (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.1 Гц), 4.30 д. д (C<sup>2</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.9, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Гц), 4.93–5.10 м (1H, C<sup>3</sup>H), 6.04 д. д (1H,

C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.1, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.1 Гц), 6.57–6.71 м (3H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 6.79 с (1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 6.95 т (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Гц), 7.08 т (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.7 Гц), 7.25 с (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl), 7.33 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl, NH<sub>индол</sub>), 7.76 д. д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 1.6 Гц), 8.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 35.00 (N–CH<sub>3</sub>), 41.61 (C<sup>5</sup>), 60.53 (C<sup>4</sup>), 61.13 (C<sup>3</sup>), 74.32 (C<sup>2</sup>), 110.31 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 115.12 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 115.59 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 122.78 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 125.00 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 126.69 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 127.19 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 127.32 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 127.53 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 127.65 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 127.88 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 128.01 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 131.46 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH), 139.44 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>индол), 178.23 (C<sup>2</sup>), 185.48 (C=O). Найдено, %: С 67.63; Н 4.87; N 10.69 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl. Вычислено, %: С 68.06; Н 4.96; N 10.35.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлана Васильевна Борисова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8025-1296>

Виталий Викторович Сорокин, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pavlovska T.L., Redkin R.G., Lipson V.V., Atamanuk D.V. // Mol. Divers. 2016. Vol. 20. P. 299. doi 10.1007/s11030-015-9629-8
2. Yu B., Yu D.-Q., Liu H.-M. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 637. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.056
3. Santos M. // Tetrahedron 2014. Vol. 70. P. 9735. doi 10.1016/j.tet.2014.08.005
4. Martina KЮ, Tagliapietra SЮ, Veselov V.V., Cravotto GЮ // Front. Chem. 2019 Vol. 7. P. 95. doi 10.3389/fchem.2019.00095
5. Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhiman S. P. // RSC Adv. 2015. Vol. 5 P. 15233. doi 10.1039/C4RA15710A
6. Petri G.L., Spanò V., Spatola R., Holl R., Raimondi M.V., Barraja P., Montalbano A. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 208. P. 112783. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112783
7. Iqbal S., Rasheed H., Awan R.J., Javed R. Awan, Mukhtar A., Mark G. Moloney M.G. // Curr. Org. Chem. 2020. Vol. 24. P. 11657. doi 10.2174/1385272824999200528125651
8. Estévez V., Villacampa M., Menéndez J.C. // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. P. 4633. doi 10.1039/c3cs60015g

9. Tzankova D., Vladimirova S., Peikova L., Georgieva M. // J. Chem. Technol. Metallurgy. 2018. Vol. 53. P. 3.
10. Adrio J., Carretero C. // Chem. Commun. 2019. Vol. 55. P. 11979. doi 10.1039/C9CC05238K.
11. Singh M.S., Chowdhury S., Koley S. // Tetrahedron. 2016. Vol. 72. P. 1603. doi 10.1016/j.tet.2016.02.031
12. Кузнецов М.Л. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 11. С. 1045; Kuznetsov M.L. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 11. P. 935. doi 10.1070/RC2006v075n11ABEH001195
13. Nájera C., Sansano J.M. // Curr. Org. Chem. 2003. Vol. 7. P. 1105. doi 10.2174/1385272033486594
14. Grigg R., Aly M.F., Sridharan V., Thianpatanagul S.J. // Chem. Soc. Commun. 1984. Vol. 182. P. 10444. doi 10.1039/P19840000041
15. Sarrafi Y., Hamzehloueia M., Alimohammadi K., Yeganegi S. // J. Mol. Struct. 2012. Vol. 1030. P. 168. doi 10.1016/j.molstruc.2012.04.013
16. Özdemir A., Altıntop M.D., Sever B., Gençer H.K., Karpaç H.A., Özlem Atlı, Baysal M. // Molecules. 2017. Vol. 22. P. 2112. doi 10.3390/molecules22122112-2128
17. Mohamed A.A., Radwaneman M.H. // Monatsh. Chem. 2009. Vol. 140. P. 229. doi 10.1007/s00706-008-0061-y

## Synthesis of New Spiroindolinopyrrolidines

S. V. Borisova\* and V. V. Sorokin

*N.G. Chernyshevsky Saratov National Research State University, Saratov, 410012 Russia*  
*\*e-mail: chuvaikinasv@gmail.com*

Received September 29, 2021; revised October 9, 2021; accepted October 10, 2021

New substituted spiro pyrrolidines were obtained by the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of new dipolarophiles – 3-phenyl-1-pyrrol-2-ylprop-2-en-1-ones – and azomethine ylides based on isatin and amino acids (sarcosine, proline) or benzylamine.

**Keywords:** spirooxindoles, 1,3-dipolar cycloaddition, azomethine ylides, 3-phenyl-1-pyrrol-2-ylprop-2-en-1-ones

# СИНТЕЗ, ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ 6-АРИЛ-5-ЦИАНО-2-ТИОУРАЦИЛОВ

© 2022 г. А. А. Бабушкина<sup>а</sup>, Ю. Л. Питерская<sup>б</sup>, А. А. Штро<sup>с</sup>, Ю. В. Николаева<sup>с</sup>,  
А. В. Галочкина<sup>с</sup>, А. М. Клабуков<sup>с</sup>, Д. М. Егоров<sup>б,\*</sup>

<sup>а</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034, Россия

<sup>б</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),  
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

<sup>с</sup> Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, 197376 Россия

\*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступило в Редакцию 14 октября 2021 г.

После доработки 18 ноября 2021 г.

Принято к печати 29 ноября 2021 г.

Синтезирован ряд 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов, реакция которых с диэтилхлорэтинилфосфонатом селективно приводит к образованию новых 3-фосфонилированных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Для исходных 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов и их фосфонилированных производных изучена противовирусная активность в отношении вируса гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) и цитотоксичность.

**Ключевые слова:** тиоурацил, фосфонилирование, тиазоло[3,2-*a*]пиримидин, противовирусная активность, цитотоксичность, вирус гриппа

**DOI:** 10.31857/S0044460X2201005X

Пиримидиновое кольцо привлекает большое внимание ученых. Для химиков пиримидин интересен благодаря широким возможностям вариативности строения [1–4], а для биологов пиримидин – это молекула с широким спектром доказанной биологической активности [5–8], которая играет уникальную роль в организме человека.

Среди противовирусных препаратов существует ряд соединений, в состав которых входит пиримидиновый (ральтегравир, софосбивур, цидофовир), тиазольный (нитазоксанид, тизоксанид, ритонавир) или фосфонатный (фоскавир) фрагмент (схема 1). При этом софосбивур и цидофовир сочетают одновременно в структуре пиримидиновый и фосфорный фрагменты.

Исходные 6-арил-5-циано-2-тиоурацилы были получены по традиционной методике на основе трехкомпонентной реакции между тиомочевинной,

этилцианоацетатом и ароматическим альдегидом в метаноле в присутствии метилата натрия [9]. Выходы полученных 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов составили 62–90% (схема 2).

Ранее нами уже были осуществлены реакции фосфонилирования ряда 2-тиоурацилов. Было показано, что основным направлением реакции с хлорэтинилфосфонатами является внутримолекулярная циклизация, приводящая к образованию тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов [10]. Нами установлено, что в зависимости от строения используемых 2-тиоурацилов возможно образование различных продуктов циклизации как с участием атома азота N<sup>3</sup>, так и атома азота N<sup>1</sup>. Введение в положение 6 молекулы 2-тиоурацила сильного акцептора (CF<sub>3</sub>-группы) направляет первоначальную атаку хлорэтинилфосфоната по атому азота N<sup>3</sup>. Таким образом, реакционная способность 2-тиоурацилов

Схема 1.

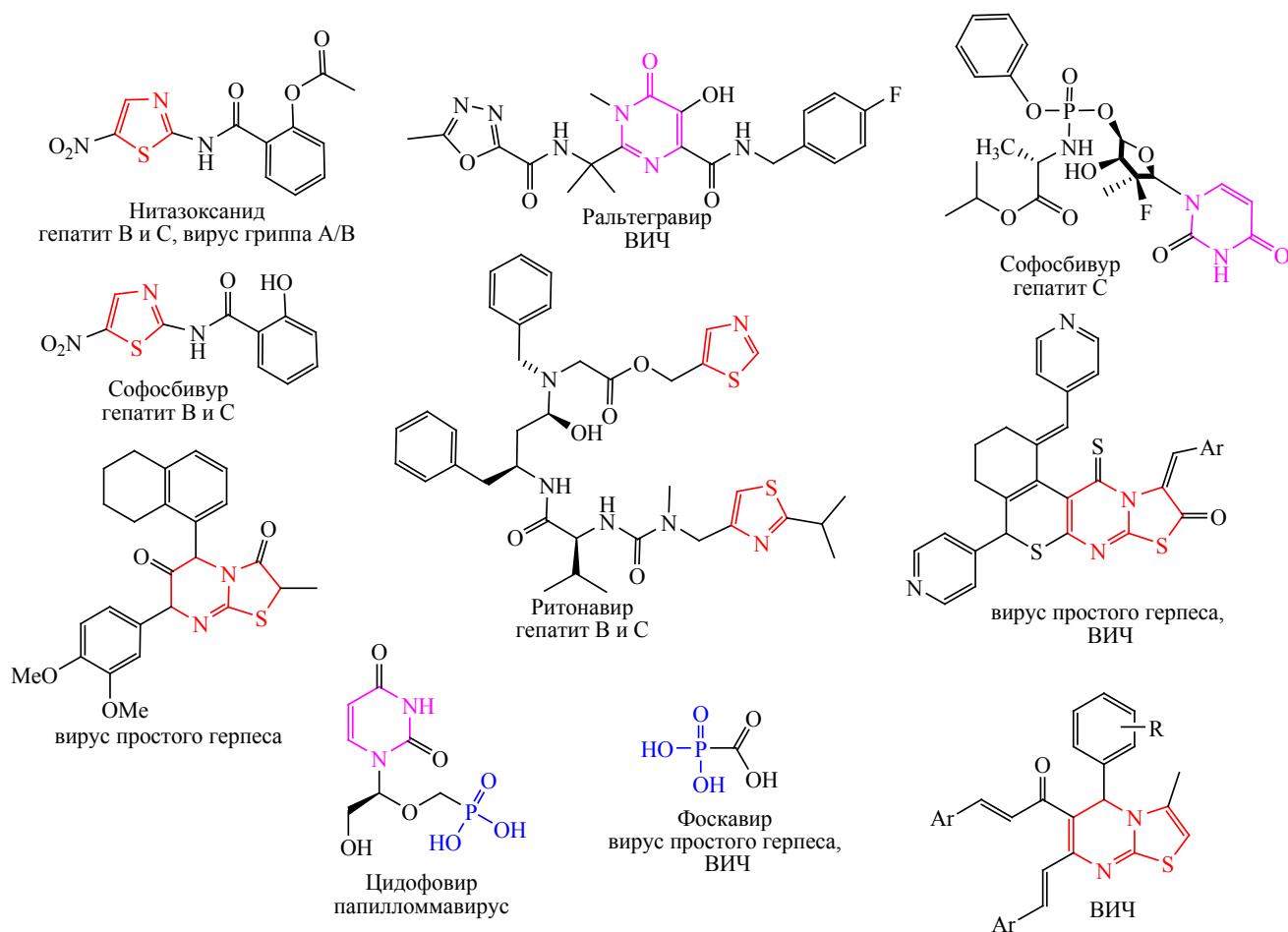
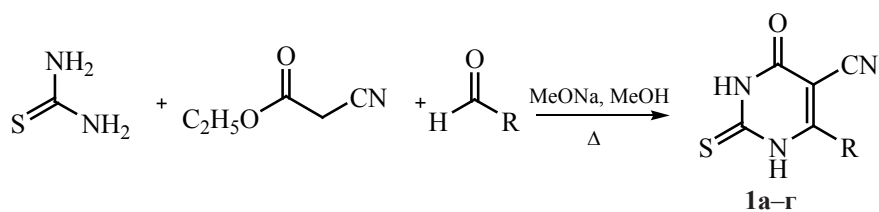


Схема 2.



R = 4-CH<sub>3</sub>Ph (**1a**), 4-ClPh (**1б**), 4-BrPh (**1в**), 4-CH<sub>3</sub>OC(O)Ph (**1г**).

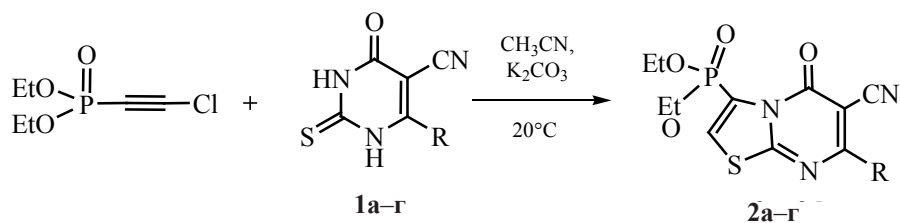
разнообразна, ее изучение актуально и может привести к новым неожиданным результатам.

В представленной работе нами изучены особенности взаимодействия хлорэтинфосфоната с рядом 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов, а также изучена цитотоксичность и противовирусная ак-

тивность исходных соединений и их фосфонилованных производных. Установлено, что независимо от природы арильного заместителя реакция 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов с диэтилхлорэтинилфосфонатами протекает с высокой хемо- и региоселективностью, приводя к образованию



Схема 3.



R = 4-CH<sub>3</sub>Ph (а), 4-ClPh (б), 4-BrPh (в), 4-CH<sub>3</sub>OC(O)Ph (г).

диэтил-(6-циано-5-оксо-7-арил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-3-ил)фосфонатов **2а–г** с выходом 62–90% (схема 3). Строение полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>31</sup>P.

Результаты по изучению противовирусной активности полученных соединений в отношении вируса гриппа А, а также их цитотоксичность в отношении клеточной культуры MDCK представлена в табл. 1. Установлено, что исходные 6-арил-5-циано-2-тиоурацилы **1а–г** обладают низкой цитотоксичностью. Введение фосфонатной группы приводит к некоторому повышению цитотоксичности, что особенно видно при сравнении значений для пар соединений **1а–2а** и **1г–2г**. В обоих случаях цитотоксичность препаратов возрастала. Из данных, представленных в табл. 1, видно, что исследованные соединения не обладают противовирусной активностью в отношении исследуемого вируса гриппа. Большую активность проявило соединение **2б**, содержащее в бензольном кольце атом хлора в четвертом положении. В проведенных ранее исследованиях [11] наибольшую актив-

ность проявляли соединения, в бензольном кольце которых содержалось два атома хлора, один из которых находился в положении 4. Эти результаты позволяет сделать предположение о влиянии данного атома в появлении противовирусной активности. Исследования в отношении других вирусов продолжаются в настоящее время.

Таким образом, осуществлен синтез ряда 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов и их фосфорилированных производных. Установлено, что реакция протекает с высокой регио- и хемоселективностью, приводя к образованию продукта циклизации с участием атома азота N<sup>3</sup>. Для всех полученных 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов и их фосфорилированных производных определена цитотоксичность и противовирусная активность в отношении вируса гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на частотах 400.17 (<sup>1</sup>H), 100.62 (<sup>13</sup>C), 161.98 МГц

**Таблица 1.** Противовирусная активность соединений **1а–г** и **2а–г** в отношении вируса гриппа А и цитотоксичность в отношении клеточной культуры MDCK

Препарат	CC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	SI
<b>1а</b>	>1000	>300	3.3
<b>1б</b>	>1000	>300	3.3
<b>1в</b>	>1000	>300	3.3
<b>1г</b>	146.6	>147	<1
<b>2а</b>	498	>300	<1.7
<b>2б</b>	>1000	170.3	>5.8
<b>2в</b>	>1000	>300	3.3
<b>2г</b>	76.3	>77	<1

( $^{31}\text{P}$ ). Масс-спектроскопические исследования были проведены на приборе Bruker micrOTOF. Температуры плавления измеряли на столике Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, РНМК 81/2969).

**Общая методика получения соединений 1а–г.** К раствору 0.02 моль метилата натрия в 20 мл абсолютированного метанола добавляли 0.02 моль тиомочевины, 0.02 моль соответствующего ароматического альдегида и 0.02 моль этилового эфира цианоуксусной кислоты. Смесь кипятили в течение 12–18 ч при постоянном перемешивании. После охлаждения смесь выливали в ледяную воду и подкисляли концентрированной соляной кислотой до кислой реакции среды. Осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этилового спирта.

**4-Оксо-2-тио-6-(4-толил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (1а).** Выход 88%, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.38 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0), 7.57 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0), 13.14 с (1H, NH), 13.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 30.73 ( $\text{C}^{14}$ ), 90.39 ( $\text{C}^5$ ), 114.89 ( $\text{C}^7$ ), 126.40 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.78 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.00 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 142.51 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 158.59 ( $\text{C}^6$ ), 160.93 ( $\text{C}^4$ ), 176.22 ( $\text{C}^2$ ).

**6-(4-Хлорфенил)-4-оксо-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (1б).** Выход 83%, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.68 м (4H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 13.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 91.08 ( $\text{C}^5$ ), 114.56 ( $\text{C}^7$ ), 128.16 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.61 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 130.77 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 136.94 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 158.38 ( $\text{C}^6$ ), 159.91 ( $\text{C}^4$ ), 176.16 ( $\text{C}^2$ ).

**6-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (1в).** Выход 81%, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.62 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.5), 7.80 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.5), 13.21 с (1H, NH), 13.37 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 90.97 ( $\text{C}^5$ ), 114.64 ( $\text{C}^7$ ), 125.86 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 130.87 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 131.55 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 132.50 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 158.44 ( $\text{C}^6$ ), 160.07 ( $\text{C}^4$ ), 176.25 ( $\text{C}^2$ ).

**6-(4-Карбометокси)-4-оксо-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (1г).** Выход 91%, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.82 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0), 8.11 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0), 13.22 с (1H, NH), 13.45 с

(1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 52.58 ( $\text{C}^{14}$ ), 91.28 ( $\text{C}^5$ ), 114.46 ( $\text{C}^7$ ), 129.08 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.33 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 132.48 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 158.36 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 160.09 ( $\text{C}^6$ ), 166.48 ( $\text{C}^4$ ), 176.22 ( $\text{C}^2$ ).

**Общая методика получения соединений 2а–г.** Смесь 0.001 моль диэтилхлорэтинфосфоната, 0.001 моль соответствующего 2-тиоурацила 1а–г и 0.0012 моль карбоната калия в 10 мл безводного ацетонитрила интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 2–3 ч. Степень протекания реакции контролировали методом ЯМР  $^{31}\text{P}$ . По окончании реакции смесь фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этилацетата.

**Диэтил-{5-оксо-7-(*n*-толил)-6-циано-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил}фосфонат (2а).** Выход 79%, белые кристаллы, т. пл. 183°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.31 т (6H,  $\text{H}^{18,20}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1), 2.41 с (3H,  $\text{H}^{21}$ ), 4.21–4.23 м (4H,  $\text{H}^{17,19}$ ), 7.40 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.1), 7.87 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.1), 8.28 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $^3J_{\text{HP}}$  7.3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.21 д ( $\text{C}^{18,20}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.4), 21.10 ( $\text{C}^{21}$ ), 63.61 д ( $\text{C}^{17,19}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.0), 89.06 ( $\text{C}^6$ ), 116.14 ( $\text{C}^{10}$ ), 127.19 д ( $\text{C}^3$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  216.6), 128.82 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.23 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.90 д ( $\text{C}^2$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  13.9), 132.16 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 142.09 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 157.06 ( $\text{C}^7$ ), 165.89 ( $\text{C}^5$ ), 166.87 д ( $\text{C}^9$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  9.6). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta_{\text{P}}$  0.48 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI),  $m/z$ : 404.0828 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$ : 403.0832).

**Диэтил-{5-оксо-7-(4-хлорфенил)-6-циано-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил}фосфонат (2б).** Выход 90%, белые кристаллы, т. пл. 202°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.31 т (6H,  $\text{H}^{18,20}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1), 4.21–4.23 м (4H,  $\text{H}^{17,19}$ ), 7.68 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6), 7.96 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6), 8.31 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $^3J_{\text{HP}}$  7.4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.20 д ( $\text{C}^{18,20}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.3), 63.64 д ( $\text{C}^{17,19}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.0), 89.69 ( $\text{C}^6$ ), 115.83 ( $\text{C}^{10}$ ), 127.26 ( $\text{C}^3$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  216.4), 128.84 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 130.18 д ( $\text{C}^2$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  14.4), 130.63 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 133.82 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 136.61 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 156.89 ( $\text{C}^7$ ), 164.83 ( $\text{C}^5$ ), 167.10 д ( $\text{C}^9$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  9.5). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  0.41 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI),  $m/z$ : 446.0072 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{PS}$ : 423.01133).

**Диэтил-{7-(4-бромфенил)-5-оксо-6-циано-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил}фосфонат (2в).** Выход 62%, белые кристаллы, т. пл. 225°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.31 т (6H,  $\text{H}^{18,20}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0), 4.21–4.23 м (4H,  $\text{H}^{17,19}$ ), 7.82 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6), 7.88 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6), 8.31 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $^3J_{\text{HP}}$  7.3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.22 д ( $\text{C}^{18,20}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.3), 63.66 д ( $\text{C}^{17,19}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.0), 89.68 ( $\text{C}^6$ ), 115.85 ( $\text{C}^{10}$ ), 125.58 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.26 д ( $\text{C}^3$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  216.5), 130.20 д ( $\text{C}^2$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  13.9), 130.79 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 131.80 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 134.20 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 156.90 ( $\text{C}^7$ ), 164.96 ( $\text{C}^5$ ), 167.14 д ( $\text{C}^9$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  9.5). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  0.42 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI),  $m/z$ : 491.9376 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{PS}$ : 468.9575).

**Диэтил-{7-(4-карбометоксифенил)-5-оксо-6-циано-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил}-фосфонат (2г).** Выход 83%, белые кристаллы, т. пл. 207°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.39 т (6H,  $\text{H}^{18,20}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1), 3.93 с (3H,  $\text{H}^{21}$ ), 4.37–4.39 м (4H,  $\text{H}^{17,19}$ ), 7.97 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $^3J_{\text{HP}}$  7.4), 8.06 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2), 8.15 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.53 д ( $\text{C}^{18,20}$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  6.4), 52.55 ( $\text{C}^{21}$ ), 64.70 д ( $\text{C}^{17,19}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6.3), 91.65 ( $\text{C}^6$ ), 114.80 ( $\text{C}^{10}$ ), 127.64 д ( $\text{C}^2$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  13.1), 129.18 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.61 д ( $\text{C}^3$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  215.5), 129.89 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 133.06 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 138.67 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 156.72 ( $\text{C}^7$ ), 165.82 ( $\text{C}^5$ ), 166.02 д ( $\text{C}^9$ ,  $^3J_{\text{CP}}$  9.6). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  –0.39 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI),  $m/z$ : 470.0360 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$ : 447.0552).

**Определение цитотоксичности препаратов.** Разведение препаратов проводили в поддерживающей питательной среде для клеток MDCK. Состав поддерживающей среды: на 100 мл среды альфа-МЕМ (питательная среда альфа-МЕМ с глутамином, Биолот, Санкт-Петербург) вносили 1 мл раствора антибиотика (ципрофлоксацин, Синтез, Курган) и 0.1 мл раствора ТРСК-трипсина (конечная концентрация в среде – 2 мкг/мл, кат. номер T1426, Sigma, Германия). Готовили серию двукратных последовательных разведений препаратов (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.8 мкг/мл соответственно).

Односуточную культуру клеток MDCK, выращенную на 96-луночных планшетах (Nunc, Дания), концентрация клеток ( $10^4$ /лунку планшета) проверяли визуально в инвертированном микроскопе на целостность монослоя. В работу отбирали планшеты, где сомкнутость клеток составляла 95% и выше. Планшеты двукратно отмывали теплой

средой альфа-МЕМ, не содержащей сыворотки, после чего на клетки монослоя в планшете вносили разведения препаратов в соответствующей концентрации в объеме 100 мкл в каждую лунку в 3 повторах на каждую тестируемую концентрацию. Планшеты инкубировали 24 ч при 37°C в присутствии 5%  $\text{CO}_2$ . На конечном сроке проводили оценку результата визуально в инвертированном микроскопе, оценивая состояние монослоя в присутствии разных концентраций препарата по сравнению с клетками в контрольных лунках.

Оценку жизнеспособности клеток вели при помощи микротетразолиевого теста (МТТ). Раствор МТТ готовили в физиологическом растворе в концентрации 0.5 мг/мл. Перед внесением раствора МТТ клетки промывали 0.1 мл физиологического раствора. Далее вносили 0.1 мл раствора МТТ в каждую лунку. После 1.5 ч контакта МТТ при 37°C при концентрации  $\text{CO}_2$  5% с клетками лунки промывали и заливали 0.1 мл этилового спирта (96%), после чего оптическую плотность в лунках измеряли на ридере Victor 2 1440 (Perkin-Elmer, США) при длине волны 535 нм. Основываясь на полученных данных, рассчитывали  $\text{CC}_{50}$ , т. е. дозу препарата в лунке, при которой погибает 50% клеток с помощью метода нелинейной регрессии.

**Определение противовирусной активности препаратов.** Клетки MDCK (посевная концентрация  $3 \times 10^5$  кл/мл) были рассеяны по 100 мкл/лунку в плоскодонные планшеты 96ЛП и инкубированы 24 ч при 37°C (5%  $\text{CO}_2$ ). Через 24 ч по достижении 100% конfluence монослоя клетки были однократно промыты поддерживающей средой по 100 мкл/лунку. Для анализируемых веществ готовили серию трехкратных разведений таким образом, чтобы максимальная концентрация соответствовала  $\text{CC}_{50}$ , после чего готовили разведение вируса гриппа штамма A/PR/8/34 ( $\text{H}_1\text{N}_1$ ), соответствующее множественности заражения (m.o.i) 1. Далее 200 мкл соответствующего разведения препарата в удвоенной концентрации смешивали с 200 мкл разведения вируса, для контроля вируса вместо разведения препарата использовали 200 мкл поддерживающей среды. Данную смесь вносили по 100 мкл в лунки 96ЛП по 4 повторности на каждое разведение препарата и инкубировали 1 ч при 37°C (5%  $\text{CO}_2$ ). По истечении часа клет-

ки были однократно промыты поддерживающей средой по 100 мкл/лунку и после чего в лунки, за исключением лунок с контролем вируса, добавляли 100 мкл препарата в соответствующей концентрации. Далее клетки инкубировали 24 ч при 37°C (5% CO<sub>2</sub>). Через 24 ч отбирали культуральную жидкость из каждой лунки и делали один общий сток для каждой концентрации препарата и также контроля вируса. Далее готовили серию десятикратных разведений каждого стока от 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-7</sup>, вносили по 100 мкл в лунки 96ЛП с суточной культурой клеток МДСК по 2 повторности на каждое разведение и инкубировали 72 ч при 37°C (5% CO<sub>2</sub>). Титр вируса определяли с помощью реакции гемагглютинации (РГА). Через 72 ч отбирали по 90 мкл культуральной среды и вносили ее в круглодонный планшет 96ЛП для иммунологических реакций (Медполимер, РФ). Затем в этот же круглодонный планшет вносили по 90 мкл 1%-ной суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе и оставляли при комнатной температуре на 40 мин. По истечении данного времени производили учет результатов. Основываясь на полученных данных, рассчитывали IC<sub>50</sub> (дозу препарата, при которой титр вируса снижается вдвое).

По результатам экспериментов по определению цитотоксичности и противовирусной активности соединений рассчитывали такой показатель, как SI (химиотерапевтический индекс), равный отношению CC<sub>50</sub> к IC<sub>50</sub>. Перспективными считают препараты, имеющие SI более 10.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабушкина Анастасия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6454-6465>

Питерская Юлия Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-9904>

Штро Анна Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-1881>

Егоров Дмитрий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3744-9306>

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования (№ 785.00.X6019) с использованием оборудования Инжинирингового

центра Санкт-Петербургского государственного технологического института, а также оборудования Ресурсного центра «Методы анализа состава вещества» Санкт-Петербургского государственного университета при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00365).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gore R.P., Rajput A.P. // Drug Invention Today 2013. Vol. 5. Is. 2. P. 148. doi 10.1016/j.dit.2013.05.010
2. Aparna E.P., Devaky K.S. // ACS Comb. Sci. 2019. Vol. 21. N 2. P. 35. doi 10.1021/acscombsci.8b00172
3. Mahfoudh M., Abderrahim R., Leclerc E., Campagne J.-M. // Eur. J. Org. Chem. 2017. Vol. 2017. N 20. P. 2856. doi 10.1002/ejoc.201700008
4. Bhat A.R., Dongre R.S., Naikoo G.A., Hassan I.U., Ara T. // J. Taibah Univ. Sci. 2017. Vol. 11. N 6. P. 1047. doi 10.1016/j.jtusci.2017.05.005
5. Kumar S., Deep A., Narasimhan B. // Cur. Bioactive Compd. 2019. Vol. 15. N 3. P. 289. doi 10.2174/1573407214666180124160405
6. Bhat A.R. // Org. & Med. Chem. Int. J. 2017. Vol. 2 N 2. P. 555581. doi 10.19080/OMCIJ.2017.02.555581
7. Prachayasittikul S., Pingaew R., Worachartcheewan A., Sinthupoom N., Prachayasittikul V., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. // Mini-Rev. Med. Chem. 2017. Vol. 17. N 10. P. 869. doi 10.2174/1389557516666160923125801
8. Jubeen F., Iqbal S.Z., Shafiq N., Khan M., Parveen S., Iqbal M., Nazir A. // Synth. Commun. Vol. 48. N 6. P. 601. doi 10.1080/00397911.2017.1408840
9. Kidwai M., Saxena S., Mohan R., Venkataramanan R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 2002. Vol. 1. P. 1845. doi 10.1039/b205539m
10. Kaskevich K.I., Babushkina A.A., Gurzhiy V.V., Egorov D.M., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Beilstein J. Org. Chem. 2020. Vol. 16. P. 1947. doi 10.3762/bjoc.16.161
11. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Pitserskaia J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. P. 2203. doi 10.1007/s00044-021-02801-x

## Synthesis, Phosphonylation and Anti-Viral Activity of Some 6-Aryl-5-cyano-2-thiouracils

A. A. Babushkina<sup>a</sup>, Yu. L. Piterskaya<sup>b</sup>, A. A. Shtro<sup>c</sup>, Yu. V. Nikolaeva<sup>c</sup>, A. V. Galochkina<sup>c</sup>,  
A. M. Klabukov<sup>c</sup>, and D. M. Egorov<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

<sup>b</sup> St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

<sup>c</sup> A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, 197376 Russia

\*e-mail: diavoly@mail.ru

Received October 14, 2021; revised November 18, 2021; accepted November 29, 2021

A series of 6-aryl-5-cyano-2-thiouracils was synthesized, the reaction of which with diethyl chloroethynylphosphonate selectively leads to the formation of new 3-phosphonylated thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines. For the starting 6-aryl-5-cyano-2-thiouracils and their phosphonylated derivatives, antiviral activity against influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) virus and cytotoxicity were studied.

**Keywords:** thiouracil, phosphonylation, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, antiviral activity, cytotoxicity, influenza virus

# СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНАНА НА ОСНОВЕ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ И ЭФИРОВ АМИНОКИСЛОТ

© 2022 г. Д. Р. Киреева<sup>a,\*</sup>, С. С. Садретдинов<sup>a</sup>, А. И. Мусина<sup>a</sup>, Д. В. Ишметова<sup>b</sup>,  
В. А. Вахитов<sup>b</sup>, Ю. И. Муринов<sup>a</sup>, В. А. Докичев<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,  
пр. Октября 69, Уфа, 450054 Россия

<sup>b</sup> Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,  
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: hetcom@anrb.ru

Поступило в Редакцию 7 октября 2021 г.

После доработки 30 ноября 2021 г.

Принято к печати 5 декабря 2021 г.

Синтезирован ряд производных 1,3,5-триазиана и исследованы их цитотоксические свойства *in vitro* с использованием клеточных линий нормального (НЕК293) и опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) происхождения. Показано, что исследованные соединения обладают умеренной цитотоксической активностью в отношении клеток опухолевого и условно-нормального происхождения.

**Ключевые слова:** 1,3,5-триазины, цитотоксичность, аминокислоты, циклоконденсация

**DOI:** 10.31857/S0044460X22010061

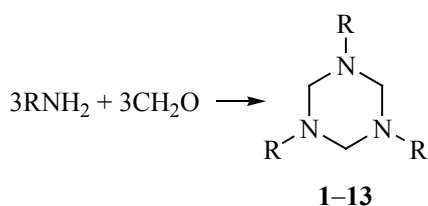
1,3,5-Триазины – важный класс органических соединений, обладающий широким спектром фармакологической активности: противоопухолевой [1, 2], антимикробной и цитотоксической [2, 3]. Они находят применение в качестве гербицидов, канцеролитиков и стимуляторов роста [4], являются важными структурными блоками во взрывчатых соединениях [5] и представляют интерес в качестве лигандов в комплексах с переходными металлами [6]. В нефтегазовой промышленности производные 1,3,5-триазиана хорошо зарекомендовали себя как поглотители сероводорода [7], ингибиторы коррозии и солеотложения [8, 9]. В то же время данные по синтезу и биологической активности 1,3,5-триазианов немногочисленны в сравнении с 1,3,5-триазинами [1, 10, 11]. Учитывая их перспективность как потенциальных противоопухолевых препаратов, в рамках данной работы нами синтезирована серия замещенных 1,3,5-триазианов на основе первичных аминов/

эфиров аминокислот и исследованы их цитотоксические свойства на клеточных линиях нормального (НЕК293) и опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) происхождения.

Симметрично замещенные 1,3,5-триазины **1–13** были синтезированы конденсацией различных аминов с формальдегидом. В качестве аминов использовали пропиламин, бутиламин, N,N-диметил-1,3-диаминопропан, моноэтанолламин, бензиламин, гидрохлориды этиловые эфиры глицина и L-фенилаланина, метиловые эфиры L-аланина, D-аланина, L-валина, D-валина, L-лейцина, D-фенилаланина. Ожидалось, что синтезированные триазины с различными функциональными группами будут обладать высокой биологической активностью.

1,3,5-Триазины **1–5** были получены в результате трехкратной циклической конденсации соответствующего первичного амина с параформом в

Схема 1.



среде метанола в присутствии 3.8 мол% триэтиламина с выходами 68–86% (схема 1, табл. 1). В выбранных условиях и при 5-кратном мольном избытке метанола в расчете на формальдегид параформ полностью превращался в метоксиметанол [8].

1,3,5-Триазинаны **6–13**, содержащие аминокислотный фрагмент, синтезированы путем взаимодействия трех молекул формальдегида с тремя молекулами гидрохлорида эфира аминокислоты в водно-бензольной среде в присутствии 1 н. раствора NaOH при охлаждении до 5–7°C с выходами 53–87% (табл. 1). Следует отметить, что использование ацетатного буфера (рН 4) в качестве среды для проведения реакции с гидрохлоридами эфиров аминокислот [12] в нашем случае привело к трудно идентифицируемой смеси продуктов. Строение полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C.

Таблица 1. Выходы 1,3,5-триазинанов **1–13**

№	R	Метод <sup>a</sup>	Выход, %
<b>1</b>	Pr	<i>a</i>	81
<b>2</b>	Bu	<i>a</i>	78
<b>3</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(Me) <sub>2</sub>	<i>a</i>	84
<b>4</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	<i>a</i>	86
<b>5</b>	Bn	<i>a</i>	68
<b>6</b>	Glu	<i>б</i>	87
<b>7</b>	L-Ala	<i>б</i>	70
<b>8</b>	D-Ala	<i>б</i>	56
<b>9</b>	L-Val	<i>б</i>	68
<b>10</b>	D-Val	<i>б</i>	56
<b>11</b>	L-Leu	<i>б</i>	71
<b>12</b>	L-Phe	<i>б</i>	53
<b>13</b>	D-Phe	<i>б</i>	60

<sup>a</sup> *a*, MeOH, 3.8 мол% Et<sub>3</sub>N, 20–25°C, 24 ч; *б*, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>–H<sub>2</sub>O, 1 н. NaOH, 5–7°C, 7 ч.

Цитотоксические свойства синтезированных соединений **1–13** исследовали *in vitro* на клеточных линиях опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) и условно-нормального (HEK293) происхождения. Как следует из данных, представленных в табл. 2, все соединения данного ряда обладают умеренной (диапазон значений IC<sub>50</sub> ~18 мкМ. ~ 65 мкМ.) цитотоксической активностью в отношении клеточных линий опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) и условно-нормального происхождения (HEK293).

Наиболее активным в отношении клеток опухолевого происхождения является соединение **6**, содержащее фрагмент этилового эфира глицина, со значениями IC<sub>50</sub> ~23–27 мкМ. Отметим также более высокую активность соединений **8** (с заместителями D-Ala) и **9** (с заместителями L-Val) в отношении линии нейробластомы (IC<sub>50</sub> 18.8 мкМ.) и клеток карциномы легкого соответственно (18.5 мкМ.). В сравнении с *s*-триазинами [13–15] 1,3,5-триазинаны **1–13** показали более выраженную активность и селективность в отношении клеток карциномы легкого A549.

Таким образом, в результате циклоконденсации первичных аминов/эфиров аминокислот с формальдегидом получен ряд производных 1,3,5-триазинана с выходами до 87%. Исследования цитотоксической активности *in vitro* с использованием клеточных линий нормального (HEK293) и опухолевого (SH-SY5Y, MCF-7, A549) происхождения показало умеренную цитотоксическую активность полученных соединений. В сравнении с *s*-триазинами полученный 1,3,5-триазинаны показали более выраженную активность и селективность в отношении клеток карциномы легкого A549.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (США) (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на жидкостном хроматомасс-спектрометре LC-MS-2010EV Shimadzu (Япония) (химическая ионизация при атмосферном давлении). Элементный анализ соединений проведен на CHNS-анализаторе EuroEA-3000 (HEKAtech GmbH, Германия). ТСХ-Анализ проведен на аналитических пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А (ООО «ИМИД», Краснодар), элюент – гексан–AcOEt, 7:3. Препаративное

**Таблица 2.** Цитотоксическая активность 1,3,5-триазинов 1–13<sup>a</sup>

№	IC <sub>50</sub> , мкМ.			
	HEK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
1	42.74±2.68	44.70±8.11	43.59±1.74	31.89±1.52 ( <i>p</i> 0.04)
2	>100	43.29±2.16	41.57±4.94	41.68±1.21
3	>100	>100	>100	39.31±1.82
4	36.43±3.17	64.99±8.11 ( <i>p</i> 0.0002)	25.35±1.60 ( <i>p</i> 0.05)	30.12±2.91
5	52.33±4.29	44.79±5.65	63.30±1.97 ( <i>p</i> 0.02)	20.43±2.90 ( <i>p</i> 0.00003)
6	47.28±0.92	24.92±5.48 ( <i>p</i> 0.00009)	22.72±2.90 ( <i>p</i> 0.00005)	27.34±2.45 ( <i>p</i> 0.0002)
7	36.88±0.95	22.94±4.23 ( <i>p</i> 0.0003)	52.02±3.09 ( <i>p</i> 0.0002)	32.03±0.42
8	33.41±1.32	18.85±0.97 ( <i>p</i> 0.00001)	48.61±2.78 ( <i>p</i> 0.00001)	22.90±1.17 ( <i>p</i> 0.00005)
9	50.85±4.78	26.20±6.97 ( <i>p</i> 0.0003)	32.77±0.80 ( <i>p</i> 0.002)	18.50±1.37 ( <i>p</i> 0.00005)
10	71.39±0.26	34.96±5.85 ( <i>p</i> 0.00001)	54.10±4.77 ( <i>p</i> 0.0004)	43.25±3.15 ( <i>p</i> 0.000020)
11	43.53±1.07	44.41±3.47	51.31±3.54 ( <i>p</i> 0.02)	64.67±3.08 ( <i>p</i> 0.00004)
12	>100	90.61±2.74 ( <i>p</i> 0.00002)	>100	>100
13	83.62±5.66	34.75±9.22 ( <i>p</i> 0.00002)	49.64±1.44 ( <i>p</i> 0.0001)	34.27±2.31 ( <i>p</i> 0.00002)

<sup>a</sup> Данные представлены в виде среднего арифметического значений выживаемости клеток ± стандартная ошибка среднего (*N* = 3, выполненные трижды для каждой концентрации тестируемого соединения). Различия значений IC<sub>50</sub> в клетках SH-SY5Y, MCF-7, A549 относительно значений IC<sub>50</sub> в клетках HEK293 статистически достоверны (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Даннета).

разделение осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Macherey-Nagel Kieselgel 60 (70–230 меш) (Германия).

Коммерчески доступные первичные амины (Acros) и гидрохлориды эфиров аминокислот (Aldrich) использованы без дополнительной очистки.

**Общая методика получения 1,3,5-триазинов 1–5.** К 0.1 моль амина прибавляли раствор 3.0 г (0.1 моль в перерасчете на формальдегид) параформа в 20 мл метанола и 0.38 г триэтиламина. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографиро-

вали на колонке (Kieselgel 60, гексан–этилацетат, 10:0→7:3).

**1,3,5-Трипропил-1,3,5-триазиан (1)** [16] получали из 5.9 г (0.1 моль) пропиламина. Выход 81%, прозрачная маслообразная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.81 т (9H, Me, *J* 7.6 Гц), 1.35–1.42 м (6H, CH<sub>2</sub>Me), 2.28 т (6H, NCH<sub>2</sub>, *J* 7.6 Гц), 3.26 уш. с (6H, NCH<sub>2</sub>N). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 11.85 (Me), 20.71 (CH<sub>2</sub>Me), 54.69 (NCH<sub>2</sub>), 74.62 (NCH<sub>2</sub>N).

**1,3,5-Трибутил-1,3,5-триазиан (2)** [17] получали из 7.3 г (0.1 моль) бутиламина. Выход 78%, прозрачная маслообразная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.88 т (9H, Me, *J* 7.6 Гц), 1.27–1.34 м



(6H,  $\underline{\text{CH}_2\text{Me}}$ ), 1.38–1.45 м (6H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}}$ ), 2.38 т (6H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  7.6 Гц), 3.27 уш. с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.98 (Me), 20.65 ( $\underline{\text{CH}_2\text{Me}}$ ), 29.76 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}}$ ), 52.55 ( $\text{NCH}_2$ ), 74.71 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ).

**(3-{3,5-Бис[3-(диметиламино)пропил]-1,3,5-триази́нан-1-ил}пропил)диметиламин (3)** [18] получали из 10.2 г (0.1 моль) диметиламинопропиламина. Выход 84%, светло-желтая маслянистая жидкость. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.77 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 45.45 (NMe), 50.69 ( $\underline{\text{NCH}_2\text{CH}_2}$ ), 57.74 ( $\underline{\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2}$ ), 74.56 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ).

**2,2',2''-(1,3,5-Триази́нан-1,3,5-триил)триэтанол (4)** [8] получали из 6.1 г (0.1 моль) моноэтаноламина. Выход 86%, вязкая жидкость светло-желтого цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.53–2.56 м (6H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.12–3.45 м (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 3.53–3.64 м (6H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.02 ( $\text{NCH}_2$ ), 59.19 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 73.81 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ).

**1,3,5-Трибензил-1,3,5-триази́нан (5)** [2], получали из 10.7 г (0.1 моль) бензиламина. Выход 68%, белое аморфное вещество. Спектральные данные идентичны опубликованным ранее.

**Общая методика получения 1,3,5-триази́нанов 6–12.** К 0.01 моль гидрохлорида эфира аминокислоты приливали 10 мл воды и 25 мл бензола. К полученной смеси добавляли 12 мл 1 н. раствора гидроксида натрия по каплям при температуре 5–7°C и затем 1.1 мл 37%-ного раствора формальдегида. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении 7 ч. После окончания реакции органический слой отделяли, водный слой промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (Kieselgel 60, элюент – хлористый метилен–MeOH с градиентом метанола от 0 до 10%).

**1,3,5-Трис(этоксикарбонилметил)-1,3,5-триази́нан (6)** [19] получали из 1.5 г (0.01 моль) гидрохлорида этилового эфира глицина. Выход 87%, бесцветное масло. Спектральные данные идентичны опубликованным ранее.

**1,3,5-Трис[(S)-1'-(метоксикарбонил)этил]-1,3,5-триази́нан (7)** [7] получали из 1.5 г гидрохлорида метилового эфира L-аланина. Выход 70%,

бесцветное масло. Спектральные данные идентичны опубликованным ранее.

**1,3,5-Трис[(R)-1'-(метоксикарбонил)этил]-1,3,5-триази́нан (8)** получали из 1.5 г гидрохлорида метилового эфира D-аланина. Выход 56%, бесцветное масло,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  46.9±0.2 (*c* 1,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ). Спектральные характеристики совпадали с таковыми для соединения 7.

**1,3,5-Трис[(S)-(2-метил-1-метоксикарбонил)пропил]-1,3,5-триази́нан (9)** получали из 1.7 г гидрохлорида метилового эфира L-валина. Выход 68%, желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.85 д (9H, Me,  $J$  6.7 Гц), 0.98 д (9H, Me,  $J$  6.7 Гц), 1.96–2.01 м (3H, CH), 3.15 д (3H, NCH,  $J$  8.6 Гц), 3.56 с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 3.66 с (9H, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.46, 19.57 (2Me), 26.94 (CH) 31.35 (CH), 50.89 (OMe), 69.14 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 69.24 (CH), 172.08 (C=O). Найдено, %: C 59.01; H 9.13; N 9.83.  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 58.72; H 9.15; N 9.78.

**1,3,5-Трис[(R)-(2-метил-1-метоксикарбонил)пропил]-1,3,5-триази́нан (10)** получали из 1.7 г гидрохлорида метилового эфира D-валина. Выход 56%, бесцветное масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  41±0.2 (*c* 1,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ). Спектральные характеристики совпадали с таковыми для соединения 9.

**1,3,5-Трис[(S)-(3-метил-1-метоксикарбонил)бутил]-1,3,5-триази́нан (11)** получали из 1.82 г гидрохлорида метилового эфира L-лейцина. Выход 71%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.89 д (9H, Me,  $J$  6.5 Гц), 0.92 д (9H, Me,  $J$  6.5 Гц), 1.50–1.54 м (6H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ), 1.60–1.64 м (3H, CH), 3.52 т (3H, NCH,  $J$  7.5 Гц), 3.65 с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 3.67 с (9H, OMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 22.35, 22.81 (Me), 24.93 (CH), 38.34 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ), 51.22 (OMe), 61.12 (NCH), 68.42 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 173.35 (C=O). Найдено, %: C 61.73; H 9.64; N 9.00.  $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 61.12; H 9.62; N 8.91.

**1,3,5-Трис[(S)-(2-фенил-1-этоксикарбонил)этил]-1,3,5-триази́нан (12)** получали из 2.3 г гидрохлорида этилового эфира L-фенилаланина. Выход 53%, белое твердое вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.09 т (9H, Me,  $J$  7.1 Гц), 2.85–2.94 м (6H,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 3.67 д. д (3H, CH,  $J$  6.7,  $J$  8.6 Гц), 3.81 с (6H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 4.03 к (6H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.11–7.13 м (6H, Ph), 7.19–7.29 м (9H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.21 (Me), 35.81 ( $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 60.37 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.86 (CH), 68.97 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 126.46 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ),

128.29, 129.25 (CH<sub>Ph</sub>), 137.81 (CH<sub>Ph</sub>), 171.80 (C=O).  
Найдено, %: С 71.05; Н 7.40; N 6.91. C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>.  
Вычислено, %: С 70.22; Н 7.37; N 6.82.

**1,3,5-Трис[(R)-(2-фенил-1-метоксикарбонил-этил)]-1,3,5-триазинан (13)** получали из 2.16 г гидрохлорида метилового эфира D-фенилаланина. Выход 60%, белое твердое вещество,  $[\alpha]_D^{20}$  44±0.1 (с 1, CH<sub>3</sub>Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.84–2.92 м (6H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.54 с (9H, OMe), 3.67–3.74 м (3H, CH), 3.77 с (6H, NCH<sub>2</sub>N), 7.09–7.15 м (6H, Ph), 7.17–7.29 м (9H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 35.74 (CH<sub>2</sub>Ph), 51.34 (OMe), 64.85 (CH), 68.93 (NCH<sub>2</sub>N), 126.52 (CH<sub>Ph</sub>), 128.35, 129.14 (CH<sub>Ph</sub>), 137.71 (CH<sub>Ph</sub>), 172.27 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z*: 596 [M + Na]<sup>+</sup>, 603 [M + K]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 68.65; Н 6.76; N 7.28. C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 69.09; Н 6.85; N 7.32.

**Биологические исследования.** Для исследования цитотоксических свойств соединений использовали клеточные линии НЕК293 (клетки эмбриональной почки человека), SH-SY5Y (нейробластома человека), A549 (аденокарцинома легкого человека), MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека), полученные из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Клетки линии НЕК293 (2.5×10<sup>4</sup> клеток на лунку), SH-SY5Y (5×10<sup>4</sup> клеток на лунку), MCF-7 (1.2×10<sup>4</sup> клеток на лунку), A549 (1×10<sup>4</sup> клеток на лунку) высаживали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды DMEM, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco, США), 2 mM L-глутамин (ПанЭко, Россия), 50 мкг/мл гентамицина (Биолот, Россия). Через 24 ч вносили соединения в конечных концентрациях 1, 10, 100 мкМ. (0.1% ДМСО) с последующей инкубацией в течение 48 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Цитотоксические свойства веществ оценивали с помощью витального красителя PrestoBlue согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Детекцию флуоресценции проводили, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire Multimode Plate Readers (PerkinElmer, США). Расчет значений IC<sub>50</sub> (концентрация соединения, которая вызывает ингибирование жизнеспособности клеток на 50%) осуществляли с помощью программы GraphPad Prizm 4.0 (GraphPad Software Inc.).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киреева Дилара Роландовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-4300>

Ишметова Диана Валиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-2875>

Муринов Юрий Ильич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8199-1912>

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (№ госрегистрации АААА-А20-120012090031-3).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu B., Sun T., Zhou Z., Du L. // *Med. Chem.* 2015. Vol. 5. N 3. P. 131. doi 10.4172/2161-0444.1000255
2. Song M.B., Sung Y.K., Ju H.S. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2021. Vol. 42. N 6. P. 840. doi 10.1002/bkcs.12266
3. Al-Khamees H.A. // *Arch. Pharm. Res.* 1990. Vol. 13. N 1. P. 19. doi 10.1007/BF02857828
4. Qin Y., Zhang J., Song D., Duan H., Li W., Yang X. // *Molecules.* 2016. Vol. 21. N 7. P. 825. doi 10.3390/molecules21070825
5. Adamia G., Ghoghoberidze M., Graves D., Khatisashvili G. // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2006. Vol. 64. N 2. P. 136. doi 10.1016/j.ecoenv.2005.05.001
6. Муринов Ю.И., Голубятникова Л.Г., Хисамутдинов Р.А., Бадашшин А.Г., Докичев В.А. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 11. С. 1667; Murinov Yu.I., Golubyatnikova L.G., Khisamutdinov R.A., Badamshin A.G., Dokichev V.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 11. 2048. doi 10.1134/S1070363220110055

7. Wylde J.J., Taylor G.N., Sorbie K.S., Samaniego W.N. // *Energy & Fuels*. 2020. Vol. 34. N 11. P. 13883. doi 10.1021/acs.energyfuels.0c02652
8. Ишмияров Э.Р., Рахимова Н.Т., Латыпова Д.Р., Абдуллин М.И., Волошин А.И., Докичев В.А. // *ЖПХ*. 2015. Т. 88. Вып. 7. С.1083; *Ishmiyarov E.R., Rakhimova N.T., Latypova D.R., Abdullin M.I., Voloshin A.I., Dokichev V.A.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2015. Vol. 88. P. 1174. doi 10.1134/S1070427215070113
9. Salman M., Ansari K.R., Haque J., Srivastava V., Quraishi M.A., Mazumder M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2020. Vol. 57. P. 2157. doi 10.1002/jhet.3936
10. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Diana P., Cirrincione G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 142. P. 523. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.035
11. Al Rasheed H.H., Malebari A.M., Dahlous K.A., Fayne D., El-Faham A. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 4065. doi 10.3390/molecules25184065
12. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. // *Med. Chem. Res.* 2017. Vol. 26. P. 900. doi 10.1007/s00044-017-1802-4
13. Fatima A.I. Al-Khodir, Hana M.A. Abumelha, Tarfah Al-Warhi, S.A. Al-Issa // *Biomed. Res. Int.* 2019. Article ID 9835745. doi 10.1155/2019/9835745
14. Srivastava J.K., Pillai G.G., Bhat H.R., Verma A., Singh U.P. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 5851. doi 10.1038/s41598-017-05934-5
15. Bhat H.R., Masih A., Shakya A., Ghosh S.K., Singh U.P. // *J. Heterocycl. Chem.* 2019. Vol. 57. N 12. P. 390. doi 10.1002/jhet.3791
16. Ulrich H., Rubinfeld J. // *J. Org. Chem.* 1961. Vol. 26. N 5. P. 1637. doi 10.1021/jo01064a606
17. Barluenga J., Bayon A.M., Campos P., Asensio G., Gonzalez-Nunez E., Molina Y. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1988. P. 1631. doi 10.1039/P19880001631
18. Kauffman W.J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1975. Vol. 12. N 2 P. 409. doi 10.1002/jhet.5570120244
19. Tsuge O., Kanemasa S., Ohe M., Takenaka S. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1987. Vol. 60. P. 4079. doi 10.1246/bcsj.60.4079

## Synthesis and Cytotoxic Activity of 1,3,5-Triazinane Derivatives Based on Primary Amines and Amino Acids Esters

D. R. Kireeva<sup>a,\*</sup>, S. S. Sadretdinov<sup>a</sup>, A. I. Musina<sup>a</sup>, D. V. Ishmetova<sup>b</sup>, V. A. Vakhitov<sup>b</sup>,  
Yu. I. Murinov<sup>a</sup>, and V. A. Dokichev<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

<sup>b</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

\*e-mail: hetcom@anrb.ru

Received October 7, 2021; revised November 30, 2021; accepted December 5, 2021

A series of 1,3,5-triazinane derivatives was synthesized and their cytotoxic activity was studied *in vitro* on normal cell line (HEK293) and tumor cell lines (SH-SY5Y, MCF-7, A549). It was shown that the studied compounds have moderate cytotoxic activity against normal and tumor cell lines.

**Keywords:** 1,3,5-triazinane, cytotoxic activity, amino acid, cyclocondensation

# СИНТЕЗ АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АРИЛИЗОКСАЗОЛОВ И 4,5-ДИХЛОРИЗОТИАЗОЛА И ОЦЕНКА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

© 2022 г. И. А. Колесник<sup>a,\*</sup>, С. К. Петкевич<sup>a</sup>, Д. Ф. Мерцалов<sup>b</sup>, Л. В. Червякова<sup>b</sup>, М. А. Надирова<sup>b</sup>, А. П. Тюрин<sup>c</sup>, А. Гуань<sup>d</sup>, Ч. Лю<sup>d</sup>, В. И. Поткин<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,  
ул. Сурганова 13, Минск, 220072 Беларусь

<sup>b</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия

<sup>c</sup> Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе, Москва, 119021 Россия

<sup>d</sup> Государственная базовая лаборатория по поиску и разработке новых пестицидов  
«Shenyang Sinochem Agrochemicals R&D Co. Ltd», Шеньян, 110021 Китай

\* e-mail: irynakolesnik93@gmail.com

Поступило в Редакцию 14 октября 2021 г.

После доработки 30 октября 2021 г.

Принято к печати 31 октября 2021 г.

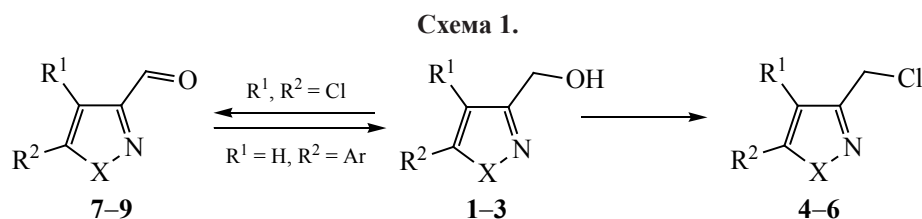
Синтезирован ряд аминопроизводных 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола с первичной и вторичной аминогруппами. 3-Аминометил-5-арилизоксазол-3-илметанамины получены на основе 5-арил-3-(хлорметил)-изоксазолов с использованием фталимидного метода Габриэля. 5-Арилизоксазол-3-ил- и 4,5-дихлоризотиазол-3-илаллиламины синтезированы двумя путями: восстановлением азометинов, полученных конденсацией 5-арилизоксазолил- и 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбальдегидов с аллиламином, и путем нуклеофильного замещения атома хлора в 3-хлорметильных производных соответствующих азолов по реакции с аллиламином. Синтезированы амиды и сульфаниламиды азолилаллиламинов. Некоторые из полученных соединений проявили антибактериальную и фунгицидную активность.

**Ключевые слова:** изоксазол, изотиазол, амин, алкилирование, ацилирование, фталимид

**DOI:** 10.31857/S0044460X22010073

Гетероциклы являются ключевыми фрагментами молекул большого числа фармацевтических субстанций и природных соединений [1]. В ряду гетероциклических веществ большой интерес представляют производные изоксазола и изотиазола, обладающие различными видами биологической активности [2, 3]. Некоторые их представители демонстрируют также эффект синергизма в композициях с другими биоактивными веществами, что имеет большое значение на практике для снижения доз применяемых препаратов [4]. Для проявления биологической активности определенного типа обычно требуется избирательная настройка функционального окружения гетероциклического каркаса [5].

Аминогруппа является химически активным фрагментом, способным связываться с различными сайтами биологической мишени, что стимулирует использование гетероциклических аминопроизводных в разработке лекарственных субстанций. Например, на основе аминоизоксазолов синтезированы вещества, обладающие цитостатической, антибактериальной, фунгицидной, гербицидной, иммунологической, гипохолестеринемической, противосудорожной активностью [6]. В ряду аминоизотиазолов получены соединения с противоопухолевыми [7, 8], бактерицидными [9], противовоспалительными и противовирусными [10] свойствами. Известны также аминоизотиазолы, обладающие инсектицидной и гербицидной



X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (1, 4, 7), *p*-Tol (2, 5, 8); X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cl (3, 6, 9).

активностью, рекомендованные для использования в агрохимии [11–13].

Синтетические подходы к получению аминоксазолов и аминокотиазолов с аминогруппой, непосредственно связанной с кольцом, достаточно хорошо разработаны [6, 14–16]. Синтезу аминоксазолов и котиазолов с удаленной от кольца аминогруппой уделено значительно меньше внимания [17, 18].

Цель наших исследований заключалась в разработке удобных подходов к получению новых аминопроводных 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола с удаленной от гетероцикла первичной или вторичной аминогруппой и оценке их фунгицидной и антибактериальной активности.

В качестве исходных соединений были выбраны доступные 5-арил-3-гидроксииметилизоксазолы 1, 2 (Ar = Ph, *p*-Tol) и 3-гидроксииметил-4,5-дихлоризотиазол 3 [19], соответствующие 3-хлориметил-1,2-азолы 4–6 [20, 21] и 1,2-азолил-3-карбальдегиды 7–9 [22, 23], синтез которых ранее нами был разработан на основе продуктов последовательных превращений трихлорэтилена. Эти соединения генетически связаны (схема 1).

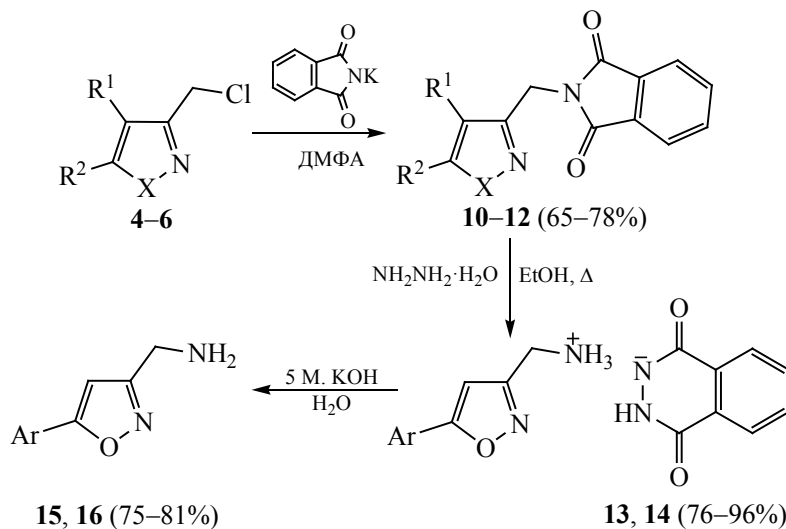
Для синтеза производных с первичной удаленной от гетероцикла аминогруппой – 5-арилизоксазол-3-ил- и 4,5-дихлоризотиазол-3-иламинометанов – был апробирован метод аминирования по Габриэлю [24] 3-хлориметильных производных азолов 4–6. Мы осуществили нуклеофильное замещение атома хлора в их молекулах на фталимидный остаток по реакции с фталимидом калия в ДМФА при комнатной температуре. Реакция заканчивалась за 8 ч, выход соответствующих 2-[(1,2-азолил)метил]изоиндолин-1,3-дионов 10–12 составил 65–78%. Взаимодействие полученных изоксазо-

лилфталимидов 10, 11 с гидразингидратом в этаноле приводило к образованию солей фтализина 13, 14. Последние разлагались концентрированной водной щелочью с образованием первичных аминопроводных 15, 16 (схема 2). В случае изотиазолилфталимида 12 на стадии получения соли фтализина образовывалась сложная смесь неидентифицированных продуктов, вероятно, за счет конкурирующих реакций с участием атомов хлора в положениях 4 и 5 изотиазольного гетероцикла.

Нами также осуществлен синтез вторичных аминопроводных 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола с удаленной от азольного гетероцикла аллиламиногруппой 17–19 (схема 3). Были апробированы два синтетических подхода, один из которых заключался в нуклеофильном замещении атома хлора в хлориметильной группе соответствующих 1,2-азолов 4–6, полученных из гидроксииметильных производных 1–3. Второй подход основан на восстановлении азометиннов 20–22 – продуктов конденсации 1,2-азолил-3-карбальдегидов 7–9 с аллиламином.

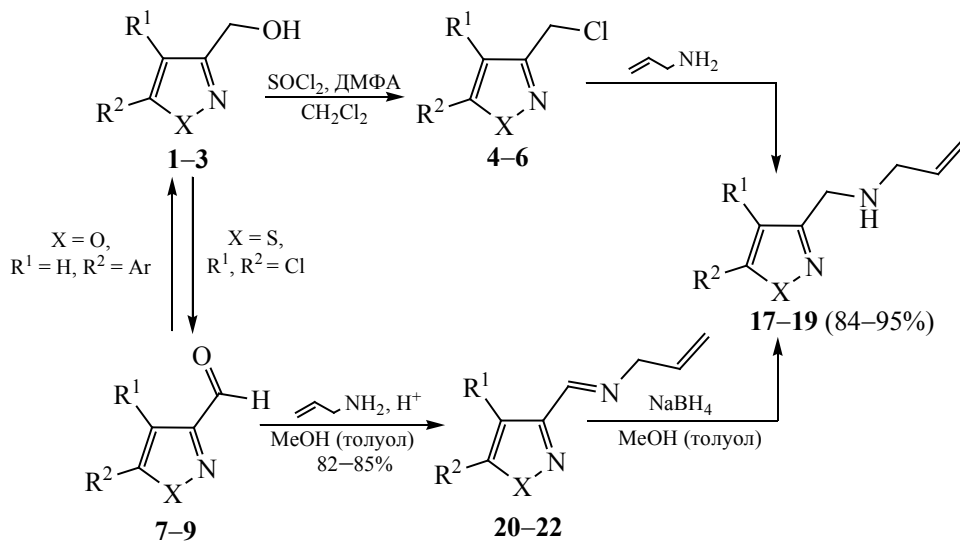
Синтез азолилаллиламинов 17–19 путем нуклеофильного замещения атома хлора на остаток аллиламина в 3-хлориметилазолах 4–6 оказался более предпочтительным в случае 4,5-дихлор-3-хлориметилизотиазола 6, поскольку целевой N-аллил-1-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанамин 17 образуется в одну стадию, и при этом исключается значительно более трудоемкий, чем для изоксазольных аналогов 7, 8, синтез изотиазолил-3-карбальдегида 9, необходимого для альтернативного пути [22, 23]. Использование избытка аллиламина позволило избежать реакции диалкилирования, и выход аллилизотиазолиламина 17 составил 84%. Реакции 5-арил-3-хлориметилизоксазолов 4, 5 с ал-

Схема 2.



X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**4**, **10**, **13**, **15**), *p*-Tol (**5**, **11**, **14**, **16**); X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cl (**6**, **12**).

Схема 3.



X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**1**, **4**, **7**, **18**, **21**); R<sup>2</sup> = *p*-Tol (**2**, **5**, **8**, **19**, **22**); X = S, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Cl (**3**, **6**, **9**, **17**, **20**).

лиламином также гладко протекали и приводили к N-аллил-1-(5-арилизоксазол-3-ил)метанаминам **18**, **19** с выходами 89–91%.

Альтернативный подход включал первоначальную конденсацию аллиламина с 1,2-азол-3-илкарбальдегидами **7–9** в присутствии кислотного ката-

лизатора, в результате которой с выходами 82–85% образуются азометины **20–22**. Последующее восстановление в целевые N-аллил-1-(1,2-азол-3-ил)-метанаминны **17–19** осуществляли действием боргидрида натрия в метаноле или толуоле. Выход N-аллил-(5-арилизоксазолил)метанаминов **18**,

Схема 4.

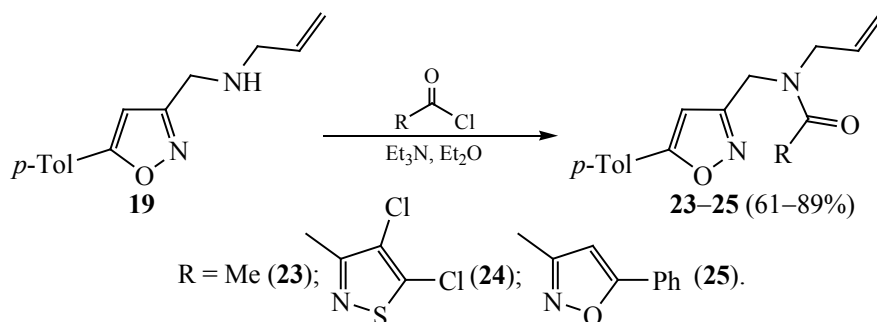
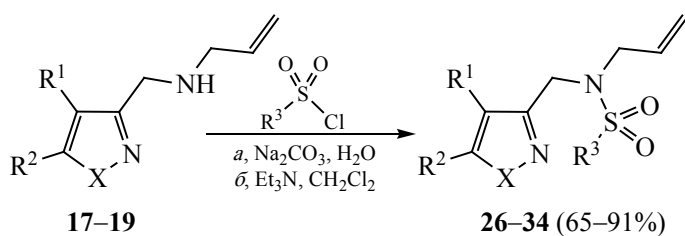


Схема 5.



$X = O, R^1 = H, R^2 = Ph$  (**17, 26, 29, 32**);  $p\text{-Tol}$  (**18, 27, 30, 33**);  $X = S, R^1, R^2 = Cl$  (**19, 28, 31, 34**);  $R^3 = Me$  (**26–28**),  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$  (**29–31**),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**32–34**).

**19** составлял 92–95%, тогда как восстановление N-аллилотиазолимина **20** протекало неселективно и сопровождалось образованием большого количества трудноразделимых побочных продуктов. Выход N-аллил-1-(4,5-дихлоротиазол-3-ил)-метанамина **17** не превышал 40%.

Синтезированные аллиламины далее были использованы для получения амидов и сульфаниламидов. Амиды являются востребованными субстанциями различных фармацевтических препаратов [25]. Получение новых гетероциклических сульфонамидов также актуально, поскольку известные сульфаниламидные антибиотики теряют свое значение из-за развития резистентности у бактерий [26]. Одним из путей преодоления этой проблемы является разработка новых структур.

Ацилирование проводили на примере аллилизоксазолиламина **19** с использованием ангидридов уксусной, 4,5-дихлоротиазол-3-карбоновой [27], и 5-фенилизоксазол-3-карбоновой [28] кислот в абсолютном диэтиловом эфире в присутствии триэтиламина (схема 4). Амиды **23–25** были получены с выходами 61–89%.

Взаимодействием 1,2-азолилаллиламинов **17–19** с алкил(арил)сульфонилхлоридами был синтезирован ряд сульфонамидов **26–34** (схема 5), при этом были апробированы разные методики. Подход в рамках «зеленой» химии с использованием воды в качестве растворителя и карбоната натрия в качестве основания (методика *a*) был эффективен только для синтеза тозилатов **29, 30** – 4-метилфенилсульфопродуктов 5-арилизоксазолалиламинов, выход которых достигал 90–91%. В случае мезилата 5-фенилизоксазолалиламина **26** выход продукта не превышал 39%, в остальных случаях целевые сульфамиды образовывались в следовых количествах. Проведение реакции в хлористом метиле в присутствии триэтиламина (методика *б*) оказалось более предпочтительным, выходы сульфамидов **26–28, 31, 32–34** составляли 65–90%. При мезилировании аллил-(5-фенилизоксазол)метанамина **17** использование этой методики позволило почти удвоить выход продукта **26** – до 76%.

Нами проведена оценка антимикробной и фунгицидной активности ряда полученных соединений. Антимикробная активность в отношении бак-

Таблица 1. Фунгицидная активность соединений

Вещество	Активность, % <sup>a</sup>			
	<i>Colletotrichum orbiculare</i>	<i>Puccinia asparagi</i>	<i>Blumeria graminis</i>	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>
<b>7a</b>	н/а	н/а	н/а	80
<b>8</b>	н/а	н/а	40	н/а
<b>10a</b>	н/а	60	н/а	н/а
<b>10б</b>	40	30	40	н/а
<b>13a</b>	н/а	н/а	60	н/а
<b>16</b>	н/а	н/а	85	н/а
Флюморф	–	–	–	95
Фенаминстробин	–	–	100	–
Азоксистробин	–	100	–	–
Прохлораз	95	–	–	–

<sup>a</sup> н/а – не активен; «–» – не тестировался.

терий, грибов и дрожжей была проверена путем стандартного диско-диффузионного анализа [29]. Диски были приготовлены в асептических условиях путем пропитки стерильных бумажных дисков концентрированным раствором (20 мг/мл) соединений в ДМСО и последующей сушки при 25°C. Конечная доза – 100 мг/диск. Были использованы следующие штаммы: *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (грамположительные бактерии), *Escherichia coli* ATCC 25922 (грамотрицательные бактерии), *Aspergillus niger* INA 00760 (мицелиальные грибы), *Candida albicans* ATCC 24433 (дрожжи); контроль – гентамицин (10 мг/диск) и нистатин (80 мг/диск). Среди синтезированных соединений только N-аллил-1-(5-фенилизоксазол-3-ил)метанамин **19** проявил активность в отношении *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger* и *Candida albicans*, однако существенно ниже, чем у гентамицина и нистатина. Все остальные соединения были неактивны.

Фунгицидное действие синтезированных веществ оценивали в отношении антракноза огурцов (*Colletotrichum orbiculare*), ржавчины кукурузы (*Puccinia asparagi*), порошкообразной плесени (*Blumeria graminis*) и пероноспороза огурцов (*Pseudoperonospora cubensis*) при концентрации тестируемых соединений 400 мг/л по методике [30]. Активность оценивали в сравнении с контрольными фунгицидами, в качестве которых были взяты флюморф, фенаминстробин,

азоксистробин и прохлораз. Данные для наиболее активных соединений приведены в табл. 1. Как видно из полученных данных, активность двух соединений, 2-[(5-фенилизоксазол-3-ил)метил]-изоиндолин-1,3-диона **10** (80%) и N-аллил-4,5-дихлор-N-[(5-толилизоксазол-3-ил)метил]изотиазол-3-карбоксамид **24** (85%), близка к активности контрольных фунгицидов – флюморфа и фенаминстробина соответственно. Еще 4 соединения проявили невысокую активность, подавление патогенов составляло 30–60%.

Синтезирован ряд первичных и вторичных аминов, содержащих удаленные от аминогруппы фрагменты 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола. Показана эффективность фталимидного метода Габриэля для получения 3-аминометил-5-арилизоксазол-3-илметанамин. Синтезированы 5-арилизоксазол-3-ил- и 4,5-дихлоризотиазол-3-илаллиламины с использованием двух методик, получены амиды и сульфаниламиды их представителей. Некоторые соединения проявили умеренную антимикробную и фунгицидную активность.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на Фурье спектрофотометре Thermo Nicolet Protege 460 в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub> (соединения **10–12**,



**15–34**) или ДМСО- $d_6$  (соединения **13**, **14**). Химические сдвиги определены относительно остаточных сигналов растворителей. ВЭЖХ-МС-Исследования выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad; колонка: Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 × 50 мм, 1.8 мкм); мобильная фаза – MeCN–H<sub>2</sub>O+0.05% HCO<sub>2</sub>H, градиент элюирования от 40 до 90% MeCN за 10 мин, скорость элюирования – 0.5 мл/мин. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Vario MICRO cube. Содержание галогенов определяли классическим микроанализом по модифицированной методике Прегля [31]. Температуры плавления определены на аппарате Кофлера.

Коммерческие реагенты и растворители (Sigma-Aldrich и Merck) использованы без дополнительной очистки.

**Общая методика синтеза 2-[(1,2-азолил)метил]изоиндолин-1,3-дионов 10–12.** К раствору 1 ммоль хлорметильного производного **4–6** в 10 мл ДМФА прибавляли 0.18 г (1.2 ммоль) фталимида калия, и перемешивали реакционную смесь в течение 8 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ДМФА (2 × 5 мл), водой (2 × 10 мл), метанолом (1 × 10 мл) и сушили. Продукт не нуждался в дальнейшей очистке.

**2-[(5-Фенилизоксазол-3-ил)метил]изоиндолин-1,3-дион (10).** Выход 78%, белый порошок, т. пл. 157–159°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3466, 3135, 3059, 2944, 1767, 1716, 1612, 1591, 1573, 1501, 1466, 1451, 1416, 1389, 1338, 1309, 1258, 1189, 1176, 1100, 1087, 1047, 941, 919, 812, 763, 712, 687, 671, 639, 604, 529. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 4.98 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.54 с (1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.39–7.43 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.70–7.73 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.86–7.88 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 33.52, 99.11, 123.73, 125.93, 127.25, 129.06, 130.43, 132.06, 134.39, 159.96, 167.65, 170.92. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 327 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 71.13; H 3.92; N 9.19. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 71.05; H 3.97; N 9.21.

**2-[(5-Толилизоксазол-3-ил)метил]изоиндолин-1,3-дион (11).** Выход 65%, белый порошок, т. пл. 160–161°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3474, 3120, 3034, 2946, 2921, 1774, 1717, 1615, 1597, 1567,

1515, 1466, 1421, 1393, 1342, 1312, 1292, 1186, 1117, 1103, 1085, 1068, 1048, 1019, 939, 837, 821, 800, 769, 712, 661, 538, 530, 500. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.96 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.47 с (1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.19 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.0 Гц), 7.58 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J_{HH}$  8.2 Гц), 7.70 д. д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  5.5, 3.1 Гц), 7.84 д. д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  5.5, 3.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 21.51, 33.46, 98.35, 123.62, 124.46, 125.78, 129.67, 131.97, 134.30, 140.67, 159.79, 167.57, 170.95. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 319 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 71.60; H 4.45; N 8.83. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 71.69; H 4.43; N 8.80.

**2-[(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метил]изоиндолин-1,3-дион (12).** Выход 77%, кремевый порошок, т. пл. 184–186°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3465, 3428, 3092, 3028, 2971, 292139, 1771, 1710, 1609, 1522, 1465, 1422, 1406, 1387, 1323, 1302, 1191, 1172, 1110, 1087, 1071, 993, 965, 945, 844, 727, 713, 653, 608, 529, 507, 489. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 4.97 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.74–7.76 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.89–7.91 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 38.58, 121.55, 123.82, 132.22, 134.38, 148.69, 160.37, 167.81. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 335 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 46.26; H 1.89; Cl 22.38; N 8.81; S 10.13. C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 46.03; H 1.93; Cl 22.64; N 8.95; S 10.24.

**Общая методика синтеза 1,4-диоксо-3,4-дигидро-1H-фталазин-2-идов (5-арил-изоксазол-3-ил)метанамина 13, 14.** К суспензии фталимидного производного **10–12** (1 ммоль) в 25 мл этанола прибавляли 58 мкл (1.2 ммоль) гидразингидрата и кипятили реакционную смесь в течение 12 ч. После охлаждения осадок, представляющий собой чистую фталазиновую соль, отфильтровывали, промывали этанолом (2 × 10 мл) и сушили.

**1,4-Диоксо-3,4-дигидро-1H-фталазин-2-ид (5-фенилизоксазол-3-ил)метанамина (13).** Выход 76%, белый порошок, т. пл. >250°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3304, 3231, 3192, 3121, 2959, 2894, 2861, 2629, 2205, 1666, 1614, 1579, 1549, 1483, 1450, 1364, 1264, 1248, 1210, 1157, 1097, 1069, 1053, 1021, 838, 822, 785, 763, 694, 683, 486. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.82 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.17 уш. с (4H, NH<sub>3</sub>, NH), 6.99 с (1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.46–7.53 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.80–7.82 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.84–7.86 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.07–8.09 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 37.64, 100.23, 125.79, 126.05, 127.65, 128.07, 129.85, 130.84, 132.99, 155.60, 166.68, 169.17. Найдено, %: С 64.17; Н 4.44; N 16.51.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 64.28; Н 4.79; N 16.66.

**1,4-Диоксо-3,4-дигидро-1H-фталазин-2-ид (5-толилизоксазол-3-ил)метанамина (14).** Выход 96%, белый порошок, т. пл.  $>250^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3124, 2857, 2630, 2206, 1666, 1618, 1514, 1482, 1440, 1385, 1363, 1315, 1247, 1209, 1153, 1068, 1049, 1020, 947, 923, 838, 818, 784, 693, 566, 485. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.79 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.45 уш. с (4H,  $\text{NH}_3$ , NH), 6.91 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.31 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.70 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.2 Гц), 7.86 д. д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  5.9, 3.3 Гц), 8.08 д. д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  5.9, 3.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.56, 37.68, 99.57, 125.01, 125.78, 125.98, 128.04, 130.38, 132.99, 140.66, 155.55, 166.73, 169.28. Найдено, %: С 65.07; Н 5.21; N 15.76.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 65.13; Н 5.18; N 15.99.

**Общая методика синтеза (5-арилизоксазол-3-ил)метанаминов 15, 16 (общая методика).** К суспензии фталазиновой соли **13**, **14** (1 ммоль) в 20 мл этанола прибавляли 5 мл 5 М. раствора КОН и перемешивали реакционную смесь до полного растворения осадка. Затем выливали в воду, экстрагировали диэтиловым эфиром ( $2 \times 10$  мл) и сушили экстракт сульфатом натрия. После удаления растворителя продукт не нуждался в дальнейшей очистке.

**(5-Фенилизоксазол-3-ил)метанамин (15).** Выход 81%, кремевый кристаллический порошок, т. пл.  $69\text{--}71^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3369, 3304, 3124, 3060, 3004, 2933, 2858, 1611, 1590, 1572, 1462, 1451, 1413, 1072, 1050, 874, 804, 771, 694, 668, 494. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.55 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.96 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.49 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.40–7.45 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.74–7.76 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 38.35, 98.30, 125.88, 127.59, 129.07, 130.24, 165.92, 170.14. Найдено, %: С 68.87; Н 5.73; N 16.15.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 68.95; Н 5.79; N 16.08.

**(5-Толилизоксазол-3-ил)метанамин (16).** Выход 75%, кремевый кристаллический порошок, т. пл.  $65\text{--}67^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3369, 3304, 3124, 3060, 3004, 2933, 2858, 1611, 1590, 1572,

1462, 1451, 1413, 1072, 1050, 874, 804, 771, 694, 668, 494. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.57 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.96 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.44 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.24 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.64 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.58, 38.36, 97.69, 124.91, 125.84, 129.76, 140.53, 165.88, 170.35. Найдено, %: С 70.07; Н 6.34; N 14.86.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 70.19; Н 6.43; N 14.88.

**Общая методика синтеза (E)-N-аллил-1-(1,2-азол-3-ил)метанаминов 17–19.** а. К раствору гетероциклического аллилимина (1 ммоль) в абсолютном этаноле (30 мл) небольшими порциями при охлаждении прибавляли 0.11 г (3 ммоль) боргидрида натрия, после чего перемешивали смесь при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме, к сухому остатку прибавляли диэтиловый эфир (15 мл), насыщенный раствор соды (15 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя продукт не нуждался в дальнейшей очистке.

б. Раствор хлорметильного производного **4–6** (1 ммоль) в аллилаmine (4 мл) перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Аллиламин удаляли в вакууме, остаток растворяли в диэтиловом эфире. Эфирный раствор промывали водой и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя продукт не нуждался в дальнейшей очистке.

**(E)-N-Аллил-1-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанамин (17).** Выход 84%, бурое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3329, 3077, 3008, 2978, 2919, 2820, 1848, 1643, 1510, 1460, 1417, 1375, 1339, 1291, 1210, 1113, 1089, 993, 972, 920, 841, 805, 751, 621, 562, 510. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.93 с (1H, NH), 3.31 д. т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.0, 1.4 Гц), 3.90 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.12 д. д. д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  10.2, 2.9, 1.3 Гц), 5.20 д. к (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  17.2, 1.6 Гц), 5.85–5.93 м (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 49.10, 51.89, 116.70, 122.25, 136.31, 147.70, 165.85. Найдено, %: С 37.31; Н 3.63; Cl 31.44; N 12.40; S 14.33.  $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 37.68; Н 3.61; Cl 31.78; N 12.56; S 14.37.

**(E)-N-Аллил-1-(5-фенилизоксазол-3-ил)метанамин (18).** Выход 95%, желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3474, 3316, 3070, 2921, 2840, 1650, 1614, 1592, 1574, 1451, 1417, 1108, 995, 948, 920,

808, 765, 691. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.70 с (1H, NH), 3.31–3.32 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.89 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.13 д. д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  10.2, 1.3 Гц), 5.22 д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  17.2 Гц), 5.86–5.95 м (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 6.53 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.41–7.44 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.74–7.56 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 44.28, 51.91, 99.02, 116.71, 125.88, 127.60, 129.06, 130.21, 136.21, 163.63, 170.04. Найдено, %: С 72.54; Н 6.18; N 13.75.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 72.87; Н 6.59; N 13.07.

**(E)-N-Аллил-1-(5-толилизоксазол-3-ил)метанимин (19).** Выход 94%, желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3471, 3313, 3108, 3080, 3038, 3006, 2981, 2919, 2863, 2821, 2795, 1642, 1619, 1600, 1567, 1516, 1475, 1456, 1437, 1412, 1308, 1114, 1049, 1041, 997, 948, 902, 820, 786, 504. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.77 с (1H, NH), 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.33 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.0 Гц), 3.89 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.14 д. д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  10.3, 1.2 Гц), 5.22 д. д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  17.1, 1.5 Гц), 5.87–5.95 м (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 6.48 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.25 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.64–7.66 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.60, 44.33, 51.95, 98.44, 116.74, 124.95, 125.86, 129.77, 136.25, 140.52, 163.57, 170.29. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 229  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 73.37; Н 7.29; N 12.87.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 73.66; Н 7.06; N 12.27.

**Общая методика синтеза (E)-N-аллил-1-(1,2-азол-3-ил)метаниминов 20–22.** К раствору 1 ммоль альдегида **7**, **8** в MeOH или альдегида **9** толуоле (20 мл) прибавляли 112 мкл (1.5 ммоль) аллиламина, 3 капли ледяной уксусной кислоты и перемешивали реакционную смесь 24 ч. Затем в случае проведения реакции в среде MeOH реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ , промывали экстракт 10%-ным раствором HCl ( $1 \times 10$  мл), водой ( $1 \times 20$  мл), затем насыщенным раствором соды ( $1 \times 10$  мл) и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . В случае проведения реакции с участием альдегида **9** реакционную смесь промывали 10%-ным раствором HCl ( $1 \times 10$  мл), водой ( $1 \times 20$  мл), затем насыщенным раствором соды ( $1 \times 10$  мл) и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя продукт не нуждался в дальнейшей очистке.

**(E)-N-Аллил-1-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанимин (20).** Выход 85%, бурое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3279, 3083, 3015, 2983, 2877, 2820, 1651, 1487, 1419, 1406, 1371, 1347, 1329,

1304, 1147, 1118, 1023, 990, 921, 829, 731, 695, 528. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.33–4.34 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.18 д. д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  10.3, 1.5 Гц), 5.25 д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  17.2 Гц), 6.04–6.12 м (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.40 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 64.05, 117.07, 124.03, 128.24, 134.68, 153.93, 159.30. Найдено, %: С 38.19; Н 2.11; Cl 32.17; N 12.60; S 14.37.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 38.03; Н 2.74; Cl 32.07; N 12.67; S 14.50.

**(E)-N-Аллил-1-(5-фенилизоксазол-3-ил)метанимин (21).** Выход 82%, бурое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3475, 3287, 3064, 3013, 2887, 2825, 1655, 1613, 1591, 1572, 1497, 1452, 1181, 1027, 992, 923, 809, 788, 766, 690. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.31 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.7 Гц), 5.20 д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  10.3 Гц), 5.25 д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  17.2 Гц), 6.05 д. к (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ,  $J$  10.6, 5.8 Гц), 6.96 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.42–7.46 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.78 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $J$  7.4 Гц), 8.43 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.64, 63.91, 96.63, 117.26, 125.94, 129.88, 134.84, 140.90, 153.05, 162.59, 170.81. Найдено, %: С 73.16; Н 5.39; N 13.41.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 73.56; Н 5.70; N 13.20.

**(E)-N-Аллил-1-(5-толилизоксазол-3-ил)метанимин (22).** Выход 83%, бурое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3475, 3287, 3064, 3013, 2887, 2825, 1655, 1613, 1591, 1572, 1497, 1452, 1181, 1027, 992, 923, 809, 788, 766, 690. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.40 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.32–4.34 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.23 д. к (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  10.4, 2.8 Гц), 5.27 д. к (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  17.2, 4.8 Гц), 6.07 д. д. т (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ,  $J$  17.1, 10.3, 5.9 Гц), 6.92 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.27–7.28 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.68–7.70 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.2 Гц), 8.45 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 63.81, 97.18, 117.21, 125.91, 127.16, 129.13, 130.49, 134.73, 152.89, 162.54, 170.51. Найдено, %: С 74.22; Н 6.34; N 12.25.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 74.31; Н 6.24; N 12.38.

**Общая методика синтеза N-аллил-N-[(1,2-азол-3-ил)метил]-3-карбоксамидов 23–25.** К раствору 1,2-азолилаллиламина (1 ммоль) и ацилхлорида (1.1 ммоль) в абсолютном диэтиловом эфире (15 мл) прибавляли 139 мкл (1.1 ммоль) триэтиламина и перемешивали реакционную смесь 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Фильтрат промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя очищали продукт методом колоночной хроматографии.

**N-Аллил-N-[(5-толилизоксазол-3-ил)метил]-3-ацетамид (23).** Выход 89%, желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3477, 3123, 2982, 2923, 1651, 1620, 1599, 1568, 1515, 1463, 1414, 1360, 1316, 1284, 1245, 1186, 1115, 1045, 1020, 984, 948, 927, 822, 759, 717, 670, 563, 506. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.17 и 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.24 и 2.42 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92–4.12 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 и 4.64 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.21–5.32 м (2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.77–5.84 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.40 с и 6.53 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.26–7.30 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.66–7.69 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.39, 21.58, 40.53, 43.52, 48.28, 50.63, 97.50, 99.13, 117.30, 118.35, 124.76, 125.83, 125.90, 129.75, 129.87, 132.12, 132.74, 140.60, 161.30, 170.60, 171.21. Найдено, %: С 71.37; Н 6.86; N 10.24.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 71.09; Н 6.71; N 10.36.

**N-Аллил-4,5-дихлор-N-[(5-толилизоксазол-3-ил)метил]изотиазол-3-карбоксамид (24).** Выход 59%, желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3432, 3130, 3038, 2918, 1644, 1613, 1591, 1571, 1514, 1487, 1462, 1442, 1388, 1349, 1335, 1286, 1239, 1183, 1121, 1047, 1004, 961, 948, 931, 823, 796, 766, 688, 675, 504. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.40 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92 д и 4.18 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.9 Гц), 4.55 с и 4.81 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.21–5.35 м (2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.74–5.90 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.61 с и 6.62 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.26–7.28 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.66–7.68 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.64, 40.15, 43.51, 47.51, 50.99, 98.26, 98.97, 119.31, 119.53, 124.70, 125.94, 129.83, 131.12, 132.02, 140.80, 141.00, 149.57, 159.66, 160.42, 160.50, 163.02, 171.07, 171.24. Найдено, %: С 52.83; Н 3.46; Cl 17.27; N 10.95; S 8.07.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 52.95; Н 3.70; Cl 17.36; N 10.29; S 7.85.

**N-Аллил-5-фенил-N-[(5-толилизоксазол-3-ил)метил]изоксазол-3-карбоксамид (25).** Выход 61%, желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3426, 3132, 2982, 2925, 1649, 1596, 1514, 1471, 1455, 1442, 1425, 1350, 1338, 1278, 1222, 1185, 1138, 1092, 1050, 1028, 991, 949, 930, 893, 821, 762, 748, 680, 640, 603, 503, 447. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.24 д и 4.42 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.5 Гц), 4.85 с и 5.07 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.33–5.38 м (2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.88–6.02 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.65, 6.71 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 6.94 с и 7.01 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.31 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.2 Гц), 7.52–7.55 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.72 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.84–7.87 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.63, 40.80, 43.70, 48.34, 51.24, 98.67, 99.21, 100.94, 101.42, 118.97, 119.29, 124.67, 125.93, 125.97, 126.08, 126.11, 126.77, 126.81, 129.10, 129.29, 129.81, 130.85, 130.91, 131.39, 132.74, 140.75, 140.81, 159.16, 159.50, 160.53, 160.60, 161.00, 161.51, 170.57, 170.73, 170.94, 171.04. Найдено, %: С 72.39; Н 5.17; N 10.36.  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 72.17; Н 5.30; N 10.52.

**Общая методика синтеза N-аллил-N-[(1,2-азолил)метил]сульфонамидов 26–34.** а. К смеси 1,2-азолилаллиламина (1 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (1,2 ммоль в 15 мл) прибавляли 1.2 ммоль сульфонилхлорида и кипятили реакционную смесь в течение 4 ч. В случае соединений **29** и **30** осадок, образующийся после охлаждения реакционной смеси, отфильтровывали, промывали водой (2  $\times$  5 мл) и сушили. В случае соединения **26** реакционную смесь экстрагировали 10 мл хлористого метилена, экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а после удаления растворителя очищали продукт методом колоночной хроматографии.

б. К раствору 1,2-азолилаллиламина (1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) прибавляли сульфанилхлорид (1.2 ммоль) и триэтиламин (167 мкл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 6 ч, после чего прибавляли воду (10 мл) и интенсивно перемешивали еще 1 ч, после чего отделяли органический слой, промывали водой (2  $\times$  10 мл) и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя очищали продукт методом колоночной хроматографии.

**N-Аллил-N-[(5-фенилизоксазол-3-ил)метил]-метансульфонамид (26).** Выход 76% (метод б), 39% (метод а), бурое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3129, 3065, 3016, 2930, 1643, 1614, 1593, 1574, 1501, 1465, 1453, 1422, 1330, 1263, 1150, 1072, 1049, 1027, 996, 965, 948, 918, 793, 767, 727, 692, 676, 620, 518. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.96 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.91 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 4.51 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.29–5.34 м (2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.79–5.87 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.60 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.44–7.48 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.77 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $J$  9.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 40.26, 41.86, 49.76, 99.40, 120.42, 126.00, 127.22, 129.19, 130.60, 131.84, 160.76, 170.86. Найдено, %: С 57.65; Н 5.25; N 9.98; S 11.18.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 57.52; Н 5.52; N 9.58; S 10.97.

**N-Аллил-N-[(5-толилизоксазол-3-ил)метил]метансульфонамид (27).** Выход 89% (метод б), кремевый кристаллический порошок, т. пл. 76–79°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3137, 2915, 1615, 1515, 1470, 1439, 1372, 1332, 1317, 1167, 1148, 1124, 1063, 1043, 1011, 971, 934, 896, 809, 792, 626, 520, 503. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.95 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.90 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 4.50 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.28–5.34 м (2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.79–5.87 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.53 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.26 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.65 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.61, 40.23, 41.83, 49.71, 98.77, 120.35, 124.51, 125.92, 129.84, 131.87, 140.92, 160.65, 171.02. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 329 (100) [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ , 635 (56) [ $2M + \text{Na}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 58.49; Н 5.73; N 9.03; S 10.43.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 58.80; Н 5.92; N 9.14; S 10.46.

**N-Аллил-N-[(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метил]метансульфонамид (28).** Выход 90% (метод б), бурое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3082, 3015, 2929, 1643, 1510, 1419, 1380, 1335, 1150, 1099, 1067, 974, 934, 842, 817, 790, 557, 518, 493. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.02 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.3 Гц), 4.59 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.18–5.23 м (2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.75–5.83 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 40.71, 46.23, 50.20, 119.71, 122.36, 132.52, 148.72, 162.37. Найдено, %: С 31.84; Н 3.49; Cl 23.71; N 9.52; S, 21.48.  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 31.90; Н 3.35; Cl 23.54; N 9.30; S 21.29.

**N-Аллил-N-[(5-фенилизоксазол-3-ил)метил]-4-метилбензолсульфонамид (29).** Выход 90% (метод а), бежевые кристаллы, т. пл. 82–83°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3123, 2922, 1913, 1649, 1614, 1592, 1574, 1493, 1469, 1453, 1429, 1364, 1340, 1263, 1159, 1096, 1050, 920, 812, 769, 747, 690, 656. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.42 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.6 Гц), 4.42 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.13–5.18 м (2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.52–5.59 м (1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 6.47 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.32 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.41–7.47 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.72–7.74 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.68, 42.21, 50.49, 99.62, 120.37, 125.98, 127.40, 127.42, 129.16, 130.04, 130.48, 131.75, 137.21, 143.90, 161.08, 170.59. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 368 (1) [ $M$ ] $^+$ . Найдено, %: С 65.65; Н 5.33; N 7.26; S 8.67.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.20; Н 5.47; N 7.60; S 8.70.

**N-Аллил-N-[(5-толилизоксазол-3-ил)метил]-4-метилбензолсульфонамид (30).** Выход 91% (метод а), бежевые кристаллы, т. пл. 83–84°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3129, 2978, 2919, 2862, 2588, 2092, 1920, 1808, 1645, 1615, 1597, 1568, 1515, 1493, 1467, 1350, 1336, 1260, 1158, 1092, 1047, 999, 910, 814, 779, 660. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.1 Гц), 4.41 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.13–5.18 м (2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.52–5.58 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.40 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.25 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.31 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.61 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.74 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.57, 21.59, 42.11, 50.35, 98.91, 120.24, 124.62, 125.82, 127.33, 129.74, 129.94, 131.68, 137.16, 140.70, 143.78, 160.89, 170.69. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 382 (2) [ $M$ ] $^+$ . Найдено, %: С 65.73; Н 5.33; N 7.93; S 8.35.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.95; Н 5.80; N 7.32; S 8.38.

**N-Аллил-N-[(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метил]-4-метилбензолсульфонамид (31).** Выход 88% (метод б), бежевый кристаллический порошок, т. пл. 89–91°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3068, 2966, 2920, 2853, 1638, 1596, 1508, 1439, 1376, 1350, 1331, 1319, 1242, 1166, 1117, 1098, 1062, 994, 977, 962, 917, 899, 780, 712, 700, 665, 633, 557, 547, 526, 480. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 д (2H,  $J$  6.4,  $\text{CH}_2$ ), 4.48 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.08 д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  6.2 Гц), 5.10–5.11 м (1H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.58–5.66 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 7.26 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.3 Гц), 7.68 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.66, 46.64, 51.02, 119.45, 122.85, 127.48, 129.71, 132.50, 136.79, 143.60, 148.17, 161.99. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 399 (75) [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ , 775 (64) [ $2M + \text{Na}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 44.46; Н 3.91; Cl 18.75; N 7.68; S 16.83.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 44.57; Н 3.74; Cl 18.79; N 7.42; S 16.99.

**N-Аллил-N-[(5-фенилизоксазол-3-ил)метил]-4-бромбензолсульфонамид (32).** Выход 74% (метод б), белый порошок, т. пл. 84–86°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3129, 3086, 2923, 1650, 1616, 1591, 1574, 1469, 1454, 1431, 1389, 1364, 1339, 1161, 1097, 1068, 1050, 1010, 937, 925, 919, 888, 822, 788, 767, 758, 729, 688, 610, 585, 568, 498, 420. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.88 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.5 Гц), 4.45 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.17 с (1H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.10 д (1H,  $\text{CH}_2=$ ,  $J$  8.9 Гц), 5.53–5.61 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.47 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.42–7.48 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.65–7.67 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),

7.71–7.74 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 42.13, 50.37, 99.39, 120.66, 125.95, 127.21, 127.99, 128.86, 129.17, 130.53, 131.33, 132.64, 139.24, 160.63, 170.73. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 455 (76) [*M* + Na]<sup>+</sup>, 887 (45) [*2M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 52.43; Н 3.76; Вг 18.37; N 6.87; S 7.44. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 52.67; Н 3.95; Вг 18.44; N 6.46; S 7.40.

**N-Аллил-N-[(5-толилизоксазол-3-ил)метил]-4-бромбензолсульфонамид (33).** Выход 65% (метод б), кремевый кристаллический порошок, т. пл. 98–100°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3124, 3014, 2919, 1641, 1619, 1598, 1572, 1617, 1471, 1430, 1388, 1351, 1330, 1265, 1161, 1126, 1094, 1067, 1006, 913, 902, 811, 793, 732, 621, 598, 554, 507. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.45 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.5 Гц), 4.49 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.22 с (1H, CH<sub>2</sub>=), 5.25 д (1H, CH<sub>2</sub>=, *J* 8.9 Гц), 5.58–5.66 м (1H, CH=), 6.45 с (1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.31 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.1 Гц), 7.67 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.1 Гц), 7.71 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.1 Гц), 7.77 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.64, 42.13, 50.33, 98.78, 120.64, 124.54, 125.91, 127.97, 128.88, 129.86, 131.36, 132.64, 139.30, 140.87, 160.54, 170.95. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 469 (67) [*M* + Na]<sup>+</sup>, 915 (46) [*2M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 53.63; Н 4.29; Вг 17.95; N 6.36; S 7.11. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 53.70; Н 4.28; Вг 17.86; N 6.26; S 7.17.

**N-Аллил-N-[(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метил]-4-бромбензолсульфонамид (34).** Выход 83% (метод б), кремевый кристаллический порошок, т. пл. 63–65°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3087, 2924, 1643, 1574, 1509, 1471, 1441, 1419, 1389, 1352, 1299, 1276, 1164, 1091, 1068, 1010, 976, 920, 818, 773, 737, 707, 638, 592, 564, 527, 511, 420. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 3.97 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J*<sub>HH</sub> 6.4 Гц), 4.51 с (2H, CH<sub>2</sub>), 5.10–5.15 м (2H, CH<sub>2</sub>=), 5.70 м (1H, CH=), 7.59–7.66 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 46.25, 50.99, 119.88, 122.68, 127.75, 128.99, 132.16, 132.32, 139.03, 148.46, 161.64. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 463 (60) [*M* + Na]<sup>+</sup>, 903 (12) [*2M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 35.54; Н 2.62; Cl 34.29; N 6.54; S 14.83. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 35.31; Н 2.51; Cl 34.10; N 6.34; S 14.50.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект X19PM-003) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 19-53-04002).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Akritopoulou-Zanze S.W., Djuri C.* // Top. Het. Chem. 2010. Vol. 25. P. 231. doi 10.1007/7081\_2010\_4
2. *Agrawal N., Mishra P.* // Med. Chem. Res. 2018. Vol. 27. P. 1309. doi 10.1007/s00044-018-2152-6
3. *Alam M.A., Shimada K., Khan M.W., Hossain M.D.* // Med. Anal. Chem. Int. J. 2019. Vol. 3. P. 1. doi 10.23880/macij-16000137
4. *Kletskov A.V., Potkin V.I., Kolesnik I.A., Petkevich S.K., Kvachonak A.V., Dosina M.O., Loiko D.O., Larchenko M.V., Pashkevich S.G., Kulchitsky V.A.* // Nat. Prod. Commun. 2018. Vol. 13. P. 1507. doi 10.1177/1934578X1801301124
5. *Kumar D., Jain S.K.* // Curr. Med. Chem. 2016. Vol. 23. P. 4338. doi 10.2174/0929867323666160809093930
6. *Kislyi V.P., Danilova E.B., Semenov V.V.* // Adv. Het. Chem. 2007. Vol. 94. P. 173. doi 10.1016/S0065-2725(06)94003-3
7. *Swiatek P., Malinka W.* // Acta Pol. Pharm. 2004. Vol. 61. P. 98.
8. *Bärfacker L., Siemeister G., Heinrich T., Prechtl S., Stöckigt D., Rottmann A.* Pat. WO 2015113920 (2015)
9. *Lemieux R.U., Raap R.* Pat. 52031345 (1977). Japan.
10. *Machon Z., Kuczynski L.* Pat. 70257 (1974). Poland.
11. *Burow K.W.Jr.* Pat. EP 129408 (1984).
12. *Davis R.H., Krummel G.* Pat. EP 623282 (1994).
13. *Lehr S., Bernier D., Droege T., Mosrin M., Rey J., Tiebes J.* // Abstracts of 256th ACS Nat. Meet. & Expos., Boston, 2018.
14. *Gewald K., Bellmann P.* // Lieb. Ann. Chemie. 1979. Vol. 10. P. 1534.
15. *Boeshagen H., Geiger W.* // Lieb. Ann. Chemie. 1977. Vol. 1. P. 20.
16. *Goerdeler J., Pohland H.W.* // Ang. Chemie. 1960. Vol. 72. P. 77. doi 10.1002/ange.19600720208
17. *Shao D., Huang C.* Pat. CN 103242256 (2013).
18. *Wang Z.* Pat. CN 110713467 (2020).
19. *Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецов А.В., Дукусар Е.А., Зубенко Ю.С., Жуковская Н.А., Казбанов В.В., Пашкевич С.Г.* // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 10. С. 1543; *Potkin V.I., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Dikuser E.A., Zubenko Yu.S., Zhukovskaya N.A., Kazbanov V.V., Pashkevich S.G.* // Russ. J.

- Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 10. P. 1523. doi 10.1134/S1070428013100205
20. Поткин В.И., Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Дикусар Е.А., Семенова Е.В., Курман П.В., Золотарь Р.М., Пашкевич С.Г., Гуринович Т.А., Кульчицкий В.А. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 8. С. 1140; Potkin V.I., Bumagin N.A., Petkevich S.K., Dikusat E.A., Semenova E.V., Kurman P.V., Zolotar' R.M., Pashkevich S.G., Gurinovich T.A., Kul'chitskii V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 8. P. 1119. doi 10.1134/S1070428015080102
  21. Kletskov A.V., Potkin V.I., Dikusat E.A., Zolotar' R.M. // Nat. Prod. Com. 2017. Vol. 12. P. 105. doi 10.1177/1934578X1701200130
  22. Поткин В.И., Дикусар Е.А., Петкевич С.К. // Докл. НАН Беларуси. 2008. № 52. С. 60
  23. Бумагин Н.А., Зеленковский В.М., Клецков А.В., Петкевич С.К., Дикусар Е.А., Поткин В.И. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 1. С. 75; Bumagin N.A., Zelenkovskii V.M., Kletskov A.V., Petkevich S.K., Dikusat E.A., Potkin V.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 1. P. 68. doi 10.1134/S1070363216010138
  24. Yadav K., Yadav L.D.S. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. P. 34764. doi 10.1039/C6RA02365G
  25. Bousfield T.W., Pearce K.P.R., Nyamini S.B., Angelis-Dimakis A., Camp J.E. // Green Chem. 2019. Vol. 21. P. 3675. doi 10.1039/c9gc01180c
  26. Sköld O. // Drug Resistance Updates. 2000. Vol. 3. P. 155. doi 10.1054/drup.2000.0146
  27. Нечай Н.И., Дикусар Е.А., Поткин В.И., Кабердин Р.В. // ЖОрХ. 2004. Т. 40. Вып. 7. С. 1050; Nechai N.I., Dikusat E.A., Potkin V.I., Kaberdin R.V. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 7. P. 1009. doi 10.1023/B:RUJO.0000045195.47004.a9
  28. Поткин В.И., Гаджилы Р.А., Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Жуковская Н.А., Алиев А.Г., Нагиева Ш.Ф. // ЖОрХ. 2012. Т. 48. Вып. 1. С. 132; Potkin V.I., Gadzhily R.A., Dikusat E.A., Petkevich S.K., Zhukovskaya N.A., Aliev A.G., Nagieva Sh.F. // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. P. 127. doi 10.1134/S1070428012010216
  29. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests. CLSI Document M02-A12, CLSI, Wayne, PA, 2015.
  30. Yang J., Guan A., Li Z., Zhang P., Liu C. // J. Agric. Food Chem. 2020. Vol. 68. P. 6485. doi 10.1021/acs.jafc.9b07055
  31. Steyermark A. Quantitative Organic Microanalysis. New York: Academic Press, 1961. 665 p.

## Synthesis of of 5-Arylisoxazole and 4,5-Dichloroisothiazole Amino-Substituted Derivatives and Their Biological Activity

I. A. Kolesnik<sup>a,\*</sup>, S. K. Petkevich<sup>a</sup>, D. F. Mertsalov<sup>b</sup>, L. V. Chervyakova<sup>b</sup>, M. A. Nadirova<sup>b</sup>, A. P. Tyurin<sup>c</sup>, A. Guan<sup>d</sup>, Ch . Liu<sup>d</sup>, and V. I. Potkin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Physical and Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus

<sup>b</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198 Russia

<sup>c</sup> Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, 119021 Russia

<sup>d</sup> State Base Laboratory for Research and Development of New Pesticides

"Shenyang Sinochem Agrochemicals R&D Co. Ltd", Shenyang, 110021 China

\*e-mail: irynakolesnik93@gmail.com

Received October 14, 2021; revised October 30, 2021; accepted October 31, 2021

A series of amino derivatives of 5-arylisoxazoles and 4,5-dichloroisothiazole with primary and secondary amino groups was synthesized. 3-Aminomethyl-5-arylisoxazol-3-ylmethanamines were obtained on the basis of 5-aryl-3-(chloromethyl)isoxazoles using the Gabriel phthalimide method. 5-Arylisoxazol-3-yl- and 4,5-dichloroisothiazol-3-ylallylamines were synthesized in two ways: reduction of azomethines obtained by condensation of 5-arylisoxazolyl- and 4,5-dichloroisothiazolyl-3-carbaldehydes with allylamine, and by nucleophilic substitution of the chlorine atom in 3-chloromethyl derivatives of the corresponding azoles by reaction with allylamine. Amides and sulfonamides of azolyallylamines were synthesized. Some of the compounds obtained showed antibacterial and fungicidal activity.

**Keywords:** isoxazole, isothiazole, amine, alkylation, acylation, phthalimide

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ БИСАКРИДИНА С ПИРИДИНОВЫМ И 1,2-АЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

© 2022 г. Е. А. Дикусар<sup>a,\*</sup>, Е. А. Акишина<sup>a</sup>, С. К. Петкевич<sup>a</sup>, Н. А. Жуковская<sup>a</sup>,  
Р. С. Алексеев<sup>b</sup>, Н. А. Бумагин<sup>b</sup>, С. Н. Шахаб<sup>c</sup>, Л. Н. Филиппович<sup>a</sup>, В. И. Поткин<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Институт физико-органической химии Национальной академии Беларуси,  
ул. Сурганова 13, Минск, 220072 Республика Беларусь

<sup>b</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

<sup>c</sup> Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, 220141 Республика Беларусь  
\*e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Поступило в Редакцию 26 октября 2021 г.

После доработки 7 декабря 2021 г.

Принято к печати 9 декабря 2021 г.

Разработан удобный одностадийный метод синтеза новых производных бисакридина, содержащих фрагменты 5-арилзоксазолов, 4,5-дихлоризотиазола, а также остатки изоникотиновой кислоты, ковалентно присоединенных с помощью сложноэфирных групп в различные положения ароматического ядра. Трехкомпонентную каскадную конденсацию 1,5-нафталиндиамина, различных альдегидов и циклических β-дикарбонильных соединений проводили в бутаноле при температуре кипения. Получены четвертичные аммониевые соли синтезированных производных бисакридина. Показано, что синтезированные бисакридиновые соединения образуют комплексы с палладием состава LPdCl<sub>2</sub>, которые проявляют высокую каталитическую активность в модельной реакции Сузуки в воде в отсутствие органического соразтворителя.

**Ключевые слова:** бисакридины, пиридины, палладиевые катализаторы, каскадная трехкомпонентная конденсация, реакция Сузуки

**DOI:** 10.31857/S0044460X22010085

Полициклические соединения ряда акридинов вызывают большой интерес у фармакологов, ввиду наличия ряда полезных свойств у данного класса соединений, что положило начало целому направлению работ в этой области [1, 2].

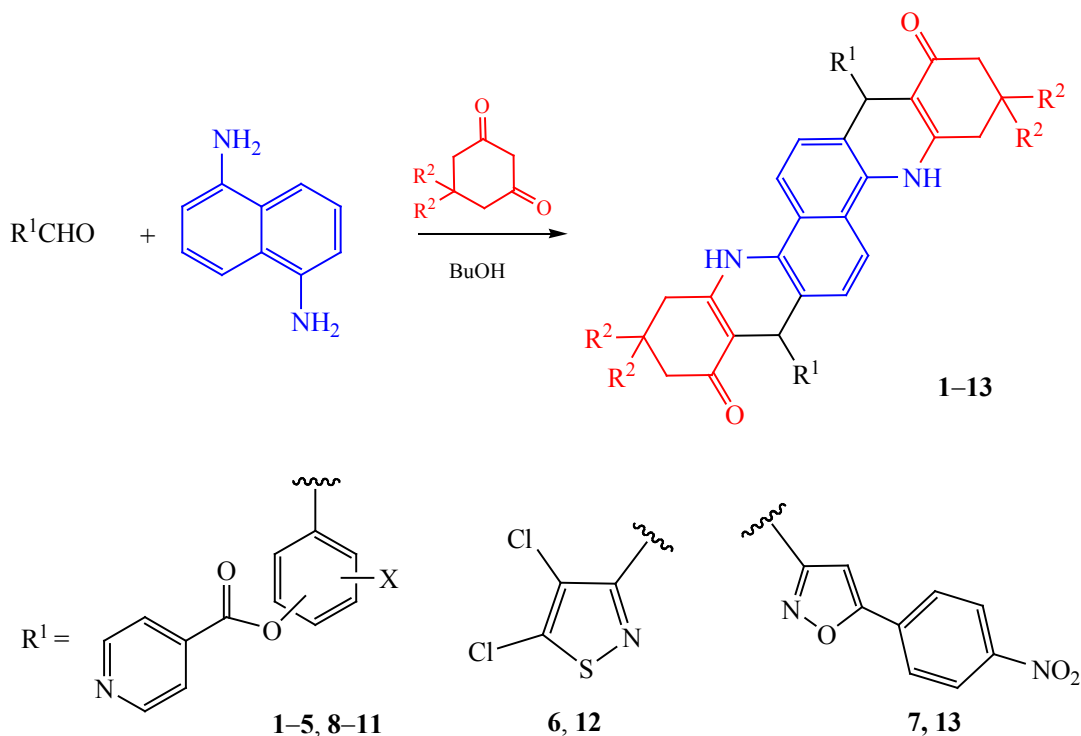
Производные акридинов ввиду плоского строения молекулы обладают интеркаляционными свойствами, т. е. способностью встраиваться в молекулу ДНК, что обуславливает наличие у данного класса соединений противоопухолевого действия [3, 4]. Производные акридина показывают высокую цитотоксическую активность в отношении лейкемических клеток [5], метастатических клеток рака молочной железы [6], они также могут

использоваться в противосудорожных [7], обезболивающих [8], гипертонических [9], противовоспалительных препаратах [10]. Лекарственный препарат профлавин используется как антибактериальное и противогрибковое средство [11]. Кроме того, акридины являются известными пигментами и красителями и, благодаря длинной цепи сопряжения, могут выступать в качестве маркеров флуоресценции и визуализации, использоваться в лазерных технологиях, в области органических полупроводниковых материалов [12–14].

На сегодняшний день основными проблемами, ограничивающими клиническое использование производных акридина, остаются побочные



Схема 1.



$R^2 = H, X = H, 3-(O)C$  (1);  $4-(O)C$  (2);  $4-OMe, 3-(O)C$  (3);  $3-OMe, 4-(O)C$  (4);  $3-OEt, 4-(O)C$  (5);  $R^2 = Me, X = H, 4-(O)C$  (8);  $4-OMe, 3-(O)C$  (9);  $3-OMe, 4-(O)C$  (10);  $3-OEt, 4-(O)C$  (11).

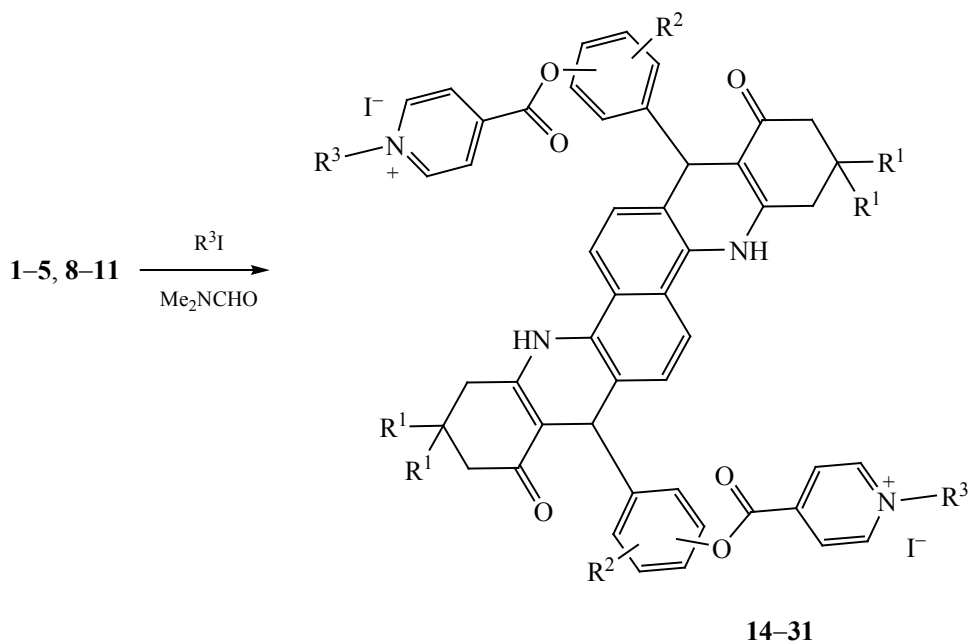
эффекты, лекарственная резистентность и низкая биодоступность соединений на основе акридинов, что способствует развитию направления их дальнейшей модификации. Наиболее актуальным решением является синтез гибридных молекул с повышенной активностью, например, различных бис- и тетраакридинов [15–17].

Таким образом, акридиновый фрагмент является фармакофорной группой с широким спектром биологической активности, а использование разнообразных функционализированных представителей из гетероциклических и ароматических классов соединений дает большой выбор для получения производных акридина и обеспечивает большую вероятность получения новых соединений с целевой фармакологической активностью. Следует также отметить, что акридин-пиридиновые и 3-аминометил-1,2-азольные гетероциклы способны к комплексообразованию с палладием, а образующиеся при этом комплексы проявляют высокую эффективность в реакции Сузуки [18, 19].

Цель данной работы – синтез производных бисакридина, содержащих фрагменты 5-арилзоксиазолов, 4,5-дихлоризотиазола, а также остатки изоникотиновой кислоты, ковалентно присоединенных с помощью сложноэфирных групп в различные положения ароматического ядра. Полученные соединения, имеющие в своем составе различные гетероциклы, являются перспективными биологически активными веществами. Кроме того, эти полиазотсодержащие гетероциклы потенциально способны к комплексообразованию с переходными металлами, что открывает возможность разработки на их основе новых катализаторов для реакций кросс-сочетания в водных средах.

Трехкомпонентная каскадная конденсация ароматических аминов, альдегидов и циклических β-дикарбонильных соединений представляет собой удобный одностадийный метод синтеза полиядерных гетероциклических систем [20, 21]. Циклизацию проводили кипячением в бутаноле

Схема 2.



$R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ , 3-(O)C (**14**, **23**); 4-(O)C (**15**, **24**); 4-OMe, 3-(O)C (**16**, **25**); 3-OMe, 4-(O)C (**17**, **26**); 3-OEt, 4-(O)C (**18**, **27**);  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = H$ , 4-(O)C (**19**, **28**); 4-OMe, 3-(O)C (**20**, **29**); 3-OMe, 4-(O)C (**21**, **30**); 3-OEt, 4-(O)C (**22**, **31**);  $R^3 = Et$  (**14–22**),  $Bu$  (**23–31**).

исходных компонентов в течение 24 часов. Для синтеза бисакридиновых производных **1–13** соответствующие альдегиды и 1,3-циклодикетоны были взяты в двукратном избытке по отношению к 1,5-нафталиндиамину (1:1:2) (схема 1). Выход бисакридинов **1–13** составил 43–62%.

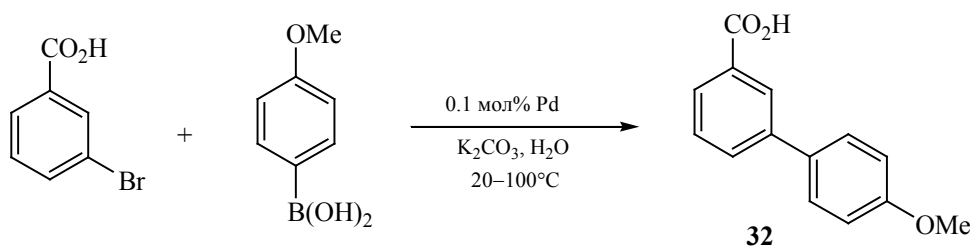
Четвертичные соли производных бисакридина **14–31** получали кипячением бисакридинов **1–13** в смеси иодистого алкила (этила или бутила) и диметилформамида в течение 8 ч. Выход для этилиодистых солей составил 42–52%, а для бутилиодистых солей – 43–51%. Кватеринизация пиридинового остатка в составе бисакридинового производного позволяет решить проблему растворимости полученных соединений, поскольку в таком случае их растворимость в органических и водных средах значительно повышается.

Состав и строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа, ЯМР, ИК, УФ спектроскопии и масс-спектрометрии.

Для проверки возможности комплексообразования с палладием из множества полученных

полиазотсодержащих бисакридинов, в качестве лигандов были выбраны соединения **4** ( $L^1$ ), **7** ( $L^2$ ) и **10** ( $L^3$ ). Поскольку бисакридины имеют низкую растворимость, синтез комплексов палладия проводили при нагревании суспензии лигандов в метанольном растворе  $Na_2PdCl_4$  ( $L: Pd = 1:1$ ). При кипячении в течение 15 мин характерная темно-коричневая окраска тетрахлорпалладата натрия постепенно переходит в желто-оранжевую, а цвет суспензий изменяется со светло-коричневого на оранжевый. При этом в реакционных смесях по данным ТСХ полностью исчезают исходные лиганды. Синтезированные комплексы охарактеризованы данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. По результатам элементного анализа, комплексы имеют состав  $LPdCl_2$ . Анализ спектров ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  синтезированного комплекса дает возможность предположить, что палладий координируется по бисакридиновому атому азота лиганда, а не по пиридиновому: сигналы протонов на бисакридиновом атоме азота в комплексе  $L^3PdCl_2$  по сравнению с лигандом **10** смещаются в слабое поле на 0.13 м. д., а сигналы

**Таблица 1.** Данные по испытанию комплексов палладия с бисакридиновыми лигандами  $L^1PdCl_2$ – $L^3PdCl_2$  в реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой<sup>a</sup>



№ опыта	«Pd»	T, °C	Время, мин	Выход <sup>б</sup> , %
1	$L^1PdCl_2$	20	30	Следы
2	$L^1PdCl_2$	100	<5	98(100)
3	$L^1PdCl_2$ 0.01 мол%	100	10	96(100)
4	$L^2PdCl_2$	20	20	95(99)
5	$L^2PdCl_2$	100	<1	98(100)
6	$L^2PdCl_2$ 0.01 мол%	100	5	97(100)
7 <sup>в</sup>	$L^2PdCl_2$ 0.001 мол%	100	10	(100)
8	$L^3PdCl_2$	20	30	Следы
9	$L^3PdCl_2$	100	<5	97(100)
10	$L^3PdCl_2$ 0.01 мол%	100	10	98(100)
11	$L^3PdCl_2$ 0.001 мол%	100	30	94(98)

<sup>a</sup> AgBr (0.50 ммоль), Ag<sup>в</sup>(OH)<sub>2</sub> (0.60 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.25 ммоль), 5 мл H<sub>2</sub>O.

<sup>б</sup> Препаративный выход (в скобках указан выход по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H относительно 0.5 ммоль тетраэторэтан).

<sup>в</sup> Оп. № 7 – реакция с 3-йодбензойной кислотой.

пиридиновых протонов смещаются на 0.05–0.07 м. д. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C комплекса также наблюдается более сильный свиг в слабое поле углеродных сигналов акридинового фрагмента по сравнению с пиридиновыми: так сигнал метинового атома углерода смещается примерно на 0.5 м. д. в слабое поле против 0.09 м. д. для углеродов пиридинового фрагмента. Интересно отметить, что для акридин-пиридиновых лигандов [18] наблюдался другой тип координации палладия: по атому азота азота пиридинового кольца.

Поскольку синтезированные комплексы палладия  $L^1PdCl_2$ – $L^3PdCl_2$  оказались мало растворимыми для их тестирования в качестве потенциальных катализаторов реакции Сузуки, были получены

устойчивые суспензии  $L^1PdCl_2$  и  $L^2PdCl_2$  в ДМФА (0.02 М.) при использовании ультразвукового облучения. В случае более растворимого комплекса  $L^3PdCl_2$  – был приготовлен его раствор в ДМФА (0.02 М.). Исходя из стоящих задач по адаптации новых катализаторов к водным средам, при выборе растворителей для реакции мы ориентировались, прежде всего, на воду, так как вода в силу своей доступности и безопасности является наиболее привлекательной средой для осуществления каталитических реакций в условиях «зеленой» химии и разработки основ экологически безопасных технологий тонкого органического синтеза. В качестве модельной была выбрана реакция 3-бромбензойной кислотой с 4-метоксифенилборной кис-

лотой. Выбор именно этой арилборной кислоты обусловлен ее способностью легко подвергаться гидролизу в водно-основных средах с образованием анизола. По этой причине результаты, полученные при использовании проблемного субстрата, могут быть использованы без дополнительной оптимизации в случае более устойчивых к протодоборированию арилборных кислот. Испытания проводили при 20 и 100°C в присутствии комплексов палладия и карбоната калия в качестве основания на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. Результаты испытания каталитической активности комплексов представлены в табл. 1.

Как видно из полученных данных, бисакридиновый комплекс палладия  $L^2PdCl_2$  с изоксазольным заместителем проявляют очень высокую каталитическую активность в широком интервале температур. Например, в присутствии 0.1 мол% этого комплекса реакция завершается полностью при комнатной температуре за 30 мин, давая с количественным выходом продукт кросс-сочетания 4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту 32 (оп. № 4). При 100°C продолжительность реакции не превышает 1 мин (оп. № 5). При повышенной температуре в водной среде при уменьшении количества катализатора в 10 раз время реакции составляет не более 5 мин [TON (число оборотов катализатора) до  $10^4$ , TOF (частота оборотов катализатора) до  $1.2 \times 10^5 \text{ ч}^{-1}$ ] (оп. № 6). Если в реакции вместо арилбромида использовать соответствующее иодпроизводное, то количество катализатора можно сократить еще на порядок (TON до  $10^5$ , TOF до  $6 \times 10^5 \text{ ч}^{-1}$ ) (оп. № 7).

Комплексы палладия  $L^1PdCl_2$  и  $L^3PdCl_2$  при комнатной температуре не проявляют каталитическую активность, но при повышенной температуре достаточно активны – реакции завершаются быстрее, чем за 5 мин в присутствии 0.1 мол% катализатора и за 10 мин при использовании 0.01 мол% (ср. оп. №№ 1–3, 8–10 и 12, 13). При уменьшении количества катализатора  $L^3PdCl_2$  до 0.001 мол% (10 м. д.) продолжительность реакции возрастает до 30 мин, но выход продукта остается практически количественным (оп. № 11).

Высокая каталитическая активность комплексов палладия, количественные выходы и применение воды в качестве реакционной среды позволя-

ют максимально упростить процедуру выделения продуктов и сделать процесс кросс-сочетания более экологически безопасными. Для получения аналитически чистых образцов реакционную смесь после завершения реакции фильтруют, затем прибавляют 10–15 об% спирта, нагревают практически до кипения и медленно подкисляют 10%-ной HCl при перемешивании. В результате получается мелкокристаллические, хорошо фильтрующиеся осадки соответствующей бифенилкарбоновой кислоты 32.

Таким образом, нами предложен новый тип полиазотистых лигандов на основе бисакридинов с дополнительными гетероциклическими заместителями, и на их основе синтезированы палладий-содержащие катализаторы, которые позволяют эффективно вести катализ реакции Сузуки в мягких условиях в водных средах в отсутствие органических соразтворителей. Полученные результаты могут быть использованы при разработке «зеленых» технологий тонкого органического синтеза.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  сняты на спектрометре Bruker Avance-500 или Bruker Avance II 400 в  $DMCO-d_6$ ,  $CF_3CO_2D$  и  $DMFA-d_7$  относительно остаточных сигналов. ВЭЖХ-МС-Исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 ( $4.6 \times 1050$  мм; 1.8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0.05 об% муравьиной кислоты–ацетонитрил (от 40 до 90% за 10 мин). Скорость элюирования – 0.5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполняли на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7, а для галогенсодержащих соединений – методом стандартного микроанализа. Содержание палладия в комплексах определено методом ААС на спектрометре АО Аквилон МГА-915. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub>.

Для синтезов использовали коммерческие реактивы (Merck и Sigma-Aldrich) квалификации ЧДА и Ч: 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 1,5-нафталиндиамин, алкилиодиды, 3-бромбензойную кислоту и 4-метоксифенилборную кислоту.

**Производные бисакридина 1–13 (общая методика).** Смесь 0.31 г (2 ммоль) 1,5-нафталиндиамина, 4 ммоль димедона и 4 ммоль замещенного бензальдегида в 50 мл бутанола кипятили 24 ч. Смесь охлаждали, осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре и сушили на воздухе при 50°C в течение 12 ч. Выход бис(бензоакридинов) составил 42–62%.

**(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(3,1-фенилен)диизоникотинат (1).** Выход 0.76 г (49%), т. пл. >320°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3273, 3227, 3098, 3067, 3021, 2948, 2886, 1747, 1625, 1607, 1520, 1485, 1446, 1410, 1379, 1360, 1275, 1263, 1221, 1171, 1148, 1088, 1064, 994, 783, 752, 747, 692, 535. Найдено, %: С 75.68; Н 4.84; N 7.13. C<sub>48</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 75.38; Н 4.74; N 7.33. M 764.82.

**(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(4,1-фенилен)диизоникотинат (2).** Выход 0.79 г (52%), т. пл. >320°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3289, 3030, 2926, 2856, 1743, 1590, 1517, 1491, 1410, 1383, 1323, 1267, 1196, 1168, 1142, 1095, 1062, 1061, 993, 784, 752, 699, 536. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.82–1.95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.95–2.04 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.20–2.36 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.61–2.77 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.86–2.96 м (2H, CH<sub>2</sub>), 5.33 с (2H, CH), 7.06–7.17 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.26–7.33 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.38–7.44 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.88–7.96 м (4H<sub>Py</sub>), 8.05–8.12 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.80–8.89 м (4H<sub>Py</sub>), 9.27 д (2H, NH, J 10.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 21.57 (2CH<sub>2</sub>), 27.56 (2CH<sub>2</sub>), 37.31 (2CH<sub>2</sub>), 39.85 (2CH), 116.78 (2CH<sub>Ar</sub>), 121.90 (4CH<sub>Ar</sub>), 123.46 (4CH<sub>Py</sub>), 128.13 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.87 (4CH<sub>Ar</sub>), 151.48 (4CH<sub>Py</sub>), 109.03, 121.18, 122.04, 131.84, 136.85, 146.91, 148.87, 154.70, 164.16, 194.57 (20C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 75.61; Н 4.89; N 7.16. C<sub>48</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 75.38; Н 4.74; N 7.33. M 764.82.

**(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(2-метокси-5,1-фенилен)диизоникотинат (3).**

Выход 0.7 г (42%), т. пл. 312–314°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3318, 3029, 2950, 2930, 2836, 1748, 1594, 1519, 1502, 1491, 1411, 1386, 1332, 1266, 1204, 1172, 1127, 1116, 1083, 1063, 1031, 996, 773, 755, 700, 670, 541. Найдено, %: С 73.04; Н 5.02; N 6.54. C<sub>50</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 72.80; Н 4.89; N 6.79. M 824.87.

**(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(2-метокси-4,1-фенилен)диизоникотинат (4).** Выход 0.93 г (56%), т. пл. 315–317°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3299, 2934, 2858, 1755, 1594, 1516, 1491, 1420, 1408, 1382, 1325, 1266, 1198, 1173, 1146, 1114, 1076, 1061, 1031, 992, 880, 790, 752, 700, 677, 533. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.87–1.94 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.97–2.06 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.25–2.34 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.62–2.77 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.86–2.99 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 5.31 с (2H, CH), 6.70–6.76 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.01–7.08 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.19 д. д (2H<sub>Ar</sub>, J 8.6, 1.7 Гц), 7.49 д. д (2H<sub>Ar</sub>, J 8.7, 6.0 Гц), 7.89–7.95 м (4H<sub>Py</sub>), 8.06 д. д (2H<sub>Ar</sub>, J 8.6, 1.4 Гц), 8.81–8.87 м (4H<sub>Py</sub>), 9.27 д (2H, NH, J 13.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 21.70 (2CH<sub>2</sub>), 27.63 (2CH<sub>2</sub>), 37.40 (2CH<sub>2</sub>), 39.82 (2CH), 56.39 (2OCH<sub>3</sub>), 112.38 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.83 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.67 (2CH<sub>Ar</sub>), 123.05 (2CH<sub>Ar</sub>), 123.55 (4CH<sub>Py</sub>), 128.17 (2CH<sub>Ar</sub>), 151.64 (4CH<sub>Py</sub>), 108.74, 121.25, 122.09, 131.76, 136.51, 137.59, 148.40, 150.74, 154.73, 163.67, 194.83 (22C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 73.93; Н 5.00; N 6.65. C<sub>50</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 72.80; Н 4.89; N 6.79; M 824.87.

**(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(2-этокси-4,1-фенилен)диизоникотинат (5).** Выход 0.92 г (54%), т. пл. >308–310°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3286, 2972, 2931, 2871, 1754, 1593, 1510, 1488, 1407, 1379, 1323, 1262, 1243, 1191, 1170, 1116, 1061, 1039, 993, 968, 923, 786, 753, 700, 536. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.16 т. д (6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J 6.6, 1.6 Гц), 1.85–2.06 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.24–2.35 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.62–2.77 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.88–2.98 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.93–4.07 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.32 с (2H, CH), 6.70–6.77 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.01–7.09 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.17 д (2H<sub>Ar</sub>, J 11.1 Гц), 7.49 д. д (2H<sub>Ar</sub>, J 8.7, 2.8 Гц), 7.92 т (4H<sub>Py</sub>, J 6.3 Гц), 8.08 д. д (2H<sub>Ar</sub>, J 8.7, 2.2 Гц), 8.85 т (4H<sub>Py</sub>, J 5.5 Гц), 9.29 д (2H, 2NH, J 12.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 15.01 (2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

21.66 (2CH<sub>2</sub>), 27.59 (2CH<sub>2</sub>), 37.36 (2CH<sub>2</sub>), 40.06 (2CH), 64.52 (2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.54 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.76 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.64 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.89 (2CH<sub>Ar</sub>), 123.39 (4CH<sub>Py</sub>), 128.07 (2CH<sub>Ar</sub>), 151.57 (4CH<sub>Py</sub>), 108.74, 121.18, 122.03, 131.70, 136.59, 137.97, 148.19, 149.84, 154.56, 163.66, 194.65 (2C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 73.57; Н 5.30; N 6.42; O 14.71. C<sub>52</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 73.23; Н 5.20; N 6.57. *M* 852.93.

**8,16-Бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-с]-акридин-1,9(2H,5H)-дион (6).** Выход 0.59 г (44%), т. пл. >320°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3308, 3117, 3029, 2940, 2868, 1592, 1518, 1499, 1420, 1389, 1371, 1336, 1266, 1194, 1174, 1133, 1079, 998, 973, 755, 539. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D),  $\delta$ , м. д.: 2.09–2.35 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.81–2.95 м (4H, CH<sub>2</sub>), 3.03–3.15 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.15–3.31 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.09 с (2H, CH), 7.42–7.51 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.10 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 21.40 (2CH<sub>2</sub>), 30.42 (2CH<sub>2</sub>), 32.28 (2CH<sub>2</sub>), 39.64 (2CH), 121.91 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.91 (2CH<sub>Ar</sub>), 106.84, 123.92, 125.32, 125.43, 129.63, 154.12, 169.46, 173.60, 192.43 (18C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 53.69; Н 3.10; Cl 20.96; N 8.24; S 9.34. C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 53.42; Н 2.99; Cl 21.03; N 8.31; S 9.51. *M* 674.45.

**8,16-Бис[5-(4-нитрофенил)изоксазол-3-ил]-3,4,8,10,11,12,13,16-окта-гидроакридино[4,3-с]акридин-1,9(2H,5H)-дион (7).** Выход 0.7 г (47%), т. пл. 248–249°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3407, 3311, 2925, 2855, 1604, 1578, 1519, 1492, 1443, 1413, 1384, 1347, 1261, 1191, 1173, 1107, 947, 852, 783, 753, 693. Найдено, %: С 67.79; Н 4.22; N 11.07. C<sub>42</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 67.56; Н 4.05; N 11.25. *M* 746.72.

**(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додека-гидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(4,1-фенилен)диизоникотинат (8).** Выход 0.77 г (47%), т. пл. 288–290°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3424, 3288, 3097, 3065, 3031, 2951, 2926, 2868, 1744, 1592, 1518, 1491, 1409, 1381, 1325, 1271, 1196, 1165, 1095, 1062, 1016, 887, 752, 701, 685, 607, 552. Найдено, %: С 76.34; Н 5.57; N 7.06. C<sub>52</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 76.08; Н 5.40; N 6.82. *M* 820.93.

**(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакри-**

**дино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-метокси-5,1-фенилен)диизоникотинат (9).** Выход 0.92 г (52%), т. пл. >320°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3320, 2952, 2927, 2892, 2863, 2838, 1738, 1596, 1562, 1521, 1507, 1490, 1443, 1414, 1393, 1383, 1325, 1291, 1260, 1217, 1182, 1136, 1120, 1086, 1064, 1037, 893, 800, 765, 700, 688, 593, 555. Найдено, %: С 73.91; Н 5.68; N 6.06. C<sub>54</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 73.62; Н 5.49; N 6.36. *M* 880.98.

**(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додека-гидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-метокси-4,1-фенилен)диизоникотинат (10).** Выход 1.10 г (62%), т. пл. >320°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3315, 3025, 2957, 2928, 2870, 1752, 1593, 1519, 1487, 1417, 1380, 1324, 1261, 1198, 1150, 1122, 1063, 1028, 827, 752, 701, 602, 553. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.97–1.16 м (12H, CH<sub>3</sub>), 2.05–2.15 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.23–2.32 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.58–2.71 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.71–2.81 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 5.28 с (2H, CH), 6.74–6.81 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.02–7.10 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.17 с (2H<sub>Ar</sub>), 7.43–7.52 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.88–7.96 м (4H<sub>Py</sub>), 8.03–8.12 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.81–8.88 м (4H<sub>Py</sub>), 9.20 д (2H, NH, *J* 12.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 27.25 (2CH<sub>3</sub>), 29.96 (2CH<sub>3</sub>), 40.60 (2CH), 40.91 (2CH<sub>2</sub>), 50.80 (2CH<sub>2</sub>), 56.29 (2OCH<sub>3</sub>), 112.25 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.78 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.72 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.95 (2CH<sub>Ar</sub>), 123.46 (4CH<sub>Py</sub>), 128.15 (2CH<sub>Ar</sub>), 151.57 (4CH<sub>Py</sub>), 32.70, 107.68, 121.29, 122.11, 131.69, 136.45, 137.65, 148.49, 150.70, 152.75, 163.56, 194.24 (24C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 73.79; Н 5.61; N 6.17. C<sub>54</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 73.62; Н 5.49; N 6.36. *M* 880.98.

**(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридина[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-этокси-4,1-фенилен)диизоникотинат (11).** Выход 0.93 г (51%), т. пл. >320°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3312, 3033, 2657, 2926, 2883, 1750, 1588, 1518, 1488, 1422, 1407, 1379, 1324, 1258, 1197, 1148, 1124, 1063, 1039, 1028, 970, 877, 777, 753, 699, 677, 553, 513. Найдено, %: С 74.33; Н 6.05; N 5.96. C<sub>56</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 73.99; Н 5.77; N 6.16. *M* 908.03.

**8,16-Бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-3,3,11,11-тетраметил-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9(2H,5H)-дион (12).** Выход 0.68 г (47%), т. пл. >320°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3321, 3249, 3124, 2953, 2926, 2868, 1631,

1591, 1552, 1519, 1498, 1420, 1386, 1338, 1260, 1171, 1150, 1124, 1030, 980, 977, 887, 754, 612, 554. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.08–1.26 м (12Н,  $\text{CH}_3$ ), 2.59–2.80 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.85–3.03 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 6.04 с (2Н, СН), 7.39 д ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  7.0 Гц), 8.04 д ( $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 28.07 ( $2\text{CH}_3$ ), 28.41 ( $2\text{CH}_3$ ), 39.68 ( $2\text{CH}$ ), 43.83 ( $2\text{CH}_2$ ), 45.82 ( $2\text{CH}_2$ ), 121.88 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.94 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 35.01, 105.98, 123.96, 125.24, 125.37, 129.78, 154.08, 169.35, 172.38, 190.97 ( $20\text{C}_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: С 56.11; Н 3.98; Cl 19.36; N 7.57; S 8.74.  $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 55.90; Н 3.86; Cl 19.41; N 7.67; S 8.78.  $M$  730.55.

**3,3,11,11-Тетраметил-8,16-бис[5-(4-нитрофенил)изоксазол-3-ил]-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-с]акридин-1,9(2H,5H)-дион (13).** Выход 0.69 г (43%), т. пл. 229–231°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 3133, 2954, 2924, 2854, 1605, 1578, 1519, 1492, 1443, 1380, 1348, 1314, 1255, 1107, 947, 853, 754, 693. Найдено, %: С 69.04; Н 4.95; N 10.21.  $\text{C}_{46}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8$ . Вычислено, %: С 68.82; Н 4.77; N 10.47.  $M$  802.83.

**Четвертичные соли производных бисакридинов 14–31 (общая методика).** Смесь из 0.2 г соответствующего бис(бензоакридина) **1–5**, **8–11**, **11–13**, 3 мл иодистого алкила (этила или бутила) и 3 мл безводного диметилформамида кипятили при перемешивании в течение 8 ч. Смесь охлаждали, разбавляли 10 мл бензола, выпавший осадок отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре и сушили в вакууме при 20–23°C в течение 1 ч. Выход этилиодистых солей составил 42–58%, а бутилиодистых солей – 43–51%.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(3,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этил-пиридин-1-ий)иодид (14).** Выход 0.97 г (45%), т. пл. 296–298°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3204, 3040, 3014, 2929, 2881, 2854, 1748, 1602, 1573, 1514, 1481, 1445, 1412, 1381, 1330, 1314, 1268, 1244, 1216, 1205, 1192, 1175, 1135, 1074, 1048, 993, 969, 919, 897, 864, 855, 785, 774, 762, 745, 680, 587, 532. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.58 т (6Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 1.82–2.04 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.21–2.33 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.61–2.72 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.88–2.96 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4.77 к (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 5.34 с (2Н, СН), 7.11 д. д ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.0, 1.4 Гц), 7.16–7.19 м ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.19–7.26 м ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.34

т ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.41 д ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.8 Гц), 8.09 д ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7 Гц), 8.64 д ( $4\text{H}_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.7 Гц), 9.23 с (2Н, NH), 9.34 д ( $4\text{H}_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 16.96 ( $2\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.55 ( $2\text{CH}_2$ ), 27.58 ( $2\text{CH}_2$ ), 37.29 ( $2\text{CH}_2$ ), 40.20 ( $2\text{CH}$ ), 57.58 ( $2\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 116.89 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.57 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.32 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.08 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.11 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.23 ( $4\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 129.96 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 146.57 ( $4\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 108.51, 120.77, 122.04, 131.84, 144.11, 150.62, 150.67, 154.62, 161.41, 194.57 ( $20\text{C}_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: С 58.27; Н 4.48; I 23.40; N 5.01.  $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 58.00; Н 4.31; I 23.57; N 5.20.  $M$  1076.75.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этилпиридин-1-ий)иодид (15).** Выход 1.08 г (50%), т. пл. 280–282°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3279, 3108, 3033, 2928, 2858, 1747, 1621, 1513, 1476, 1412, 1381, 1331, 1263, 1193, 1164, 1095, 1010, 993, 853, 820, 749, 678, 538. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.57 т. д (6Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2, 2.7 Гц), 1.83–2.05 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.20–2.36 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.62–2.78 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.84–2.99 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4.76 к (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 5.30–5.37 с (2Н, СН), 7.15–7.23 м ( $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.30–7.38 м ( $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.42 д. д ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.8, 2.4 Гц), 8.10 д. д ( $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.8, 4.2 Гц), 8.60–8.67 м ( $4\text{H}_{\text{Py}}$ ), 9.25 д (2Н, NH,  $J$  5.4 Гц), 9.32–9.36 м ( $4\text{H}_{\text{Py}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 16.97 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.58 ( $2\text{CH}_2$ ), 27.58 ( $2\text{CH}_2$ ), 37.30 ( $2\text{CH}_2$ ), 39.97 ( $2\text{CH}$ ), 57.60 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 116.83 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.67 ( $4\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.21 ( $4\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 128.88 ( $4\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.99 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 146.65 ( $4\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 108.93, 121.12, 122.04, 131.81, 144.02, 147.31, 148.64, 154.49, 161.58, 194.60 ( $20\text{C}_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: С 58.25; Н 4.47; I 23.35; N 5.13.  $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 58.00; Н 4.31; I 23.57; N 5.20.  $M$  1076.75.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(2-метокси-5,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этилпиридин-1-ий)иодид (16).** Выход 0.95 г (42%), т. пл. 307–309°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 3058, 3005, 2931, 2761, 1753, 1605, 1515, 1487, 1416, 1386, 1332, 1289, 1270, 1205, 1180, 1133, 1115, 1088, 1051, 1025, 997, 781, 752, 681, 547. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.58 т (6Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.81–1.94 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.05–1.94 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.21–2.35 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ),

2.61–2.76 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.83–2.95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 4.77 к (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 5.28 с (2H, CH), 7.04–7.12 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.17 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.5, 1.8 Гц), 7.35–7.43 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.03–8.11 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.64 д (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.5 Гц), 9.21 с (2H, NH), 9.34 д (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 16.90 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.58 (2CH<sub>2</sub>), 27.58 (2CH<sub>2</sub>), 37.43 (2CH<sub>2</sub>), 39.37 (2CH), 56.57 (2OCH<sub>3</sub>), 57.64 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.40 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.82 (2CH<sub>Ar</sub>), 121.44 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.88 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.16 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.28 (4CH<sub>Py</sub>), 146.85 (4CH<sub>Py</sub>), 108.85, 121.03, 121.99, 131.82, 138.89, 141.79, 143.15, 148.91, 154.35, 160.80, 194.62 (22C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 57.29; Н 4.56; I 22.26; N 4.81. C<sub>54</sub>H<sub>50</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 57.05; Н 4.43; I 22.33; N 4.93. *M* 1136.82.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(2-гидрокси-4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этилпиридин-1-ий)иодид (17).** Выход 1.04 г (47%), т. пл. 289–290°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3247, 3117, 3059, 2952, 2872, 2854, 1756, 1616, 1574, 1514, 1485, 1453, 1415, 1383, 1333, 1269, 1195, 1174, 1132, 1091, 1026, 996, 968, 855, 779, 751, 679, 538. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.57 т (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.88–1.97 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.97–2.05 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.23–2.38 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.62–2.75 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.91–2.99 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.34 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 4.76 к (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 5.33 с (2H, 2CH), 6.77 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.3, 1.6 Гц), 7.13 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.3 Гц), 7.23 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 1.7 Гц), 7.52 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8 Гц), 8.08 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.9 Гц), 8.64 д (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.7 Гц), 9.25 с (2H, NH), 9.34 д (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 16.90 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.65 (2CH<sub>2</sub>), 27.58 (2CH<sub>2</sub>), 37.34 (2CH<sub>2</sub>), 40.19 (2CH), 56.43 (2OCH<sub>3</sub>), 57.64 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 112.42 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.82 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.68 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.77 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.08 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.26 (4CH<sub>Py</sub>), 146.93 (4CH<sub>Py</sub>), 108.58, 121.10, 122.02, 131.70, 137.20, 143.11, 148.71, 150.38, 154.67, 161.05, 194.66 (22C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 57.44; Н 4.36; I 22.13; N 4.89. C<sub>54</sub>H<sub>50</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 57.05; Н 4.43; I 22.33; N 4.93. *M* 1136.82.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридино-8,16-диил)-бис(2-этокси-4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этилпиридин-1-ий)иодид (18).** Выход 1.19 г (51%), т. пл. 262–264°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3280, 3130, 3067, 2975, 2926, 2867, 1752,

1618, 1515, 1483, 1415, 1382, 1329, 1263, 1190, 1169, 1118, 1089, 1035, 993, 968, 879, 790, 750, 677, 659, 535. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.19 т (6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.57 т. д (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86–2.08 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.22–2.35 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.61–2.78 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.90–3.00 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.97–4.11 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.75 к (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 5.31 с (2H, CH), 6.76 т. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.4, 1.5 Гц), 7.07–7.15 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.21 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 4.5, 1.5 Гц), 7.47–7.53 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.05–8.12 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.62 т (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.6 Гц), 9.26 д (2H, NH, *J* 6.9 Гц), 9.31–9.36 м (4H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 15.08 (2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.86 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.72 (2CH<sub>2</sub>), 27.65 (2CH<sub>2</sub>), 37.39 (2CH<sub>2</sub>), 40.23 (2CH), 57.76 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.68 (2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.58 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.87 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.72 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.77 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.19 (4CH<sub>Py</sub>), 128.94 (2CH<sub>Ar</sub>), 147.00 (4CH<sub>Py</sub>), 108.68, 121.22, 122.08, 131.74, 137.63, 143.28, 148.68, 149.61, 154.81, 161.16, 194.84 (22C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 57.90; Н 4.80; I 21.62; N 4.72. C<sub>56</sub>H<sub>54</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 57.74; Н 4.67; I 21.79; N 4.81. *M* 1164.96.

**4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этилпиридин-1-ий)иодид (19).** Выход 1.16 г (51%), т. пл. 263–265°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3281, 3092, 3032, 2928, 2868, 1748, 1622, 1516, 1477, 1415, 1380, 1333, 1272, 1253, 1193, 1159, 1095, 1011, 893, 765, 678, 660, 557. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 0.95–1.01 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.04–1.11 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.56 т. д (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2, 2.9 Гц), 2.02–2.12 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.25 д. д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 15.9, 5.7 Гц), 2.59–2.79 м (4H, CH<sub>2</sub>), 4.75 к (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 5.30 с (2H, CH), 7.19 т (4H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8 Гц), 7.33 д. д (4H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8, 3.0 Гц), 7.39 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.9 Гц), 8.08 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8, 3.7 Гц), 8.59–8.67 м (4H<sub>Py</sub>), 9.18 д (2H, NH, *J* 4.5 Гц), 9.30–9.36 м (4H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 16.96 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.22 (2CH<sub>3</sub>), 29.69 (2CH<sub>3</sub>), 40.08 (2CH), 40.87 (2CH<sub>2</sub>), 50.78 (2CH<sub>2</sub>), 57.60 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.83 (2CH<sub>Ar</sub>), 121.63 (4CH<sub>Ar</sub>), 128.20 (4CH<sub>Py</sub>), 128.88 (4CH<sub>Ar</sub>), 128.95 (2CH<sub>Ar</sub>), 146.67 (4CH<sub>Py</sub>), 32.76, 107.80, 121.13, 122.10, 131.86, 144.05, 147.35, 148.64, 152.56, 161.55, 194.15 (22C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 59.57; Н 5.02; I 22.17; N 4.78. C<sub>56</sub>H<sub>54</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 59.37; Н 4.80; I 22.40; N 4.95. *M* 1132.86.



**4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-метокси-5,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этилпиридин-1-ий)иодид (20).** Выход 1.1 г (46%), т. пл. 264–266°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3242, 3117, 3067, 3009, 2955, 2926, 1754, 1605, 1587, 1515, 1489, 1465, 1412, 1390, 1385, 1336, 1289, 1271, 1208, 1171, 1149, 1132, 1115, 1092, 1026, 974, 790, 766, 684, 660, 590, 551. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.99 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 т (6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 2.04–2.12 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.60 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.68–2.75 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.68 с (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.75 к (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 5.24 с (2H,  $\text{CH}$ ), 7.06 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.6 Гц), 7.10 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  1.7 Гц), 7.16 дд (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.5, 1.5 Гц), 7.35 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.8 Гц), 8.06 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.8 Гц), 8.64 д (4H<sub>Py</sub>,  $J$  6.5 Гц), 9.10–9.17 м (2H,  $\text{NH}$ ), 9.34 д (4H<sub>Py</sub>,  $J$  6.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 16.88 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.42 (2CH<sub>3</sub>), 29.65 (2CH<sub>3</sub>), 39.61 (2CH), 40.90 (2CH<sub>2</sub>), 50.80 (2CH<sub>2</sub>), 56.52 (2OCH<sub>3</sub>), 57.63 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.32 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.80 (2CH<sub>Ar</sub>), 121.48 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.84 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.20 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.26 (4CH<sub>Py</sub>), 146.87 (4CH<sub>Py</sub>), 32.73, 107.72, 121.02, 122.03, 131.82, 138.85, 141.87, 143.09, 148.88, 152.39, 160.81, 194.17 (2C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 58.65; Н 5.05; I 21.14; N 4.56. C<sub>58</sub>H<sub>58</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.40; Н 4.90; I 21.28; N 4.70. *M* 1192.91.

**4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-гидрокси-4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этилпиридин-1-ий)иодид (21).** Выход 1.21 г (52%), т. пл. 180–182°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3284, 3113, 3009, 2929, 2866, 1751, 1620, 1517, 1483, 1415, 1380, 1331, 1274, 1194, 1180, 1148, 1121, 1093, 1024, 866, 764, 752, 681, 554. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.98–1.05 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.05–1.13 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.57 т. д (6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2, 2.6 Гц), 2.05–2.14 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.22–2.32 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60–2.70 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.74–2.81 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 с (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.70–4.80 к (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 5.29 с (2H,  $\text{CH}$ ), 6.81 д. т (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  2.0 Гц), 7.10–7.16 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.19–7.24 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.48 д. д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.8, 5.6 Гц), 8.08 д. д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.8, 2.9 Гц), 8.63 т (4H<sub>Py</sub>,  $J$  6.3 Гц), 9.19 д (2H,  $\text{NH}$ ,  $J$  6.8 Гц), 9.32–9.38 м (4H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,

$\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 16.81 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.13 (2CH<sub>3</sub>), 29.89 (2CH<sub>3</sub>), 40.58 (2CH), 40.87 (2CH<sub>2</sub>), 50.74 (2CH<sub>2</sub>), 56.41 (2OCH<sub>3</sub>), 57.62 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 112.37 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.80 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.78 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.70 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.12 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.18 (4CH<sub>Py</sub>), 146.89 (4CH<sub>Py</sub>), 32.66, 107.58, 121.16, 122.06, 131.63, 137.16, 143.05, 148.91, 150.34, 152.76, 160.95, 194.18 (2C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 57.98; Н 4.85; I 21.58; N 4.64. C<sub>56</sub>H<sub>54</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 57.74; Н 4.67; I 21.79; N 4.81. *M* 1164.86.

**4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-этокси-4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-этилпиридин-1-ий)иодид (22).** Выход 1.2 г (49%), т. пл. 255–257°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3281, 3113, 3060, 2955, 2927, 2869, 1752, 1622, 1518, 1482, 1416, 1380, 1331, 1270, 1190, 1148, 1119, 1092, 1036, 962, 886, 864, 806, 771, 740, 679, 660, 600, 553. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.02 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.07 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 т (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.58 т (6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 2.09 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.0 Гц), 2.26 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.0), 2.61 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.8 Гц), 2.76 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.97–4.05 м (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.74 к (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 5.27 с (2H,  $\text{CH}$ ), 6.78 д. д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.3, 1.3 Гц), 7.13 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.3 Гц), 7.18 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  1.3 Гц), 7.47 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.9 Гц), 8.06 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.9 Гц), 8.62 д (4H<sub>Py</sub>,  $J$  6.6 Гц), 9.20 с (2H,  $\text{NH}$ ), 9.32 д (4H<sub>Py</sub>,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 15.11 (2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.85 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.38 (2CH<sub>3</sub>), 29.82 (2CH<sub>3</sub>), 40.50 (2CH), 40.95 (2CH<sub>2</sub>), 50.85 (2CH<sub>2</sub>), 57.77 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.72 (2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.57 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.88 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.76 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.73 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.19 (4CH<sub>Py</sub>), 128.95 (4CH<sub>Py</sub>), 147.00 (4CH<sub>Py</sub>), 32.80, 107.63, 121.25, 122.14, 131.76, 137.67, 143.30, 148.87, 149.66, 152.93, 161.13, 194.42 (2C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 59.29; Н 5.27; I 20.62; N 4.41. C<sub>60</sub>H<sub>62</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 59.02; Н 5.12; I 20.79; N 4.59. *M* 1220.97.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(3,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (23).** Выход 0.97 г (43%), т. пл. 268–270°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3253, 3059, 2925, 2871, 1748, 1603, 1518, 1486, 1417, 1384, 1329, 1268, 1211, 1143, 1090, 995, 897, 867, 792, 679, 535. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,

ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.95 т (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.4 Гц), 1.27–1.38 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87–1.98 м (6H, CH<sub>2</sub> + 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.98–2.06 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.23–2.38 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.63–2.73 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.87–2.97 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.76 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.3 Гц), 5.37 с (2H, CH), 7.13 д. д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.0, 1.4 Гц), 7.18 т (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  1.7 Гц), 7.22–7.28 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.37 т (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  7.9 Гц), 7.40–7.46 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.10 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.8 Гц), 8.68 д (4H<sub>Py</sub>,  $J$  6.7 Гц), 9.22–9.27 м (2H, NH), 9.35 д (4H<sub>Py</sub>,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 13.87 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.26 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.55 (2CH<sub>2</sub>), 27.57 (2CH<sub>2</sub>), 33.34 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.29 (2CH<sub>2</sub>), 40.18 (2CH), 61.65 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.87 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.58 (2CH<sub>Ar</sub>), 120.33 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.12 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.13 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.30 (4CH<sub>Py</sub>), 129.97 (2CH<sub>Ar</sub>), 146.75 (4CH<sub>Py</sub>), 108.54, 120.76, 122.06, 131.88, 144.22, 150.64, 150.67, 154.60, 161.40, 194.58 (20C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 59.54; Н 4.92; I 22.17; N 4.80. C<sub>56</sub>H<sub>54</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 59.37; Н 4.80; I 22.40; N 4.95.  $M$  1132.86.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (24).** Выход 1.04 г (46%), т. пл. 230–232°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3279, 3106, 3031, 2956, 2929, 2870, 1750, 1615, 1578, 1513, 1483, 1413, 1383, 1332, 1273, 1195, 1167, 1092, 1051, 995, 854, 820, 757, 681, 536. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.90 т. д (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.3, 2.6 Гц), 1.25–1.35 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.83–1.96 м (6H, CH<sub>2</sub> + 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.96–2.05 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.20–2.36 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.62–2.76 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.88–2.98 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.73 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.2 Гц), 5.30–5.34 с (2H, CH), 7.15–7.22 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.31–7.35 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.40 д. д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.8, 3.6 Гц), 8.08 д. д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.8, 3.3 Гц), 8.59–8.66 м (4H<sub>Py</sub>), 9.24–9.29 м (2H, NH), 9.29–9.35 м (4H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 13.93 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.32 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.64 (CH<sub>2</sub>), 27.64 (CH<sub>2</sub>), 33.37 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.33 (CH<sub>2</sub>), 40.35 (2CH), 61.77 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.90 (2CH<sub>Ar</sub>), 121.75 (4CH<sub>Ar</sub>), 128.32 (4CH<sub>Py</sub>), 128.95 (4CH<sub>Ar</sub>), 129.04 (2CH<sub>Ar</sub>), 146.84 (4CH<sub>Py</sub>), 108.99, 121.24, 122.10, 131.83, 144.15, 147.37, 148.72, 154.68, 161.62, 194.76 (20C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 59.56; Н

4.97; I 22.12; N 4.82. C<sub>56</sub>H<sub>54</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 59.37; Н 4.80; I 22.40; N 4.95.  $M$  1132.86.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-метокси-5,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (25).**

Выход 1.12 г (47%), т. пл. 243–245°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3274, 3111, 3055, 2932, 2871, 2837, 2754, 1754, 1610, 1512, 1482, 1414, 1382, 1331, 1265, 1205, 1193, 1173, 1130, 1114, 1085, 1018, 995, 785, 755, 682, 537. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.92 т (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.4 Гц), 1.25–1.39 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.80–2.06 м (8H, 2CH<sub>2</sub> + 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.17–2.36 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.60–2.70 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.83–2.95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 4.73 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 5.28 с (2H, 2CH), 7.03–7.11 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.14–7.20 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.35–7.42 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.01–8.11 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.65 д (4H<sub>Py</sub>,  $J$  6.5 Гц), 9.21 уш. с (2H, 2NH), 9.29–9.37 м (4H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 13.89 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.29 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.57 (2CH<sub>2</sub>), 27.57 (2CH<sub>2</sub>), 33.31 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.32 (2CH<sub>2</sub>), 39.36 (2CH), 56.54 (2OCH<sub>3</sub>), 61.71 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.39 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.81 (2CH<sub>Ar</sub>), 121.43 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.89 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.16 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.34 (4CH<sub>Py</sub>), 147.00 (4CH<sub>Py</sub>), 108.86, 121.00, 121.99, 131.83, 138.87, 141.78, 143.2, 148.92, 154.33, 160.77, 194.60 (22C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 58.65; Н 5.06; I 21.12; N 4.54. C<sub>58</sub>H<sub>58</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.40; Н 4.90; I 21.28; N 4.70.  $M$  1192.93.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-гидрокси-4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (26).**

Выход 1.19 г (50%), т. пл. 230–232°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3275, 3109, 3029, 2931, 2873, 1755, 1615, 1511, 1484, 1415, 1383, 1331, 1272, 1195, 1121, 1088, 1028, 995, 878, 757, 682, 536. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.92 т. д (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.2, 2.5 Гц), 1.26–1.37 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87–1.98 м (6H, CH<sub>2</sub> + 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.98–2.07 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.25–2.38 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.64–2.79 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.90–3.00 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.71–3.78 м (6H, OCH<sub>3</sub>), 4.73 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.0 Гц), 5.33 с (2H, CH), 6.74–6.81 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.07–7.16 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.24 д. д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  11.9, 1.6 Гц), 7.49–7.56 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.09 д. д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$

8.8, 3.0 Гц), 8.60–8.68 м (4H<sub>Py</sub>), 9.26 д (2H, 2NH, *J* 5.0 Гц), 9.29–9.36 м (4H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.88 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.28 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.65 (2CH<sub>2</sub>), 27.59 (2CH<sub>2</sub>), 33.32 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.33 (2CH<sub>2</sub>), 40.18 (2CH), 56.44 (2OCH<sub>3</sub>), 61.73 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 112.42 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.82 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.68 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.77 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.31 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.88 (4CH<sub>Py</sub>), 147.08 (4CH<sub>Py</sub>), 108.58, 121.12, 122.03, 131.70, 137.19, 143.15, 148.90, 150.35, 154.69, 161.02, 194.66 (2C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 58.61; Н 5.07; I 21.04; N 4.53. C<sub>58</sub>H<sub>58</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.40; Н 4.90; I 21.28; N 4.70. *M* 1192.93.

**4,4'-(1,9-Диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)-бис(2-этокси-4,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (27).** Выход 1.14 г (51%), т. пл. 196–198°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3283, 2958, 2928, 2870, 2749, 1759, 1680, 1620, 1602, 1577, 1505, 1456, 1382, 1332, 1266, 1190, 1117, 1076, 1037, 995, 756, 681. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 0.91 т. д (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.3, 2.6 Гц), 1.18 т. д (6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0, 1.0 Гц), 1.26–1.36 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87–1.96 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.96–2.05 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.25–2.34 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.62–2.72 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.88–2.98 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.97–4.09 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.71 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 5.30 с (2H, CH), 6.75 т. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.5, 1.5 Гц), 7.06–7.13 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.20 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 4.8, 1.6 Гц), 7.46–7.52 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.06 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.9, 2.1 Гц), 8.62 т (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.7 Гц), 9.23–9.28 м (2H, 2NH), 9.30–9.35 м (4H<sub>Py</sub>). Найдено, %: С 59.25; Н 5.27; I 20.52; N 4.45. C<sub>60</sub>H<sub>62</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 59.02; Н 5.12; I 20.79; N 4.59. *M* 1120.97.

**4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(4,1-фенилен)-бис(окси)-бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (28).** Выход 1.09 г (46%), т. пл. 233–235°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3290, 3105, 3030, 2957, 2929, 2869, 1748, 1661, 1614, 1594, 1516, 1485, 1416, 1380, 1332, 1274, 1200, 1166, 1093, 1017, 888, 759, 680, 555. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 0.91 т. д (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.3, 2.5 Гц), 0.96–1.01 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.09–1.11 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.26–1.35 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

1.87–1.98 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.02–2.11 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.25 д. д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 15.8, 5.0 Гц), 2.58–2.69 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.70–2.79 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.73 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 5.30 с (2H, CH), 7.19 т (4H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8 Гц), 7.30–7.37 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.39 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.6 Гц), 8.07 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.7, 3.4 Гц), 8.60–8.68 м (4H<sub>Py</sub>), 9.18 д (2H, NH, *J* 5.2 Гц), 9.30–9.36 м (4H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.87 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.26 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.23 (2CH<sub>3</sub>), 29.86 (2CH<sub>3</sub>), 33.32 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.08 (2CH), 40.86 (2CH<sub>2</sub>), 50.76 (2CH<sub>2</sub>), 61.67 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.81 (2CH<sub>Ar</sub>), 121.63 (4CH<sub>Ar</sub>), 128.24 (4CH<sub>Py</sub>), 128.87 (4CH<sub>Ar</sub>), 128.94 (2CH<sub>Ar</sub>), 146.82 (4CH<sub>Py</sub>), 32.71, 107.79, 121.12, 122.10, 131.85, 144.10, 147.34, 148.64, 152.55, 161.51, 194.16 (2C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 60.78; Н 5.39; I 21.15; N 4.52. C<sub>60</sub>H<sub>62</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 60.61; Н 5.26; I 21.35; N 4.71. *M* 1188.97.

**4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-метокси-5,1-фенилен)бис(окси)бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (29).** Выход 1.27 г (51%), т. пл. 301–303°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3443, 3382, 3308, 3229, 3110, 3056, 3026, 2954, 2927, 2865, 1750, 1610, 1514, 1488, 1463, 1419, 1383, 1327, 1262, 1202, 1132, 1114, 1081, 1020, 897, 767, 683, 613, 550. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 0.92 т (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.4 Гц), 0.95–1.02 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.02–1.09 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.27–1.37 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.88–1.97 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.04–2.12 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.20–2.28 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.55–2.71 м (4H, CH<sub>2</sub>), 3.68 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 4.72 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.3 Гц), 5.24 с (2H, CH), 7.06 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.09 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 2.1 Гц), 7.15 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.6, 2.0 Гц), 7.32–7.39 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.05 д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8 Гц), 8.65 д (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.7 Гц), 9.14 уш. с (2H, 2NH), 9.32 д (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.89 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.29 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.42 (2CH<sub>3</sub>), 29.66 (2CH<sub>3</sub>), 33.32 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.60 (2CH), 40.89 (2CH<sub>2</sub>), 50.80 (2CH<sub>2</sub>), 56.50 (2OCH<sub>3</sub>), 61.71 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.32 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.79 (2CH<sub>Ar</sub>), 121.49 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.86 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.24 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.34 (4CH<sub>Py</sub>), 147.03 (4CH<sub>Py</sub>), 32.74, 107.74, 121.00, 122.04, 131.86, 138.84, 141.86, 143.16,

148.91, 152.38, 160.80, 194.19 (24C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 59.84; Н 5.57; I 20.14; N 4.23. C<sub>62</sub>H<sub>66</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 59.62; Н 5.33; I 20.32; N 4.49. *M* 1249.02.

**4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-гидрокси-4,1-фенилен)-бис(окси)бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (30).** Выход 1.2 г (48%), т. пл. 232–234°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3274, 3109, 3009, 2956, 2928, 2868, 1755, 1604, 1511, 1483, 1415, 1380, 1331, 1270, 1197, 1149, 1121, 1087, 1026, 883, 761, 682, 605, 552. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.91 т. д (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.3, 2.2 Гц), 0.99–1.05 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.06–1.13 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.26–1.38 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87–1.97 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.05–2.14 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 д. д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 15.8, 4.7 Гц), 2.59–2.72 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.72–2.81 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 4.73 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 5.29 с (2H, CH), 6.79–6.81 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.09–7.17 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.18–7.24 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.49 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.6, 6.0 Гц), 8.07 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8, 3.2 Гц), 8.64 т (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.2 Гц), 9.20 д (2H, NH, *J* 5.2 Гц), 9.29–9.38 м (4H<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 13.88 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.28 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.19 (2CH<sub>3</sub>), 29.95 (2CH<sub>3</sub>), 33.30 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.83 (2CH), 40.89 (2CH<sub>2</sub>), 50.76 (2CH<sub>2</sub>), 56.41 (2OCH<sub>3</sub>), 61.74 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 112.41 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.81 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.69 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.73 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.15 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.29 (4CH<sub>Py</sub>), 147.08 (4CH<sub>Py</sub>), 32.75, 107.60, 121.18, 122.10, 131.68, 137.18, 143.15, 148.96, 150.38, 152.80, 160.97, 194.23 (24C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 59.82; Н 5.40; I 20.17; N 4.27. C<sub>62</sub>H<sub>66</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 59.62; Н 5.33; I 20.32; N 4.49. *M* 1249.02.

**4,4'-(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил)бис(2-этокси-4,1-фенилен)-бис(окси)бис(карбонил)бис(1-бутилпиридин-1-ий)иодид (31).** Выход 1.12 г (44%), т. пл. 248–250°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3268, 3105, 3059, 3033, 2956, 2930, 2871, 1753, 1625, 1518, 1481, 1415, 1381, 1332, 1271, 1191, 1149, 1121, 1089, 1040, 887, 760, 679, 554. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.91 т. д (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

*J* 7.4, 2.3 Гц), 0.97–1.05 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.05–1.12 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.18 т. д (6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0, 3.0 Гц), 1.26–1.37 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.88–1.98 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.08 д. д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 15.8, 9.5 Гц), 2.27 д. д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.0, 5.4 Гц), 2.59–2.71 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.72–2.79 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.97–4.05 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.72 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 5.27 с (2H, CH), 6.78 д. т (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.4, 1.5 Гц), 7.08–7.15 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.19 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 9.0, 1.5 Гц), 7.46 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8, 4.7 Гц), 8.06 д. д (2H<sub>Ar</sub>, *J* 8.8, 2.3 Гц), 8.63 т (4H<sub>Py</sub>, *J* 6.2 Гц), 9.20 д (2H, NH, *J* 5.9 Гц), 9.32 д. д (4H<sub>Py</sub>, *J* 5.7, 1.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 13.95 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.10 (2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.38 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.39 (2CH<sub>3</sub>), 30.00 (2CH<sub>3</sub>), 33.32 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.50 (2CH), 40.94 (2CH<sub>2</sub>), 50.82 (2CH<sub>2</sub>), 61.85 (2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.70 (2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.57 (2CH<sub>Ar</sub>), 116.86 (2CH<sub>Ar</sub>), 119.75 (2CH<sub>Ar</sub>), 122.73 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.24 (4CH<sub>Py</sub>), 128.94 (4CH<sub>Ar</sub>), 147.17 (4CH<sub>Py</sub>), 33.80, 107.69, 121.29, 122.16, 131.75, 137.66, 143.34, 148.90, 149.66, 152.90, 161.08, 194.40 (24C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 60.37; Н 5.65; I 19.65; N 4.26. C<sub>64</sub>H<sub>70</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 60.19; Н 5.52; I 19.87; N 4.39. *M* 1277.07.

**Общая методика синтеза комплексов палладия с бисакридинами L<sup>1</sup>PdCl<sub>2</sub>–L<sup>3</sup>PdCl<sub>2</sub>.** К 0.1 ммоль соответствующего бисакридина L<sup>1</sup>–L<sup>3</sup> прибавляли 10 мл метанола и 1 мл (0.1 ммоль) 0.1 М раствора Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> в метаноле. Полученную смесь кипятили 15 мин при интенсивном перемешивании. За это время характерная красно-коричневая окраска раствора Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> переходила в желто-оранжевую, а цвет осадка изменялся со светло-коричневого на оранжевый. Анализ реакционной смеси через 15 мин методом ТСХ (элюент – диэтиловый эфир–метанол, 1:0.1) показал отсутствие исходных лигандов. После удаления растворителя, промывки остатка водой, метанолом и высушивания при комнатной температуре получали ожидаемые комплексы LPdCl<sub>2</sub>.

**Комплекс L<sup>1</sup>PdCl<sub>2</sub>.** Выход 0.0842 г (84%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 252°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3305, 2952, 2879, 2841, 1755, 1595, 1516, 1493, 1419, 1409, 1385, 1325, 1267, 1199, 1177, 1118, 1061, 1031, 1993, 768, 754, 700, 678. Найдено, %: С 60.13; Н 4.14; N 5.48; Pd 10.51. C<sub>50</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pd. Вычислено, %: С 59.92; Н 4.02; Cl 7.07; N 5.59; Pd 10.62. *M* 1002.21.

**Комплекс  $L^2PdCl_2$ .** Выход 0.0822 г (89%), оранжевый порошок, т. пл. 266°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3406, 3326, 3112, 2951, 2889, 1605, 1579, 1520, 1489, 1444, 1413, 1386, 1348, 1264, 1195, 1185, 1173, 1108, 998, 948, 853, 787, 754, 693. Найдено, %: С 54.73; Н 3.29; N 9.22; Pd 11.63.  $C_{42}H_{30}Cl_2N_6O_8Pd$ . Вычислено, %: С 54.59; Н, 3.27; Cl 7.67; N 9.09; Pd 11.52. *M* 924.06.

**Комплекс  $L^3PdCl_2$ .** Выход 0.0923 г (87%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 243°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3310, 2956, 2871, 2841, 1750, 1594, 1517, 1483, 1417, 1381, 1336, 1324, 1270, 1199, 1183, 1151, 1123, 1093, 1084, 1036, 1028, 887, 752, 701, 603, 553. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМФА- $d_7$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.07–1.11 м (12Н,  $CH_3$ ), 2.12–2.16 м (2Н,  $CH_2$ ), 2.30–2.36 м (2Н,  $CH_2$ ), 2.73–2.86 м (4Н,  $CH_2$ ), 3.76 д (6Н,  $OCH_3$ ), 5.37 с (2Н,  $CH$ ), 6.91 д (2Н,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.2 Гц), 7.14 т (2Н,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.28 с (2Н,  $CH_{Ar}$ ), 7.52 д (2Н,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.7 Гц), 7.98–8.00 м (4Н,  $CH_{Py}$ ), 8.18 д (2Н,  $CH_{Ar}$ ,  $J$  8.4 Гц), 8.88–8.91 т. д (4Н,  $CH_{Py}$ ,  $J$  4.5, 1.6 Гц), 9.33 д (2Н,  $NH$ ,  $J$  13.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц, ДМФА- $d_7$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 26.99 ( $CH_3$ ), 27.09 ( $CH_3$ ), 29.50 ( $CH_3$ ), 29.56 ( $CH_3$ ), 32.71 ( $CMe_2$ ), 32.76 ( $CMe_2$ ), 41.1 (2CH), 41.19 ( $CH_2$ ), 41.29 ( $CH_2$ ), 51.0 (2 $CH_2CO$ ), 56.1 (2 $CH_3O$ ), 108.3 (2 $C_{Ar}$ ), 112.5 (2 $CH_{Ar}$ ), 116.6 (2 $CH_{Ar}$ ), 119.92 ( $CH_{Ar}$ ), 119.97 ( $CH_{Ar}$ ), 121.61 ( $CH_{Ar}$ ), 121.74 ( $CH_{Ar}$ ), 122.03 ( $CH_{Ar}$ ), 122.74 ( $CH_{Ar}$ ), 122.63 ( $CH_{Ar}$ ), 123.02 ( $C_{Ar}$ ), 123.6 (4 $CH_{Py}$ ), 128.4 (2 $C_{Ar}$ ), 132.03 ( $C_{Py}$ ), 132.10 ( $C_{Py}$ ), 137.0 (2 $CH_{Ar}$ ), 138.1 (2 $C_{Ar}$ ), 149.01 ( $C_{Ar}$ ), 149.04 ( $C_{Ar}$ ), 151.2 (2CNH), 151.66 (4 $CH_{Py}$ ), 152.85 ( $C_{Ar}COMe$ ), 152.91 ( $C_{Ar}COMe$ ), 163.8 (2 $CO_2$ ), 194.5 (2CO). Найдено, %: С 61.41; Н 4.68; N 5.38; Pd 10.18.  $C_{54}H_{48}Cl_2N_4O_8Pd$ . Вычислено, %: С 61.29; Н 4.57; Cl 6.70; N 5.29; Pd 10.06. *M* 1058.32.

**Тестирование комплексов палладия с бисакридиновыми лигандами  $L^1PdCl_2$ – $L^3PdCl_2$  в реакция Сузуки.** К смеси 0.6 ммоль арилборной кислоты, 0.5 ммоль арилбромида и 1.25 ммоль  $K_2CO_3$  в 5 мл  $H_2O$  добавляли 0.1–0.01 мол%  $L^1PdCl_2$ . Реакционную смесь интенсивно перемешивали при соответствующей температуре (табл. 1). Ход реакций контролировали методом ТСХ (элюент – гексан– $Et_2O$ , 3:1) с применением калибровочных растворов соответствующего биарила и арилбромида (при мольном соотношении 1:1 и 9:1). Выход продукта определяли методом ЯМР  $^1H$  в присутствии тетрахлорэтана (0.5 ммоль) в

качестве внутреннего стандарта. Для выделения продукта кросс-сочетания реакционную смесь разбавляли водой, нагревали, фильтровали, затем добавляли 10–15 об% этилового спирта, нагревали до ~50°C и медленно подкисляли 5%-ной HCl до pH 2–3 при перемешивании. В итоге получали хорошо фильтрующийся осадок, и без применения хроматографических методов получали аналитически чистые образцы продуктов кросс-сочетания.

**4'-Метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (13).** Выход 0.11 г (96%), белый кристаллический порошок, т. пл. 203–204°C (т. пл. 202–203°C [13]). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.83 с (3Н, MeO), 7.05 д. д (2Н,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  6.8, 2.1 Гц), 7.56 т (1Н,  $H_{Ar}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.66 д. д (2Н,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  6.8, 2.1 Гц), 7.83–7.94 м (2Н,  $H_{Ar}$ ), 8.11 д. д (1Н,  $H^4$ ,  $J$  7.8, 2.0 Гц), 13.12 уш. с (1Н, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц, ДМСO- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 54.3 (MeO), 114.0, 127.2, 127.4, 127.6, 128.5, 130.6, 131.0, 132.4, 141.0, 159.7, 168.5 (COOH). Найдено, %: С 73.64; Н 5.37.  $C_{14}H_{12}O_3$ . Вычислено, %: С 73.67; Н 5.30.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дикусар Евгений Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3868-1871>

Акишина Екатерина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0803-8623>

Петкевич Сергей Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3208>

Жуковская Нелия Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2795-4261>

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

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

Шахаб Сиамак Насер, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9019-6304>

Филиппович Людмила Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2623-1590>

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаменталь-

ных исследований (грант 20-58-00005-Бел а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X20P-017).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cookson J.C., Heald R.A., Stevens M.F.G. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. N 23. P. 7198. doi 10.1021/jm058031y
2. Cheng M.-K., Modi C., Cookson J.C., Hutchinson I., Heald R.A., McCarroll A.J., Missailidis S., Tanious F., Wilson W.D., Mergny J.-L., Laughton Ch.A., Stevens M.F.G. // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. N 4. P. 963. doi 10.1021/jm070587t
3. Gatasheh M.K., Kannan S., Hemalatha K., Imrana N. // *Karbala Int. J. Modern Sci.* 2017. Vol. 3. N 4. P. 272. doi 10.1016/j.kijoms.2017.07.003
4. Nafisi S., Saboury A.A., Keramat N., Neault J.-F., Tajmir-Riahi H.-A. // *J. Mol. Struct.* 2007. Vol. 827. N 1–3. P. 35. doi 10.1016/j.molstruc.2006.05.00
5. Lisboa Th., Silva D., Duarte S., Ferreira R., Andrade C., Lopes A.L., Ribeiro J., Farias D., Moura R., Reis M., Medeiros K., Magalhães H., Sobral M. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. N 1. P. 64. doi 10.3390/molecules25010064
6. Alvala M., Bhatnagar Sh., Ravi A., Jeankumar V.U., Manjashetty T.H., Yogeewari P., Sriram D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. N 9. P. 3256. doi 10.1016/j.bmcl.2012.03.030
7. Mohammadi-Khanaposhtani M., Shabani M., Faizi M., Aghaei I., Jahani R., Sharafi Z., Shamsaei Z.N., Mahdavi M., Akbarzadeh T., Emami S., Shafiee A., Foroumadi A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 112. P. 91. doi 10.1016/j.ejmech.2016.01.054
8. Sondhi S.M., Bhattacharjee G., Jameel R.K., Shukla R., Raghubir R., Lozach O., Meijer L. // *Central Eur. J. Chem.* 2004. Vol. 2. N 1. P 1. doi 10.2478/BF02476181
9. Kerenyi T., Lehmann R., Voss B., Jellinek H. // *Exp. Mol. Pathol.* 1991. Vol. 54. P. 230.
10. Chen Y.L., Lu C.M., Chen I.L., Tsao L.T., Wang J.P. // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. N 21. P. 4689. doi 10.1021/jm020102v
11. Gatasheh M.K., Kannan S., Hemalatha K., Imrana N. // *Karbala Int. J. Modern Sci.* 2017. Vol. 3. N 4. P. 272. doi 10.1016/j.kijoms.2017.07.003
12. Niknam K., Damya M. // *J. Chin. Chem. Soc.* 2009. Vol. 56. N 3. P. 659. doi 10.1002/jccs.200900098
13. Marti-Centelles V., Burgete M.I., Galindo F., Izquierdo M.A., Kumar D.K., White A.J.P., Luis S.V., Vilar R. // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. N 1. P. 490. doi 10.1021/jo202077v
14. Jiménez-Millán E., Giner-Casares J.J., Muñoz E., Martín-Romero M.T., Camacho L. // *Langmuir.* 2011. Vol. 27. N 24. P. 14888. doi 10.1021/la2030236
15. Sánchez I., Reches R., Caignard D. H., Renard P., Pujol M. D. // *Eur. J. Med. Chem.* 2006. Vol. 41. N 3. P. 340. doi 10.1016/j.ejmech.2005.11.006
16. Pilch J., Matysiak-Brynda E., Kowalczyk A., Bujak P., Mazerska Z., Nowicka A.M., Augustin E. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2020. Vol. 12. № 15. P. 17276. doi 10.1021/acsami.0c02621
17. Lyakhkov S.A., Suveyzdis Y.I., Litvinova L.A., Andronati S.A., Rybalko S.L., Dyadyun S.T. // *Pharmazie.* 2000. Vol. 55. N 10. P. 733. doi 10.1002/chin.200102191
18. Акишина Е.А., Казак Д.В., Дикусар Е.А., Алексеев Р.С., Бумагин Н.А., Поткин В.И. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 12. С. 1819. doi 10.31857/S0044460X20120033; Akishina E.A., Kazak D.V., Dikuser E.A., Alexeev R.S., Bumagin N.A., Potkin V.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 12. P. 2230. doi 10.1134/S1070363220120038
19. Акишина Е.А., Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Алексеев Р.С., Бумагин Н.А., Поткин В.И. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. Вып. 8. С. 1245. doi 10.31857/S0044460X21080126; Akishina E.A., Dikuser E.A., Petkevich S.K., Alekseyev R. S., Bumagin N.A., Potkin V.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 8. P. 1512. doi 10.1134/S1070363221080120
20. Abdelhamid A.A., Mohamed S. K., Maharramov A.M., Khalilov A.N., Allahverdiev M.A. // *J. Saudi Chem. Soc.* 2014. Vol. 18. N 5. P. 474. doi 10.1016/j.jscs.2011.10.005
21. Zeynizadeh B., Gilanizadeh M. // *Cur. Chem. Lett.* 2020. Vol. 9. N 2. P. 71. doi 10.5267/j.ccl.2019.8.001
22. Dauben W.G., Tanabe M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1953. Vol. 75. N 20. P. 4969. doi 10.1021/ja01116a026

# Synthesis of Bisacridine Derivatives with Pyridine and 1,2-Azole Fragments

E. A. Dikumar<sup>a,\*</sup>, E. A. Akishina<sup>a</sup>, S. K. Petkevich<sup>a</sup>, N. A. Zhukouskaya<sup>a</sup>, R. S. Alekseyev<sup>b</sup>,  
N. A. Bumagin<sup>b</sup>, S. N. Shahab<sup>c</sup>, L. N. Filippovich<sup>a</sup>, and V. I. Potkin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus

<sup>b</sup> Lomonosov Moscow State University, Chemical Department, Moscow, 119991 Russia

<sup>c</sup> Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220141 Belarus

\*e-mail: dikumar@ifoch.bas-net.by

Received October 26, 2021; revised December 7, 2021; accepted December 9, 2021

A convenient one-step method for the synthesis of new bisacridine derivatives, containing fragments of 5-aryli-soxazoles, 4,5-dichloroiso-thiazole, as well as isonicotinic acid residues covalently attached by ester groups to various positions of the aromatic nucleus, has been developed. A three-component cascade condensation of 1,5-naphthalenediamine, aldehydes, and cyclic  $\beta$ -dicarbonyl compounds was carried out by refluxing in butanol. Quaternary ammonium salts of synthesized bisacridine derivatives were obtained. It has been shown that the synthesized bisacridine compounds form complexes with palladium of the composition  $LPdCl_2$ , which exhibit high catalytic activity in the model Suzuki reaction in water in the absence of organic co-solvent.

**Keywords:** bisacridines, pyridines, palladium catalysts, cascade three-component condensation, Suzuki reaction

# СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-(4-(2-ФУРИЛ)-5-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-3-ИЛ)КАРБОКСАМИДО)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. Д. С. Кривоколыско<sup>a</sup>, В. В. Доценко<sup>b,c,\*</sup>, Е. Ю. Бибик<sup>a</sup>, А. В. Мязина<sup>a</sup>, С. Г. Кривоколыско<sup>d</sup>, В. К. Василин<sup>e</sup>, А. А. Панков<sup>d</sup>, Н. А. Аксенов<sup>c</sup>, И. В. Аксенова<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, 91045 Украина

<sup>b</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

<sup>c</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

<sup>d</sup> Луганский государственный университет имени В. Даля, Луганск, 91034 Украина

<sup>e</sup> Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Поступило в Редакцию 8 ноября 2021 г.

После доработки 16 декабря 2021 г.

Принято к печати 19 декабря 2021 г.

Исходя из дикетена, этилового эфира 4-аминобензойной кислоты, цианотиоацетамида и фурфурола, получен ряд новых гибридных молекул, содержащих фрагменты анестезина и 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинитрила. Полученные соединения исследованы на наличие анальгетической активности *in vivo* (крысы) в тестах орофациальной тригеминальной боли и укусунокислых корчей. Обнаружены соединения, показавшие анальгетическое действие, превосходящее таковое для референтного препарата (метамизол натрия). Для всех соединений проведен молекулярный докинг по отношению к широкому кругу протеиновых мишеней, включая циклооксигеназы COX-1 и COX-2.

**Ключевые слова:** цианотиоацетамид, никотинитрилы, 1,4-дигидропиридины, анестезин, анальгетическая активность

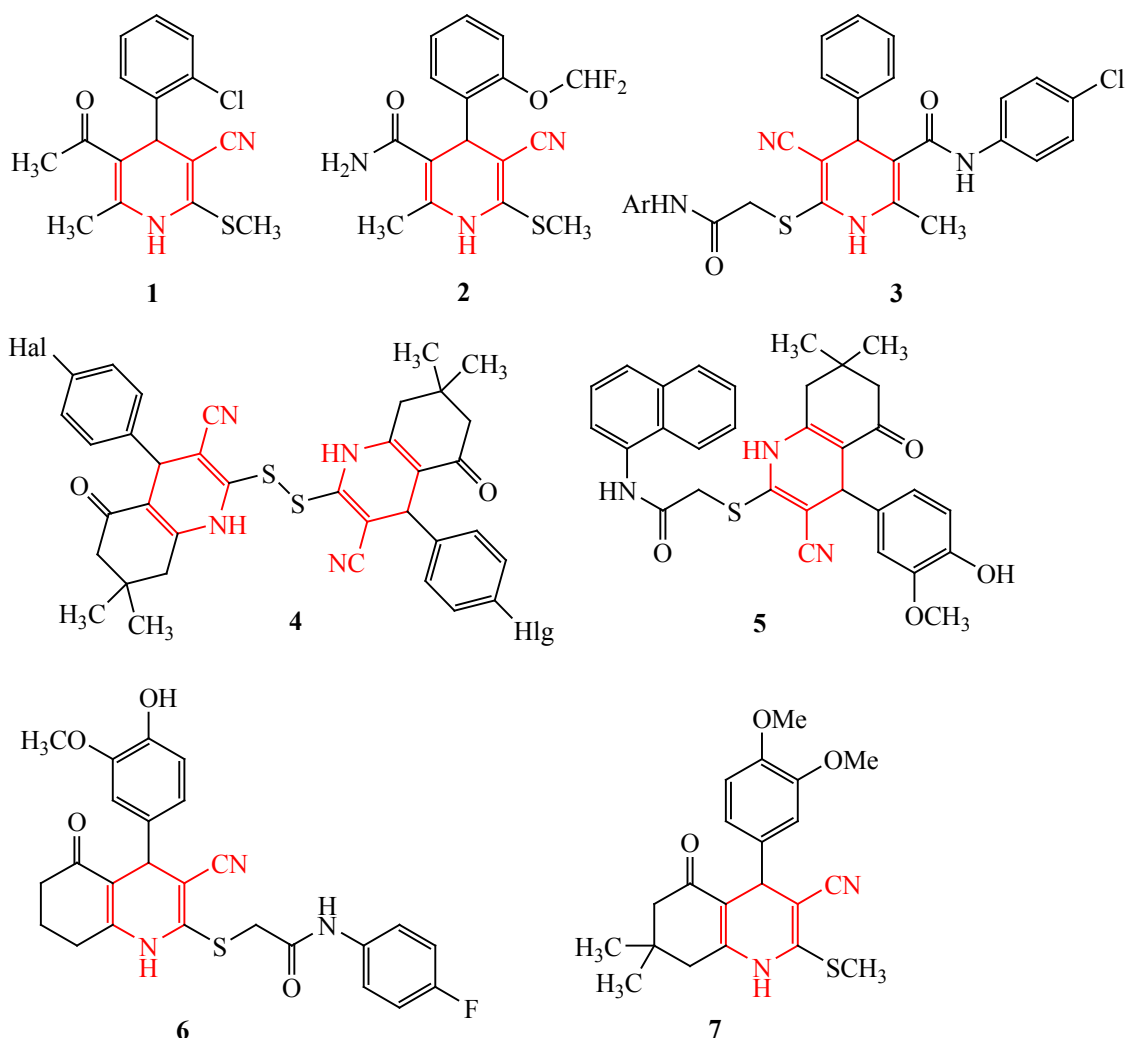
**DOI:** 10.31857/S0044460X22010097

В последнее десятилетие в фарминдустрии наблюдается тенденция к уходу от концепции одно лекарство—одна мишень—одна болезнь в пользу полифармакологического подхода. Под полифармакологией или многоцелевой терапией понимают создание и/или использование одного фармпрепарата, который может связывать одновременно несколько белковых мишеней или действовать на различных биохимических маршрутах [1–6]. Недостатками таргет-специфичного подхода, исторически восходящего еще к концепции «магической пули» Пауля Эрлиха, являются побочные явления, возникновение резистентности к лекарственным

препаратам, неэффективность в отношении многофакторных заболеваний, дороговизна и т. п. [1, 3, 4]. Материальным воплощением полифармакологического подхода является создание гибридных или мультимодальных соединений. Последние состоят из остатков двух или более фармакофорных субъединиц, ковалентно связанных гибким спейсером. Такая комбинация позволяет молекуле взаимодействовать сразу с несколькими протеиновыми мишенями, что иногда дает синергетический эффект. Использование гибридных биоактивных молекул позволяет осуществлять комбинированную терапию многофакторных заболеваний с при-



Схема 1.

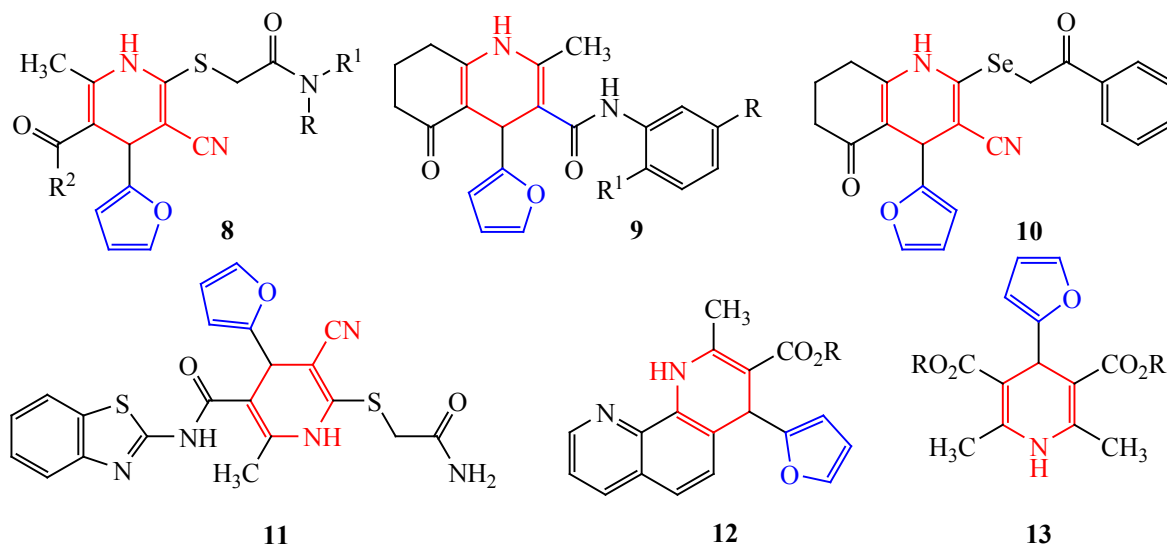


менением единственного препарата, что успешно продемонстрировано на недавних примерах лечения/терапии паразитарных заболеваний [7, 8], болезни Альцгеймера [7–10], онкозаболеваний [8, 11], грибковых заболеваний и туберкулеза [12, 13], малярии [14, 15], нейродегенеративных процессов [16], бактериальных инфекций [17], купирования нейропатических [18, 19] и ноцицептивных болевых синдромов [20–23]. Поскольку болевой синдром является одним из самых распространенных в клинической практике, актуальность поиска высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для купирования боли крайне велика.

В последние годы в направлении поиска новых биологически активных молекул получила

развитие концепция так называемых привилегированных структур – циклических молекулярных платформ общего строения, которые при варьировании заместителей оказываются способными связываться с различными биомишенями. К числу привилегированных структур относятся и 1,4-дигидропиридины [24–27]. Известно, что 1,4-дигидропиридины обнаруживают широчайший спектр практически важных свойств, включающих кардиопротекторный, антигипертензивный, противовоспалительный, анальгетический, нейропротекторный, антитромботический эффекты; многие производные 1,4-дигидропиридина обладают противомикробным и инсектицидным действием (обзорные работы см. [28–35]). Функционализация

Схема 2.



пиридинового скелета за счет активных групп (например, циано- или аминогрупп) приводит к расширению или изменению спектра биологической активности (обзорные работы см. [36–42]). Ранее было показано, что 1,4-дигидроникотинитрилы **1** и **2** обладают гепатопротекторным действием [43], соединения **3** [44] и **4** [45] – противовирусной активностью, соединение **5** является ингибитором аутоаксина [46], соединения **6** и **7** обнаруживают *in vivo* анальгетический эффект, превосходящий действие кеторолака [47] (схема 1).

Полученные в результате введения активно-го 2-фурильного фрагмента в положение 4 дигидропиридинового фрагмента соединения общей формулы **8** обладают антивирусным [44] и анальгетическим [48] действием (схема 2). 4-(2-Фурил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамиды **9** обнаруживают свойства аллостерических агонистов рецептора свободных жирных кислот 3 типа и индуцируют апоптоз клеток гепатоцеллюлярной карциномы [49–51], тогда как соединение **10** [52,53] близкого строения проявляет умеренное противовирусное действие. По данным виртуального скрининга, соединение **11** обладает средством к аденозиновому рецептору  $A_{2A}$  [54]. Трициклический продукт **12** обнаруживают выраженную противомикробную активность [55] (схема 2). 4-(2-Фурил)-1,4-дигидропиридины **13** давно известны [56] как гипотензивные агенты,

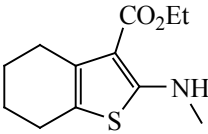
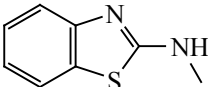
близкие структурные аналоги известных препаратов амлодипина и никардипина.

Несмотря на достаточно долгую историю, местные анестетики на основе 4-аминобензойной кислоты (новокаин, тетракаин, хлоропрокаин и др.) широко используются в клинической практике [57]; прокаин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в России [58]. 4-Аминобензойная кислота по-прежнему остается весьма востребованным строительным блоком для получения лекарственных препаратов с антиконвульсантным, анальгетическим, противосудорожным, антипсихотическим и т. п. действием (обзорные работы см. [59, 60]).

Целью настоящего исследования являлось создание новых гибридных молекул, содержащих структурные фрагменты 1,4-дигидроникотинитрила, фурана и 4-аминобензойной кислоты, и изучение анальгетической активности образцов *in vivo* в тестах орофациальной тригеминальной боли и укуснокислых корочей.

Для создания гибридных молекул заданного строения нами была использована следующая схема. Этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты (анестезин, бензокаин) вводили в реакцию с дикетеном с образованием продукта ацетоацетилирования, этилового эфира 4-(3-оксобутанамидо)бензойной кислоты **14**. Цианотиоацетамид **15**

Таблица 1. Структура и выходы соединений 17а–ш

№	R	Выход, %	№	R	Выход, %
17а	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	73	17н	NH <sub>2</sub>	81
17б	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	70	17о	4-EtO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	70
17в	2-MeO-5-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	79	17п	2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> NH	57
17г	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	83	17р	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	76
17д		72	17с	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	78
17е	4-BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	67	17г	<i>t</i> -BuNH	58
17ж	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	71	17у	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77
17з	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	80	17ф	Ph	75
17и		73	17х	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79
17к	2-Et-6-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	58	17ц	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77
17л	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	61	17ч	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83
17м	NHCH <sub>2</sub> Ph	68	17ш	NPh <sub>2</sub>	63

вводили в реакцию с фурфуролом в присутствии каталитического количества N-метилморфолина; полученный продукт конденсации Кнёвенагеля – 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламид – без выделения обрабатывали ацетоацетамидом **14** в присутствии избытка N-метилморфолина, в результате чего с выходом 90% был выделен 4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина **16**. Взаимодействием последнего с рядом алкилирующих агентов (замещенных α-хлор-ацетамидов и α-бромацетофенонов) в водном этаноле в присутствии KOH была получена библиотека гибридных соединений **17а–ш** (схема 3). Выходы и строение всех полученных соединений отражены в табл. 1.

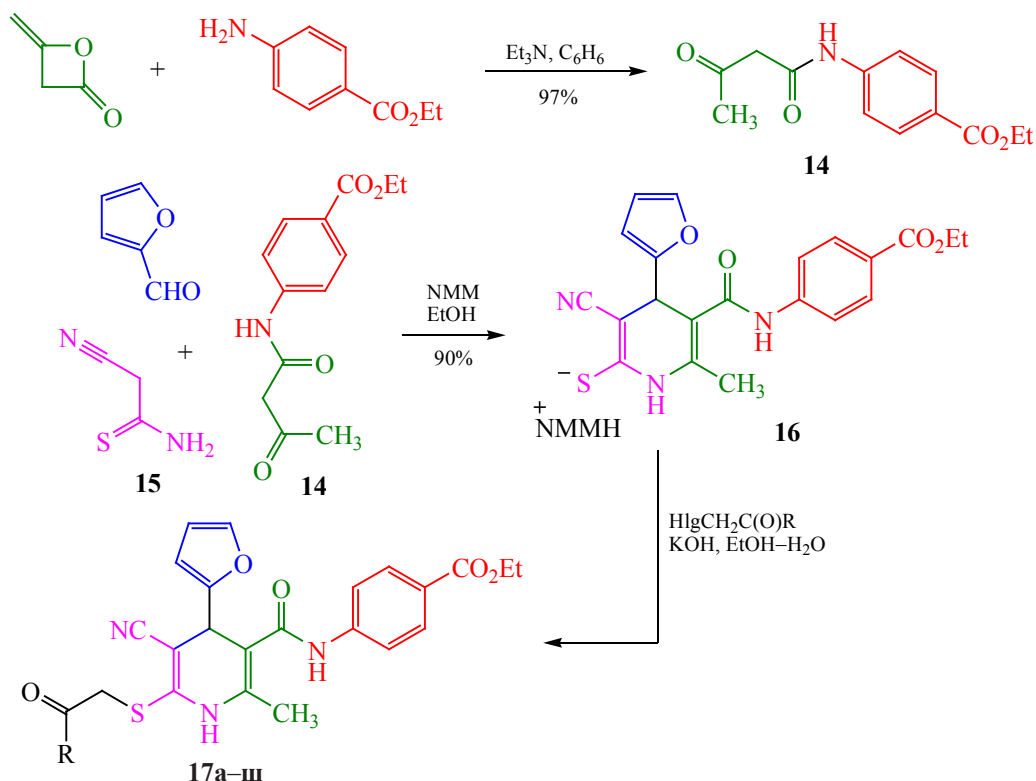
Путем оценки *in silico* параметров биодоступности, прогнозируемой токсичности и потенциальных мишеней с использованием открытых программных пакетов OSIRIS Property Explorer [61], SwissADME [62], SwissTargetPrediction [63] и admetSAR [64] из синтезированной библиотеки отобрано 7 соединений **17г–е, о, р, ц, ш** (схема 4)

для дальнейшего изучения фармакокоррекции болевого синдрома. Критериями отбора соединений были низкая оцениваемая токсичность, мутагенный потенциал по Эймсу, липофильность и ожидаемое сродство к активными сайтами циклооксигеназы COX-1 и COX-2.

Соединения **17** представляют собой мелкокристаллические вещества белого или бежевого цвета, нерастворимые в EtOH, плохо растворимые в ацетоне, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО. Их строение подтверждено комплексом спектральных данных ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и ИК Фурье-спектроскопии. Строение соединений **17г, е, р** также дополнительно изучено с помощью комплекса методов двумерной спектроскопии ЯМР (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBSC) (табл. 2). Копии спектров и таблицы наблюдаемых гетероядерных корреляций для остальных соединений представлены в Дополнительных материалах.

Болеутоляющее действие синтезированных дигидроникотинитрилов **17г–е, о, р, ц, ш** исследовали *in vivo* в классических для экспери-

Схема 3.



NMM = N-метилморфолин.

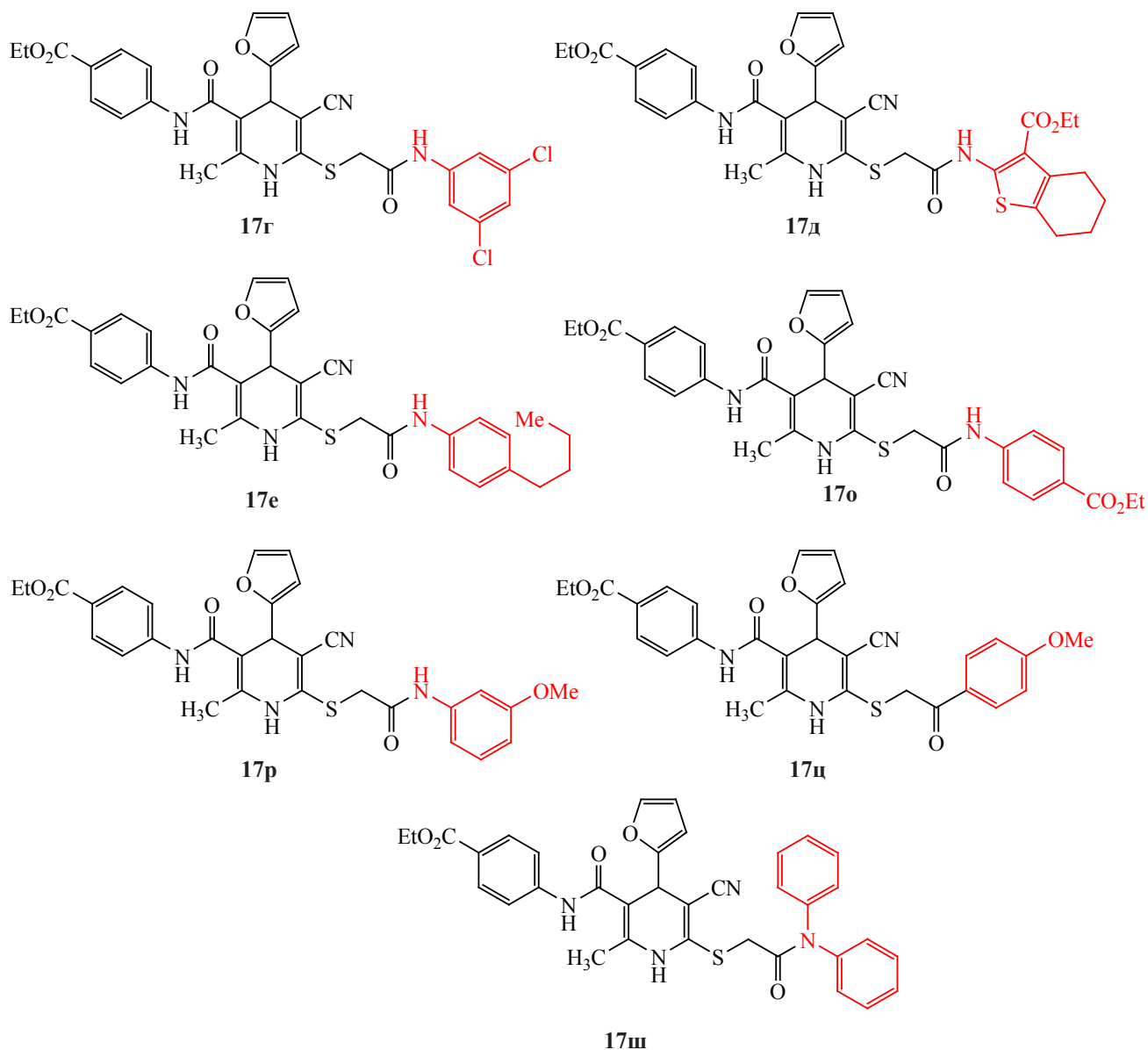
ментальной фармакологии тестах орофациальной тригеминальной боли и укусно-кислых корчей на белых крысах. Орофациальную тригеминальную боль моделировали подкожным введением 0.1 мл 5%-ного формалина в область вибрисс у лабораторных крыс. Количественной экспериментальной характеристикой в работе было принято число чесательных движений передними лапами орофациальной области за 1 мин, которое подсчитывалось через 10-, 15- и 20-минутные интервалы после введения альгогена. Результаты исследований анальгетической активности соединений в тесте орофациальной тригеминальной боли представлены в табл. 3.

Анализ полученного массива данных показал, что у животных контрольной группы уже через 10 мин после введения альгогена в область вибрисс число чесательных движений составило в среднем по группе 90.2 в минуту, через 15 мин – 65.2, а через 20 мин – 35.2 соответственно. Все животные

данной экспериментальной группы вели себя спокойно, расчесывали лапками кожные покровы.

Предварительное введение ненаркотического анальгетика метамизола натрия (анальгина) за 1.5 ч до инъекции альгогена (формалина) в орофациальную область показывает уменьшение числа чесательных движений на 33.48% через 10 мин, на 42.33% – через 15 мин и на 44.03% – через 20 мин. Эксперимент показал, что все семь образцов **17г-е, о, р, ц, ш** при внутригастральном введении способны в различной степени уменьшать частоту чесательных движений. Так, 1,4-дигидропиридин **17д**, введенный внутривенно в дозе 5 мг/кг веса лабораторного животного за 1.5 ч до инъекции альгогена, уже через 10 мин уменьшал частоту чесательных движений на 30%, через 15 мин – на 40.3%, а спустя 20 мин – на 37.5% в сравнении с аналогичными значениями в контрольной группе. Иными словами, соединение **17д** обладает болеутоляющей активностью, сопо-

Схема 4.



ставимой с анальгином во все исследуемые сроки наблюдения.

Как следует из табл. 3 и рис. S1, S2 (Дополнительные материалы), сравнимым с анальгином болеутоляющим действием обладают дигидропиридин **17е** и содержащее два анестезиновых фрагмента соединение **17о**. Только на 20 мин наблюдения их анальгетическая активность превышает таковую у анальгина (референтная группа) в 2.59 и 2.63 раза соответственно. В опытной группе жи-

вотных, получавших 1,4-дигидропиридин **17ш**, через 10 и 15 мин число чесательных движений орофациальной области крыс за 1 мин составляет 36.2 и 13.4 соответственно. Однако уже через 20-минутный промежуток нами выявлено достоверное ( $p < 0.0001$ ) уменьшение частоты чесательных движений на 84.9% в сравнении с животными контрольной группы. Если сравнивать это значение с аналогичным показателем у крыс группы сравнения, то оно существенно ниже (в 3.72 раза)

**Таблица 2.** Основные корреляции в спектрах ЯМР HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  соединения **17г**

$\delta_{\text{H}}$ , м. д.	$\delta_{\text{C}}$ , м. д.	
	HSQC	HMBC
1.29 т (3H, $^3J$ 7.1 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	14.2 (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)	60.3 (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 165.3 (CO <sub>2</sub> Et)
2.10 с (3H, Me)	17.3 (CH <sub>3</sub> )	104.1 (C <sup>3</sup> -Py), 138.8 (C <sup>2</sup> -Py)
3.36 с (2H, SCH <sub>2</sub> )	36.9 (SCH <sub>2</sub> )	144.4 (C <sup>6</sup> -Py), 167.1 (SCH <sub>2</sub> CONH)
4.26 к (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $^3J$ 7.1 Гц)	60.3 (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)	14.2 (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 165.3 (CO <sub>2</sub> Et)
4.96 с (1H, H <sup>4</sup> -Py)	36.5 (C <sup>4</sup> )	83.8 (C <sup>5</sup> -Py), 104.1 (C <sup>3</sup> -Py), 105.9 (C <sup>3</sup> -фурил), 119.2 (C≡N), 138.8 (C <sup>2</sup> -Py), 144.4 (C <sup>6</sup> -Py), 155.6 (C <sup>1</sup> -фурил), 166.4 (CONH)
6.12 д (1H, H <sup>3</sup> -фурил, $^3J$ 3.1 Гц)	105.9 (C <sup>3</sup> -фурил)	110.4 (C <sup>4</sup> -фурил), 142.6 (C <sup>5</sup> -фурил), 155.6 (C <sup>1</sup> -фурил)
6.30 д. д (1H, H <sup>4</sup> -фурил, $^3J$ 3.1, 1.9 Гц)	110.4 (C <sup>4</sup> -фурил)	105.9 (C <sup>3</sup> -фурил), 142.6 (C <sup>5</sup> -фурил), 155.6 (C <sup>1</sup> -фурил)
7.29–7.31 м (1H, H <sup>4</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	123.0 (C <sup>4</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	117.5 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 134.1 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )
7.50–7.51 м (1H, H <sup>5</sup> -фурил)	142.6 (C <sup>5</sup> -фурил)	105.9 (C <sup>3</sup> -фурил), 110.4 (C <sup>4</sup> -фурил), 155.6 (C <sup>1</sup> -фурил)
7.62 д (2H, H <sup>2</sup> , H <sup>6</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , $^4J$ 1.7 Гц)	117.5 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	117.5 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 123.0 (C <sup>4</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 134.1 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 140.8 (C <sup>1</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )
7.72 д (2H, H <sup>3</sup> , H <sup>5</sup> , Ar, $^3J$ 8.7 Гц)	118.9 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> , Ar)	118.9 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> , Ar), 124.1 (C <sup>1</sup> , Ar), 166.4 (CONH)
7.87 д (2H, H <sup>2</sup> , H <sup>6</sup> , Ar, $^3J$ 8.7 Гц)	130.0 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , Ar)	130.0 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , Ar), 143.6 (C <sup>4</sup> , Ar), 165.3 (CO <sub>2</sub> Et)
9.46 с (1H, NH-Py)	–	83.8 (C <sup>5</sup> -Py), 104.1 (C <sup>3</sup> -Py)
9.99 с [1H, C(O)NHAr]	–	118.9 (C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> , Ar), 166.4 (CONH)
10.64 с [1H, SCH <sub>2</sub> C(O)NHAr]	–	117.5 (C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , 3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 167.1 (SCH <sub>2</sub> CONH)

(табл. 3, рис. S3, Дополнительные материалы). Наиболее выраженной анальгетической активностью в данном опыте *in vivo* обладают образцы **17г**, **17ц** и **17е** (перечислены в порядке усиления эффекта). Согласно полученным данным (табл. 4, рис. S1–S3, Дополнительные материалы), соединение **17г** способно почти в 3.5 раза (на 70.73%) уменьшать частоту чесательных движений уже через 10 мин после введения альгогена. Через 15 мин этот показатель снижается в 9.9 раза (на 89.88%), спустя 20 мин – в 17.6 раза (на 94.32%). Как видно из рис. S3 (Дополнительные материалы), достоверность в сравнении с контрольной группой составляет  $p < 0.0002$ . При сравнении этих данных с показателями, зарегистрированными в референтной группе, то соединение **17г** эффективнее анальгина по болеутоляющей активности в 9.85 раза на поздних сроках моделируемого нами острого болевого синдрома.

Животные опытных групп, получавшие дигидроникотинонитрилы **17ц** и **17е**, характеризовались резким 10-кратным снижением частоты чесательных движений уже на ранних сроках моделируемого острого болевого синдрома. Через 15 мин интервал анальгетическая активность этих образцов возрастает, так как показатель частоты чесательных движений орофациальной области снижается почти в 19 раз, в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной группы. Через 20 мин снижается в ~35 раз в сравнении с таковым у контрольной группы животных.

Сравнивая полученные результаты с данными референтной группы, можно отметить, что 1,4-дигидропиридины **17ц** и **17е** на раннем временном интервале (10 мин после инъекции альгогена) превосходят по анальгетической активности анальгин в 6.9 и 8.2 раза соответственно. В динамике через 15 мин эти соединения эффективнее анальгина в

**Таблица 3.** Дисперсионный анализ показателей аналгетической активности (темпоральная активность по количеству чесательных движений) соединений **17г–е, о, р, ц, ш** в динамике направления повышения эффективности

Группа животных	Активность <sup>а</sup>		
	через 10 мин	через 15 мин	через 20 мин
Контрольная группа (введение 0.1 мл 5%-ного раствора НСНО в область вибрисс)	<i>a</i> 90.2	<i>a</i> 65.2	<i>a</i> 35.2
	$\sigma^2$ 96.4	$\sigma^2$ 92.6	$\sigma^2$ 36.0
	$\sigma$ 9.8	$\sigma$ 9.62	$\sigma$ 6.0
	<i>V</i> 10.9	<i>V</i> 14.8	<i>V</i> 17.0
Референтная группа (анальгин, 7 мг/кг)	<i>a</i> 60.0	<i>a</i> 37.6	<i>a</i> 19.7
	$\sigma^2$ 33.3	$\sigma^2$ 6.5	$\sigma^2$ 84.0
	$\sigma$ 5.8	$\sigma$ 2.5	$\sigma$ 9.2
	<i>V</i> 9.6	<i>V</i> 6.8	<i>V</i> 46.5
Соединение <b>17г</b> (5 мг/кг)	<i>a</i> 26.4	<i>a</i> 6.6	<i>a</i> 2.0
	$\sigma^2$ 12.7	$\sigma^2$ 2.5	$\sigma^2$ 0
	$\sigma$ 3.6	$\sigma$ 1.6	$\sigma$ 0
	<i>V</i> 13.5	<i>V</i> 23.9	<i>V</i> 0
Соединение <b>17д</b> (5 мг/кг)	<i>a</i> 63.2	<i>a</i> 39.0	<i>a</i> 13.2
	$\sigma^2$ 16.2	$\sigma^2$ 6.0	$\sigma^2$ 7.3
	$\sigma$ 4.0	$\sigma$ 2.4	$\sigma$ 2.7
	<i>V</i> 6.4	<i>V</i> 6.3	<i>V</i> 20.5
Соединение <b>17е</b> (5 мг/кг)	<i>a</i> 7.3	<i>a</i> 3.9	<i>a</i> 0
	$\sigma^2$ 3.6	$\sigma^2$ 1.6	$\sigma^2$ 0
	$\sigma$ 1.9	$\sigma$ 1.2	$\sigma$ 0
	<i>V</i> 25.9	<i>V</i> 32.2	<i>V</i> 0
Соединение <b>17о</b> (5 мг/кг)	<i>a</i> 57.5	<i>a</i> 27.6	<i>a</i> 7.5
	$\sigma^2$ 16.9	$\sigma^2$ 26.0	$\sigma^2$ 3.4
	$\sigma$ 4.1	$\sigma$ 5.1	$\sigma$ 1.8
	<i>V</i> 7.2	<i>V</i> 18.5	<i>V</i> 24.6
Соединение <b>17р</b> (5 мг/кг)	<i>a</i> 50.3	<i>a</i> 30.6	<i>a</i> 7.6
	$\sigma^2$ 22.5	$\sigma^2$ 15.2	$\sigma^2$ 7.1
	$\sigma$ 4.7	$\sigma$ 3.9	$\sigma$ 2.7
	<i>V</i> 9.4	<i>V</i> 12.7	<i>V</i> 38.1
Соединение <b>17ц</b> (5 мг/кг)	<i>a</i> 8.6	<i>a</i> 3.3	<i>a</i> 0
	$\sigma^2$ 1.4	$\sigma^2$ 1.6	$\sigma^2$ 0
	$\sigma$ 1.2	$\sigma$ 1.3	$\sigma$ 0
	<i>V</i> 3.7	<i>V</i> 37.9	<i>V</i> 0
Соединение <b>17ш</b> (5 мг/кг)	<i>a</i> 36.2	<i>a</i> 13.4	<i>a</i> 5.3
	$\sigma^2$ 8.2	$\sigma^2$ 3.8	$\sigma^2$ 0.3
	$\sigma$ 2.9	$\sigma$ 2.0	$\sigma$ 0.6
	<i>V</i> 7.9	<i>V</i> 14.6	<i>V</i> 10.8

<sup>а</sup> Приведены следующие значения: среднее арифметическое (*a*), дисперсия  $\sigma^2$ , среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ), коэффициент вариации (*V*).

11.4 и 9.6 раза, а через 20 мин их аналгетическое действие превосходит таковое у препарата сравнения в 19.7 раза.

Альтернативное определение аналгетической активности проводили в тесте уксуснокислых корчей, который основан на сокращении абдоми-

**Таблица 4.** Дисперсионный анализ показателей анальгетической активности дигидроникотинонитрилов **17г–е, о, р, ц, ш** в динамике в тесте уксуснокислых корчей

Группа животных	Среднее арифметическое, <i>a</i>	Дисперсия, $\sigma^2$	Среднеквадратичное отклонение, $\sigma$	Коэффициент вариации, <i>V</i>
Контрольная группа <sup>a</sup>	23.0	2.22	1.49	6.48
Анальгин, 7 мг/кг)	21.0	1.78	1.33	6.35
<b>17г</b> (5 мг/кг)	12.8	0.84	0.92	7.18
<b>17д</b> (5 мг/кг)	18.8	1.06	1.03	5.49
<b>17е</b> (5 мг/кг)	16.7	1.12	1.06	6.34
<b>17о</b> (5 мг/кг)	16.7	0.45	0.67	4.04
<b>17р</b> (5 мг/кг)	15.1	1.65	1.29	8.52
<b>17ц</b> (5 мг/кг)	12.5	0.72	0.85	6.80
<b>17ш</b> (5 мг/кг)	13.2	1.51	1.23	9.31

<sup>a</sup> Введение 1 мл 7%-ного раствора уксусной кислоты внутрибрюшинно.

нальной мускулатуры вследствие раздражения серозной оболочки внутрибрюшинно введенным раствором уксусной кислоты [65]. Критерием анальгетической активности в тесте уксуснокислых корчей считали достоверное уменьшение числа корчей в получающей исследуемое соединение группе относительно контрольной группы, при условии отсутствия у соединения миорелаксантного действия.

Полученные экспериментальные данные по количеству уксуснокислых корчей приведены в табл. 4. Спустя 20 мин после внутрибрюшинного введения 1 мл 7%-ной уксусной кислоты крысы начинают оттягивать задние конечности кзади и прижимают к дну клетки переднюю брюшную стенку, при попытке передвижения переваливаются со стороны в сторону, укладываются на живот и ползут. При этом все крысы этой группы испытывают жажду. На протяжении 15 мин наблюдения среднее количество уксуснокислых корчей составило 23.0. Использование ненаркотического анальгетика метамизола натрия (анальгина) за 1.5 ч до инъекции альгогена на поверхность брюшины для моделирования острого болевого синдрома способствовало уменьшению числа корчей за этот промежуток времени на 8.69% до 21.0. Крысы референтной группы часто меняли положение, пытаясь отыскать более удобное.

Все семь образцов **17г–е, о, р, ц, ш** при внутриабдоминальном введении оказались способны в различной степени уменьшать число уксуснокис-

лых корчей, проявляя тем самым анальгетическое действие. Все образцы в данном тесте оказались более эффективны, чем метамизол натрия (табл. 4, рис. S4, Дополнительные материалы). Так, 1,4-дигидропиридин **17д** приводит к снижению числа уксуснокислых корчей на 18.2% в сравнении с контрольной группой. Несколько более выраженными болеутоляющими свойствами обладают образцы **17е** и **17о**. Число уксуснокислых корчей у крыс этих опытных групп за 15 мин составило 16.7, что на 27.4% меньше показателя контрольной группы. Введение крысам образца **17р** привело за 15 мин к уменьшению уксуснокислых корчей до 15.1 (на 34.35% меньше показателя контрольной группы, и на 28.1% меньше показателя группы препарата сравнения). Наиболее сильным анальгетическим действием обладают образцы-лидеры **17ш, 17г** и **17ц** (перечислены в порядке усиления активности). Так, введение соединения **17ш** привело к уменьшению числа уксуснокислых корчей на 47.39% в сравнении с контрольной группой, и в 1.6 раза с группой референтного лекарства. Соединение **17г** показало уменьшение числа корчей на 44.35% в сравнении с контрольной группой, и оказалось эффективнее метамизола натрия в 1.64 раза. Максимальную анальгетическую активность среди образцов **17г–е, о, р, ц, ш** в тесте уксуснокислых корчей показало соединение **17ц**. В этой опытной группе наблюдалось уменьшение числа корчей на 45.65% за 15-минутный интервал по сравнению с контрольными крысами без фарма-



Таблица 5. Значения скоринг-функций для соединений **17г–е, о, р, ц, ш** и препаратов сравнения

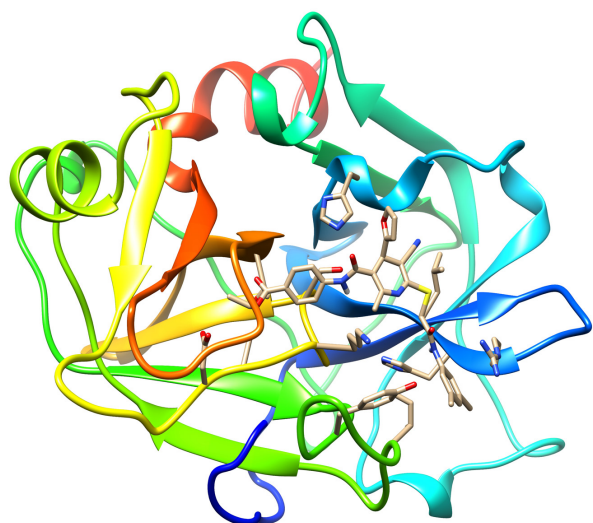
Соединение	Рассчитанное значение скоринг-функции, ккал/моль	
	COX-1 (PDB ID 1HT5)	COX-2 (PDB ID 1CX2)
<b>17г</b>	-7.9	-9.6
<b>17д</b>	-9.2	-9.6
<b>17е</b>	-9.0	-9.0
<b>17о</b>	-8.9	-9.4
<b>17р</b>	-9.0	-9.4
<b>17ц</b>	-8.8	-9.3
<b>17ш</b>	-8.9	-8.8
Метамизол натрия	-7.7	-6.3
Ибупрофен	-6.4	-5.9
Диклофенак	-7.1	-6.1
Индометацин	-9.2	-7.4
Кеторолак	-7.2	-6.5
Аспирин	-5.7	-6.1
Мелоксикам	-9.6	-9.7
Нимесулид	-8.2	-9.0
Валдекоксиб	-8.5	-8.5

кокоррекции. Соединение **17ц** обладает способностью уменьшать интенсивность болевых ощущений в тесте уксуснокислых корчей в 1.68 сильнее, чем метамизол натрия. Животные опытных групп, получавшие образцы-лидеры по анальгетической активности **17ш, 17г** и **17ц**, после проведенной инвазивной манипуляции были спокойными, не издавали громких звуков, не ползали по дну клетки, а занимали удобное положение и спали.

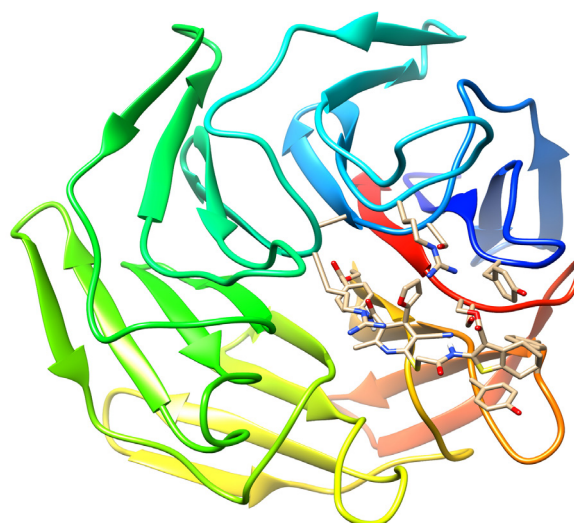
Известно, что анальгетическое действие многих ненаркотических анальгетиков связано с ингибированием циклооксигеназ COX-1 и COX-2 и снижением выработки простагландинов из арахидоновой кислоты [66, 67]. Простагландины повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли (брадикинин, гистамин и др.), поэтому ингибиторы COX-1 и COX-2 используются для купирования ноцицептивной боли. Поскольку соединения **17г–е, о, р, ц, ш** обладают анальгетическим эффектом в опытах *in vivo*, мы решили провести молекулярный докинг для оценки возможности связывания соединений **17** циклооксигеназами COX-1 и COX-2. Молекулярный докинг 1,4-дигидропиридинов **17г–е, о, р, ц, ш** проводили с использованием веб-сервиса Webina 1.0.3 (<https://durrantlab.pitt.edu/webina/>) –

онлайн-приложения для запуска AutoDock Vina в браузере [68]. Кристаллографические модели целевых протеиновых мишеней – циклооксигеназ COX-1 (PDB ID 1HT5) и COX-2 (PDB ID 1CX2) были взяты из Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) и подготовлены средствами Autodock Tools. В качестве препаратов сравнения использовали нестероидные противовоспалительные препараты из группы неселективных ингибиторов циклооксигеназы-1 (ибупрофен, диклофенак, индометацин, кеторолак, аспирин), а также селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (мелоксикам, нимесулид, вальдекоксиб). 3D-Структуры препаратов сравнения были взяты из базы Drugbank (<https://go.drugbank.com/>). В табл. 5 приведены значения рассчитанных скоринговых функций связывания 1,4-дигидропиридинов **17г–е, о, р, ц, ш** и референтных препаратов с активными сайтами циклооксигеназ COX-1 и COX-2.

Исходя из результатов, приведенных в табл. 5, наибольшую аффинность к циклооксигеназе COX-1 проявляет соединение **17д**, а к изоформе COX-2 – соединения **17г** и **17д**, хотя разброс значений оценочных функций невысок. При этом следует отметить, что все соединения **17г–е, о, р, ц, ш** обнаруживают большее родство к COX-1 и COX-



**Рис. 1.** Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса дигидропиридина **17г** и фактора свертывания крови XIa (PDB ID 4x6o).



**Рис. 2.** Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса дигидропиридина **17д** и лиганд-связывающего домена рецептора PPAR- $\gamma$  (PDB ID 5ugm).

2 в сравнении как с метамизолом (что хорошо соотносится с результатами экспериментов *in vivo*), так и с другими нестероидными противовоспалительными препаратами из числа неселективных ингибиторов COX-1. Селективные ингибиторы COX-2 из числа референтных соединений показывают сопоставимые с исследуемыми соединениями значения свободной энергии связывания  $\Delta G$  к активным сайтам циклооксигеназы-2.

С целью определения других возможных протеиновых мишеней для соединений **17г-е, о, р, ц, ш** был проведен поиск с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [69] на базе веб-сервера GalaxyWeb [70,71]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для выбора геометрии, соответствующей минимуму энергии. Молекулярный докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatibility prediction и Re-ranking using docking. В табл. S5–S11 (Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по каждому из соединений **17г-е, о, р, ц, ш** для 200 комплексов протеин–лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания  $\Delta G_{\text{bind}}$  и наилучшей

итоговой оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Общими мишенями для соединений **17г-е, о, р, ц, ш** являются: протеин Keap1 (PDB ID 4xmb), репрессор фактора транскрипции Nrf2, осуществляющего регуляцию экспрессии цитопротекторных энзимов [72]; E3-убиквитин лигаза (MDM2) (PDB ID 4ode) [73] и протеин Bcl-X<sub>L</sub> (PDB ID 4tuh) [74], являющиеся регуляторами опухолевого супрессора p53; фактор свертывания крови XIa (PDB ID 4x6o, 5q0d); ядерный рецептор ROR $\gamma$ t (PDB ID 5vb5), играющий ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [75]; регулятор апоптоза Bcl-2 (PDB ID 2o22) [76]. На рис. 1–3 и S5–S8 (Дополнительные материалы) представлены 3D-визуализации ряда протеин-лигандных для соединений **17г-е, о, р, ц, ш**. Молекулярная графика обработана и визуализирована с использованием программного комплекса UCSF Chimera [77, 78].

В целом, помимо анальгетического действия, соединения **17г-е, о, р, ц, ш** перспективны для дальнейшего скрининга с целью поиска противоопухолевых и антитромботических агентов, а также средств для лечения аутоиммунных заболеваний.

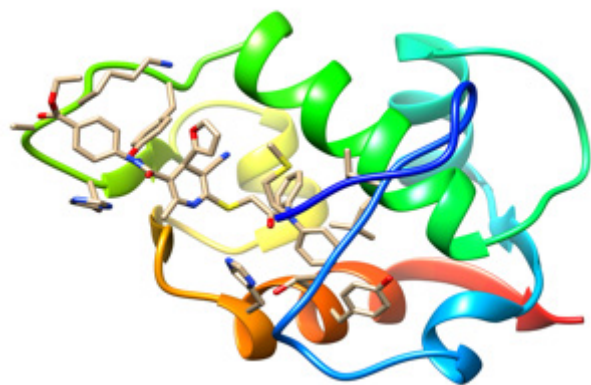


Рис. 3. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса 1,4-дигидропиридина **17ш** и E3-убиквитин лигазой (MDM2) (PDB ID 4ode).

Резюмируя вышесказанное, реакцией  $\alpha$ -циано-тиоацетамида с фурфуролом и этиловым эфиром 4-(3-оксобутанамидо)бензойной кислоты, полученным из дикетена и этил-4-аминобензоата, в присутствии N-метилморфолина получен соответствующий 4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина, содержащий в положении 5 остаток анестезина, соединенный с пиридиновым ядром через карбонильный спейсер. S-Алкилированием полученного тиолата была синтезирована библиотека из 24 дигидроникотинонитрилов, из которых через *in silico* анализ параметров биодоступности, токсичности, липофильности и потенциальных мишеней для дальнейших исследований *in vivo* было отобрано 7 соединений.

Определение анальгетической активности соединений проводилось по двум классическим экспериментальным методам – в тесте орофациальной тригеминальной боли и тесте уксуснокислых корчей. Для всех 7 соединений выявлено анальгетическое действие, превосходящее таковое для препарата сравнения – аналгина. Результаты *in vivo* экспериментов согласуются с данными молекулярного докинга, показывающими сродство синтезированных соединений к активным сайтами циклооксигеназ COX-1 и COX-2. Слепой докинг с использованием протокола GalaxySagittarius указывает на перспективность дальнейшего изучения полученных соединений в качестве антитромботических и противоопухолевых агентов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также двумерные эксперименты ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC) для соединений **17г**, **е**, **р** регистрировали на приборе Agilent 400/MR (400 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и 101 МГц для ядер  $^{13}\text{C}$ ) в растворе ДМСО- $d_6$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  DEPTQ соединений **17д**, **о**, **ц**, **ш** записывали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и 101 МГц для ядер  $^{13}\text{C}$ ) в растворе ДМСО- $d_6$ . В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Elementar vario Micro cube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV254, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Бензол абсолютировали перегонкой и последующим кипячением с металлическим натрием. Цианотиоацетамид **15** был получен пропусканием сероводорода в этанольный раствор малонитрила в присутствии каталитических количеств  $\text{Et}_3\text{N}$  [79]. Дикетен и анестезин являются коммерчески доступными реагентами.

**Этиловый эфир 4-(3-оксобутанамидо)бензойной кислоты (14)**. К раствору 10.78 г (65.26 ммоль) анестезина (этилового эфира 4-аминобензойной кислоты) в 40 мл абсолютного бензола добавляли 6 капель безводного триэтиламина, затем при перемешивании добавляли по каплям 5.0 мл (5.49 г, 65.24 ммоль) дикетена. Реакционную смесь при перемешивании доводили до кипения, кипятили 2 мин и оставляли для остывания до комнатной температуры. Через 24 ч бензол удаляли в вакууме, закристаллизовавшийся остаток промывали петролейным эфиром и сушили при  $50^\circ\text{C}$ . Выход 15.80 г (97%), бледно-желтый мелкокристаллический порошок. Продукт использовали далее без дополнительной очистки.

**6-Метил-4-(2-фурил)-3-циано-5-{[4-(этоксикарбонил)фенил]карбамоил}-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина (16)**. К смеси свежеперегнанного фурфурола (5.3 мл, 63.4 ммоль) и цианотиоацетамида **15** (6.35 г, 63.4 ммоль) в

20 мл EtOH при интенсивном перемешивании добавляли 1 каплю N-метилморфолина и перемешивали при 25°C до полной конверсии по ТСХ. При этом наблюдалось образование темно-желтого осадка продукта конденсации по Кнёвенагелю – 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламида. Через 5 мин к образовавшейся суспензии добавляли теплый раствор 15.80 г (63.4 ммоль) ацетоацетанилида **14** в 50 мл EtOH и 10.5 мл (95.4 ммоль) N-метилморфолина. Смесь перемешивали при легком нагревании (40–50°C) до полного растворения, из образовавшегося раствора через ~8–10 мин наблюдалось образование осадка во всем объеме реакционной массы. Суспензию перемешивали 4 ч, выдерживали 48 ч при 20°C. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили при 60°C. Выход 29.07 г (89.8%), бежевый порошок. Продукт использовался далее без дополнительной очистки.

**Общая методика синтеза этиловых эфиров 6-[(2-R-2-оксоэтил)тио]-4-[[4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил]карбоксамидо]-бензойных кислот 17а–ш.** К суспензии 1,4-дигидропиридин-2-тиолата **16** (1.20 г, 2.35 ммоль) в 15 мл EtOH добавляли при перемешивании 1.3 мл (2.5 ммоль) 10%-ного водного KOH. Смесь подогрели до полного растворения, полученный раствор калиевой соли тиолата через бумажный фильтр прибавляли по каплям к теплomu (40–50°C) раствору соответствующего алкилирующего агента (2.35 ммоль) в 5–15 мл EtOH. Перемешивание смеси в течение 10–15 мин или 24 ч (в случае соединений **17к–м, т, ш**) приводило к образованию осадка, который через 24 ч отфильтровывали, промывают 50%-ным водным EtOH и сушили при 100–110°C. Получали 1,4-дигидроникотинонитрилы **17а–ш** в аналитически чистом виде.

**Этиловый эфир 4-[2-метил-4-фур-2-ил-6-({2-[(3,5-дихлорфенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо]-бензойной кислоты (17г).** Выход 83%, белый порошок, т. пл. 294–296°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3284, 3245, 3182, 3120 ш, сл (N–H), 2208 с (C≡N), 1709 с (CO<sub>2</sub>Et), 1666 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.29 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.1 Гц), 2.10 с (3H, Py-CH<sub>3</sub>), 3.96 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 4.28 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.1 Гц), 4.96 с (1H, H<sup>4</sup>-Py), 6.13 д (1H, H<sup>3</sup>-фурил, <sup>3</sup>J 3.1 Гц), 6.30 д (1H, H<sup>4</sup>-фурил, <sup>3</sup>J 3.1, 1.9 Гц), 7.29–7.31 м (1H, H<sup>4</sup>-3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.50–7.51 м (1H, H<sup>5</sup>-фурил),

7.62 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>-3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J 1.7 Гц), 7.72 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, Ar, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 7.87 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, Ar, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 9.46 с (1H, NH-Py), 9.99 с [1H, C(O)NHAr], 10.64 с [1H, SCH<sub>2</sub>C(O)NHAr]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 14.2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 17.3 (CH<sub>3</sub>-Py), 36.5 (C<sup>4</sup>-Py), 36.9 (SCH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 83.8 (C<sup>5</sup>-Py), 104.1 (C<sup>3</sup>-Py), 105.9 (C<sup>3</sup>-фурил), 110.4 (C<sup>4</sup>-фурил), 117.5 (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup>, 3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 118.9 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, Ar), 119.2 (C≡N), 123.0 (C<sup>4</sup>, 3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 124.1 (C<sup>1</sup>, Ar), 130.0 (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup>, Ar), 134.1 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, 3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 138.8 (C<sup>2</sup>-Py), 140.8 (C<sup>1</sup>, 3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 142.6 (C<sup>5</sup>-фурил), 143.6 (C<sup>4</sup>, Ar), 144.4 (C<sup>6</sup>-Py), 155.6 (C<sup>1</sup>-фурил), 165.3 (CO<sub>2</sub>Et), 166.4 (CONH), 167.1 (SCH<sub>2</sub>CONH). Найдено, %: C 56.87; H 4.03; N 9.11. C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 56.96; H 3.96; N 9.16. M 611.50.

**Этиловый эфир 2-[[2-(6-метил-4-фур-2-ил-3-циано-5-[[4-(этоксикарбонил)фенил]карбамоил]-1,4-дигидропиридин-2-ил)тио]ацетамидо]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (17д).** Выход 72%, бежевый порошок, т. пл. 192–194°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3279 ш, с (N–H), 2199 с (C≡N), 1715 с (CO<sub>2</sub>Et), 1662 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.26–1.30 м (6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, наложение сигналов), 1.67–1.73 м [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 2.09 с (3H, CH<sub>3</sub>-Py), 2.58–2.63 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.67–2.73 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.11–4.29 м (6H, SCH<sub>2</sub> + 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.94 с (1H, H<sup>4</sup>-Py), 6.08 д (1H, H<sup>3</sup>-фурил, <sup>3</sup>J 2.7 Гц), 6.28–6.30 м (1H, H<sup>4</sup>-фурил), 7.48–7.50 м (1H, H<sup>5</sup>-фурил), 7.72 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, Ar, <sup>3</sup>J 8.5 Гц), 7.86 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, Ar, <sup>3</sup>J 8.5 Гц), 9.38 с (1H, NH-Py), 9.99 с [1H, C(O)NHAr], 11.31 с [1H, SCH<sub>2</sub>C(O)NHAr]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ,  $\delta$ , м. д.: 14.0\* (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 14.2\* (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 17.2\* (CH<sub>3</sub>-Py), 22.2, 22.4, 23.7 и 25.8 [(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>], 35.6 (SCH<sub>2</sub>), 36.5\* (C<sup>4</sup>-Py), 60.4 (2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 84.0 (C<sup>3</sup>-Py), 104.1 (C<sup>5</sup>-Py), 105.9\* (C<sup>3</sup>-фурил), 110.4\* (C<sup>4</sup>-фурил), 112.2 (тиенил), 118.8\* (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, Ar), 118.9 (C≡N), 124.1 (C<sup>1</sup>, Ar), 126.7 (тиенил), 130.0\* (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup>, Ar), 130.6 (тиенил), 138.9 (C<sup>6</sup>-Py), 142.7\* (C<sup>5</sup>-фурил), 143.6 (C<sup>4</sup>, Ar), 145.2 (C<sup>2</sup>-Py), 155.5 (C<sup>1</sup>-фурил), 164.3 (CO<sub>2</sub>Et, тиенил), 165.26 (CO<sub>2</sub>Et), 165.30 (SCH<sub>2</sub>CONH), 166.4 (CONH). Здесь и далее звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 60.54; H 5.16; N 8.18. C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 60.52; H 5.08; N 8.30. M 674.79.

**Этиловый эфир 4-[6-({2-[(4-бутилфенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-2-метил-4-фур-2-ил-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо]-**

**бензойной кислоты (17е).** Выход 67%, белый порошок, т. пл. 161–162°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3295 ш, с, 3198 ш, сл, 3138 ш, сл, 3074 ш, сл (N–H), 2208 с ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1716 с ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1657 с [ $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.86 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.3 Гц), 1.23–1.30 м (5H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46–1.54 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.12 с (3H,  $\text{CH}_3$ -Py), 2.49–2.53 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , частичное наложение с сигналом ДМСО), 3.94 АВ-система (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $^2J$  14.9 Гц), 4.26 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.2 Гц), 4.98 с (1H,  $\text{H}^4$ -Py), 6.13 д (1H,  $\text{H}^3$ -фурил,  $^3J$  2.7 Гц), 6.30–6.31 м (1H,  $\text{H}^4$ -фурил), 7.14 д (2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ,  $^3J$  8.2 Гц), 7.47 д (2H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ,  $^3J$  8.2 Гц), 7.51–7.52 м (1H,  $\text{H}^5$ -фурил), 7.74 д (2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ , Ar,  $^3J$  8.7 Гц), 7.88 д (2H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ , Ar,  $^3J$  8.7 Гц), 9.72 с (1H, NH-Py), 10.01 с [1H,  $\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$ ], 10.31 с [1H,  $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$ ]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ -Py), 21.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 36.5 ( $\text{C}^4$ -Py), 36.6 ( $\text{SCH}_2$ ), 60.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 82.5 ( $\text{C}^5$ -Py), 104.1 ( $\text{C}^3$ -Py), 105.9 ( $\text{C}^3$ -фурил), 110.5 ( $\text{C}^4$ -фурил), 118.9 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ar), 119.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 119.6 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 124.2 ( $\text{C}^1$ , Ar), 128.6 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 130.0 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ar), 136.0 ( $\text{C}^1$ , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 138.1 ( $\text{C}^4$ , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 138.8 ( $\text{C}^2$ -Py), 142.6 ( $\text{C}^5$ -фурил), 143.6 ( $\text{C}^4$ , Ar), 145.2 ( $\text{C}^6$ -Py), 155.7 ( $\text{C}^1$ -фурил), 165.3 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 166.4 ( $\text{CONH}$ ), 166.9 ( $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ). Найдено, %: C 66.16; H 5.86; N 9.33.  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 66.20; H 5.72; N 9.36. *M* 598.71.

**Этиловый эфир 2-{2-[(6-метил-4-фур-2-ил-3-циано-5-{4-(этоксикарбонил)фенил}карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-ил]тио]ацетамидо}-бензойной кислоты (17о).** Выход 70%, белый порошок, т. пл. 279–281°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3290 ш, с, 3267 ш, с, 3200 ш, сл, 3136 ш, сл, 3076 ш, сл (N–H), 2212 с ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1724 с ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1716 с ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1664 с [ $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.27–1.31 м (6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , наложение сигналов), 2.10 с (3H,  $\text{CH}_3$ -Py), 3.96–4.04 м (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.24–4.30 м (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , наложение сигналов), 4.96 с (1H,  $\text{H}^4$ -Py), 6.12 д (1H,  $\text{H}^3$ -фурил,  $^3J$  3.2 Гц), 6.31 д. д (1H,  $\text{H}^4$ -фурил,  $^3J$  1.8, 3.2 Гц), 7.51–7.52 м (1H,  $\text{H}^5$ -фурил), 7.70–7.74 м (4H, Ar, наложение двух дублетов), 7.87 д (2H, Ar,  $^3J$  8.8 Гц), 7.94 д (2H, Ar,  $^3J$  8.7 Гц), 9.56 с (1H, NH-Py), 10.02 с [1H,  $\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$ ], 10.72 с [1H,  $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$ ]. Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ -Py), 36.5 ( $\text{C}^4$ -Py), 36.8\* ( $\text{SCH}_2$ ), 60.4\* ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.5\* ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 83.2\* ( $\text{C}^3$ -Py), 104.1\* ( $\text{C}^5$ -Py), 105.9 ( $\text{C}^3$ -фурил), 110.5 ( $\text{C}^4$ -фурил), 118.8 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ar), 118.9 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ar), 119.2\* ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 124.1\* ( $\text{C}^1$ , Ar), 124.8\* ( $\text{C}^1$ , Ar), 130.0 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ar), 130.3 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ar), 138.8\* ( $\text{C}^6$ -Py), 142.7 ( $\text{C}^5$ -фурил), 142.8\* ( $\text{C}^4$ , Ar), 143.7\* ( $\text{C}^4$ , Ar), 144.8\* ( $\text{C}^2$ -Py), 155.7\* ( $\text{C}^1$ -фурил), 165.2\* ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 165.3\* ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 166.5\* ( $\text{CONH}$ ), 167.2\* ( $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ). Найдено, %: C 62.46; H 5.04; N 9.04.  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: C 62.53; H 4.92; N 9.11. *M* 614.67.

**Этиловый эфир 4-[2-метил-6-({2-[(3-метокси-фенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-4-фур-2-ил-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо]бензойной кислоты (17р).** Выход 76%, белый порошок, т. пл. 269–270°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3296 ш, с, 3200 ш, сл, 3153 ш, сл, 3070 ш, сл (N–H), 2201 с ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1705 с ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1655 с [ $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.29 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 2.12 с (3H,  $\text{CH}_3$ -Py), 3.73 с (3H, MeO), 3.95 АВ-система (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $^2J$  14.9 Гц), 4.27 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 4.97 с (1H,  $\text{H}^4$ -Py), 6.14 д (1H,  $\text{H}^3$ -фурил,  $^3J$  3.4 Гц), 6.32 д. д (1H,  $\text{H}^4$ -фурил,  $^3J$  3.4, 1.7 Гц), 6.68 д. д (1H,  $\text{H}^4$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4$ ,  $^3J$  8.2,  $^4J$  2.1 Гц), 7.12 д (1H,  $\text{H}^6$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$ ,  $^3J$  8.6 Гц), 7.22–7.26 м (2H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^5$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 7.52 д (1H,  $\text{H}^5$ -фурил,  $^3J$  1.7 Гц), 7.74 д (2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ , Ar,  $^3J$  8.7 Гц), 7.88 д (2H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ , Ar,  $^3J$  8.7 Гц), 9.63 с (1H, NH-Py), 10.01 с [1H,  $\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$ ], 10.35 с [1H,  $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$ ]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ -Py), 36.5 ( $\text{C}^4$ -Py), 36.8 ( $\text{SCH}_2$ ), 55.0 (MeO), 60.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 82.8 ( $\text{C}^5$ -Py), 104.1 ( $\text{C}^3$ -Py), 105.4 ( $\text{C}^2$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 105.9 ( $\text{C}^3$ -фурил), 109.3 ( $\text{C}^4$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 110.5 ( $\text{C}^4$ -фурил), 111.8 ( $\text{C}^6$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 118.9 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ar), 119.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 124.1 ( $\text{C}^1$ , Ar), 129.7 ( $\text{C}^5$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 130.0 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ar), 138.7 ( $\text{C}^2$ -Py), 139.5 ( $\text{C}^1$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 142.6 ( $\text{C}^5$ -фурил), 143.6 ( $\text{C}^4$ , Ar), 145.1 ( $\text{C}^6$ -Py), 155.6 ( $\text{C}^1$ -фурил), 159.5 ( $\text{C}^3$ , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 165.3 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 166.4 ( $\text{CONH}$ ), 166.9 ( $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ). Найдено, %: C 62.85; H 4.98; N 9.76.  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: C 62.92; H 4.93; N 9.78. *M* 572.63.

**Этиловый эфир 4-(2-метил-6-{2-(4-метокси-фенил)-2-оксоэтил}тио)-4-фур-2-ил-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (17ц).** Выход 77%, бежевый порошок, т. пл. 183–185°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3277

ш, с, 3201 ш, сл, 3084 ш, сл (N–H), 2197 с (C≡N), 1716 ш, с (C(O)Ar, CO<sub>2</sub>Et), 1651 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.29 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.1 Гц), 2.08 с (3H, CH<sub>3</sub>-Py), 3.85 с (3H, MeO), 4.27 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.0 Гц), 4.71 уш. с (2H, SCH<sub>2</sub>), 4.93 с (1H, H<sup>4</sup>-Py), 6.11 д (1H, H<sup>3</sup>-фурил, <sup>3</sup>J 2.9 Гц), 6.33–6.34 м (1H, H<sup>4</sup>-фурил), 7.07 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J 8.8 Гц), 7.53–7.54 м (1H, H<sup>5</sup>-фурил), 7.73 д (2H, H<sup>3</sup> H<sup>5</sup>, Ar, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 7.87 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, Ar, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 7.97 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J 8.8 Гц), 9.26 с (1H, NH-Py), 10.00 с [1H, C(O)NHAr]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 17.3 (CH<sub>3</sub>-Py), 36.6 (C<sup>4</sup>-Py), 39.0\* (SCH<sub>2</sub>), 55.6 (MeO), 60.4\* (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 83.7\* (C<sup>5</sup>-Py), 104.1\* (C<sup>3</sup>-Py), 105.9 (C<sup>3</sup>-фурил), 110.5 (C<sup>4</sup>-фурил), 114.1 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 118.9 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, Ar), 119.2\* (C≡N), 124.1\* (C<sup>1</sup>, Ar), 127.9\* (C<sup>1</sup>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 130.0 (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup>, Ar), 130.9 (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 138.8\* (C<sup>2</sup>-Py), 142.7 (C<sup>5</sup>-фурил), 143.7\* (C<sup>4</sup>, Ar), 144.6\* (C<sup>6</sup>-Py), 155.7\* (C<sup>1</sup>-фурил), 163.7\* (C<sup>4</sup>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH), 165.3\* (CO<sub>2</sub>Et), 166.5\* (CONH), 192.1\* (COAr). Найдено, %: С 64.57; Н 4.96; N 7.58. С<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 64.62; Н 4.88; N 7.54. М 557.62

**Этиловый эфир 4-(2-метил-6-[[2-(дифениламино)-2-оксоэтил]тио]-4-фур-2-ил-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (17ш).** Выход 63%, бежевый порошок, т. пл. 248–250°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3389 ш, сл, 3348 ш, с (N–H), 2195 с (C≡N), 1716 ш, с [C(O)Ar, CO<sub>2</sub>Et], 1670 ш, с (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.29 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.1 Гц), 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>-Py), 3.85 АВ-система (2H, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J 15.1 Гц), 4.26 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.1 Гц), 4.97 с (1H, H<sup>4</sup>-Py), 6.11 д (1H, H<sup>3</sup>-фурил, <sup>3</sup>J 3.1 Гц), 6.33 д. д (1H, H<sup>4</sup>-фурил, <sup>3</sup>J 3.1, 1.8 Гц), 7.25–7.50 м (10H, Ph), 7.53–7.54 м (1H, H<sup>5</sup>-фурил), 7.73 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, Ar, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 7.87 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, Ar, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 9.38 с (1H, NH-Py), 10.00 с [1H, C(O)NAr]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ, δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.2\* (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 17.3\* (CH<sub>3</sub>-Py), 36.2 (SCH<sub>2</sub>), 36.6\* (C<sup>4</sup>-Py), 60.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 84.3 (C<sup>5</sup>-Py), 104.0 (C<sup>3</sup>-Py), 105.9\* (C<sup>3</sup>-фурил), 110.5\* (C<sup>4</sup>-фурил), 118.9\* (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, Ar), 119.3 (C≡N), 124.1 (C<sup>1</sup>, Ar), 126.7\* (CH, Ph), 128.4\* (CH, Ph), 128.7\* (CH, Ph), 129.0\* (CH, Ph), 130.0\* (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup>, Ar), 138.7 (C<sup>2</sup>-Py), 141.9 (C<sup>1</sup>, Ph), 142.5 (C<sup>1</sup>, Ph), 142.7\* (C<sup>5</sup>-фурил), 143.6 (C<sup>4</sup>, Ar), 144.3 (C<sup>6</sup>-Py), 155.6 (C<sup>1</sup>-фурил), 165.3 (CO<sub>2</sub>Et), 166.5 (CONH), 167.3 (CONPh<sub>2</sub>). Найдено, %: С 67.88; Н 4.94; N

9.05. С<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 67.94; Н 4.89; N 9.06. М 618.70.

#### Исследование анальгетической активности.

Эксперименты по каждому из тестов (орофациальной тригеминальной боли и укуснокислых корчей) проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г в осенне-зимний период при естественном освещении, температуре 22–24°C и относительной влажности воздуха 40–50%. Объем выборки составил 90 особей, согласно расчетам по описанным в литературе рекомендациям [80, 81]. Исследования проведены в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г., №199н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.). Экспериментальные группы формировали методом случайного отбора. Перед началом эксперимента все лабораторные животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова.

Крысы были распределены на контрольную (с моделируемой орофациальной тригеминальной болью или перитовисцеральной болью), референтную [группа сравнения, анальгин (метамизол натрия)] и семь опытных групп по количеству исследуемых соединений 17.

В эксперименте использовали группы, состоящие из 10 животных, а также минимальное для достижения цели и решения задач исследования количество экспериментальных групп, т. е. общее количество животных. Определение анальгетической активности проводили в тесте орофациальной тригеминальной боли, которую моделировали подкожным введением 0.1 мл 5%-ного формалина в область вибрисс у лабораторных крыс, согласно [80]. В качестве препарата сравнения для референтной группы крыс использован анальгин производства ОАО Фармстандарт в дозе 7 мг/кг. Семь образцов соединений 17г–е, о, р, ц, ш вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг за 1.5 ч до введения используемого альгогена (5%-ного раствора НСНО). Количественной экспериментальной характеристикой в тесте орофациальной тригеминальной боли принято число чесательных движе-

ний передними лапами орорфациальной области за минуту, которое подсчитывали через 10, 15- и 20-минутные интервалы времени после введения альгогена. Количественной характеристикой в тесте укуснокислых корчей принято число корчей за 15-минутный интервал через 20 мин после введения 1 мл 7%-ного водного раствора укусной кислоты внутривенно.

Статистическую обработку полученных результатов производили стандартными методами математической статистики, характеризующими количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определяли: среднее арифметическое числа чесательных движений/корчей  $a$ ; дисперсию значений  $\sigma^2$  вокруг среднего арифметического; среднеквадратическое отклонение  $\sigma$ ; коэффициент вариации  $V$ . Достоверность различий между референтной и опытными группами оценивали в сравнении с контрольной группой по Т-тесту (Стьюдента).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривоколыско Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-8524>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Бибик Елена Юрьевна, <https://orcid.org/0000-0001-7470-608X>

Мязина Анна Вадимовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Василин Владимир Константинович ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3707-9173>

Панков Андрей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

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

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и оборудования центра коллективного

пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета. Часть исследования выполнена с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Научно-исследовательского центра «Курчатовский институт»–ИРЕА.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения, в котором проводились исследования, и утвержденным правовым актам РФ и международных организаций.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22010097 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Multi-Target Drug Design Using Chem-Bioinformatic Approaches / Ed. K. Roy. New York: Humana Press, 2019. P. 51. doi 10.1007/978-1-4939-8733-7
2. Chandran U., Mehendale N., Patil S., Chaguturu R., Patwardhan B. Network Pharmacology. In Innovative Approaches in Drug Discovery. Ethnopharmacology, Systems Biology and Holistic Targeting. Amsterdam: Academic Press, 2017. P. 127. doi 10.1016/B978-0-12-801814-9.00005-2
3. Makhoba X.H., Viegas C., Jr., Mosa R.A., Viegas F.P.D., Poole O.J. // Drug Des. Devel. Ther. 2020. Vol. 14. P. 3235. doi 10.2147/DDDT.S257494
4. Méndez-Lucio O., Jesús Naveja J., Vite-Caritino H., Prieto-Martínez F.D., Medina-Franco J.L. // J. Mex. Chem. Soc. 2016. Vol. 60. N 3. P. 168.

5. Ravikumar B., Aittokallio T. // *Exp. Opin. Drug Discov.* 2018. Vol. 13. N 2. P. 179. doi 10.1080/17460441.2018.1413089
6. Bolognesi M.L. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 10. N 3. P. 273. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00039
7. Ivasiv V., Albertini C., Gonçalves A.E., Rossi M., Bolognesi M.L. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. N 19. P. 1694. doi 10.2174/1568026619666190619115735.
8. Prasher P., Sharma M., Aljabali A.A.A., Gupta G., Negi P., Kapoor D.N., Singh I., Zacconi F.C., de Jesus Andreoli Pinto T., da Silva M.W., Bakshi H.A., Chellappan D.K., Tambuwala M.M., Dua K. // *Drug Dev. Res.* 2020. Vol. 81. N 7. P. 837. doi 10.1002/ddr.21704.
9. Alarcón-Espósito J., Mallea M., Rodríguez-Lavado J. // *Curr. Neuropharmacol.* 2021. Vol. 19. N 6. P. 832. doi 10.2174/1570159X18666200914155951
10. González J.F., Alcántara A.R., Doadrio A.L., Sánchez-Montero J.M. // *Exp. Opin. Drug Discov.* 2019. Vol. 14. N 9. P. 879. doi 10.1080/17460441.2019.1623201
11. Auti P.S., George G., Paul A.T. // *RSC Adv.* 2020. Vol. 10. N 68. P. 41353. doi 10.1039/d0ra06642g.
12. Shaveta, Mishra S., Singh P. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 124. P. 500. doi 10.1016/j.ejmech.2016.08.039.
13. Anusionwu C.G., Aderibigbe B.A., Mbianda X.Y. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. N 6. P. 450. doi 10.2174/1389557519666181210162003.
14. Oliveira R., Miranda D., Magalhães J., Capela R., Perry M.J., O'Neill P.M., Moreira R., Lopes F. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23. N 16. P. 5120. doi 10.1016/j.bmc.2015.04.017.
15. Chauhan S.S., Sharma M., Chauhan P.M.S. // *Drug News Perspect.* 2010. Vol. 23. N 10. P. 632. doi 10.1358/dnp.2010.23.10.1468390
16. Design of hybrid molecules for drug development / Ed. M. Decker. Amsterdam: Elsevier, 2017. 338 p.
17. Upadhyay H.C. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. N 8. P. 737. doi 10.2174/1568026621666210303145759
18. Starnowska-Sokół J., Piotrowska A., Bogacka J., Makuch W., Mika J., Witkowska E., Godlewska M., Osiejuk J., Gątarz S., Misicka A., Przewłocka B. // *Neuropharmacology.* 2020. Vol. 178. Paper No. 108232. doi 10.1016/j.neuropharm.2020.108232
19. Piotrowska A., Starnowska-Sokół J., Makuch W., Mika J., Witkowska E., Tymecka D., Ignaczak A., Wilenska B., Przewłocka B. // *Pain.* 2021. Vol. 162. N 2. P. 432. doi 10.1097/j.pain.0000000000002045
20. Wtorek K., Adamska-Bartłomieczyk A., Pieknielna-Ciesielska J., Ferrari F., Ruzza C., Kluczyk A., Piasecka-Zelga J., Calo' G., Janecka A. // *Molecules.* 2019. Vol. 24. N 24. P. 4460. doi 10.3390/molecules24244460
21. Dumitrascuta M., Bermudez M., Trovato O., De Neve J., Ballet S., Wolber G., Spetea M. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. N 11. P. 3267. doi 10.3390/molecules26113267
22. Rapacz A., Gluch-Lutwin M., Mordyl B., Filipek B., Abram M., Kamiński K. // *Epilepsy Res.* 2018. Vol. 143. P. 11. doi 10.1016/j.eplepsyres.2018.03.024
23. Marchev S., Andreeva-Gateva P., Tzoneva R., Surcheva S., Tzonev A., Kamenova K., Angelova V.T., Tchekalarova J., Vlaskovska M. // *Biotech. Biotech. Equip.* 2019. Vol. 33. N 1. P. 98. doi 10.1080/13102818.2018.1555009
24. Welsch M.E., Snyder S.A., Stockwell B.R. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2010. Vol. 14. N 3. P. 347. doi 10.1016/j.cbpa.2010.02.018
25. Yet L. *Privileged structures in drug discovery: medicinal chemistry and synthesis.* Hoboken: Wiley, 2018. P. 59.
26. Evdokimov N.M., Kireev A.S., Yakovenko A.A., Antipin M.Y., Magedov I.V., Kornienko A. // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. N 9. P. 3443. doi 10.1021/jo070114u
27. Triggle D.J. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2003. Vol. 3. N 3. P. 215. doi 10.2174/1389557033488141
28. Triggle D.J. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2003. Vol. 23. N 3. P. 293. doi 10.1023/A:1023632419813
29. Sepehri S., Sanchez H. P., Fassih A. // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 18. N 1. P. 1. doi 10.18433/J3Q01V
30. Edraki N., Mehdipour A.R., Khoshneviszadeh M., Miri R. // *Drug Discov. Today.* 2009. Vol. 14. N 21–22. P. 1058. doi 10.1016/j.drudis.2009.08.004
31. Wang A.L., Iadecola C., Wang G. // *J. Geriatr. Cardiol.* 2017. Vol. 14. N 1. P. 67. doi 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.01.006
32. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. N 2. P. 135. doi 10.2174/1389557520666200807130215
33. Mishra A.P., Bajpai A., Rai A.K. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. N 15. P. 1219. doi 10.2174/1389557519666190425184749
34. Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E., Tsai W.-B., Sobolev A. // *Catalysts.* 2020. Vol. 10. N 9. P. 1019. doi 10.3390/catal10091019
35. Ling Y., Hao Z.Y., Liang D., Zhang C.L., Liu Y.F., Wang Y. // *Drug Des. Devel. Ther.* 2021. Vol. 15. P. 4289. doi 10.2147/DDDT.S329547
36. Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. // *Synth. Commun.* 2018. Vol. 48. N 4. P. 345. doi 10.1080/00397911.2017.1394468
37. Gouda M.A., Hussein B.H., Helal M.H., Salem M.A. // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 7. P. 1524. doi 10.1002/jhet.3188
38. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. N 48. P. 42045. doi 10.1039/c6ra06767k



39. Gouda M.A., Berghot M.A., Abd El Ghani G.E., Khalil A.E.G.M. // *Synth. Commun.* 2014. Vol. 44. N 3. P. 297. doi 10.1080/00397911.2013.823549
40. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // *ХГС.* 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
41. Литвинов В.П. // *Усп. хим.* 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // *Russ. Chem. Rev.* 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
42. Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
43. Краузе А.А., Одынец А.Г., Веррева А.А., Германе С.К., Кожухов А.Н., Дубур Г.Я. // *Хим-фарм. ж.* 1991. Т. 25. № 7. С. 40; Krauze A.A., Odynets A.G., Verreva A.A., Germane S.K., Kozhukhov A.N., Dubur G.Ya. // *Pharm. Chem. J.* 1991. Vol. 25. N 7. P. 477. doi 10.1007/BF00772003
44. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 4. N 9. P. 869. doi 10.1021/ml400226s
45. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G. // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. N 19. P. 3606. doi 10.1021/jm960375o
46. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. N 17. P. 5548. doi 10.1016/j.bmc.2013.05.061
47. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербakov С.В., Овчаров С.Н. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 2. С. 190; Bibik I.V., Bibik E.Y., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov, S.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 2. P. 154. doi 10.1134/S107036322102002X
48. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Самокиш А.А., Вендиктова Ю.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 9. С. 1359; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 9. P. 1646. doi 10.1134/S1070363221090073
49. Hudson B.D., Christiansen E., Murdoch H., Jenkins L., Hansen A.H., Madsen O., Ulven T., Milligan G. // *Mol. Pharmacol.* 2014. Vol. 86. N 2. P. 200. doi 10.1124/mol.114.093294
50. Mikami D., Kobayashi M., Uwada J., Yazawa T., Kamiyama K., Nishimori K., Nishikawa Y., Nishikawa S., Yokoi S., Taniguchi T., Iwano M. // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2020. Vol. 12. Paper 1758835920913432. doi 10.1177/1758835920913432
51. Kaji I., Akiba Y., Furuyama T., Adelson D.W., Iwamoto K., Watanabe M., Kuwahara A., Kaunitz J.D. // *Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 30. N 1. Paper No e13157. doi 10.1111/nmo.13157
52. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // *ХГС.* 2013. № 8. С. 1232; Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 8. P. 1146. doi 10.1007/s10593-013-1356-4
53. Orlov A.A., Eletskaia A.A., Frolov K.A., Golinets A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I. // *Arch. Pharm.* 2018. Vol. 351. N 6. Paper e1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
54. Sanders M.P., Roumen L., van der Horst E., Lane J.R., Vischer H.F., van Offenbeek J., de Vries H., Verhoeven S., Chow K.Y., Verkaar F., Beukers M.W., McGuire R., Leurs R., IJzerman A.P., de Vlieg J., de Esch I.J.P., Zaman G.J.R., Klomp J.P.G., Bender A., de Graaf C. // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. N 11. P. 5311. doi 10.1021/jm300280e
55. Pagadala R., Chidurala P., Jetti V., Meshram J.S., Maddila S., Jonnalagadda S.B. // *J. Heterocycl. Chem.* 2015. Vol. 52. N 2. P. 397. doi 10.1002/jhet.2058
56. Loev B., Goodman M.M., Snader K.M., Tedeschi R., Macko E. // *J. Med. Chem.* 1974. Vol. 17. N 9. P. 956. doi 10.1021/jm00255a010
57. Catterall W.A., Mackie K. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / Eds L.L. Brunton, R. Hilal-Dandan, B.C. Knollmann. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2017. P. 405.
58. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 г. № 2738-р.
59. Kluczyk A., Popek T., Kiyota T., de Macedo P., Stefanowicz P., Lazar C., Konishi Y. // *Curr. Med. Chem.* 2002. Vol. 9. N 21. P. 1871. doi 10.2174/0929867023368872
60. Nisa Z.U., Akhtar T. // *Mini Rev. Org. Chem.* 2020. Vol. 17. N 6. P. 686. doi 10.2174/1570193X16666190828201234
61. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>.
62. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717

63. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. // Nucl. Acids Res. 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
64. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // J. Chem. Inf. Model. 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
65. Collier H.O.J., Dinneen L.C., Johnson C.A., Schneider C. // Br. J. Pharmacol. Chemother. 1968. Vol. 32. P. 295. doi 10.1111/j.1476-5381.1968.tb00973.x
66. Fitzpatrick F.A. // Curr. Pharm. Design. 2004. Vol. 10. N 6. P. 577. doi 10.2174/1381612043453144
67. Grosser T., Theken K.N., FitzGerald G.A. // Clin. Pharmacol. Therap. 2017. Vol. 102. N 4. P. 611. doi 10.1002/cpt.794
68. Kochnev Y., Hellemann E., Cassidy K.C., Durrant J.D. // Bioinformatics. 2020. Vol. 36. N 16. P. 4513. doi 10.1093/bioinformatics/btaa579
69. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
70. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
71. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucl. Acids Res. 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493.
72. Jain A.D., Potteti H., Richardson B.G., Kingsley L., Luciano J.P., Ryuzoji A.F., Lee H., Kronic A., Mesecar A.D., Reddy S.P., Moore T.W. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 103. P. 252. doi 10.1016/j.ejmech.2015.08.049.
73. Ebrahim M., Mulay S.R., Anders H.J., Thomasova D. // Histol. Histopathol. 2015. Vol. 30. P. 1271. doi 10.14670/HH-11-636
74. Lessene G., Czabotar P.E., Colman P.M. // Nat. Rev. Drug Discov. 2008. Vol. 7. P. 989. doi 10.1038/nrd2658
75. Li X., Anderson M., Collin D., Muegge I., Wan J., Brennan D., Kugler S., Terenzio D., Kennedy C., Lin S., Labadia M.E., Cook B., Hughes R., Farrow N.A. // J. Biol. Chem. 2017. Vol. 292. P. 11618. doi 10.1074/jbc.M117.789024
76. Kale J., Osterlund E.J., Andrews D.W. // Cell Death Differentiation. 2018. Vol. 25. N 1. P. 65. doi 10.1038/cdd.2017.186
77. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // J. Comput. Chem. 2004. V. 25. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
78. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>
79. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
80. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. // Соц. аспекты здоровья насел. 2019. Т. 65. № 6. Статья № 10.
81. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 941 с.

# Synthesis, Structure, and Analgesic Activity of 4-[(4-Fur-2-yl-5-cyano-1,4-dihydropyridin-3-yl)carboxamido]- benzoic Acids Ethyl Esters

D. S. Krivokolysko<sup>a</sup>, V. V. Dotsenko<sup>b,c,\*</sup>, E. Yu. Bibik<sup>a</sup>, A. V. Myazina<sup>a</sup>, S. G. Krivokolysko<sup>d</sup>,  
V. K. Vasilin<sup>e</sup>, A. A. Pankov<sup>d</sup>, N. A. Aksenov<sup>c</sup>, and I. V. Aksenova<sup>c</sup>

<sup>a</sup> St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, 91045 Ukraine

<sup>b</sup> Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

<sup>c</sup> North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

<sup>d</sup> V. Dahl Lugansk State University, Lugansk, 91034 Ukraine

<sup>e</sup> Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Received November 8, 2021; revised December 16, 2021; accepted December 19, 2021

A series of new hybrid molecules containing fragments of anesthesine and 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridin-3-yl-5-cyano-1,4-dihydropyridin-3-yl-carboxamide was obtained based on diketene, ethyl ester of 4-aminobenzoic acid, cyanothioacetamide and furfural. The obtained compounds were investigated for the presence of analgesic activity *in vivo* (rats) in tests of orofacial trigeminal pain and acetic acid induced writhing. Compounds that showed an analgesic effect superior to that of the reference drug (metamizole sodium) were revealed. Molecular docking was performed for all compounds with respect to a wide range of protein targets, including cyclooxygenases COX-1 and COX-2.

**Keywords:** cyanothioacetamide, nicotinonitriles, 1,4-dihydropyridines, anesthesine, analgesic activity

# СИНТЕЗ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-(1,2,3-СЕЛЕНАДИАЗОЛ-4-ИЛ)-5-АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ- И -5-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛМЕТИЛФУРАН-2- КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. А. Г. Машичев, Л. М. Певзнер\*, М. Л. Петров

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

Поступило в Редакцию 6 октября 2021 г.  
После доработки 6 октября 2021 г.  
Принято к печати 24 октября 2021 г.

Взаимодействием этилового эфира 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты с бутантиолом, этиловым эфиром сульфанилукусной кислоты и сульфанилэтанолом синтезированы соответствующие сульфиды. Реакции этилового эфира 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты с калиевыми солями фенилсульфиновых кислот приводят к образованию фенилсульфонилметильных производных. Полученные соединения были превращены в семикарбазоны, которые под действием двуокиси селена образуют 5-функционализованные этиловые эфиры 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-2-карбоновой кислоты.

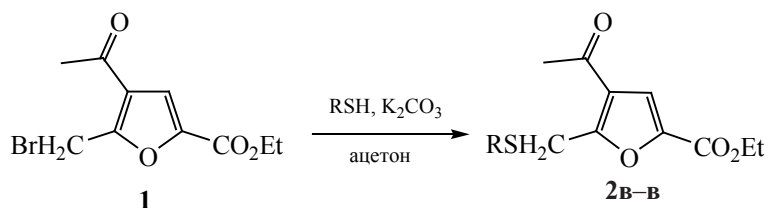
**Ключевые слова:** эфиры ацетилфуранкарбоновых кислот, алкилирование тиолов и фенилсульфинатов, семикарбазоны, двуокись селена, фурил-1,2,3-селенадиазолы

**DOI:** 10.31857/S0044460X22010103

1,2,3-Селенадиазольный цикл привлекает все большее внимание исследователей как фрагмент, обладающий противоопухолевой активностью и являющийся составной частью флуоресцентных меток [1]. Ранее было показано, что производные селенадиазолов способны к стимуляции системной приобретенной устойчивости растений [2]. Кроме того, установлено, что селеноводород, выделяющийся в том числе при разложении 1,2,3-селенадиазолов, обеспечивает биосинтез селеноцистеина – незаменимой аминокислоты, необходимой для нормальной жизнедеятельности организма [3]. Поэтому поиск соединений, способных выделять селеноводород в физиологических условиях и в то же время достаточно стабильных, также является актуальной задачей.

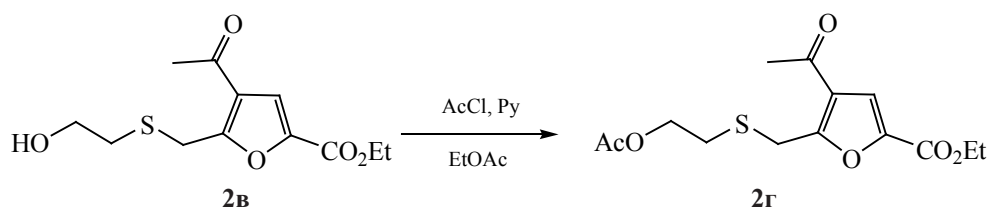
Продолжая работу по исследованию возможностей функционализации эфира 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты по 5-метильной группе мы обратились к синтезу сульфидных и сульфоновых производных. Известно, что данные группировки достаточно часто встречаются в соединениях, проявляющих противоопухолевую, антимикробную и противовирусную активность [4]. Ранее нами было показано, что при получении функционально замещенных 1,2,3-селенадиазолилфуранов введение функциональной группы должно предшествовать формированию селенадиазольного кольца [5]. С помощью этой последовательности реакций нами были получены 5-феноксиметильные производные эфира 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-2-карбо-

Схема 1.



R = *n*-Bu (**2a**), CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (**2б**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (**2в**).

Схема 2.



новой кислоты и аналогично построенный фосфонат. Целью настоящей работы было изучение возможности использования данного метода в синтезе производных эфира 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты имеющих сульфидную или сульфоновую группу в боковой цепи.

В качестве исходного соединения был использован этиловый эфир 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **1**. Для получения сульфидных фрагментов были выбраны производные алифатических тиолов: бутантиол, этиловый эфир сульфанилуксусной кислоты и сульфанилэтанол.

Замещение атома брома в соединении **1** на сульфидный остаток вели по общей методике в ацетоне в присутствии избытка карбоната калия при интенсивном перемешивании при комнатной температуре в течение 8 ч (схема 1). Мольное соотношение бромид **1**–тиол–карбонат калия составляло 1:1.1:2.

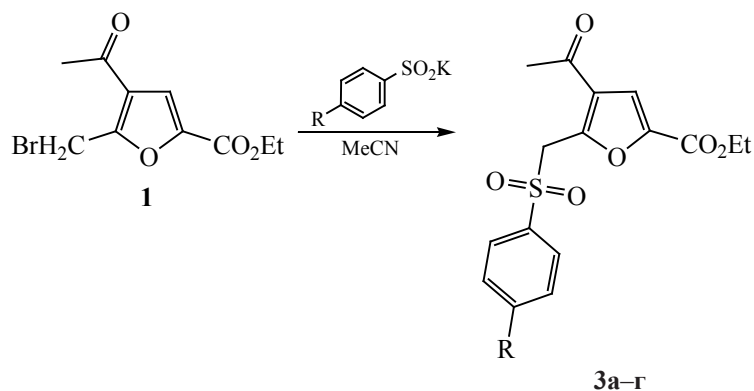
Соединения **2a–в** были выделены с выходами 51–62%. Их строение подтверждено данными спектроскопии ЯМР. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **2a** исчезают синглет протона фрагмента CH<sub>2</sub>Br при 4.79 м. д. и сигнал соответствующего ядра углерода при 25.15 м. д. Вместо них появляются синглет протонов фрагмента фуран-CH<sub>2</sub>S при 4.10 м. д. и сигнал соответствующего ядра

углерода при 34.1 м. д. Наличие бутилсульфанильного заместителя подтверждается присутствием триплета группы SC<sup>1</sup>H<sub>2</sub> при 2.57 м. д. (*J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц) и сигнала соответствующего ядра углерода при 27.35 м. д. Кроме того, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствует квинтет фрагмента C<sup>2</sup>H<sub>2</sub> при 1.52 м. д. (*J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц, δ<sub>C</sub> 31.39 м.д.), секстет группы C<sup>3</sup>H<sub>2</sub> при 1.38 м. д. (*J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц, δ<sub>C</sub> 21.88 м. д.) и триплет группы C<sup>4</sup>H<sub>3</sub> при 0.88 м. д. (*J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц, δ<sub>C</sub> 13.60 м. д.).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **2б** сигнал протонов фрагмента фуран-CH<sub>2</sub>S располагался при 4.16 м.д., а сигнал соответствующего ядра углерода – при 33.96 м. д. Алифатический заместитель характеризовался двумя сигналами протонов фрагмента SCH<sub>2</sub> при 3.28 и 3.52 м. д. с соотношением интенсивностей 0.6:1. Единственный сигнал соответствующего ядра углерода располагался при 27.74. м. д. Отмечалось также удвоение сигналов протонов и ядер углерода сложноэфирной группы алифатического фрагмента. По-видимому, это связано с образованием спектрально различных устойчивых конформеров.

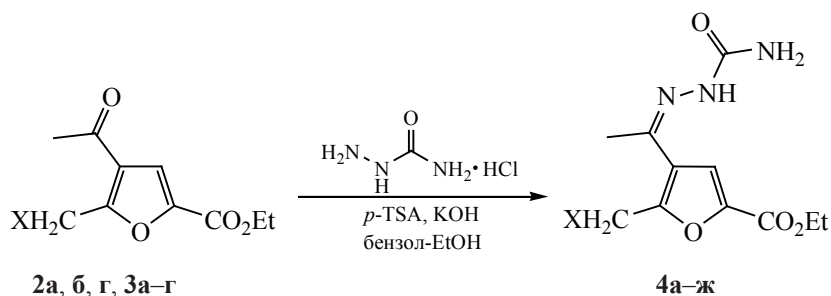
Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **2в** также характеризовались наличием сигналов фрагмента фуран-CH<sub>2</sub>S при 4.12 и 31.00 м. д. Триплет протона метиленовой группы SCH<sub>2</sub> находился при 3.11 м. д. (*J*<sub>HH</sub> 6.0 Гц), а триплет фрагмента CH<sub>2</sub>OH проявлялся при 4.16 м. д. (*J*<sub>HH</sub> 6.0 Гц). Сигналы со-

Схема 3.



R = H (3а), Cl (3б), CH<sub>3</sub> (3в), OCH<sub>3</sub> (3г).

Схема 4.



X = S<sup>n</sup>But (4а), SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (4б), SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> (4в), SO<sub>2</sub>Ph (4г), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (4д), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (4е), 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (4ж).

ответствующих ядер углерода регистрировались при 26.98 и 60.86 м. д. Поскольку в дальнейшем предполагалось проводить окисление диоксидом селена, во избежание окисления гидроксильной группы боковой цепи она была защищена ацетильной группой (схема 2).

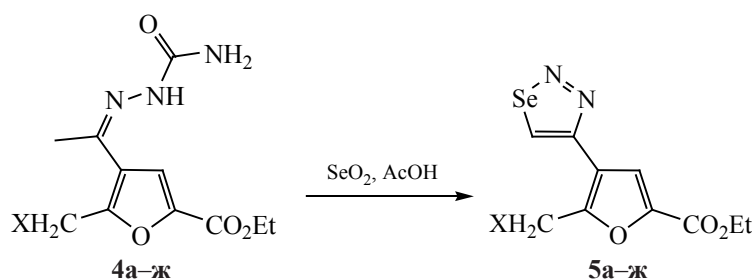
Реакцию проводили в этилацетате при комнатной температуре в течение 8 ч (мольное соотношение 2в:AcCl:Py = 1:1.6:2.2). Ацетат 2г был выделен с выходом 63%.

Следующим этапом было получение ранее неизвестных эфиров 4-ацетил-5-арилсульфонилметилфуран-2-карбоновых кислот. Сульфоны обычно получают окислением соответствующих сульфидов, однако в данном случае при этом могло быть затронуто чувствительное к окислителям фурановое кольцо. Поэтому мы использовали

сравнительно редко применяемую реакцию галогеналкилов с солями фенилсульфиновых кислот. В качестве реагентов были выбраны наиболее доступные калиевые соли бензол-, *n*-толуол-, *n*-хлорбензол- и *n*-метоксибензолсульфиновых кислот (схема 3).

Получение сульфонов 3а–г вели по общей методике в ацетонитриле при 80°C и интенсивном перемешивании в течение 8 ч (мольное соотношение бромид 1:арилсульфинат калия = 1:1.05). Все полученные соединения представляли собой кристаллические вещества с четкими температурами плавления. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений 3а–г сигналы протонов фрагмента фуран-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> располагались в интервале 4.93–4.96 м. д., а сигналы соответствующих ядер углерода – при 54.62–55.75 м. д. Подробно спектральные характеристики

Схема 5.



X = S<sup>n</sup>But (**5a**), SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (**5б**), SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> (**5в**), SO<sub>2</sub>Ph (**5г**), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (**5д**), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (**5е**), 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (**5ж**).

ки полученных сульфонов приведены в экспериментальной части. Следует отметить, что выходы соединений **3а–г** зависели от природы заместителя в *para*-положении сульфината и убывали в ряду: H (**3а**, 64%) > Cl (**3б**, 50%) > CH<sub>3</sub> (**3в**, 37%) > OCH<sub>3</sub> (**3г**, 36%).

На следующем этапе работы была изучена возможность превращения полученных ацетилфуранов **2а, б, г** и **3а–г** в соответствующие селенадиазолы. Формирование селенадиазольного кольца из метилкетонов осуществлялось посредством двухстадийного синтеза, включающего первоначальное получение семикарбазона и его последующее окисление двуокисью селена в уксусной кислоте (схемы 4, 5).

Получение семикарбазонов **4а–ж** проводили по общей методике в спирто-бензольной среде используя 10%-ный мольный избыток гидрохлорида семикарбазида и гидроксида калия в присутствии 20 мол% *n*-толуолсульфонокислоты. Целевые продукты реакции **4а–ж** представляли собой кристаллические вещества с четкими температурами плавления. Для сульфидов выход целевого продукта **4б** (96%) с этоксикарбонилметильной группой в боковой цепи оказался намного выше, чем в случае соединения **4а** (49%) с бутильной группой и вещества **4в** (36%) с 2-ацетоксиэтильным фрагментом. В случае сульфонов выход увеличивается почти вдвое при введении заместителей в *n*-положение фенильного фрагмента: H (**4г**, 55%) < Cl (**4д**, 86%), OCH<sub>3</sub> (**4е**, 86%) < CH<sub>3</sub> (**4ж**, 93%). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H как у сульфидных, так и сульфоновых производных уширенные сигналы протонов NH-группы

находились в диапазоне 7–9 м. д., а протонов группы NH<sub>2</sub> – около 6 м. д. Сигнал протонов метильной группы CH<sub>3</sub>C=N в случае сульфидов располагался при 2.14–2.30 м. д., а в случае сульфонов – в интервале 1.91–1.97 м. д. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигнал соответствующего ядра углерода в семикарбазоне **4а** обнаруживался при 13.02 м. д., в случае остальных соединений – около 15.4 м. д. Уширенный сигнал ядра углерода азометинового фрагмента в случае сульфидов **4а–в** находился в области 139–141 м. д., в случае сульфонов **4г–ж** – около 138 м. д. Сигнал ядра карбонильного углерода амидного фрагмента располагался в диапазоне 157–158 м. д. и также был уширен.

Окисление семикарбазонов **4а–ж** двуокисью селена до селенадиазолов **5а–ж** проводили в уксусной кислоте при 70°C в течение 6 ч. Мольное соотношение семикарбазон : двуокись селена составляло 1 : 1.1.

Селенадиазолы с сульфидным фрагментом **5а–в** представляли собой сиропообразные вещества, соединения с сульфоновым заместителем **5г–ж** являлись кристаллическими веществами с четкими температурами плавления. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений синглет протона селенадиазола располагался около 9 м. д. и имел сателлитный дублетный сигнал с константой расщепления <sup>2</sup>J<sub>HSe</sub> около 40.0 Гц. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сигналы селенадиазольного кольца проявлялись в диапазоне 146–154 м. д. (C<sup>4</sup>) и 137–139 м. д. (C<sup>5</sup>).

Оказалось, что выход селенадиазола сильно зависит от природы заместителя в боковой цепи окисляемого вещества. Так, в случае бутильно-

го заместителя выход селенадиазола **5a** составил 51%, тогда как в случае этоксикарбонилметильного и 2-ацетоксиэтильного фрагмента выходы селенадиазолов **5б, в** снижались до 19 и 32% соответственно. В случае сульфонов наибольший выход (41%) отмечался для фенилсульфонильного производного **5г**. При введении хлора в *n*-положение бензольного кольца выход снижался до 30% (соединение **5д**), а в случае *n*-метил- и *n*-метоксипроизводного (соединения **5е, ж**) наблюдалось снижение выхода до 7 и 15% соответственно.

Таким образом, селенадиазолы, содержащие сульфидную или сульфоновую группу в боковой цепи, могут быть получены окислением семикарбазонов соответствующих замещенных ацетилфуранов двуокисью селена. При этом выход целевых продуктов в значительной степени зависит от природы заместителя в боковой цепи. В целом, сульфиды оказываются несколько более устойчивыми к действию двуокиси селена в уксусной кислоте, чем сульфоны. Причем в случае последних введение донорного заместителя в *n*-положение фенилсульфонильного фрагмента приводит к потере устойчивости в условиях реакции и сильному снижению выхода селенадиазолов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  получали на приборе Bruker AVANCE-400 (400.13, 100.16 МГц соответственно).

**Этиловый эфир 4-ацетил-5-(*n*-бутилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (2а).** Этиловый эфир 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **1** (2.01 г) и 0.67 г бутантиола растворяли в 25 мл ацетонитрила, затем добавляли 0.9 г карбоната калия. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 8 ч. После удаления ацетонитрила остаток растворяли в 30 мл четыреххлористого углерода, промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Выход 1.29 г (62%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.88 т (3H,  $\text{C}^4\text{H}_3$ -бутил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 1.37 т (3H,  $\text{CH}_3$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 1.38 секстет (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ -бутил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 1.52 квинтет (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ -бутил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.57 т (2H,  $\text{C}^1\text{H}_2\text{S}$ -бутил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.10 с (2H,

$\text{SCH}_2$ -фуран), 4.36 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.38 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.60 ( $\text{C}^4\text{H}_3$ -бутил), 14.28 ( $\text{CH}_3$ -эфир), 21.88 ( $\text{C}^3\text{H}_2$ -бутил), 27.35 ( $\text{C}^1\text{H}_2\text{S}$ -бутил), 29.10 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 31.39 ( $\text{C}^2\text{H}_2$ -бутил), 32.13 (фуран- $\text{CH}_2\text{S}$ ), 61.35 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 117.84 ( $\text{C}^3$ -фуран), 122.44 ( $\text{C}^4$ -фуран), 143.00 ( $\text{C}^2$ -фуран), 149.85 ( $\text{C}^5$ -фуран), 158.10 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир), 193.10 ( $\text{C}=\text{O}$ -кетон).

**Этиловый эфир 4-ацетил-5-(2-этокси-2-оксоэтилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (2б)** получали аналогично из 2.09 г этилового эфира 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **1** и 1 г этилового эфира сульфанилуксусной кислоты. После удаления ацетонитрила остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl, сушили сульфатом натрия и пропускали через небольшой слой силикагеля. Выход 1.38 г (57%), сиропообразное вещество, кристаллизующееся при стоянии, т. пл. 29°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: общие сигналы, 1.31 т (3H,  $\text{CH}_3$ -фуран,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.40 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 4.16 с (2H,  $\text{SCH}_2$ -фуран), 4.30 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -фуран,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.32 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран); основной конформер, 1.23 (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 3.52 с (2H,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ), 4.12 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц); минорный конформер, 1.21 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 3.28 с (2H,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ), 4.10 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц) Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: общие сигналы, 14.29 ( $\text{CH}_3$ -фуран), 27.74 ( $\text{SCH}_2\text{CO}$ ), 29.01 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 33.96 ( $\text{SCH}_2$ -фуран), 61.34 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 117.69 ( $\text{C}^3$ -фуран), 122.96 ( $\text{C}^4$ -фуран), 143.28 ( $\text{C}^2$ -фуран), 157.90 ( $\text{C}^5$ -фуран), 160.44 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир), 193.09 ( $\text{C}=\text{O}$ -кетон); основной конформер, 14.06 ( $\text{CH}_3$ ), 61.44 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 169.66 ( $\text{C}=\text{O}$ ); минорный конформер, 14.09 ( $\text{CH}_3$ ), 61.58 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 169.26 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Соотношение конформеров 1:0.6.

**Этиловый эфир 4-ацетил-5-(2-гидроксиэтилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (2в)** получали аналогично из 2.0 г этилового эфира 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **1** и 0.57 г 2-сульфанилэтанола. После удаления ацетонитрила остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl, сушили сульфатом натрия и пропускали через небольшой слой силикагеля. Выход 1.01 г (51%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.38 т (3H,  $\text{CH}_3$ -этил,  $J_{\text{HH}}$



7.2 Гц), 2.47 с (3H,  $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$ ), 3.11 т (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J_{\text{HH}}$  6.0 Гц), 4.13 с (2H,  $\text{SCH}_2$ -этил), 4.16 т (2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ ,  $J_{\text{HH}}$  6.0 Гц), 4.38 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -фуран,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.39 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.29 ( $\text{CH}_3$ -этил), 26.98 ( $\text{SCH}_2$ ), 29.14 ( $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$ ), 31.00 ( $\text{SCH}_2$ -фуран), 60.86 ( $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ ), 61.50 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -этил), 117.76 ( $\text{C}^3$ -фуран), 122.72 ( $\text{C}^4$ -фуран), 142.28 ( $\text{C}^2$ -фуран), 158.04 ( $\text{C}^5$ -фуран), 161.18 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир), 193.47 ( $\text{C}=\text{O}$ -кетон).

**Этиловый эфир 4-ацетил-5-(2-ацетоксиэтилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (2г).** К раствору 1.66 г этилового эфира 4-ацетил-5-(2-гидроксиэтилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты **2в** в 40 мл этилацетата добавляли 1.1 мл пиридина и 0.7 мл ацетилхлорида. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 8 ч. Отфильтровывали гидрохлорид пиридиния, промывали его 5 мл этилацетата, полученный раствор промывали 10 мл 5%-ной соляной кислоты, 10 мл воды, 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, сушили сульфатом натрия и пропускали через небольшой слой силикагеля. Выход 1.20 г (63%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.36 т (3H,  $\text{CH}_3$ -этил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.03 с (3H,  $\text{CH}_3$ -ацетат), 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ -ацетил), 2.79 т (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J_{\text{HH}}$  6.6 Гц), 4.12 с (2H,  $\underline{\text{SCH}_2}$ -фуран), 4.19 т (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -ацетат,  $J_{\text{HH}}$  6.6 Гц), 4.35 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -этил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.37 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.27 ( $\text{CH}_3$ -этил), 20.841 ( $\text{CH}_3$ -ацетат), 27.34 ( $\text{SCH}_2$ ), 29.10 ( $\underline{\text{CH}_3}$ -ацетил), 30.72 ( $\underline{\text{SCH}_2}$ -фуран), 63.06 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -ацетат), 61.44 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -этил), 117.77 ( $\text{C}^3$ -фуран), 122.73 ( $\text{C}^4$ -фуран), 143.27 ( $\text{C}^2$ -фуран), 158.00 ( $\text{C}^5$ -фуран), 161.05 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир), 170.75 ( $\text{C}=\text{O}$ -ацетат), 193.35 ( $\text{C}=\text{O}$ -кетон).

**Этиловый эфир 4-ацетил-5-(фенилсульфонил)метилфуран-2-карбоновой кислоты (3а).** Этиловый эфир 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **1** (1.50 г) и 0.94 г калиевой соли бензолсульфиновой кислоты растворяли в 30 мл ацетонитрила. Полученную смесь кипятили 8 ч при перемешивании. После удаления ацетонитрила остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали 10 мл воды, 10 мл раствора  $\text{NaCl}$ , сушили сульфатом натрия и пропускали через небольшой слой силикагеля. После удаления растворителя остаток затирали с кипящим

гексаном, отфильтровывали осадок и сушили его на воздухе до постоянной массы. Выход **3а** 1.18 г (64%), т. пл. 112°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.39 т (3H,  $\text{CH}_3$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.29 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 4.34 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.96 с (2H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 7.35 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран), 7.52 т (2H,  $\text{H}^{3,5}$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.0 Гц), 7.65 т (1H,  $\text{H}^4$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.0 Гц), 7.77 д (2H,  $\text{H}^{2,6}$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.27 ( $\text{CH}_3$ -эфир), 28.77 ( $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$ ), 54.89 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 61.70 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 117.37 ( $\text{C}^3$ -фуран), 126.05 ( $\text{C}^4$ -фуран), 128.59 ( $\text{C}^{3,5}$ -Ph), 129.102 ( $\text{C}^{2,6}$ -Ph), 134.16 ( $\text{C}^4$ -Ph), 138.30 ( $\text{C}^1$ -Ph), 145.20 ( $\text{C}^2$ -фуран), 149.64 ( $\text{C}^5$ -фуран), 157.64 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир), 192.33 ( $\text{C}=\text{O}$ -кетон).

**Этиловый эфир 4-ацетил-5-(4-хлорфенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (3б)** получали аналогично из 2.1 г этилового эфира 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **1** и 1.8 г калиевой соли 4-хлорбензолсульфиновой кислоты. Выход 1.41 г (50%), т. пл. 132°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.38 т (3H,  $\text{CH}_3$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 4.37 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.96 с (2H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 7.36 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран), 7.48 д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.4 Гц), 7.70 д (2H,  $\text{H}^{2,6}$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.24 ( $\text{CH}_3$ -эфир), 28.78 ( $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$ ), 54.62 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 61.76 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 117.35 ( $\text{C}^3$ -фуран), 126.05 ( $\text{C}^4$ -фуран), 129.38 ( $\text{C}^{3,5}$ -Ph), 130.12 ( $\text{C}^{2,6}$ -Ph), 136.80 ( $\text{C}^4$ -Ph), 140.98 ( $\text{C}^1$ -Ph), 145.30 ( $\text{C}^2$ -фуран), 149.36 ( $\text{C}^5$ -фуран), 157.55 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир), 192.33 ( $\text{C}=\text{O}$ -кетон).

**Этиловый эфир 4-ацетил-5-(4-метилфенилсульфонил)фуран-2-карбоновой кислоты (3в)** получали аналогично из 1.93 г этилового эфира 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **1** и 1.51 г калиевой соли 4-толуолсульфиновой кислоты. Выход 0.90 г (37%), т. пл. 99°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.39 т (3H,  $\text{CH}_3$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 4.38 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.94 с (2H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 7.30 д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.0 Гц), 7.35 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран), 7.65 д (2H,  $\text{H}^{2,6}$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.26 ( $\text{CH}_3$ -эфир), 21.66 ( $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 28.74 ( $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$ ), 54.97 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 61.66 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 117.38 ( $\text{C}^3$ -фуран), 126.06 ( $\text{C}^4$ -фуран), 128.59 ( $\text{C}^{3,5}$ -Ph), 129.69 ( $\text{C}^{2,6}$ -Ph), 135.46 ( $\text{C}^4$ -Ph), 145.14 ( $\text{C}^1$ -Ph), 145.25 ( $\text{C}^2$ -фуран), 149.85 ( $\text{C}^5$ -фуран), 157.66 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир), 192.31 ( $\text{C}=\text{O}$ -кетон).

**Этиловый эфир 4-ацетил-5-(4-метоксифенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (3г)** получали аналогично из 2.0 г этилового эфира 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **1** и 1.7 г калиевой соли 4-метоксифенилсульфиновой кислоты. Выход 0.97 г (36%), т. пл. 99°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.39 т (3H,  $\text{CH}_3$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.0 Гц), 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.88 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.38 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.93 с (2H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 6.96 д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.4 Гц), 7.36 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран), 7.68 д (2H,  $\text{H}^{2,6}$ -Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.24 ( $\text{CH}_3$ -эфир), 28.80 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 55.12 (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.75 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 61.68 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 114.26 ( $\text{C}^{3,5}$ -Ph), 117.41 ( $\text{C}^3$ -фуран), 126.01 ( $\text{C}^4$ -фуран), 130.80 ( $\text{C}^{2,6}$ -Ph), 145.023 ( $\text{C}^1$ -Ph), 145.09 ( $\text{C}^2$ -фуран), 150.05 ( $\text{C}^5$ -фуран), 157.68 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир), 164.15 ( $\text{C}^4$ -Ph), 192.35 ( $\text{C}=\text{O}$ -кетон).

**Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(*n*-бутилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (4а).** К суспензии 1.29 г этилового эфира 4-ацетил-5-(*n*-бутилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты **2а** и 0.52 г гидрохлорида семикарбазида в 50 мл бензола прибавляли раствор 0.28 г гидроксида калия в 10 мл этанола и 0.05 г *n*-толуолсульфокислоты. Полученную смесь кипятили при перемешивании с ловушкой Дина–Старка до прекращения отделения водного слоя, затем упаривали. Остаток растворяли в хлористом метиле и промывали 10 мл воды, отгоняли хлористый метил. Выход 0.76 г (49%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.90 т (3H,  $\text{C}^4\text{H}_3$ -бутил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 1.34 т (3H,  $\text{CH}_3$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 1.40 секстет (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ -бутил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 1.58 квинтет (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ -бутил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.30 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 2.63 т (2H,  $\text{C}^1\text{H}_2\text{S}$ -бутил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.10 с (2H,  $\text{SCH}_2$ -фуран), 4.33 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 6.38 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.49 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран), 9.20 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.00 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 13.28 ( $\text{C}^4\text{H}_3$ -бутил), 14.28 ( $\text{CH}_3$ -эфир), 21.68 ( $\text{C}^3\text{H}_2$ -бутил), 28.00 ( $\text{C}^1\text{H}_2$ -бутил), 31.53 ( $\text{C}^2\text{H}_2$ -бутил), 31.85 ( $\text{CH}_2$ -фуран), 60.60 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 117.93 ( $\text{C}^3$ -фуран), 123.30 ( $\text{C}^4$ -фуран), 139.78 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 142.69 ( $\text{C}^2$ -фуран), 154.53 ( $\text{C}^5$ -фуран), 157.68 уш. с ( $\text{C}=\text{O}$ -амид), 157.85 ( $\text{C}=\text{O}$ -эфир).

Соединения **4б–ж** получали аналогично.

**Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(2-ацетоксиэтилсульфанилметил)фуран-**

**2-карбоновой кислоты (4б).** Выход 0.51 г (36%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{CH}_3$ -этил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.02 с (3H,  $\text{CH}_3$ -ацетат), 2.14 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 2.81 т (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J_{\text{HH}}$  6.4 Гц), 4.14 с (2H,  $\text{SCH}_2$ -фуран), 4.12 т (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -ацетат,  $J_{\text{HH}}$  6.6 Гц), 4.29 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -этил,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 6.43 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.62 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран), 9.42 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.65 ( $\text{CH}_3$ -этил), 15.67 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 21.08 ( $\text{CH}_3$ -ацетат), 28.47 ( $\text{SCH}_2$ ), 30.85 ( $\text{SCH}_2$ -фуран), 61.20 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -этил), 63.37 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -ацетат), 119.99 ( $\text{C}^3$ -фуран), 124.05 ( $\text{C}^4$ -фуран), 139.47 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 142.44 ( $\text{C}^2$ -фуран), 153.90 ( $\text{C}^5$ -фуран), 157.50 ( $\text{C}=\text{O}$ -амид), 158.14 ( $\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.64 ( $\text{C}=\text{O}$ -ацетат).

**Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(2-этокси-2-оксоэтилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (4в).** Выход 1.56 г (96%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.27 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 1.37 т (3H,  $\text{CH}_3$ -фуран,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.17 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 3.33 с (2H,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ), 4.16 с (2H,  $\text{SCH}_2$ -фуран), 4.18 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.36 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -фуран,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 6.57 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.25 с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран), 9.16 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.13 ( $\text{CH}_3$ ), 14.31 ( $\text{CH}_3$ -фуран), 15.13 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 25.15 ( $\text{SCH}_2$ ), 34.24 ( $\text{SCH}_2$ -фуран), 61.254, 61.72 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), ( $\text{CH}_2\text{O}$ -фуран), 117.65 ( $\text{C}^3$ -фуран), 123.36 ( $\text{C}^4$ -фуран), 141.00 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 143.26 ( $\text{C}^2$ -фуран), 152.87 ( $\text{C}^5$ -фуран), 158.25 ( $\text{C}=\text{O}$ -фуран), 158.50 ( $\text{C}=\text{O}$ -амид), 169.91 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(фенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (4г).** После удаления растворителя остаток затирали с водой, отфильтровывали выпавший осадок, промывали его водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 0.77 г (55%), т. пл. 208–209°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.28 уш. с (3H,  $\text{CH}_3$ -эфир), 1.97 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 4.28 уш. с (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 5.15 с (2H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 6.54 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.60 уш. с (1H,  $\text{H}^3$ -фуран), 7.74 уш. с (6H, H-Ph, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.63 ( $\text{CH}_3$ -эфир), 15.41 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 55.13 ( $\text{SO}_2\text{CH}_2$ -фуран), 61.35 ( $\text{CH}_2\text{O}$ -эфир), 118.93 ( $\text{C}^3$ -фуран), 127.93 ( $\text{C}^4$ -фуран), 128.41 ( $\text{C}^{3,5}$ -Ph), 129.72 ( $\text{C}^{2,6}$ -Ph), 134.70 ( $\text{C}^4$ -Ph), 138.38 ( $\text{C}^1$ -Ph), 138.95 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 143.81 ( $\text{C}^2$ -фуран),

144.00 (C<sup>5</sup>-фуран), 157.42 уш. с (C=O-амид), 157.87 (C=O-эфир).

**Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(4-хлорфенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (4д).** После удаления растворителя остаток затирали с водой, отфильтровывали выпавший осадок, промывали его водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 1.0 г (86%), т. пл. 178°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.28 уш. с (3H, CH<sub>3</sub>-эфир), 1.96 с (3H, CH<sub>3</sub>C=N), 4.26 уш. с (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир), 5.18 с (2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 6.50 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.36 уш. с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.71 д (2H, H<sup>2,6</sup>-Ph, *J*<sub>HH</sub> 8.8 Гц), 7.60 уш. с (1H, NH), 7.66 д (2H, H<sup>3,5</sup>-Ph, *J*<sub>HH</sub> 8.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.57 (CH<sub>3</sub>-эфир), 15.39 (CH<sub>3</sub>C=N), 55.13 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 61.40 (CH<sub>2</sub>O-фуран), 118.92 (C<sup>3</sup>-фуран), 128.79 (C<sup>4</sup>-фуран), 129.79 (C<sup>3,5</sup>-Ph), 130.48 (C<sup>2,6</sup>-Ph), 137.64 (C<sup>4</sup>-Ph), 138.86 (C<sup>1</sup>-Ph), 133.38 (C=N), 143.55 (C<sup>2</sup>-фуран), 144.10 (C<sup>5</sup>-фуран), 157.23 уш. с (C=O-амид), 157.83 (C=O-эфир).

**Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(4-метилфенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (4е).** После удаления растворителя остаток затирали с водой, отфильтровывали выпавший осадок, промывали его водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 0.97 г (93%), т. пл. 221°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.28 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.90 с (3H, CH<sub>3</sub>C=N), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>Ph), 4.27 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 5.08 с (2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 6.51 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.58 уш. с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.58 д (2H, H<sup>2,6</sup>-Ph, *J*<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 7.38 д (2H, H<sup>3,5</sup>-Ph, *J*<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 9.27 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.59 (CH<sub>3</sub>-эфир), 15.37 (CH<sub>3</sub>C=N), 21.59 (CH<sub>3</sub>-Ph), 55.22 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 61.3 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 118.90 (C<sup>3</sup>-фуран), 127.83 (C<sup>4</sup>-фуран), 128.43 (C<sup>3,5</sup>-Ph), 128.79 (C<sup>4</sup>-Ph), 130.15 (C<sup>2,6</sup>-Ph), 135.98 (C<sup>1</sup>-Ph), 138.44 (C=N), 144.03 (C<sup>2</sup>-фуран), 145.38 (C<sup>5</sup>-фуран), 157.33 уш. с (C=O-амид), 157.90 (C=O-эфир).

**Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(4-метоксифенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (4ж).** После удаления растворителя остаток затирали с водой, отфильтровывали выпавший осадок, промывали его водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 1.02 г (86%), т. пл. 219°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

(ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.28 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.94 с (3H, CH<sub>3</sub>C=N), 3.86 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.27 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 5.06 с (2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 6.52 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.09 д (2H, H<sup>3,5</sup>-Ph, *J*<sub>HH</sub> 8.8 Гц), 7.60 уш. с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.62 д (2H, H<sup>2,6</sup>-Ph, *J*<sub>HH</sub> 8.8 Гц), 9.30 (H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.56 (CH<sub>3</sub>-эфир), 15.41 (CH<sub>3</sub>C=N), 55.44 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 56.28 (CH<sub>3</sub>O), 61.37 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 114.41 (C<sup>3,5</sup>-Ph), 118.93 (C<sup>3</sup>-фуран), 127.76 (C<sup>4</sup>-фуран), 130.30 (C<sup>1</sup>-Ph), 130.74 (C<sup>2,6</sup>-Ph), 138.45 (C=N), 143.97 (C<sup>2</sup>-фуран), 144.22 (C<sup>5</sup>-фуран), 157.22 (C=O-эфир), 157.30 уш. с (C=O-амид), 164.06 (C<sup>4</sup>-Ph).

**Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(*n*-бутилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5а).** К раствору 0.75 г семикарбазона этилового эфира 4-ацетил-5-(*n*-бутилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты **4а** в 15 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 0.27 г двуокиси селена. Полученную смесь перемешивали 6 ч при 75°C, затем выливали в 40 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Экстракт промывали 15 мл воды, 15 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Фильтрат пропускали через слой силикагеля и упаривали. Выход 0.42 г (51%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.87 т (3H, C<sup>4</sup>H<sub>3</sub>-бутил, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.41 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.36 секстет (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>-бутил, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 1.55 квинтет (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-бутил, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 2.59 т (2H, SC<sup>1</sup>H<sub>2</sub>-бутил, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 4.22 с (2H, SCH<sub>2</sub>-фуран), 4.40 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 7.57 с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 9.35 с (1H, H<sup>5</sup>-селенадиазол, сателлит *J*<sub>HSe</sub> 39.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.61 (C<sup>4</sup>H<sub>3</sub>-бутил), 14.35 (CH<sub>3</sub>-эфир), 21.92 (C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>-бутил), 27.72 (SC<sup>1</sup>H<sub>2</sub>-бутил), 31.45 (C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-бутил), 31.99 (SCH<sub>2</sub>-фуран), 61.25 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 118.35 (C<sup>3</sup>-фуран), 120.33 (C<sup>4</sup>-фуран), 138.41 (C<sup>5</sup>-селенадиазол), 143.75 (C<sup>2</sup>-фуран), 154.49 (C<sup>1</sup>-селенадиазол), 155.17 (C<sup>5</sup>-фуран), 158.37 (C=O-эфир).

Соединения **5б–ж** получали аналогично.

**Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(2-этокси-2-оксоэтилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5б).** Выход 0.32 г (19%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.23 т (3H, CH<sub>3</sub>-фуран, *J*<sub>HH</sub> 7.2 Гц),

1.34 т (3H, CH<sub>3</sub>-алиф,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 3.35 с (2H, SCH<sub>2</sub>CO), 4.42 к (2H, CH<sub>2</sub>O,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.37 с (2H, SCH<sub>2</sub>-фуран), 4.16 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.55 с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 9.42 с (1H, H<sup>5</sup>-селенадиазол, сателлит  $J_{\text{HSe}}$  39.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.11 (CH<sub>3</sub>), 14.34 (CH<sub>3</sub>-фуран), 28.32 (SCH<sub>2</sub>CO), 33.79 (CH<sub>2</sub>S-фуран), 61.31 (CH<sub>2</sub>O-фуран), 61.60 (CH<sub>2</sub>O), 118.20 (C<sup>3</sup>-фуран), 120.30 (C<sup>4</sup>-фуран), 138.67 (C<sup>5</sup>-селенадиазол), 144.15 (C<sup>2</sup>-фуран), 153.56 (C<sup>5</sup>-фуран), 154.19 (C<sup>1</sup>-селенадиазол), 158.23 (C=O-фуран), 169.87 (C=O).

**Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(2-ацетоксиэтилсульфанилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5в).** Выход 0.19 г (32%), сиропообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.42 т (3H, CH<sub>3</sub>-фуран,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.06 с (3H, CH<sub>3</sub>-ацетат), 2.86 т (2H, SCH<sub>2</sub>,  $J_{\text{HH}}$  7.0 Гц), 4.24 т (2H, CH<sub>2</sub>O-ацетат,  $J_{\text{HH}}$  7.0 Гц), 4.32 с (2H, SCH<sub>2</sub>-фуран), 4.42 к (2H, CH<sub>2</sub>O-фуран,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.55 с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 9.34 с (1H, H<sup>5</sup>-селенадиазол, сателлит  $J_{\text{HSe}}$  39.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.35 (CH<sub>3</sub>-фуран), 20.89 (CH<sub>3</sub>-ацетат), 28.00 (SCH<sub>2</sub>), 30.95 (SCH<sub>2</sub>-фуран), 61.35 (CH<sub>2</sub>O-фуран), 63.13 (CH<sub>2</sub>O-ацетат), 118.12 (C<sup>3</sup>-фуран), 120.29 (C<sup>4</sup>-фуран), 138.46 (C<sup>5</sup>-селенадиазол), 144.09 (C<sup>2</sup>-фуран), 154.40 (C<sup>4</sup>-селенадиазол, C<sup>5</sup>-фуран), 158.26 (C=O-фуран), 170.76 (C=O-ацетат).

**Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(фенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5г).** Выход 0.34 г (41%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 159°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.40 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.39 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 5.10 с (2H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-фуран), 7.39 т (2H, H<sup>3,5</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.48 с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.50 т (1H, H<sup>4</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.77 д (2H, H<sup>2,6</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 9.34 (1H, H<sup>5</sup>-селенадиазол, сателлит  $J_{\text{HSe}}$  38.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.31 (CH<sub>3</sub>-эфир), 55.55 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 61.56 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 117.80 (C<sup>3</sup>-фуран), 120.88 (C<sup>4</sup>-фуран), 128.50 (C<sup>3,5</sup>-Ph), 128.98 (C<sup>2,6</sup>-Ph), 134.10 (C<sup>4</sup>-Ph), 138.19 (C<sup>5</sup>-селенадиазол), 139.13 (C<sup>1</sup>-Ph), 144.17 (C<sup>2</sup>-фуран), 145.79 (C<sup>5</sup>-фуран), 153.30 (C<sup>5</sup>-селенадиазол), 157.85 (C=O-эфир).

**Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(4-хлорфенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5д).** Выход 0.34 г (30%),

светло-коричневые кристаллы, т. пл. 142°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.42 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 4.41 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 5.14 с (2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 7.30 д (2H, H<sup>3,5</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.46 с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.62 д (2H, H<sup>2,6</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 9.28 с (1H, H<sup>5</sup>-селенадиазол, сателлит  $J_{\text{HSe}}$  38.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.30 (CH<sub>3</sub>-эфир), 55.65 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 61.69 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 117.56 (C<sup>3</sup>-фуран), 120.79 (C<sup>4</sup>-фуран), 129.84 (C<sup>3,5</sup>-Ph), 130.08 (C<sup>2,6</sup>-Ph), 136.28 (C<sup>4</sup>-Ph), 137.70 (C<sup>5</sup>-селенадиазол), 139.07 (C<sup>1</sup>-Ph), 140.84 (C<sup>2</sup>-фуран), 143.98 (C<sup>5</sup>-фуран), 146.02 (C<sup>4</sup>-селенадиазол), 157.80 (C=O-эфир).

**Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(4-метилфенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5е).** Выход 0.08 г (7%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 144°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.42 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 4.41 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 5.06 с (2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 7.15 д (2H, H<sup>3,5</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.0 Гц), 7.48 с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.59 д (2H, H<sup>2,6</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.8 Гц), 9.32 с (1H, H<sup>5</sup>-селенадиазол, сателлит  $J_{\text{HSe}}$  39.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.31 (CH<sub>3</sub>-эфир), 21.59 (CH<sub>3</sub>-Ph), 55.66 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 61.55 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 117.82 (C<sup>3</sup>-фуран), 120.711 (C<sup>4</sup>-фуран), 128.55 (C<sup>3,5</sup>-Ph), 129.50 (C<sup>2,6</sup>-Ph), 129.97 (C<sup>4</sup>-Ph), 138.92 (C<sup>5</sup>-селенадиазол), 135.06 (C<sup>1</sup>-Ph), 144.45 (C<sup>2</sup>-фуран), 145.77 (C<sup>5</sup>-фуран), 153.34 (C<sup>4</sup>-селенадиазол), 157.89 (C=O-эфир).

**Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(4-метоксифенилсульфонилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5ж).** Выход 0.17 г (15%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 90°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.41 т (3H, CH<sub>3</sub>-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 3.82 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.40 к (2H, CH<sub>2</sub>O-эфир,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 5.05 с (2H, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 6.80 д (2H, H<sup>3,5</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.49 с (1H, H<sup>3</sup>-фуран), 7.62 д (2H, H<sup>2,6</sup>-Ph,  $J_{\text{HH}}$  8.8 Гц), 9.34 (1H, H<sup>5</sup>-селенадиазол, сателлит  $J_{\text{HSe}}$  39.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.29 (CH<sub>3</sub>-эфир), 55.68 (CH<sub>3</sub>-O), 55.78 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-фуран), 61.57 (CH<sub>2</sub>O-эфир), 114.05 (C<sup>3,5</sup>-Ph), 117.85 (C<sup>3</sup>-фуран), 120.90 (C<sup>4</sup>-фуран), 129.41 (C<sup>1</sup>-Ph), 130.75 (C<sup>2,6</sup>-Ph), 139.01 (C<sup>5</sup>-селенадиазол), 144.64 (C<sup>2</sup>-фуран), 145.71 (C<sup>5</sup>-фуран), 150.44 (C<sup>4</sup>-селенадиазол), 157.92 (C=O-эфир). 163.94 (C<sup>4</sup>-Ph).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Певзнер Леонид Маркович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1678-2524>

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-08-01232) в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 785.00.X6019 с использованием оборудования инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Joshi P.G., More M.S., Jadhav A.A., Khanna P.K.* // Mater. Today Chem. 2020. Vol. 96. P. 100225. doi 10.1016/j.mtchem.2020.100225
2. *Калинина Т.А., Высокова О.А., Лукьянина Н.В., Фан Ж.-Дж., Глухарева Т.В.* // Современные подходы и методы в защите растений: Материалы II Международной научно-практической конференции. Екатеринбург: АМБ, 2020. С. 71.
3. *Gonzalez-Flores J.N., Shetty S.P., Dubey A., Copeland P.R.* // Biomol. Concepts. 2013. Vol. 4. N 4. P. 349. doi 10.1515/bmc-2013-0007
4. *Santelli-Rouvier C., Barret J.-M., Farrel C.M., Sharples D., Hill B.T., Barbe J.* // Eur. J. Med. Chem. 2004. Vol. 39. N 12. P. 1029. doi 10.1016/j.ejmech.2004.06.015
5. *Машичев А.Г., Певзнер Л.М., Петров М.Л.* // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 1. С. 91. doi 31857/S0044460821010091; *Mashichev A.G., Pevzner L.M., Petrov M.L.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 12. P. 2489. doi 10.1134/S1070363220120427

## Synthesis of 4-(1,2,3-Selenadiazol-4-yl)-5-alkylsulfanyl- and -5-phenylsulfonylmethylfuran-2-carboxylic Acids Ethyl Esters

A. G. Mashichev, L. M. Pevzner \*, and M. L. Petrov

*St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia*

*\*e-mail: pevzner\_lm@list.ru*

Received October 6, 2021; revised October 6, 2021; accepted October 24, 2021

The reaction of 4-acetyl-5-bromomethylfuran-2-carboxylic acid ethyl ester with butanethiol, sulfanyl acetic acid ethyl ester and sulfanylethanol was used to synthesize the corresponding sulfides. The reactions of ethyl 4-acetyl-5-bromomethylfuran-2-carboxylate with potassium phenylsulfonates led to the formation of phenylsulfonylmethyl derivatives. The obtained compounds were converted into semicarbazones, which under the action of selenium dioxide formed 5-functionalized 4-(1,2,3-selenadiazol-4-yl)furan-2-carboxylic acids ethyl esters.

**Keywords:** esters of acetylfurancarboxylic acids, alkylation of thiols and phenylsulfonates, semicarbazones, selenium dioxide, furyl-1,2,3-selenadiazoles

# МАГНИТНЫЕ ПОЛИМЕТАЛЛИЧЕСКИЕ Pd-КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА ДЛЯ РЕАКЦИИ ХЕКА В ВОДНЫХ СРЕДАХ

© 2022 г. Н. А. Бумагин\*

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Ленинские горы 1/3, Москва, 119991 Россия  
\*e-mail: bna51@mail.ru

Поступило в Редакцию 7 ноября 2021 г.

После доработки 30 ноября 2021 г.

Принято к печати 5 декабря 2021 г.

На основе природного биополимера хитозана разработан механохимический метод синтеза ферромагнитных композитов Pd–Fe–Co–Ni, которые являются высокоэффективными катализаторами реакции Хека в водных средах в присутствии ионной жидкости и легко извлекаются внешним магнитом для повторного применения в катализе.

**Ключевые слова:** палладий, хитозан, композиты Pd–Fe–Co–Ni–Ch, реакция Хека, водные среды, ионная жидкость

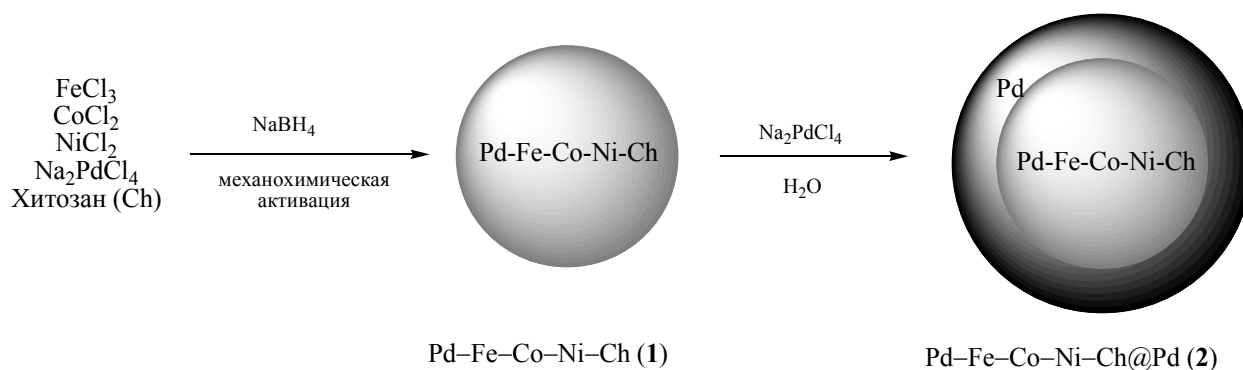
**DOI:** 10.31857/S0044460X22010115

Реакция Хека, представляющая собой катализируемое палладием взаимодействие олефинов с арил- и винилгалогенидами, находит широкое применение в современном органическом синтезе для получения ненасыщенных соединений, содержащих самые различные заместители [1]. Классический вариант проведения реакции заключается в продолжительном нагревании реагентов в среде органических растворителей в присутствии 1–5 мол% фосфиновых комплексов палладия и подходящего основания. Позднее вместо фосфиновых комплексов палладия были предложены катализаторы на основе P- [2], S- [3] и N-содержащих [4] палладациклов, а также карбеновых лигандов [5]. Однако даже при использовании более эффективных катализаторов реакция часто осуществляется при высокой температуре в течение длительного периода времени [6]. Важнейшими задачами в исследовании реакции Хека и других реакций кросс-сочетания являются разработка более активных палладиевых катализаторов, детальное изучение механизмов каталитических превращений, мо-

дификация условий их проведения, установление строения каталитически активных частиц и расширение круга реагентов [7–12]. Еще одним перспективным и практически важным направлением в области катализа реакций кросс-сочетания является применение воды вместо токсичных и трудно регенерируемых органических растворителей, поскольку она является самым доступным, безопасным и экологически чистым растворителем [13].

Цель этого исследования заключается в разработке подходов по замене дорогостоящего и редкого палладия (частично или полностью) в составе катализатора на другие значительно более доступные переходные металлы. Самым перспективным металлом для замены палладия считается никель, с открытия катализа которым в начале 70-х годов прошлого столетия и началась эра исследования и практического применения методологии каталитических реакций кросс-сочетания в современном органическом синтезе. Успехи и достижения в области катализа никелем реакции Хека детально проанализированы в недавних обзорах [14, 15].

Схема 1.



Однако палладиевый катализ остается абсолютно вне конкуренции, поскольку обеспечивает высокие скорости реакций, селективность и выходы целевых олефиновых продуктов в сравнительно мягких условиях. Поэтому весьма актуальной представляется задача по созданию катализаторов, предпочтительно гетерогенных и, следовательно, потенциально многоразовых, проявляющих высокую активность в присутствии небольшого количества палладия. Среди множества известных к настоящему времени гетерогенных катализаторов особенно интересны би- и полиметаллические катализаторы Pd/M, поскольку благодаря синергическому эффекту, вызванному переносом электронной плотности с электроположительного металла (железо, кобальт, никель и др.) на менее электроположительный (Pd), можно получить активные катализаторы с невысоким содержанием дорогостоящего палладия [16]. Подробный анализ проблем и достижений в области гетерогенного катализа би- и полиметаллическими наночастицами переходных металлов можно найти в недавних обзорах [17, 18].

В данной работе в продолжение исследований по катализу реакций кросс-сочетания [19–22] сообщается о разработке новых активных гетерогенных катализаторов для проведения реакции Хека в воде без использования органического соразтворителя. Основная идея создания новых катализаторов состояла в формировании допированных палладием полиметаллических нанокомпозитов, которые будут состоять из моно- или полиметаллического ядра на основе активных металлов (Al, Zn, Fe, Ni, Co) и защитной оболочки из инертных

металлов (Cu, Ag, Ru, Au), а также самого палладия. Наличие инертной оболочки позволит увеличить устойчивость активирующих металлов при катализе в водно-основных средах при высокой температуре.

В качестве основы полиметаллических композитов были выбраны металлы группы железа, как обладающие достаточно высокой активирующей способностью в паре M–Pd и являющиеся ферромагнетиками. Для формирования активирующего ядра были использованы железо, кобальт и никель примерно в таком же атомном соотношении (2.38:2.24:1), как в хорошо известных сплавах серии ЮНДК (Alnico), применяемых для производства постоянных магнитов. В результате поисковых исследований по подбору состава полиметаллических композитов, стабилизаторов, растворителя и восстановителя было установлено, что при восстановлении боргидридом натрия смеси солей железа, кобальта, никеля и палладия в воде или спиртовых растворителях получают композиты Pd–Fe–Co–Ni, не обладающие магнитными свойствами. Однако, если синтез проводить механохимически в отсутствие растворителя, то образуются ферромагнитные композиты. В качестве дополнительного модификатора был использован хитозан (Ch). Выбор хитозана обусловлен его доступностью, биобезопасностью и, главное, наличием в его составе способных к комплексообразованию с солями переходных металлов амино групп, что позволяет добиться равномерного состава образцов при механохимическом синтезе. Получены следующие полиметаллические композиты: Pd–Fe–Co–Ni–Ch (1) и Pd–Fe–Co–Ni–Ch@Pd (2).

Композит **2** синтезирован путем дополнительного покрытия композита **1** палладием. По данным атомно-абсорбционного анализа, композит **1** содержит  $\sim 0.5$  ммоль Pd/г, композит **2** –  $\sim 2$  ммоль Pd/г. Общая методика синтеза магнитных полиметаллических композитов с защитным палладиевым покрытием представлена на схеме 1 на примере получения композита Pd–Fe–Co–Ni–Ch@Pd (**2**).

Тестирование новых композитов **1** и **2** в качестве катализаторов реакции Хека проводили на примере взаимодействия акриловой кислоты и *n*-бутилакрилата с арилгалогенидами. Для оптимизации новой каталитической системы и расширения ее синтетического потенциала было изучено влияние добавок ионных жидкостей на эффективность катализа в водных средах. Следует отметить, что в последние десятилетия ионные жидкости благодаря своим уникальным химическим и физическим свойствам, таким как нелетучесть, негорючесть, термическая стабильность и контролируемая смешиваемость, привлекают все возрастающее внимание исследователей в качестве экологически чистых сред для проведения органических реакций и каталитических процессов [23]. Однако в отличие от традиционных органических растворителей доступность ионных жидкостей из-за их высокой стоимости довольно ограничена. Другой, как упоминалось выше, более доступной альтернативой является природный «зеленый» растворитель – вода. Однако большинство органических субстратов, используемых в реакциях кросс-сочетания, нерастворимы в воде. Для решения этой проблемы мы испытали комбинацию ионной жидкости с водой. В качестве ионной жидкости использован тетрабутиламмонийацетат, получаемый в виде водного раствора с количественным выходом из доступного 20% раствора  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  при действии уксусной кислоты. Реакции проводили в присутствии полиметаллических магнитных композитов **1** и **2** (0.5 мол% Pd) в среде 20%-ного водного раствора ионной жидкости  $\text{Bu}_4\text{NOAc}$  при температуре кипения воды в присутствии в качестве основания  $\text{K}_2\text{CO}_3$  на воздухе.

Активность новых катализаторов оказалась достаточно высокой, чтобы за 20 мин (параметр не оптимизировался по арилгалогенидам) при  $100^\circ\text{C}$  проводить реакции с участием арилиодидов и арилбромидов. Следует отметить, что, если взаи-

модействие 4-иодбензойной кислоты с акриловой кислотой в присутствии  $\text{Bu}_4\text{NOAc}$  завершается за 20 мин (выход 95%), то в отсутствие ионной жидкости для окончания реакции требуется 1 ч 40 мин (выход 96%). Примеры синтезированных коричневых кислот и бутилциннаматов представлены на схеме 2.

С использованием одной порции композита Pd–Fe–Co–Ni–Ch (**1**) или Pd–Fe–Co–Ni–Ch@Pd (**2**), каждый из которых быстро и количественно выделяется из реакционной среды декантацией с помощью внешнего магнита, были выполнены по 3–4 реакции, представленные на схеме 2 (указаны препаративные выходы, выходы по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  количественные). На новых катализаторах в реакцию легко вступают разнообразные арилгалогениды, что позволило синтезировать замещенные коричневые кислоты и бутилциннаматы, в том числе имеющие практическое значение. Например, полученные с количественным выходом 4-гидроксикоричные кислоты проявляют противораковые, противодиабетические и противовоспалительные свойства, а также могут предотвращать тромбозы и нейродегенеративные заболевания [24].

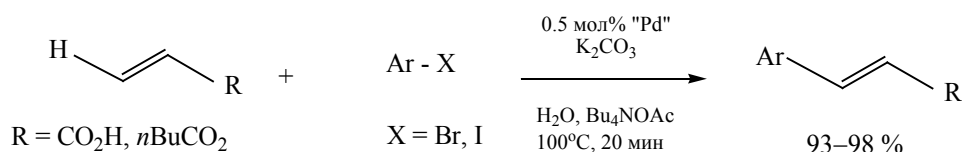
Поскольку все изученные реакции протекают с высокими препаративными выходами, то для выделения и очистки продуктов реакций нет необходимости использовать дорогостоящие, трудоемкие и пожароопасные (из-за применения большого количества органических растворителей) хроматографические методы. Следует отметить, что ионная жидкость легко регенерируется по разработанной нами методике и может быть использована повторно.

Высокая активность композитов **1** и **2** может быть обусловлена очень малым размером нанесенных частиц Pd, что делает значительную часть палладия, входящего в состав композита, доступным для катализа.

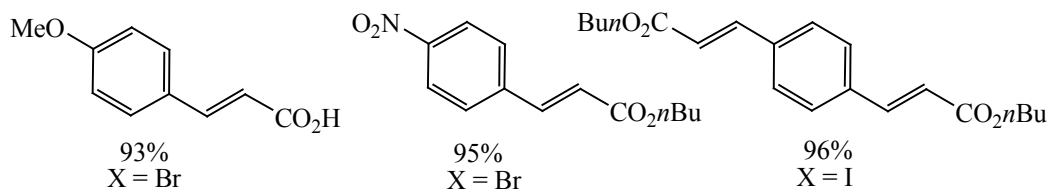
Анализ реакционных смесей методом атомно-абсорбционной спектроскопии после завершения реакций не выявил наличия в растворе палладия на уровне чувствительности метода ( $\sim 1$  м. д.). Возможно, что только незначительная часть нанесенного палладия принимает участие в катализе за счет обратимого перехода в раствор, и благодаря



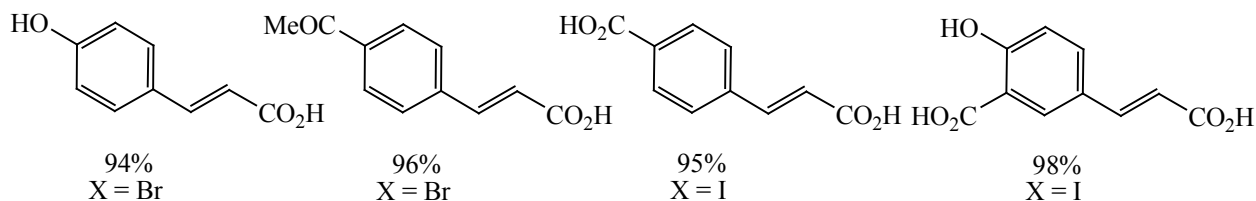
Схема 2.



"Pd" = Pd–Fe–Co–Ni–Ch (1), 3 повторных цикла катализатора



"Pd" = Pd–Fe–Co–Ni–Ch@Pd (2), 4 повторных цикла катализатора



этому, катализатор сохраняет свою устойчивость и активность при последующих повторных циклах.

Сопоставимую активность в реакции Хека с участием арилоидов по сравнению с предложенными нами магнитными полиметаллическими катализаторами на основе хитозана проявляют гомогенные катализаторы на основе комплексов Pd(0) со стерически затрудненными тиомочевинами [25], например, с 1,3-димезитилимидазолидин-2-тионом (ДМФА, 0.1–0.01 мол% Pd, 100°C, 1–4 ч, выход 91–99%), а в реакции с арилбромидами – комплекс Pd(OAc)<sub>2</sub> с N-фенилмочевинной [26] (ДМФА, 0.1 мол% Pd, 130°C, 2–6 ч, выход 81–99%).

Таким образом, в присутствии ионной жидкости магнитные полиметаллические композиты на основе хитозана Pd–Fe–Co–Ni–Ch проявляют высокую каталитическую активность в реакции Хека. Полученные данные по катализу в водных растворах ионных жидкостей могут быть полезны

при проектировании «зеленых» технологий тонкого органического синтеза и разработке новых каталитических систем.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-II NMR 400 (400 и 100 МГц соответственно). Элементный анализ проведен на элементном анализаторе vario Micro cube. Температуры плавления определены на приборе Кофлера. Реагенты и растворители фирм Aldrich, Acros Organics и Merck использованы без дополнительной очистки.

#### Методика синтеза композитов Pd–Fe–Co–Ni–Ch.

Смесь кристаллогидратов FeCl<sub>2</sub> (2 ммоль), CoCl<sub>2</sub> (1.84 ммоль), NiCl<sub>2</sub> (0.82 ммоль), Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> (0.126 ммоль) и хитозана (4 ммоль) тщательно растирали в агатовой ступке в течение 5 мин. Затем к полученной смеси прибавляли 15 ммоль

NaBH<sub>4</sub> и продолжали растирание еще 5 мин до образования однородного порошка черного цвета. Порошок переносили в заполненную аргоном колбу, избыток NaBH<sub>4</sub> разлагали водой (5 мл), промывали насыщенными аргоном водой (5×3 мл), ацетоном (3×5 мл), диэтиловым эфиром (3×3 мл), используя декантацию с помощью внешнего магнита, и сушили при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 ч. Выход полиметаллического композита Pd–Fe–Co–Ni–Ch (**1**) 0.919 г (~99%). К 0.1 г композита **1** добавляли 5 мл воды и 0.2 ммоль водного раствора Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> (0.1 М.). Полученную смесь помещали в ультразвуковую баню и через 1 мин красно-коричневая окраска Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> полностью исчезала. Обработанный палладием образец с помощью декантации внешним магнитом отделяли от маточного раствора, последовательно промывали водой, ацетоном, диэтиловым эфиром и сушили. Выход покрытого палладием композита Pd–Fe–Co–Ni–Ch@Pd (**2**) 0.097 г (~88%). По данным атомно-абсорбционного анализа, композит **1** содержит ~0.5 ммоль Pd/г, композит (**2**) – ~2 ммоль Pd/г. Важно отметить, что разработанный подход может быть также использован для синтеза палладированных магнитных композитов на основе индивидуальных железа, кобальта и никеля.

**Реакция Хека при катализе магнитными полиметаллическими композитами Pd–Fe–Co–Ni–Ch (общая методика).** Смесь 1.30 ммоль акриловой кислоты, 1.00 ммоль арилгалогенида, 2 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 мг композита **1** или 2.5 мг композита **2** (0.5 мол% Pd) в 5 мл 20%-ного водного раствора В<sub>4</sub>NOAc интенсивно перемешивали при кипении 20 мин (параметр не оптимизировали). Ход реакций контролировали методом ТСХ (элюент – гексан–Et<sub>2</sub>O, 3:1). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, катализатор отделяли с помощью внешнего магнита декантацией (затем использовали повторно), нагревали до ~60°C, фильтровали, добавляли 10–15 об%-ного этилового спирта, нагревали до ~50°C и медленно подкисляли уксусной кислотой при перемешивании. В итоге формируются хорошо фильтрующиеся осадки и без применения хроматографических методов получают аналитически чистые образцы замещенных коричневых

кислот. В случае водонерастворимых бутилциннамов в реакционную смесь добавляли хлористый метилен, катализатор отделяли с помощью внешнего магнита декантацией. Водную и органическую фракции разделяли, водную фракцию экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл), растворитель и избыток бутилакрилата удаляли в вакууме. Остаток растворяли в хлористом метиле, фильтровали через небольшой слой силикагеля и после удаления растворителя получали ожидаемые бутилциннаматы.

Для регенерации ионной жидкости водный маточный раствор после отделения катализатора и выделения продукта реакции упаривали досуха. Твердый остаток экстрагировали метанолом (3×5 мл), метанол упаривали и получали 0.93–0.96 г (93–96%) тетрабутиламмонийацетата, который может быть использован повторно.

Ниже представлены физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений.

**(E)-3-(4-Гидроксифенил)акриловая кислота.** Выход 0.154 г (94%), белый порошок, т. пл. 219–221°C (т. пл. 217–219°C [27]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.28 д (1H, H<sup>8</sup>, *J* 16.0), 6.76 д (2H, H<sup>3,5</sup>, *J* 8.4), 7.39 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 16.0), 7.45 д (2H, H<sup>2,6</sup>, *J* 8.4), 11.09 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 116.47 (C<sup>3,5</sup>), 117.36 (C<sup>8</sup>), 126.25 (C<sup>1</sup>), 130.58 (C<sup>2,6</sup>), 144.09 (C<sup>7</sup>), 159.64 (C<sup>4</sup>), 169.92 (CO<sub>2</sub>H). Найдено, %: C 65.82; H 4.89. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 65.93; H 4.96.

**(E)-3-(4-Ацетилфенил)акриловая кислота.** Выход 0.182 г (96%), белый кристаллический порошок, т. пл. 224–226°C (т. пл. 223–225°C [28]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.53 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.59 д (1H, CHAr, *J* 16.0), 7.59 д (1H, CHCO<sub>2</sub>, *J* 16.0), 7.73 д (2H, H<sup>2,6</sup>, *J* 8.1), 7.90 д (2H, H<sup>3,5</sup>, *J* 8.1), 12.55 уш. с (1H, CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 26.8 (CH<sub>3</sub>), 121.8 (C<sup>8</sup>), 128.4 (C<sup>2,6</sup>), 128.7 (C<sup>3,5</sup>), 137.6 (C<sup>4</sup>), 138.6 (C<sup>1</sup>), 142.6 (C<sup>7</sup>), 167.3 (CO<sub>2</sub>H), 197.4 (CO). Найдено, %: C 69.34; H 5.41. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 69.46; H 5.30.

**4-[(E)-2-Карбоксивинил]бензойная кислота.** Выход 0.183 г (95%), белый кристаллический порошок, т. пл. 359–361°C (т. пл. 363°C [29]). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.63 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J$  16.2), 7.61 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  16.2), 7.75 д (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ,  $J$  8.3), 7.96 д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ ,  $J$  8.3), 12.84 уш. с (2H,  $2\text{CO}_2\text{H}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 121.7 ( $\text{C}^8$ ), 128.2 ( $\text{C}^{2,6}$ ), 129.9 ( $\text{C}^{3,5}$ ), 131.7 ( $\text{C}^4$ ), 138.5 ( $\text{C}^1$ ), 142.6 ( $\text{C}^7$ ), 166.6 (4- $\text{CO}_2\text{H}$ ), 167.4 (=CHCO $_2\text{H}$ ). Найдено, %: С 62.42; Н 4.31%.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 62.50; Н 4.20.

**(E)-3-(4-Метоксифенил)акриловая кислота.**

Выход 0.166 г (93%), белый кристаллический порошок, т. пл. 174–176°C (т. пл. 174°C [30]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.78 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.37 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J$  15.9), 6.96 д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ ,  $J$  8.6), 7.57 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  16.2), 7.63 д (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ,  $J$  8.8), 12.25 уш. с (1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 114.4 ( $\text{C}^{2,6}$ ), 116.5 ( $\text{C}^8$ ), 126.9 ( $\text{C}^1$ ), 130.0 ( $\text{C}^{3,5}$ ), 143.8 ( $\text{C}^7$ ), 161.0 ( $\text{C}^4$ ), 167.9 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). Найдено, %: С 67.29; Н 5.79.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 67.41; Н 5.66.

**2-Гидрокси-5-[(E)-2-карбоксивинил]бензойная кислота.** Выход 0.204 г (98%), белый порошок, т. пл. 278–279°C (т. пл. 279°C [31]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.38 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J$  15.9), 6.95 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  8.6), 7.53 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  15.9), 7.82 д. д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  8.8, 2.3), 7.97 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  2.0), 12.15 уш. с (3H,  $2\text{CO}_2\text{H} + \text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 113.7 ( $\text{C}^1$ ), 117.6 ( $\text{C}^8$ ), 118.3 ( $\text{C}^3$ ), 125.9 ( $\text{C}^5$ ), 131.6 ( $\text{C}^6$ ), 134.7 ( $\text{C}^4$ ), 143.4 ( $\text{C}^7$ ), 162.9 ( $\text{C}^2$ ), 167.5 (Ar- $\text{CO}_2\text{H}$ ), 171.9 (=CH- $\text{CO}_2\text{H}$ ). Найдено, %: С 57.59; Н 3.99%.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 57.70; Н 3.87.

**n-Бутиловый эфир (E)-3-(4-нитрофенил)акриловой кислоты.** Выход 0.237 г (95%), желтоватый порошок, т. пл. 67–68°C (т. пл. 63–65°C [32]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.96 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4), 1.39–1.52 м (2H,  $\text{MeCH}_2$ ), 1.67–1.76 м (2H,  $\text{EtCH}_2$ ), 4.26 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.7), 6.55 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J$  16.0), 7.68 д (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ,  $J$  8.7), 7.72 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  15.8), 8.24 д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ ,  $J$  8.7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{MeCH}_2$ ), 30.7 ( $\text{EtCH}_2$ ), 65.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 122.6 ( $\text{C}^8$ ), 124.5 ( $\text{C}^{3,5}$ ), 128.7 ( $\text{C}^{2,6}$ ), 140.9 ( $\text{C}^1$ ), 141.8 ( $\text{C}^7$ ), 148.9 ( $\text{C}^4$ ), 166.5 ( $\text{CO}_2\text{Bu}$ ). Найдено, %: С 62.56; Н 6.19; N 5.58.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 62.64; Н 6.07; N, 5.62.

**1,4-Ди[(E)-2-(n-бутоксикарбонил)винил]бензол.** Выход 0.317 г (96%), белый порошок, т. пл. 74–75°C (т. пл. 73°C [33]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.97 т (6H,  $2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3), 1.40–1.48 м (4H,  $\text{MeCH}_2$ ), 1.61–1.72 м (4H,  $\text{EtCH}_2$ ), 4.22 т (4H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.6), 6.47 д (2H,  $2\text{H}^8$ ,  $J$  16.0), 7.54 с (4H,  $4\text{H-Ar}$ ), 7.66 д (2H,  $2\text{H}^7$ ,  $J$  16.0). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $2\text{MeCH}_2$ ), 30.9 ( $2\text{EtCH}_2$ ), 64.5 ( $2\text{OCH}_2$ ), 119.4 ( $2\text{C}^8$ ), 128.5 ( $\text{C}^{2,3,5,6}$ ), 136.4 ( $\text{C}^{1,4}$ ), 143.5 ( $2\text{C}^7$ ), 166.6 ( $2\text{CO}_2\text{Bu}$ ). Найдено, %: С 72.53; Н 8.09.  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 72.70; Н 7.93.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-08-00413).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Beletskaya I.P., Cheprakov A.V.* // Chem. Rev. 2000. Vol. 100. P. 3009. doi 10.1021/cr9903048
2. *Bedford R.B., Welch S. L.* // Chem. Commun. 2001. P. 129. doi 10.1039/B008470K
3. *Gruber A.S., Zim D.Z., Ebeling G., Monteriro A. L., Dupont J.* // Org. Lett. 2000. Vol. 2. P. 1287. doi 10.1021/ol0057277
4. *Consorti C.S., Zanini M.L., Leal S., Ebeling G., Dupont J.* // Org. Lett. 2003. Vol. 5. P. 983. doi 10.1021/ol027337I
5. *Herrmann W.A.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2002. Vol. 41. P. 1290. doi 10.1002/1521-3773(20020415)41:8<1290::AID-ANIE1290>3.0.CO;2-Y
6. *Yao Q., Kinney E.P., Yang Z.* // J. Org. Chem. 2003. Vol. 68. P. 7528. doi 10.1021/jo034646w
7. *Christoffel F., Ward T. R.* // Catal. Lett. 2018. Vol. 148. P. 489. doi 10.1007/s10562-017-2285-0
8. *Асаченко А.Ф., Топчий М.А., Зелинский Г.Е., Лимарёв И.П., Дороватовский П.В., Вологжанина А.В., Волошин Я.З.* // ЖНХ. 2020. Т. 65. С. 1308; *Asachenko, A.F., Topchiy M.A., Zelinskii G.E., Limarev I.P., Dorovatovskii P.V., Vologzhanina A.V., Voloshin Ya.Z.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. P. 1494. doi 10.1134/S0036023620100022

9. Борисов Р.В., Белоусов О.В., Жижаев А.М. // ЖНХ. 2020. Т. 65. С. 1426; Borisov, R.V., Belousov O.V., Zhizhaev A.M. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. P. 1623. doi 10.1134/S0036023620100034
10. Soltani S., Montazeri N., Heravi M.M., Zeydi M.M. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 884. doi 10.1134/S1070428020050231
11. Боярская Д.В., Чулкова Т.Г. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. С. 1731; Boyarskaya D.V., Chulkova T.G. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 1937. doi 10.1134/S107042802011007X
12. Лагода Н.А., Видяева Е.В., Ларина Е.В., Курохтина А.А., Шмидт А.Ф. // ЖОрХ. 2021. Т. 57. С. 92; Lagoda N.A., Vidyayeva E.V., Larina E.V., Kurokhtina A.A., Schmidt A.F. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 71. doi 10.1134/S1070428021010103
13. Yousaf M., Zahoor A. F., Akhtar R., Ahmad M., Naheed S. // Mol. Divers. 2020. Vol. 24. P. 821. doi 10.1007/s11030-019-09988-7
14. Bhakta S., Ghosh T. // ChemCatChem. 2020. Vol. 12. P. 828. doi 10.1002/cctc.202001425
15. Bhakta S., Ghosh T. // Adv. Synth. Catal. 2020. Vol. 362. P. 5257. doi 10.1002/adsc.202000820
16. Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Алексеев Р.С., Поткин В.И. // ХГС. 2019. Т. 55. С. 508; Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Alekseyev R.S., Potkin V.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 508. doi 10.1007/s10593-019-02492-8
17. Rai R.K., Tyagi D., Gupta K., Singh S.K. // Catal. Sci. Technol. 2016. Vol. 6. P. 3341. doi 10.1039/C5CY02225H
18. Chorani S.M.H., Asadi S., Heravi M.M. // Curr. Org. Chem. 2020. Vol. 24. P. 2216. doi 10.2174/1385272824999200914111559
19. Акишина Е.А., Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Алексеев Р.С., Бумагин Н.А., Поткин В.И. // ЖОХ. 2021. Т. 91. С. 1245; Akishina E.A., Dikusar E.A., Petkevich S.K., Alekseyev R.S., Bumagin N.A., Potkin V.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. P. 1245. doi 10.31857/S0044460X21080126
20. Акишина Е.А., Казак Д.В., Дикусар Е.А., Алексеев Р.С., Бумагин Н.А., Поткин В.И. // ЖОХ. 2020. Т. 90. С. 1819; Akishina E.A., Kazak D.V., Dikusar E.A., Alekseyev R.S., Bumagin N.A., Potkin V.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 1819. doi 10.31857/S0044460X20120033
21. Kletskov A.V., Bumagin N.A., Petkevich S.K., Dikusar E.A., Lyakhov A.S., Ivashkevich L.S., Kolesnik I.A., Potkin V.I. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. P. 10384. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01035
22. Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V.I. // Synthesis. 2020. Vol. 52. P. 159. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01035
23. Singh S.K., Savoy A.W. // J. Mol. Liq. 2020. Vol. 297. Art. 112038. doi 10.1016/j.molliq.2019.112038
24. Flourat L., Combes J., Bailly-Maitre-Grand C., Magnien K., Haudrechy A., Renault J.-H., Allais F. // ChemSusChem. 2021. Vol. 14. P. 118. doi 10.1002/cssc.202002141
25. Yang D., Chen Y.-C., Zhu N.-Y. // Org. Lett. 2004. Vol. 6. P. 1577. doi 10.1021/ol049697+
26. Cui X., Zhou Y., Wang N., Liu L., Guo Q.-X. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. P. 163. doi 10.1016/j.tetlet.2006.10.124
27. Nikaido T., Ohmoto T., Sankawa U. // Chem. Pharm. Bull. 1987. Vol. 35. P. 675. doi 10.1248/cpb.35.675
28. Бумагин Н.А., Быков В.В., Белецкая И.П. // ЖОрХ. 1995. Т. 31. С. 481; Bumagin N.A., Bykov V.V., Beletsaya I.P. // Russ. J. Org. Chem. 1995. Vol. 31. P. 439.
29. Kluger R., Shen L., Xiao H., Jones R.T. // J. Am. Chem. Soc. 1996. Vol. 118. P. 8782. doi 10.1021/ja961443z
30. Cleland G.H. // J. Org. Chem. 1969. Vol. 34. P. 744. doi 10.1021/jo01255a061
31. Orzalesi G., Sella R., Caldini O., Mura E. // Farmaco Ed. Sci. 1967. Vol. 22. P. 450.
32. Liu J., Liu H., Wang L. // Appl. Organomet. Chem. 2010. Vol. 24. P. 386. doi 10.1002/aoc.1624
33. Berthiol F., Kondolff I., Doucet H., Santelli M. // J. Organomet. Chem. 2004. Vol. 689. P. 2786. doi 10.1016/j.jorganchem.2004.06.007

# Chitosan-Based Magnetic Polymetallic Pd-Catalysts for Heck Reaction in Aqueous Media

N. A. Bumagin\*

*Lomonosov Moscow State University, Chemical Department, Moscow, 119991 Russia*

*\*e-mail: bna51@mail.ru*

Received November 7, 2021; revised November 30, 2021; accepted December 5, 2021

Based on the natural biopolymer of chitosan, a mechanochemical method for the synthesis of Pd–Fe–Co–Ni ferromagnetic composites was developed. The obtained composites are highly efficient catalysts for the Heck reaction in aqueous media and are easily removed with an external magnet for reuse in catalysis.

**Keywords:** palladium, chitosan, Pd–Fe–Co–Ni–Ch composites, Heck reaction, aqueous media, ionic liquids

# «2+1» ТРИКАРБОНИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ РЕНИЯ С N,N'-БИДЕНТАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ И ЭТИЛИЗОЦИАНОАЦЕТАТОМ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА

© 2022 г. М. Ю. Тюпина<sup>a-c,\*</sup>, А. Е. Мирославов<sup>a,b</sup>, Г. В. Сидоренко<sup>a</sup>,  
В. В. Гуржий<sup>b</sup>, А. П. Сахоненкова<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Радиевый институт имени В. Г. Хлопина, 2-й Мурунский пр. 28, Санкт-Петербург, 194021 Россия

<sup>b</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

<sup>c</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, 194100 Россия

\*e-mail: mtupina@mail.ru

Поступило в Редакцию 25 августа 2021 г.

После доработки 26 сентября 2021 г.

Принято к печати 30 сентября 2021 г.

«2+1» трикарбонильные комплексы  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{X}$ , где  $\text{N}^{\wedge}\text{N} = 2,2'$ -бипиридин (bipy) или 1,10-фенантролин (phen),  $\text{X} = \text{Cl}^-$  или  $\text{ClO}_4^-$ , получены по двум различным процедурам и выделены в индивидуальном виде. Промежуточные «2+1» трикарбонильные комплексы  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{X}]$  ( $\text{X} = \text{Cl}^-$  или  $\text{ClO}_4^-$ ) также выделены в индивидуальном виде. Методом рентгеноструктурного анализа определены состав и структура полученных комплексов. Комплексы имеют гран-октаэдрическое строение с бидентатной координацией лигандов bipy или phen. Комплексы также охарактеризованы методами люминесценции, ИК, УФ видимой,  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и элементным анализом.

**Ключевые слова:** рений, трикарбонильные комплексы, бипиридин, фенантролин, этилизоцианоацетат, рентгеноструктурный анализ, спектрометрия

DOI: 10.31857/S0044460X22010127

Трикарбонильные комплексы технеция-99m широко используются в настоящее время в исследованиях, направленных на создание новых диагностических радиофармпрепаратов. Первым и необходимым этапом данной работы является синтез прочных комплексов, содержащих трикарбонильный фрагмент. На этой стадии для изучения химических свойств и структуры в качестве адекватной модели часто используются аналогичные комплексы рения. Поскольку координационное число одновалентного рения жестко закреплено и равно 6 (так же, как и для технеция), для заполнения всех координационных вакансий в трикарбонильных комплексах часто используют комбинацию моно-

и бидентатного лигандов в рамках «2+1» подхода. Привлекательность последнего подхода состоит не только в относительной простоте синтеза, но и в возможности влиять на биораспределение путем варьирования заместителей как в бидентатном, так и в монодентатном лигандах. Для введения технециевой метки в биомолекулы необходимо, чтобы комплекс технеция был устойчив по отношению к трансхелатированию с белками крови. Поэтому поиск прочных трикарбонильных комплексов технеция-99m и его аналога рения является актуальной задачей [1]. Наши предварительные результаты и анализ литературных данных показали, что «2+1» трикарбонильные комплексы рения

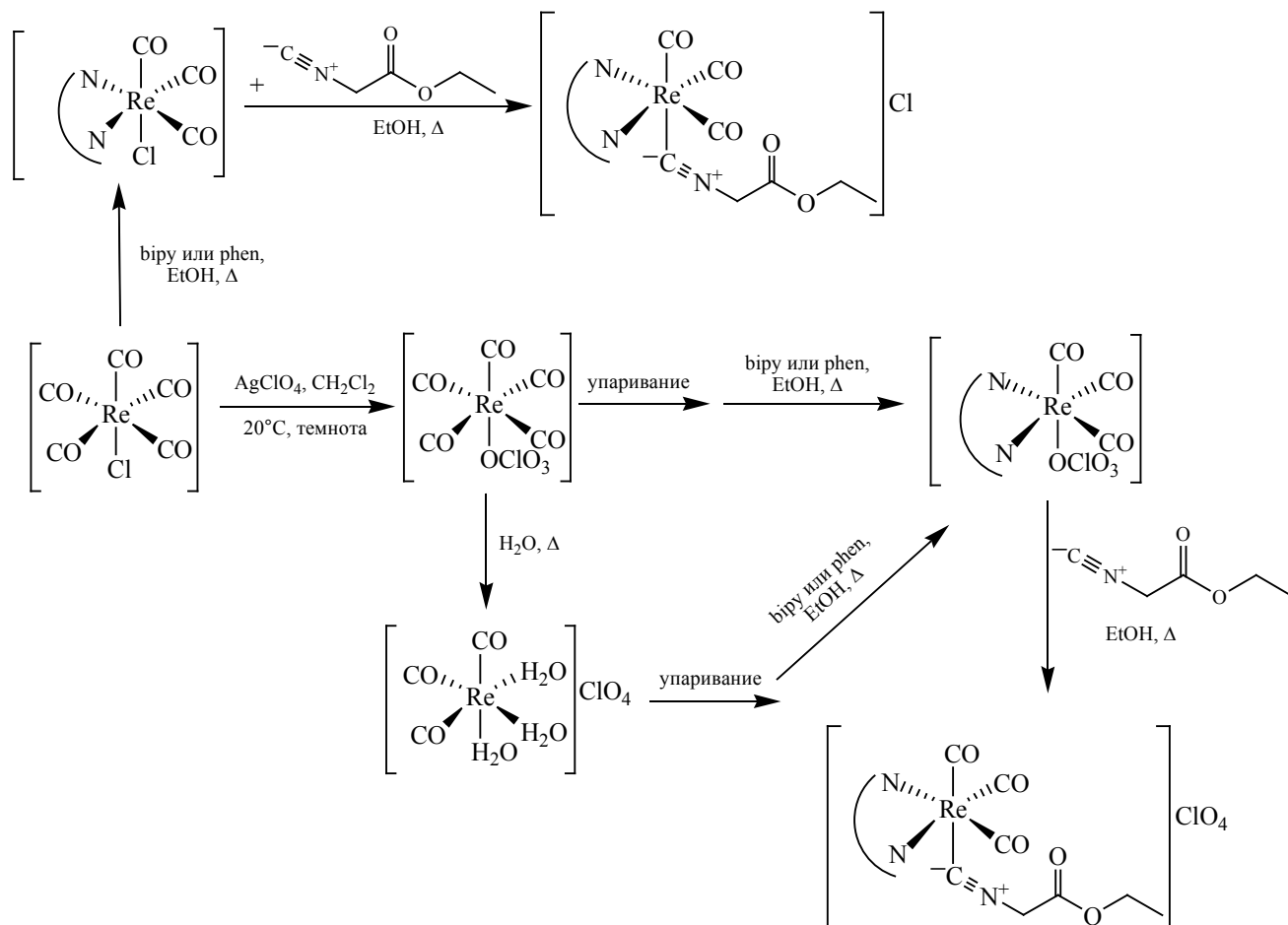
с азот-донорными бидентатными лигандами являются в этом отношении весьма перспективными. Известно, что 2,2'-бипиридин и 1,10-фенантролин образуют стабильные комплексные соединения с переходными металлами, в частности, с такими как марганец, технеций и рений, имеющими координационное число 6 [2]. При взаимодействии с трикарбонильными комплексами рения эти лиганды за счет бидентатной координации могут занять только две из трех оставшихся координационных позиций. Для заполнения оставшейся координационной вакансии в литературе рассматривались различные монодентатные лиганды – амины и их производные, изоцианидные производные акридина, производные пиперазина, производные пиридина и имидазола, фосфиновые производные [1, 3–5]. Среди них весьма перспективными являются изоцианиды, образующие прочную связь с одновалентным технецием и рением. Следует отметить, что комбинация 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина с изоцианидами практически не изучена применительно к связыванию рений-трикарбонильного фрагмента. В данной работе нами синтезированы и изучены трикарбонильные комплексы рения с bipy и phen как бидентатными лигандами и 2-этилизоцианоацетатом в качестве монодентатного лиганда. Выбор 2-этилизоцианоацетата был обусловлен следующими причинами: с одной стороны, изоцианидная группа образует прочную связь с одновалентным атомом рения за счет благоприятного сочетания  $\sigma$ -донорных,  $\pi$ -акцепторных свойств и минимальных стерических затруднений, а с другой – карбоксильный фрагмент является удобной группой для конъюгации с биомолекулами. Кроме того, при использовании длинноцепочечной  $\omega$ -изоцианокарбоновой кислоты полученные «2+1» трикарбонильные комплексы могут рассматриваться как потенциальные радиофармпрепараты (конечно, в случае технеция-99m) для изучения процессов метаболизма в миокарде. Следует также отметить, что комплексы рения проявляют люминесцентные свойства и являются перспективными соединениями для флуоресцентной микроскопии и фотодинамической терапии [6–8], что в комбинации с  $^{99m}\text{Tc}$  открывает возможности сочетания различных видов диагностики, а также сочетания радиоизотопной диагностики с терапией (так называемой тераностики).

В качестве исходного соединения для синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов рения мы использовали  $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ , полученный по ранее разработанной нами процедуре [9]. Для синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов рения с бидентатным лигандом и 2-этилизоцианоацетатом мы использовали три пути в зависимости от того, какой анион был внешнесферным (хлорид или перхлорат). Рассмотрим подробнее различия в процедурах синтеза вышеуказанных комплексов.

При реализации первого пути (схема 1) для получения комплексов общего вида  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{Cl}$ , где  $\text{N}^{\wedge}\text{N} = 2,2'$ -бипиридин (bipy) или 1,10-фенантролин (phen), с внешнесферным хлорид-анионом синтез производили напрямую, т. е. первоначально к исходному пентакарбонилхлориду рения добавляли бидентатный лиганд в этаноле, полученную смесь перемешивали при  $75^\circ\text{C}$  в течение 14 и 4 ч (для bipy и phen соответственно) и получали комплексы общей формулы  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}]$  **1** и **2** для bipy и phen соответственно. Полученные промежуточные комплексы были охарактеризованы методами ИК, УФ, ЯМР спектроскопии. Структура комплекса **2** была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC 2092649). Она представляет собой слегка искаженный октаэдр. Комплекс кристаллизуется в моноклинной сингонии, уточнение параметров производили в нестандартной пространственной группе  $I2/m$ , что связано с большей ортогональностью нашей модели (угол  $\beta$   $103.0786(18)^\circ$  ближе к  $90^\circ$ , чем в структурах этого комплекса, описанных ранее в группе  $C2/m$ , где угол  $\beta$   $106.451(4)$  и  $107^\circ$  [10, 11]). Поскольку кристаллическая структура данного соединения была определена ранее и полученные нами данные в целом согласуются с результатами более ранних определений, ее подробное обсуждение не требуется. Полученные структурные данные приведены в Дополнительных материалах (рис. S1, табл. S3 и S4).

За ходом реакции мы следили с помощью ИК спектроскопии. В процессе реакции полосы  $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$  ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2156.3 сл, 2088.8 сл, 2042.5 с и 1988.5 ср) постепенно исчезали и появлялись характерные полосы трикарбонильной формы  $\{[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{Cl}]\}$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2025.1 с ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ), 1922.9 с ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ), 1907.5 ср ( $\text{C}\equiv\text{O}$ );  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{Cl}]$ ,

Схема 1.



$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2034.8 с ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ), 1938.3 с ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ), 1915.2 с ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ). После завершения реакции к этанольному раствору полученного комплекса  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}]$  добавляли монодентатный лиганд – этилизоцианоацетат – и реакционную смесь перемешивали при  $75^\circ\text{C}$  в течение нескольких часов. В результате были синтезированы комплексы общего вида  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{Cl}$  **5** и **6** для bipy и phen соответственно.

Первоначальную идентификацию соединений проводили методом ИК спектроскопии, устанавливали наличие трикарбонильной структуры, отличной от комплексов со структурой  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}]$ . Полученные комплексы оказались устойчивы в растворе на протяжении длительного времени. На примере образования комплекса с 1,10-фенантролином на УФ спектрах

поглощения видно, как изменялись характеристические полосы для исходного  $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ , промежуточного  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{Cl}]$  **2** и конечного  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{Cl}$  **6** (рис. 1). Методом спектроскопии ЯМР нами было подтверждено присутствие моно- и бидентатных лигандов в составе комплекса в растворе. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  «2+1» трикарбонильного комплекса рения с 1,10-фенантролином и этилизоцианоацетатом в  $\text{CDCl}_3$  содержит сигналы изоцианидного лиганда, а также слабые сигналы непрореагировавшего  $[\text{Re}(\text{phen})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ . В спектре ЯМР «2+1» трикарбонильного комплекса рения с 1,10-фенантролином **6** сигналы атомов водорода координированного 1,10-фенантролина сдвигаются относительно аналогично расположенных атомов водорода комплекса **2** с 8.59 (для  $\text{H}^{3'}$  и  $\text{H}^{6'}$ ) до 8.84 м. д (для  $\text{H}^3$



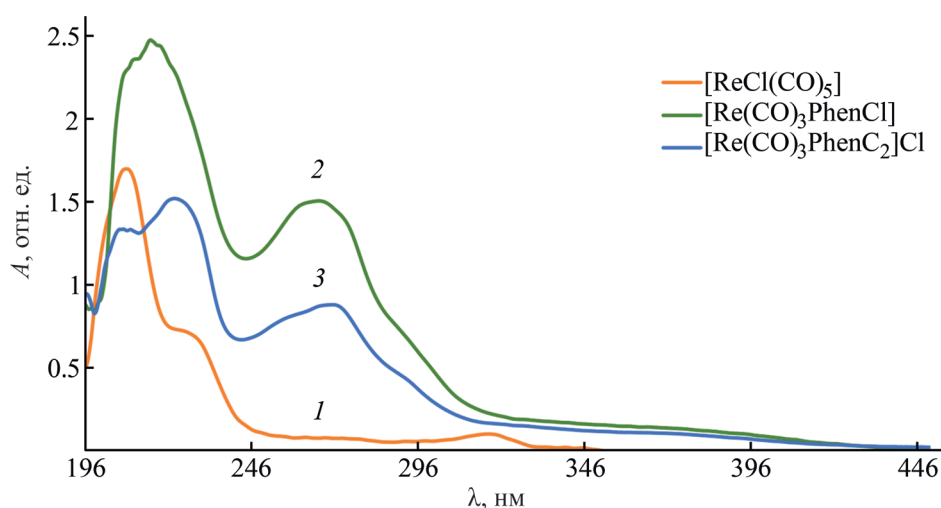


Рис. 1. Спектры поглощения исходного  $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ , промежуточного  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{Cl}]$  **2** и конечного комплекса  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{Cl}$  **6**.

и  $\text{H}^6$ ), что однозначно свидетельствует о координации изоцианидного лиганда. При координации этилизоцианоацетата к трикарбонильному комплексу рения с 1,10-фенантролином наблюдается смещение сигналов фенантролина на 0.06–0.24 м. д. вследствие перераспределения электронной плотности, которое вызвано заменой электрон-донорного галогенид-лиганда на этилизоцианоацетат, сочетающий  $\sigma$ -донорные и  $\pi$ -акцепторные свойства. При этом магнитное дезэкранирование атомов  $\text{H}^{3-6}$  возрастает. О координации этилизоцианоацетата свидетельствует также смещение сигналов этилизоцианата в высокопольную область по сравнению со свободным лигандом [для свободного лиганда, м. д.: 4.60 с (2H,  $\text{H}^9$ ), 4.4 к (2H,  $\text{H}^{10}$ ,  $^3J$  8.9 Гц), 1.45 с (3H,  $\text{H}^{11}$ ); для координированного лиганда, м. д.: 4.60 с (2H,  $\text{H}^9$ ), 4.13 к (2H,  $\text{H}^{10}$ ,  $^3J$  8.9 Гц), 1.34–1.18 м (3H,  $\text{H}^{11}$ )]. Таким образом, замещение хлорид-иона на изоцианоацетат в  $[\text{Re}(\text{phen})(\text{CO})_3\text{Cl}]$  было дополнительно подтверждено методом ЯМР  $^1\text{H}$ .

Для получения комплексов  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{ClO}_4$  с внешнесферным перхлорат-анионом использовали другие пути. Так, для получения комплекса  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{ClO}_4$  **7** (схема 1) исходный  $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$  превращали в  $[\text{Re}(\text{ClO}_4)(\text{CO})_5]$  в инертном растворителе по процедуре, разрабо-

танной нами ранее [12], затем растворитель отгоняли и твердый продукт растворяли в этаноле. К полученному бесцветному раствору добавляли 2,2'-бипиридин. В результате получали раствор  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{ClO}_4]$  **3** в этаноле. ИК и УФ спектры данного комплекса аналогичны спектрам  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{ClO}_4]$ , синтезированного и охарактеризованного нами ранее [13]. Следует отметить, что в случае длительного нахождения в донорном растворителе комплекса  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{ClO}_4]$  может происходить замещение лабильной перхлорат-группы на молекулу растворителя [13].

Далее к раствору комплекса **3** в этаноле добавляли  $\text{CNCH}_2\text{COOEt}$  и полученную реакционную смесь перемешивали при  $75^\circ\text{C}$  в течение 35 ч. Для выделения целевого продукта раствор, содержащий  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{ClO}_4$  **7**, упаривали на воздухе и получали маслянистое вещество, в котором присутствовал незначительный избыток монодентатного лиганда. Сырой продукт промывали диэтиловым эфиром, после чего получали спектрально чистый продукт. Полученный комплекс устойчив в растворе этанола на протяжении нескольких месяцев. По ИК спектрам ( $\text{EtOH}$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2044.4 с, 1969.2 с, 1944.1 с) было установлено наличие трикарбонильной формы, отличной от  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{ClO}_4]$  **3** [5], а также координация монодентатного лиганда [ $\text{EtOH}$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2221.8 сл

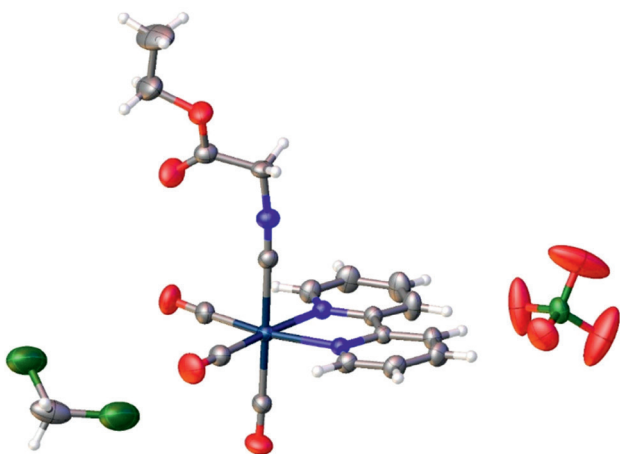


Рис. 2. Общий вид формульной единицы комплекса  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{ClO}_4$  **7** в кристалле.

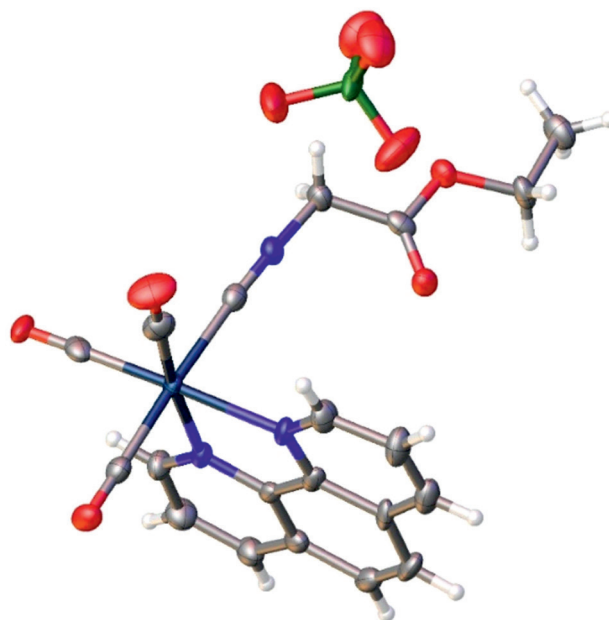


Рис. 3. Общий вид формульной единицы комплекса  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{ClO}_4$  **8** в кристалле.

( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 2179.4 см<sup>-1</sup> ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 2160.1 см<sup>-1</sup> ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1766.7 и 1751.2 см<sup>-1</sup> ( $\text{C}=\text{O}$ , сложноэфирн.). Состав комплекса подтвержден элементным анализом. Кристаллическая структура комплекса **7** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC 1898038). Структура комплекса представляет собой слегка искаженный октаэдр. Комплекс кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа  $P2_1/n$  (рис. 2). При кристаллизации данного комплекса из дихлорметана последний встраивается в междоузлия кристаллической решетки.

Для получения комплекса  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{ClO}_4$  **8** (схема 1) первоначально из  $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$  по разработанной нами ранее процедуре [12] получали  $[\text{Re}(\text{ClO}_4)(\text{CO})_5]$ , затем его кипятили в 6 мл бидистиллированной воды для получения  $[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]\text{ClO}_4$ . После удаления растворителя остаток растворяли в этаноле, к полученному бесцветному раствору добавляли 1,10-фенантролин и раствор приобретал оранжевую окраску. Хотя опыты с бипиридином показали, что стадия предварительного частичного декарбонилирования, удлиняющая время синтеза, не является необходимой для получения «2+1» комплек-

са, в данном случае эта стадия была включена с целью лучшего моделирования условий синтеза с <sup>99m</sup>Tc для нужд ядерной медицины [17], где исходной формой является трикарбонилтриаква-комплекс. В результате получали  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{ClO}_4]$  **4**, что было установлено методом ИК спектроскопии. Взаимодействием  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{ClO}_4]$  **4** с этилизоцианоацетатом в этаноле в течение 32 ч получали  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{ClO}_4$  **8**, который выделяли аналогично комплексу **7**. Полученный комплекс устойчив в растворе этанола на протяжении нескольких месяцев. По данным ИК спектроскопии (EtOH, ν, см<sup>-1</sup>: 2044.4 с, 1969.2 с, 1930.6 с) было установлено наличие трикарбонильной формы, отличной от  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})\text{ClO}_4]$  **3**, а также координация монодентатного лиганда [EtOH, ν, см<sup>-1</sup>: 2221.8 см<sup>-1</sup> ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1757.0 см<sup>-1</sup> ( $\text{C}=\text{O}$ , сложноэфирн.)]. Состав комплекса подтвержден элементным анализом. Кристаллическая структура комплекса **8** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC 1898041). Структура комплекса представляет собой слегка искаженный октаэдр. Комплекс кристаллизуется в триклинной сингонии, пространственная группа  $P-1$  (рис. 3). При

Таблица 1. Кристаллографические параметры комплексов 7–9

Параметр <sup>a</sup>	7	8	9
Формула	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> Re·0.5CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> Re	C <sub>19.23</sub> H <sub>12.68</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> Re
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная
<i>a</i> , Å	10.9140(3)	10.7688(11)	15.2034(7)
<i>b</i> , Å	12.8958(4)	11.2456(10)	8.9797(4)
<i>c</i> , Å	16.8056(5)	18.8144(16)	15.9373(8)
α, град	90	93.613(7)	90
β, град	97.350(1)	102.392(8)	99.669(1)
γ, град	90	93.249(7)	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2345.86(12)	2215.2(4)	2144.88(17)
<i>M</i>	682.45	663.00	651.39
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
μ, мм <sup>-1</sup>	5.462	5.664	5.848
<i>T</i> , К	100(2)	100(2)	293(2)
<i>Z</i>	4	4	2
<i>d</i> <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>	1.932	1.988	2.017
Размер кристаллов, мм <sup>3</sup>	0.18 × 0.13 × 0.09	0.09 × 0.06 × 0.04	0.14 × 0.12 × 0.10
Общее число рефлексов	30785	21698	23034
Число независимых рефлексов	6850	10162	4941
Диапазон углов 2θ, град	3.99–60.00	5.36–55.00	2.71–55.00
Число рефлексов с   <i>F</i> <sub>0</sub>   ≥ 4σ <sub><i>F</i></sub>	5795	8592	10310
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0283	0.0332	0.0628
<i>R</i> <sub>σ</sub>	0.0265	0.0505	0.0617
<i>R</i> <sub>1</sub> (  <i>F</i> <sub>0</sub>   ≥ 4σ <sub><i>F</i></sub> )	0.0214	0.0477	0.0278
<i>wR</i> <sub>2</sub> (  <i>F</i> <sub>0</sub>   ≥ 4σ <sub><i>F</i></sub> )	0.0528	0.0868	0.0450
<i>R</i> <sub>1</sub> (все данные)	0.0273	0.0604	0.0506
<i>wR</i> <sub>2</sub> (все данные)	0.0542	0.0908	0.0482
<i>S</i>	0.995	1.176	0.854
<i>r</i>	-0.734, 1.100	-2.004, 1.943	-0.656, 0.993
CCDC	1898038	1898041	1898040

<sup>a</sup>  $R_1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|}$ ;  $wR_2 = \frac{\{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}}$ ;  $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$ , где  $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$ ;  $s = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)] / (n - p)\}^{1/2}$  где  $n$  – число рефлексов и  $p$  – число уточняющих параметров.

кристаллизации данного комплекса из дихлорметана растворитель встраивается в междоузлие кристаллической решетки.

Аналогично, но при проведении реакции в метаноле вместо этанола был получен продукт переэтерификации [Re(CO)<sub>3</sub>(phen)CNCH<sub>2</sub>COOMe]ClO<sub>4</sub> **9**, строение которого подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

Кристаллографические параметры для всех полученных монокристаллов «2+1» трикарбонильных комплексов рения указаны в табл. 1. Атомы Re в кристаллических структурах комплексов **7–9** находятся в слегка искаженной октаэдрической ко-

ординации. Полученные комплексы имеют ожидаемую структуру с гран-конфигурацией трикарбонильного фрагмента, бидентатной координацией 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина, а также монодентатной координацией этилизоцианоацетата. В этих структурах содержится один симметрично независимый катион Re<sup>+</sup>, координирующий четыре атома углерода – три от карбонильных групп и один от монодентатного лиганда, а также два атома азота от бидентатного лиганда. Для комплекса **7** длины связей Re–CO составляют 1.931(3)–1.965(3) Å, Re–N – 2.175(2)–2.180(2) Å, Re–CNR – 2.085(3) Å. Валентные углы в рениевом октаэдре

близки к  $90^\circ$  (отклонения в пределах  $1^\circ$ ). Длины связей Re–CO, располагающихся в *транс*-положении к азоту (в молекуле 2,2'-бипиридина) и изоцианиду, различаются на  $0.100 \text{ \AA}$  (Дополнительные материалы, табл. S1). Для комплекса **8** длины связей Re–CO составляют  $1.919(7)$ – $1.975(7) \text{ \AA}$ , Re–N –  $2.172(5)$ – $2.184(5) \text{ \AA}$ , Re–CNR –  $2.089(7) \text{ \AA}$ . Валентные углы в рениевом октаэдре близки к  $90^\circ$  (отклонения в пределах  $2.2^\circ$ ). В соответствии с более сильными  $\pi$ -акцепторными свойствами изоцианидного лиганда, длины связей Re–CO, располагающихся в *транс*-положении к атомам азота молекулы 1,10-фенантролина, короче на  $0.090 \text{ \AA}$ , чем длина связи Re–CO, расположенной в *транс*-положении к изоцианиду.

Положительный заряд металла в комплексах **7**–**9** компенсируется перхлорат-анионом. Терминальные фрагменты молекулы этилизоцианоацетата в комплексах **8** и **9** разупорядочены. В структуре комплекса **8** концевое этильное ответвление и карбоксильный атом O разупорядочены по двум кристаллографически неэквивалентным позициям с общей заселенностью позиции 1. В структуре комплекса **9** карбоксильный атом O разупорядочен по двум неэквивалентным позициям с общей заселенностью позиции 1. Кроме того, заселенность концевой группы  $\text{CH}_3$  для этильного фрагмента этилизоцианоацетата равна 0.23, тогда как все остальные атомы имеют полную заселенность, что указывает на то, что это положение в комплексе **9** преимущественно занято молекулой метилизоцианоацетата (общая заселенность позиции:  $0.77 + 0.23 = 1$ ). Перхлорат-анион в комплексах **7** и **9** разупорядочен из-за вращения вокруг связи  $\text{Cl}^1\text{--O}^6$  по двум неэквивалентным позициям для трех атомов O с общей заселенностью позиции 1. В случае комплекса **9** такое вращение можно объяснить присутствием различных концевых молекул изоцианоацетата в Re-центрированном комплексе.

Таким образом, нами получены и охарактеризованы «2+1» трикарбонильные комплексы рения с комбинацией монодентатного лиганда (этилизоцианоацетата) и бидентатных лигандов – 1,10-фенантролина и 2,2'-бипиридина. Данные комплексы устойчивы в донорных органических растворителях. Изученная нами комбинация моно- и бидентатных лигандов является перспективной для введения технеция-99m в виде трикарбонильного фрагмента в биомолекулы.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов использовали химические чистые реагенты (Fluka и Sigma–Aldrich). Хлористый метилен перегоняли над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Перхлорат серебра получали осаждением карбоната серебра из водного раствора нитрата серебра карбонатом натрия с последующим растворением осадка в концентрированной хлорной кислоте. Перед использованием перхлорат серебра обезвоживали нагреванием в вакууме при  $50$ – $60^\circ\text{C}$ . Особая осторожность требуется при работе с перхлоратом серебра – они проводились в темноте.

ИК спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu FT-IR 8700 в диапазоне  $1700$ – $2400 \text{ см}^{-1}$  с использованием кювет с окнами из  $\text{CaF}_2$ . УФ видимые спектры записывали на спектрометре Mettler Toledo UV5 с использованием кювет с длиной пути  $10 \text{ мм}$  из кварца наивысшей чистоты производства «Hellma Analytics» (тип QS). Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометрах Bruker Smart Apex II (**7** и **8**) и Rigaku Oxford Diffraction Xcalibur Eos (**9**) с использованием монокроматического  $\text{MoK}_\alpha$ -излучения и на дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction XtaLAB SuperNova HyPix-3000 (**2**) с использованием монокроматического микрофокусного  $\text{CuK}_\alpha$ -излучения. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали на приборе Bruker Avance III 400 с рабочей частотой  $400.13 \text{ МГц}$  при  $313 \text{ К}$ , в качестве растворителя использовали  $\text{CDCl}_3$ . Спектры люминесценции записывали на спектрофлуориметре QM-40 (PTI), спектры обрабатывали с помощью программы FelixGX и использовали кюветы с длиной пути  $10 \text{ мм}$  из кварца наивысшей чистоты производства «Hellma Analytics» (тип QS). Элементный анализ проводили на приборе PerkinElmer Series II CHNS/O Elemental Analyzer 2400, обработку производили с использованием программы EA2400 Data Manager.

$[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ .  $\text{K}_2[\text{ReCl}_6]$  карбонилировали смесью муравьиной и соляной кислот при температуре  $180^\circ\text{C}$  и давлении  $120$ – $150 \text{ атм}$  по процедуре, разработанной нами ранее [9].  $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$  был получен в виде бесцветных кристаллов с выходом около 60%. ИК спектр (MeOH),  $\nu, \text{ см}^{-1}$ :  $2156.3 \text{ сл}$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ),  $2088.8 \text{ сл}$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ),  $2042.5 \text{ с}$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ),  $1988.5 \text{ ср}$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ). ИК спектр ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\nu, \text{ см}^{-1}$ :  $2046.3 \text{ с}$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ),  $1985.6 \text{ с}$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ).

**[Re(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub>.** Твердый [Re(ClO<sub>4</sub>)(CO)<sub>5</sub>] (201.2 мг, 0.473 ммоль), полученный обработкой [ReCl(CO)<sub>5</sub>] перхлоратом серебра в дихлорметане по ранее разработанной нами методике [7], кипятили в 6 мл бидистиллированной воды в течение нескольких часов. В результате был получен бесцветный раствор, который использовали в дальнейших реакциях без выделения твердого комплекса. ИК спектр водного раствора (между окошками CaF<sub>2</sub>),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2038.6 с (C≡O), 1915.2 с (C=O). ИК спектр упаренного раствора (EtOH),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2034.8 с (C≡O), 1909.4 с (C=O).

**[Re(CO)<sub>3</sub>(bipy)Cl] (1).** Навески [ReCl(CO)<sub>5</sub>] (19.55 мг, 0.054 ммоль) и 2,2'-бипиридина (8.59 мг, 0.055 ммоль) растворяли в 6 мл этанола. Полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 14 ч. Со временем реакционная смесь приобретала желтую окраску. Раствор упаривали на воздухе и получали желтые кристаллы. Выход 87% (21.69 мг, 0.047 ммоль). ИК спектр (EtOH),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2025.1 с (C≡O), 1922.9 с (C=O), 1907.5 с (C=O). UV-Vis спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ , М<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>): 201.6 (5.1×10<sup>5</sup>), 244.2 (2.9×10<sup>5</sup>), 316.6 (1.6×10<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 9.11 д (2H, H<sup>1,8</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 8.22 д (2H, H<sup>4,5</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 8.09 т (2H, H<sup>2,7</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 7.57 т (2H, H<sup>3,6</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц).

**[Re(CO)<sub>3</sub>(phen)Cl] (2).** Навески [ReCl(CO)<sub>5</sub>] (52.25 мг, 0.144 ммоль) и 1,10-фенантролина (26.87 мг, 0.149 ммоль) растворяли в 3 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Со временем реакционная смесь приобретала красную окраску. Полноту превращения контролировали по данным ИК спектроскопии. Для выделения продукта красный раствор, содержащий комплекс **2**, упаривали на воздухе и получали оранжевые кристаллы. Выход 85% (59.47 мг, 0.122 ммоль). ИК спектр (MeOH),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2046.3 с (C≡O), 2038.6 с (C=O), 1942.2 с (C=O), 1922.9 с (C=O). ИК спектр (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2034.8 с (C≡O), 1938.3 с (C=O), 1915.2 с (C=O). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ , М<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>): 210 пл (7.3×10<sup>5</sup>), 214 (7.6×10<sup>5</sup>), 265.2 (4.7×10<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 9.45 д (2H, H<sup>1,8</sup>, <sup>3</sup>J 4.0 Гц), 8.59 д (2H, H<sup>3,6</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 8.06 с (2H, H<sup>4,5</sup>), 7.92 д (2H, H<sup>2,7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>23</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>21</sub> 4.0 Гц).

**[Re(CO)<sub>3</sub>(bipy)ClO<sub>4</sub>] (3).** Комплекс получен в несколько стадий, по процедуре, разработанной нами ранее [13]. На первом этапе кристал-

лический [ReCl(CO)<sub>5</sub>] (19.48 мг, 0.054 ммоль) обрабатывали перхлоратом серебра (35.75 мг, 0.172 ммоль) в дихлорметане с образованием [Re(ClO<sub>4</sub>)(CO)<sub>5</sub>]. На втором этапе растворитель отгоняли и твердый продукт растворяли в этаноле, затем к полученному раствору добавляли 2,2'-бипиридин (8.65 мг, 0.055 ммоль). Полноту превращения контролировали методом ИК спектроскопии. Для выделения продукта светло-желтый раствор, содержащий комплекс **3**, упаривали на воздухе и получали спектрально чистый продукт. Выход 61% (17.32 мг, 0.033 ммоль). ИК спектр (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2036.7 о.с (C≡O), 1936.4 с (C=O), 1917.1 с (C=O). ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2052 с (C=O), 1935 пл (C=O), 1915 с (C=O) [14]. УФ спектр (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ , М<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>): 230.2 (1.2×10<sup>5</sup>), 243.6 пл (1.0×10<sup>5</sup>), 306.6 (9.8×10<sup>4</sup>), 316.2 пл (9.1×10<sup>4</sup>), 370.0 (7086).

**[Re(CO)<sub>3</sub>(phen)ClO<sub>4</sub>] (4).** Комплекс получен в несколько этапов по процедуре, разработанной нами ранее [12]. На первом этапе кристаллический [ReCl(CO)<sub>5</sub>] (143.17 мг, 0.396 ммоль) обрабатывали перхлоратом серебра (126.03 мг, 0.608 ммоль) в дихлорметане с образованием [Re(ClO<sub>4</sub>)(CO)<sub>5</sub>]. На втором этапе растворитель отгоняли и твердый продукт растворяли в этаноле, затем к полученному раствору добавляли 1,10-фенантролин (71.36 мг, 0.396 ммоль). Полноту превращения контролировали методом ИК спектроскопии (полосы [Re(ClO<sub>4</sub>)(CO)<sub>5</sub>] в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2165.9 с (C≡O), 2059.8 с (C=O), 2005.8 с (C=O). Для выделения продукта светло-желтый раствор, содержащий комплекс **4**, упаривали на воздухе и получали спектрально чистый продукт. Выход 61% (132.82 мг, 0.241 ммоль). ИК спектр (MeOH),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2025.1 с (C≡O), 2005.8 с (C=O), 1919.0 с (C=O).

**[Re(CO)<sub>3</sub>(bipy)CNCH<sub>2</sub>COOEt]Cl (5).** К раствору комплекса **1** в этаноле добавляли CNCH<sub>2</sub>COOEt (6.11 мг, 0.055 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 56 ч. Полноту превращения контролировали методом ИК спектроскопии. Для выделения продукта темно-желтый раствор, содержащий комплекс **5**, упаривали на воздухе и получали спектрально чистый продукт в виде темно-желтого твердого вещества. Выход 63% (19.56 мг, 0.034 ммоль). ИК спектр (EtOH),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2219.9 с (C≡N), 2160.1 с (C≡N), 2042.5 с (C=O), 1967.3 с (C=O), 1942.2 с

(C=O), 1751.2 см (C=O, сложноэфирн.). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ,  $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ ): 212.0 ( $1.3 \times 10^5$ ), 241.4 ( $7.1 \times 10^5$ ), 288.6 ( $8.1 \times 10^4$ ).

**[Re(CO)<sub>3</sub>(phen)CNCH<sub>2</sub>COOEt]Cl (6).** К раствору комплекса **2** в этаноле добавляли CNCH<sub>2</sub>COOEt (16.29 мг, 0.144 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 59 ч. Полноту превращения контролировали методом ИК спектроскопии. Для выделения продукта коричневый раствор, содержащий комплекс **6**, упаривали на воздухе и получали спектрально чистый продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход 58% (50.02 мг, 0.082 ммоль). ИК спектр (EtOH),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2221.8 сл (C≡N), 2160.1 сл (C≡N), 2044.4 с (C≡O), 1967.3 с (C≡O), 1924.8 с (C≡O), 1747.4 ср (C=O, сложноэфирн.). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ,  $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ ): 212.0 ( $1.3 \times 10^5$ ), 241.4 ( $7.1 \times 10^5$ ), 288.6 ( $8.1 \times 10^4$ ). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 9.39 д (2H, H<sup>1,8</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 8.84 д (2H, H<sup>3,6</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 8.24 с (2H, H<sup>4,5</sup>), 8.05 м (2H, H<sup>2,7</sup>), 4.60 с (2H, H<sup>9</sup>), 4.13 к (2H, H<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J 8.9 Гц), 1.34–1.18 м (3H, H<sup>11</sup>).

**[Re(CO)<sub>3</sub>(bipy)CNCH<sub>2</sub>COOEt]ClO<sub>4</sub> (7).** К раствору комплекса **3** в этаноле добавляли CNCH<sub>2</sub>COOEt (6.09 мг, 0.054 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 35 ч. Полноту превращения контролировали методом ИК спектроскопии. Для выделения продукта коричневый раствор, содержащий комплекс **7**, упаривали на воздухе и получали коричневое маслянистое вещество, в котором присутствовал незначительный избыток монодентатного лиганда. Избыток этилизоцианоацетата удаляли диэтиловым эфиром остатка после упаривания, после чего получали спектрально чистый продукт. Выход 83% (28.35 мг, 0.044 ммоль). ИК спектр (EtOH),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2221.8 сл (C≡N), 2179.4 сл (C≡N), 2160.1 сл (C≡N), 2044.4 с (C≡O), 1969.2 с (C≡O), 1944.1 с (C≡O), 1766.7 и 1751.2 ср (C=O, сложноэфирн.). ИК спектр (MeOH),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2219.9 сл (C≡N), 2162.1 сл (C≡N), 2045.5 с (C≡O), 1969.2 с (C≡O), 1942.2 с (C≡O), 1764.7 и 1757.0 ср (C=O, сложноэфирн.). ИК спектр (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2216.1 сл (C≡N), 2164.0 сл (C≡N), 2044.4 с (C≡O), 1969.2 с (C≡O), 1940.3 с (C≡O), 1759.0 ср (C=O, сложноэфирн.). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ,  $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ ): 282.2 ( $4.7 \times 10^5$ ). Спектр люминесценции (EtOH):  $\lambda_{\text{возб}}$  300 нм,  $\lambda_{\text{max}}$  500 нм. Найдено, %: C 33.06; H

2.28; N 6.59; Re 30.95. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>ReCl. Вычислено, %: C 33.83; H 2.37; Cl 5.55; N 6.58; O 22.53; Re 29.14.

**[Re(CO)<sub>3</sub>(phen)CNCH<sub>2</sub>COOEt]ClO<sub>4</sub> (8).** К 2 мл раствора [Re(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub> (0.0001456 M. по Re) добавляли 1,10-фенантролин (26.31 мг, 0.146 ммоль) и перемешивали при нагревании. Через 6 ч наблюдалось образование серого мелкодисперсного осадка и появление желтой окраски раствора. Осадок отфильтровывали. Раствор упаривали и остаток растворяли в 3 мл этанола. К полученному раствору [Re(CO)<sub>3</sub>(phen)(H<sub>2</sub>O/EtOH)]ClO<sub>4</sub> добавляли 1 мл раствора этилизоцианоацетата (16.5 мг CNCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> в 1 мл EtOH) и перемешивали при нагревании в течение 32 ч. Полноту превращения контролировали методом ИК спектроскопии. Для выделения продукта коричневый раствор, содержащий комплекс **8**, упаривали на воздухе и получали коричневое маслянистое вещество, в котором присутствовал незначительный избыток монодентатного лиганда. Избыток этилизоцианоацетата удаляли диэтиловым эфиром, после чего получали спектрально чистый продукт. Выход 61.25% (59.29 мг, 0.015 ммоль). ИК спектр (EtOH),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2221.8 сл (C≡N), 2044.4 с (C≡O), 1969.2 с (C≡O), 1930.6 с (C≡O), 1757.0 ср (C=O, сложноэфирн.). ИК спектр (MeOH),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2360.7 сл (C≡N), 2223.8 сл (C≡N), 2044.4 с (C≡O), 1971.1 с (C≡O), 1942.2 с (C≡O), 1739.0 ср (C=O, сложноэфирн.). ИК спектр (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2308.6 сл (C≡N), 2218.0 сл (C≡N), 2044.4 с (C≡O), 1971.1 с (C≡O), 1942.2 с (C≡O), 1760.9 и 1751.2 ср (C=O, сложноэфирн.). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ,  $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ ): 282.2 ( $4.7 \times 10^5$ ). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ,  $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ ): 212.0 ( $1.3 \times 10^5$ ), 241.4 ( $7.1 \times 10^5$ ), 288.6 ( $8.1 \times 10^4$ ). Спектр люминесценции (EtOH):  $\lambda_{\text{возб}}$  300 нм,  $\lambda_{\text{max}}$  515 нм. Найдено, %: C 35.48; H 2.25; N 6.91; Re 28.08. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>ReCl. Вычислено, %: C 36.23; H 2.28; Cl 5.35; N 6.34; O 21.72; Re 28.08.

**[Re(CO)<sub>3</sub>(phen)CNCH<sub>2</sub>COOMe]ClO<sub>4</sub> (9).** Комплекс был получен в условиях синтеза комплекса **8** при использовании метанола в качестве растворителя. В ходе длительного нагревания с этилизоцианоацетатом происходит переэтерификация лиганда. Полноту превращения контролировали методом ИК спектроскопии. ИК спектр (MeOH),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2116.1 ср (C≡N), 2042.5 с (C≡O), 2011.6 ср,

1969.2 с ( $C\equiv O$ ), 1942.2 с ( $C\equiv O$ ), 1759.0 ср ( $C=O$ , сложноэфирн.).

**Рентгеноструктурный анализ** полученных «2+1» трикарбонильных комплексов проведен в Ресурсном центре Санкт-Петербургского государственного университета «Рентгенодифракционные методы исследования». Кристаллы комплекса **2**, пригодные для рентгеноструктурного анализа, были получены медленным удалением растворителя из раствора  $[Re(CO)_3(phen)Cl]$  в этаноле на воздухе при комнатной температуре. Для получения кристаллов комплекса **7**, пригодных для рентгеноструктурного анализа (CCDC 1898038), раствор  $[Re(CO)_3(bipy)CNCH_2COOEt]ClO_4$  в этаноле медленно упаривали на воздухе при комнатной температуре. Полученный маслянистый остаток коричневого цвета промывали 0.5 мл диэтилового эфира и 0.5 мл гексана. Данную процедуру повторяли несколько раз до тех пор, пока промывные воды не стали бесцветными, затем остаток после перетирания растворяли в дихлорметане и полученный раствор упаривали при комнатной температуре, в результате были получены крупные желтые кристаллы. Для получения кристаллов комплекса **8**, пригодных для анализа, раствор  $[Re(CO)_3(phen)CNCH_2COOEt]ClO_4$  в этаноле испаряли на воздухе при комнатной температуре, в результате чего через неделю были получены крупные оранжево-коричневые кристаллы, которые отделяли декантацией. Для получения кристаллов комплекса **9**, пригодных для PCA, раствор  $[Re(CO)_3(phen)CNCH_2COOMe]ClO_4$  желтого цвета медленно испаряли при комнатной температуре. Образовавшийся коричневатый маслянистый остаток перетирали стеклянной палочкой с диэтиловым эфиром (0.5 мл), а после с гексаном (0.5 мл). Полученный аморфный продукт растворяли в 3 мл дихлорметана и полученный раствор оставляли испаряться при комнатной температуре. В результате были получены коричневые игольчатые кристаллы.

Кристаллографические данные для комплексов **7–9** представлены в табл. 1. Массивы дифракционных данных обрабатывали при помощи программ Bruker Apex II и CrysAlisPro [15]. Данные проинтегрированы и скорректированы с учетом фона, эффекта Лоренца и поляризационного эффекта. Эмпирическую коррекцию поглощения вводили в программах SADABS [16] и CrysAlisPro [17]. Па-

раметры элементарной ячейки уточняли методом наименьших квадратов. Структуры были решены с помощью алгоритма двойного пространства и уточнены с использованием программ SHELX [18, 19], включенных в пакет программ OLEX2 [20]. Окончательные модели включали координаты и параметры анизотропного смещения для всех неводородных атомов. Связанные с углеродом атомы H помещали в расчетные положения и уточняли в модели *наездника* с  $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$  и C–H 0.96 Å для групп  $CH_3$ ,  $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$  и C–H 0.97 Å для групп  $CH_2$  и  $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$  и C–H 0.93 Å для групп CH циклических фрагментов.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тюпина Маргарита Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8169-1015>

Мирославов Александр Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0150-3040>

Гуржий Владислав Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2730-6264>

Сахоненкова Анна Павловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5845-5329>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают особую благодарность Н.Г. Горшкову (Радиевый институт им. В.Г. Хлопина) за оказанную помощь в съемке спектров люминесценции.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90040\19).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22010127 для авторизованных пользователей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alberto R.* // *Top. Curr. Chem.* 2005. Vol. 252. P. 1. doi 10.1007/b101223.
2. *Arevalo R., López R., Falvello L.R., Riera L., Perez J.*, // *Chem. Eur. J.* 2021. Vol. 27. P. 379. doi 10.1002/chem.202003814
3. *Garcia R., Paulo A., Santos I.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2009. Vol. 362. P. 4315. doi 10.1016/j.ica.2009.06.034
4. *Agorastos N., Borsig L., Renard A., Antoni P., Giampietro Viola G., Spingler B., Kurz P., Alberto R.* // *Chem. Eur. J.* 2007. Vol. 13. P. 3842. doi 10.1002/chem.200700031
5. *Silva F., Fernandes C., Campello M.P.C., Paulo A.* // *Polyhedron.* 2017. Vol. 125. P. 186. doi 10.1016/j.poly.2016.11.040
6. *Chakraborty I., Jimenez J., Sameera W.M.C., Kato M., Mascharak P.K.* // *Inorg. Chem.* 2017. Vol. 56. N 5. P. 2863. doi 10.1021/acs.inorgchem.6b02999
7. *Hostachy S., Policar C., Delsuc N.* // *Coord. Chem. Rev.* 2017. Vol. 351. P. 172. doi 10.1016/J.CCR.2017.05.004
8. *Murphy B.L., Marker S.C., Lambert V.J., Woods J.J., MacMillan S.N., Wilson J.J.* // *J. Organomet. Chem.* 2020. Vol. 907. P. 121064. doi 10.1016/j.jorganchem.2019.121064
9. *Miroslavov A.E., Lumpov A.A., Sidorenko G.V., Levitskaya E.M., Gorshkov N.I., Suglobov D.N., Alberto R., Braband H., Gurzhiy V.V., Krivovichev S.V., Tananaev I.G.* // *J. Organomet. Chem.* 2008. Vol. 693. P. 4. doi 10.1016/j.jorganchem.2007.09.032
10. *KomReddy V., Ensz K., Nguyen H., Rillema D.P., Moore C.E.* // *J. Mol. Struct.* 2021. Vol. 1223. P. 128739. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128739
11. *Marti A.A., Mezei G., Maldonado L., Paralitici G., Raptis R.G., Colon J.L.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005. P. 118. doi 10.1002/ejic.200400531
12. *Miroslavov A.E., Gurzhiy V.V., Tyupina M.Yu., Lumpov A.A., Sidorenko G.V., Polotskii Yu.S., Suglobov D.N.* // *J. Organomet. Chem.* 2013. Vol. 745. P. 219. doi 10.1016/j.jorganchem.2013.07.019
13. *Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Тюпина М.Ю., Гуржий В.В.* // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. № 12. С. 1933. doi 10.31857/S0044460X20120173; *Miroslavov A.E., Sidorenko G.V., Tyupina M.Yu., Gurzhiy V.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 12. P. 2333. doi 10.1134/S1070363220120178
14. *Horn E., Snow M.R.* // *Aust. J. Chem.* 1980. Vol. 33. P. 2369. doi 10.1071/CH9802369
15. *CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, Version 1.171.39.35a.* 2017.
16. *Sheldrick G.M. SADABS. University of Göttingen, Germany, 2007.*
17. *CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, Version 2.171.39.35a.* 2017.
18. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

## «2+1» Rhenium Tricarbonyl Complexes with *N,N'*-Bidentate Ligands and Ethyl Isocynoacetate: Synthesis, Structure, and Some Properties

M. Yu. Tyupina<sup>a-c,\*</sup>, A. E. Miroslavov<sup>a,b</sup>, G. V. Sidorenko<sup>a</sup>,  
V. V. Gurzhiy<sup>b</sup>, and A. P. Sakhonenkova<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Khlopin Radium Institute, St. Petersburg, 194021 Russia*

<sup>b</sup> *St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

<sup>c</sup> *St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194100 Russia*

\* e-mail: mtupina@mail.ru

Received August 25, 2021; revised September 26, 2021; accepted September 30, 2021

«2+1» Tricarbonyl complexes [Re(CO)<sub>3</sub>(N<sup>^</sup>N)CNCH<sub>2</sub>COOEt]X, where N<sup>^</sup>N = 2,2'-bipyridine (bipy) or 1,10-phenanthroline (phen) and X = Cl<sup>-</sup> or ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, were prepared and isolated by two procedures. The intermediate «2+1» tricarbonyl complexes [Re(CO)<sub>3</sub>(N<sup>^</sup>N)X] (where X = Cl<sup>-</sup> or ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>) were also isolated. The composition and molecular structure of these complexes were determined by single crystal X-ray diffraction analysis. The complexes have *fac*-tricarbonyl structure with bidentate coordination of bipy and phen. The complexes were characterized by PL, IR, UV-Vis and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and elemental analysis.

**Keywords:** rhenium, tricarbonyl complexes, bipyridine, phenanthroline, ethyl isocynoacetate, single crystal X-ray diffraction, spectroscopy



# ЦИКЛОМЕТАЛЛИРОВАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II) ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ СИЛИКОНОВЫХ РЕЗИН ПО РЕАКЦИИ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ГИДРОСИЛИЛИРОВАНИЯ

© 2022 г. М. В. Добрынин, С. О. Касаткина, С. В. Байков, П. Ю. Савко, Н. С. Антонов, А. С. Михердов, В. П. Боярский, Р. М. Исламова\*

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, 199034 Россия  
\*e-mail: r.islamova@spbu.ru

Поступило в Редакцию 8 сентября 2021 г.

После доработки 28 октября 2021 г.

Принято к печати 31 октября 2021 г.

Исследованы С,N-хелатные депротонированные диаминокарбеновые комплексы платины(II) в качестве катализаторов реакции гидросилилирования для полисилоксановых систем. Получены фенилсодержащие силиконовые резины.

**Ключевые слова:** циклометаллированные комплексы платины(II), полисилоксаны, гидросилилирование, фенилсодержащие силиконовые резины

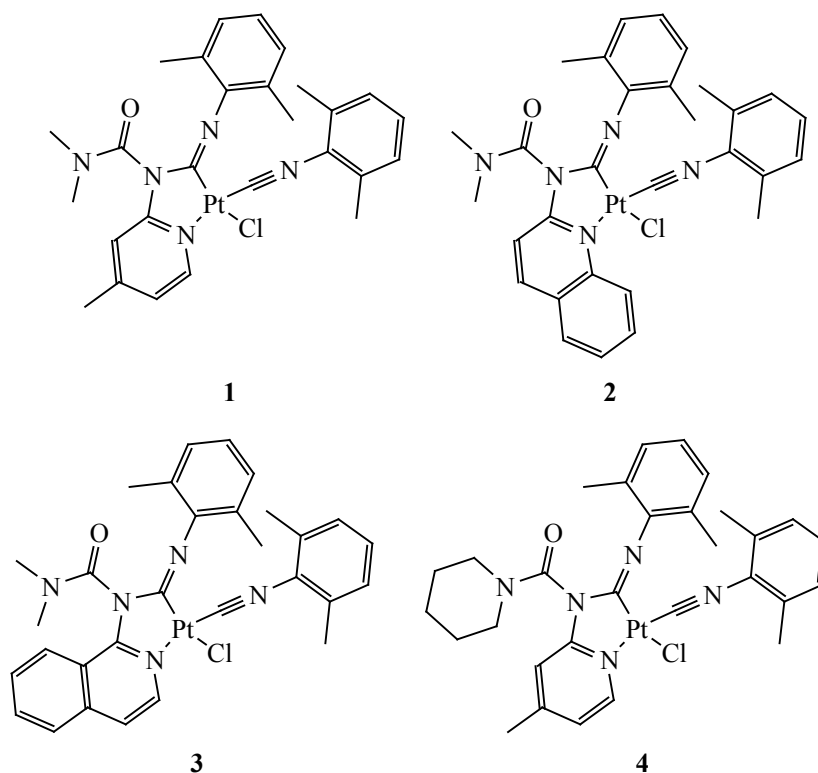
**DOI:** 10.31857/S0044460X22010139

Силиконовые резины являются одними из наиболее востребованных материалов в быту и технике, спрос на которые в последние годы постоянно растет [1–4]. Наиболее часто силиконовые резины получают на основе полидиметилсилоксанов. В частности, широко распространены коммерчески доступные силиконовые композиции Sylgard 182 или 184 (Dow Corning). Однако наряду с полидиметилсилоксанами научный и практический интерес представляют функционализированные полисилоксаны. Так, известно, например, что замена в полидиметилсилоксанах метильных групп на фенильные позволяет улучшить термостойкость [5–7], устойчивость к радиационному облучению [8, 9], в том числе от ядерного реактора [10], а также теплоизоляционные свойства [11] получаемых на их основе материалов.

Один из успешных и распространенных на практике методов получения силиконовых резин –

это вулканизация (сшивка) по реакции гидросилилирования между винил- и гидридсодержащими полисилоксанами, катализируемая соединениями металлов платиновой группы [12–17]. Преимуществами данного подхода являются отсутствие побочных продуктов, малая токсичность продуктов реакции и минимальная усадка при получении силиконовых изделий [18]. Наиболее часто в этих процессах используется катализатор Карstedта – комплекс платины(0) с дивинилтетраметилдисилоксаном. Однако этот катализатор отличается гиперактивностью, которая, в свою очередь, может привести к преждевременной вулканизации и, следовательно, к ухудшению качества получаемых силиконовых резин – появлению трещин, пузырьков и пр. дефектов [14, 16]. В связи с этим возникает необходимость использования в сочетании с катализатором Карstedта ингибиторов, в качестве которых были апробированы непредельные спир-

Схема 1.



ты, кетоны, нитрилы, фосфины и др. [17, 19]. В промышленности наиболее часто применяют малеаты и фумараты [20]. Ингибиторы позволяют использовать катализатор Карстедта как при комнатной температуре, так и при нагревании в зависимости от концентрации последнего [19]. Однако введение ингибиторов усложняет реакционную систему. Кроме того, может повлиять на токсичность получаемых с их помощью силиконовых материалов, так как не все ингибиторы безопасны для жизни и здоровья человека.

Актуальным и по сей день остается поиск новых катализаторов платиновой группы, которые позволят проводить вулканизацию полисилоксанов и получать, в частности, фенолсодержащие силиконовые резины без указанных выше недостатков.

На основании предыдущих исследований [21, 22] полагаем, что перспективными для решения данной проблемы будут диаминокарбеновые комплексы платины(II). Так, недавно нами было продемонстрировано, что некоторые C,N-хелат-

ные депротонированные диаминокарбеновые комплексы платины(II) успешно катализируют сшивку винилсодержащего полидиметилсилоксана с гидридсодержащим аналогом [22].

Целью данной работы является исследование влияния циклометаллированных комплексов платины(II) **1–4** (схема 1) на процесс сшивки  $\alpha,\omega$ -дивинилполи(диметилсилоксан-*co*-дифенилсилоксана) **5** с поли(диметилсилоксан-*co*-метилгидросилоксаном) **6** по реакции каталитического гидросилилирования и получение фенолсодержащей силиконовой резины **7** (схема 2).

Для достижения поставленной цели были синтезированы C,N-хелатные депротонированные диаминокарбеновые комплексы платины(II) **1–4** (схема 1), среди которых соединения **1–3** были исследованы ранее в качестве катализаторов получения аналогичной силиконовой резины на основе полидиметилсилоксана [22], тогда как соединение **4** было получено впервые (схема 3).

Исследована каталитическая активность платиновых комплексов **1–4** при концентрациях  $1 \times 10^{-3}$

Схема 2.

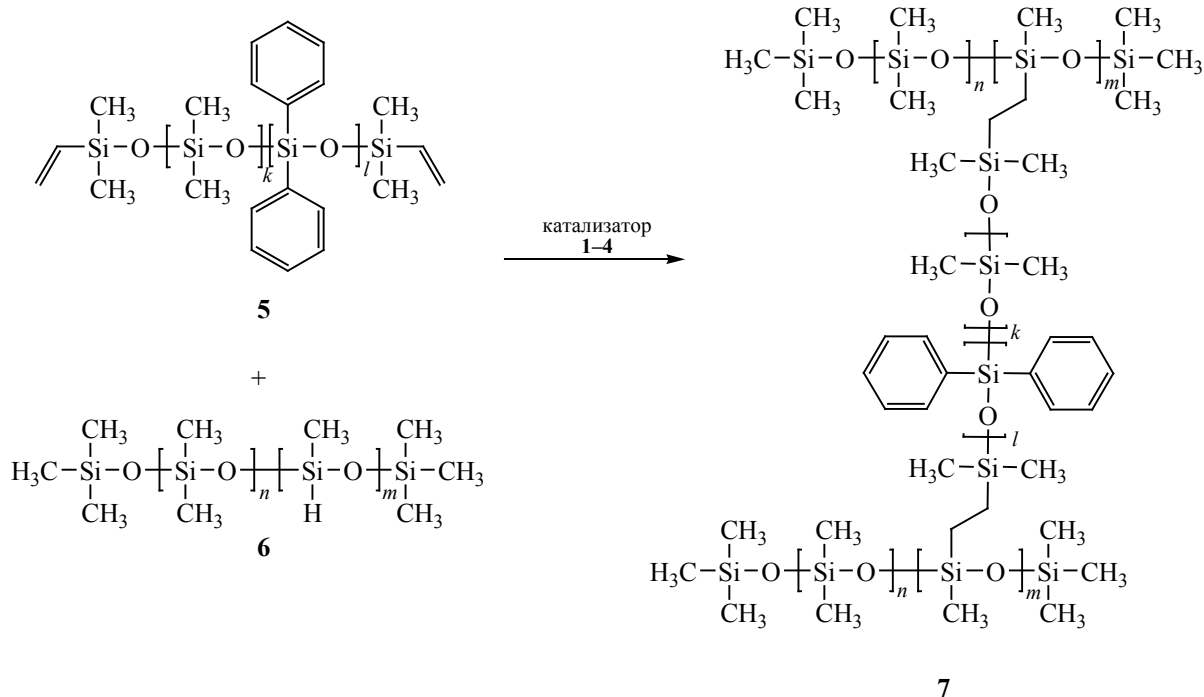
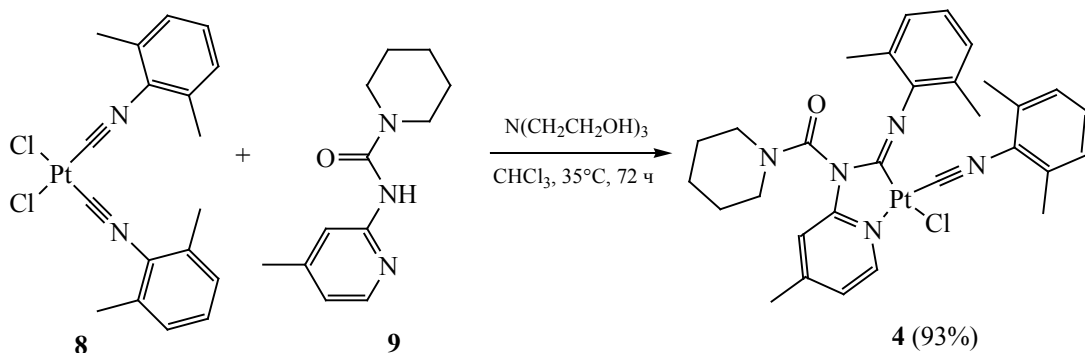


Схема 3.



и  $1 \times 10^{-4}$  моль/л в реакции гидросилилирования с участием функционализированных полисилоксанов **5** и **6** (схема 2) при комнатной температуре ( $20-23^\circ\text{C}$ ) и при нагревании ( $80$  и  $100^\circ\text{C}$ ). Обнаружено, что предложенные катализаторы активны только при  $100^\circ\text{C}$  (табл. 1). В изученных условиях исходные жидкие полимеры вулканизируются и превращаются в твердые, при этом эластичные, резиноподобные материалы. Следует отметить, что все полученные силиконовые резины **7**, независимо от типа используемого катализатора **1-4**,

являются прозрачными, что заметно расширяет их потенциальные области применения, например, в оптоэлектронике. Кроме того, они однородны по структуре, не содержат дефектов, пузырьков, трещин и т. п.

При более низких температурах ( $80^\circ\text{C}$  и ниже) вязкость реакционной полисилоксановой смеси в присутствии комплексов **1-4** не изменяется в течение недели, а значит, реакция гидросилилирования между соединениями **5** и **6** в данных условиях не протекает.

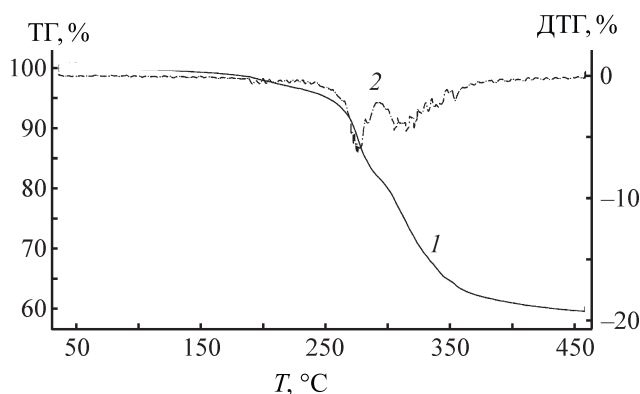


Рис. 1. Термогравиграмма комплекса 1. 1 – ТГ, 2 – ДТГ.

На примере комплекса 1 показано, что температура начала его разложения равна примерно 150°C (рис. 1). В связи с этим температура вулканизации не должна превышать указанное значение.

Обнаружено, что природа комплексов 1–3, а именно наличие 4-пиколинового, хинолинового и изохинолинового заместителей в структуре (схема 1), практически не влияет на их каталитическую активность в изученной полисилоксановой системе. Так, время вулканизации (время, за которое жидкие полисилоксаны 5 и 6 превращаются в твердый сшитый продукт 7) равно одному часу независимо от типа используемого катализатора 1–3, при концентрации последних  $1 \times 10^{-3}$  моль/л. Уменьшение концентрации комплексов 1–3 до  $1 \times 10^{-4}$  моль/л увеличивает время вулканизации до 2 ч (с учетом погрешности измерения, равной примерно 10%) (табл. 1).

Таблица 1. Каталитическая активность комплексов 1–4 при вулканизации полисилоксанов 5 и 6 по реакции гидросилилирования ( $T 100^\circ\text{C}$ )

Катализатор	$c_{\text{кат}}$ , моль/л	Время вулканизации, ч
1	$1 \times 10^{-3}$	1.0
	$1 \times 10^{-4}$	2.2
2	$1 \times 10^{-3}$	1.0
	$1 \times 10^{-4}$	1.9
3	$1 \times 10^{-3}$	1.0
	$1 \times 10^{-4}$	2.0
4	$1 \times 10^{-3}$	2.5
	$1 \times 10^{-4}$	3.5

Следует отметить, что замена диметиламинового лиганда в комплексе 1 на пиперидиновый в комплексе 4 заметно снижает каталитическую активность последнего. Так, время вулканизации полисилоксанов 5 и 6 в присутствии катализатора 4 возрастает примерно в 2 раза (табл. 1). Это может быть обусловлено большим объемом лиганда в комплексе 4.

На основании литературных данных можно предположить, что реакция гидросилилирования между винил- и гидридсодержащими полисилоксанами 5 и 6 в присутствии платиновых катализаторов 1–4 протекает по известному механизму Чока–Харрода [19, 25]. Данный механизм включает последовательные стадии окислительного присоединения кремнийгидрида к комплексу металла платиновой группы ( $[M]$ ), координации алкена, внедрения алкена по связи  $[M]-H$  и последующего восстановительного элиминирования. По всей видимости, комплекс 4 из-за стерических факторов затрудняет подход алкена к координационному центру, что и приводит к относительному уменьшению каталитической активности комплекса 4 по сравнению с комплексом 1. Другой возможной причиной этого является то, что пиперидинзамещенный мочевиновый фрагмент в комплексе 4 обладает большей способностью при определенных условиях разлагаться с образованием изоцианата и амина [23, 24].

Таким образом, изученные C,N-хелатные депротонированные диаминокарбеновые комплексы платины(II) 1–4 являются катализаторами реакции гидросилилирования между винилтерминированным фенолсодержащим и гидридсодержащим полисилоксанами, которые позволяют получать прозрачные однородные (без дефектов, трещин и т. п.) фенолсодержащие силиконовые резины при температуре 100°C, не требуют использования ингибиторов и особых условий при хранении.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Комплексы 1–3 были получены согласно литературной методике [22]. Полисилоксаны 5 (16% дифенилсилоксановых звеньев, содержание винильных групп –  $7.6 \times 10^{-4}$  моль/г, среднечисленная молекулярная масса – 9300) и 6 (вязкость – 25–35 сСт, содержание гидридных групп –  $3.5 \times$

$10^{-3}$  моль/г) были получены из коммерческих источников (Sigma-Aldrich) и использовались без дополнительной очистки. Дихлорметан был очищен в соответствии с литературной методикой [26] перед использованием.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{195}\text{Pt}$  были сняты на приборе Bruker AVANCE III 400 при комнатной температуре на частотах 400, 101 и 86 МГц соответственно; растворитель –  $\text{CDCl}_3$ . Инфракрасные спектры ( $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ ) были сняты на приборе Shimadzu FTIR 8400S в таблетках KBr. Масс-спектры высокого разрешения (HRESIMS) были сняты на приборе Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF (ионизация электроспреем). Указан наиболее интенсивный сигнал в изотопном распределении. Термогравиметрический анализ комплекса **1** был проведен на приборе Netzsch TG 209 F1 Libra. Образец предварительно сушили в вакууме при  $50^\circ\text{C}$ , затем нагревали от  $40$  до  $450^\circ\text{C}$  со скоростью  $10\text{ К/мин}$ . Образец обдували током сухого аргона со скоростью  $10\text{ мл/мин}$ .

**Синтез комплекса 4.** Триэтаноламин ( $0.36\text{ ммоль}$ ,  $0.048\text{ мл}$ ) добавляли к смеси мочевины **9** ( $0.30\text{ ммоль}$ ,  $66\text{ мг}$ ) и раствора  $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{CNXyl})_2]$  (комплекс **8**) ( $0.30\text{ ммоль}$ ,  $160\text{ мг}$ ) в хлороформе ( $5\text{ мл}$ ). Смесь перемешивали при  $35^\circ\text{C}$  в течение  $3\text{ сут}$ , затем фильтровали и упаривали досуха при  $45^\circ\text{C}$  в вакууме. Выход  $93\%$  ( $198\text{ мг}$ ), белый порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :  $2196\text{ с} (\text{C}\equiv\text{N})$ ,  $1695\text{ с} (\text{C}=\text{O})$ ,  $1609\text{ с} (\text{C}=\text{N})$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $9.12\text{ д} (1\text{H}, J\ 6.4\text{ Гц})$ ,  $7.13\text{ т} (1\text{H}, J\ 7.6\text{ Гц})$ ,  $6.99\text{ д} (2\text{H}, J\ 7.6\text{ Гц})$ ,  $6.82\text{--}6.70\text{ м} (3\text{H})$ ,  $6.64\text{ д} (1\text{H}, J\ 7.6\text{ Гц})$ ,  $6.15\text{ т} (1\text{H}, J\ 7.6\text{ Гц})$ ,  $4.21\text{--}4.12\text{ м} (1\text{H})$ ,  $3.76\text{--}3.68\text{ м} (1\text{H})$ ,  $3.46\text{--}3.36\text{ м} (2\text{H})$ ,  $2.42\text{ с} (3\text{H})$ ,  $2.27\text{ с} (6\text{H})$ ,  $2.23\text{ д} (6\text{H}, J\ 2.8\text{ Гц})$ ,  $1.86\text{--}1.37\text{ м} (6\text{H})$ . Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.:  $156.91$ ,  $153.88$ ,  $152.61$ ,  $150.93$ ,  $149.10$ ,  $145.26$ ,  $134.40$ ,  $128.80$ ,  $128.73$ ,  $127.77$ ,  $127.33$ ,  $127.22$ ,  $123.01$ ,  $116.69$ ,  $107.85$ ,  $48.00$ ,  $44.91$ ,  $26.88$ ,  $25.68$ ,  $24.25$ ,  $21.94$ ,  $19.57$ ,  $19.42$ ,  $18.41$ . Спектр ЯМР  $^{195}\text{Pt}$ :  $\delta_{\text{Pt}} -3808.96\text{ м. д.}$  Масс-спектр (ESI),  $m/z$ :  $675.2395 [M - \text{Cl}]^+$  (вычислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{OPt}$ :  $675.2406$ ).

**Вулканизация.** Готовили двухкомпонентную систему А и Б. Компонент А: расчетное количество катализатора **1–4**, растворенного в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\approx 0.5\text{ мл}$ ), добавляли к полисилоксану **5**. Далее смесь перемешивали в течение  $5\text{ мин}$  с помощью

стеклянной палочки. После этого смесь сушили в вакууме при комнатной температуре в течение  $12\text{ ч}$ , чтобы избавиться от растворителя. Компонент Б: готовили смесь полисилоксанов **5** и **6**. Соотношение полимеров в компоненте Б были рассчитаны таким образом, чтобы соотношение гидридных и винильных групп составило  $3:1$  в конечной реакционной смеси. Для проведения вулканизации  $0.5\text{ мл}$  компонента А помещали в алюминиевую форму, добавляли  $0.5\text{ мл}$  компонента Б и затем активно перемешивали стеклянной палочкой в течение  $30\text{ с}$ . После этого алюминиевую форму помещали в термостат, заранее разогретый до  $100^\circ\text{C}$ . Каждые  $10\text{--}15\text{ мин}$  проводили проверку состояния реакционной смеси. Время вулканизации определяли как время между смешиванием компонентов и получением готовой силиконовой резины. Измерения проводились по методике dry-to-touch в соответствии со стандартом ASTM D1640 [27].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Добрынин Михаил Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6041-4104>

Касаткина Светлана Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-7525>

Байков Сергей Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-5816>

Антонов Никита Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-9098>

Михердов Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-5158>

Боярский Вадим Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6038-0872>

Исламова Регина Маратовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-6539>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90130) с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Нанотехнологии», «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Боярский В.П. является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Moretto H.-H., Schulze M., Wagner G.* // *Silicones, Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000. doi 10.1002/14356007.a24\_057
2. *Park S., Mondal K., Treadway R.M., Kumar V., Ma S., Holbery J.D., Dickey M.D.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018. Vol. 10. P. 11261. doi 10.1021/acsami.7b18394
3. *Brook M.* // *Biomaterials.* 2006. Vol. 27. P. 3274. doi 10.1016/j.biomaterials.2006.01.027
4. *Eduok U., Faye O., Szpunar J.* // *Prog. Org. Coatings.* 2017. Vol. 111. P. 124. doi 10.1016/j.porgcoat.2017.05.012
5. *Grassie N., Francey K.F., Macfarlane I.G.* // *Polym. Degrad. Stab.* 1980. Vol. 2. P. 67. doi 10.1016/0141-3910(80)90016-6
6. *Hamdani S., Longuet C., Perrin D., Lopez-cuesta J.-M., Ganachaud F.* // *Polym. Degrad. Stab.* 2009. Vol. 94. P. 465. doi 10.1016/j.polymdegradstab.2008.11.019
7. *Li R., Zhang B.T., Liu B.L., Chen X.N., Wang G.Y.* // *Adv. Mater. Res.* 2012. Vol. 496. P. 109. doi 10.4028/www.scientific.net/AMR.496.109
8. *Peng D., Mu Q.H., Zhang S., Li J.H., Wang F.* // *Mater. Sci. Forum.* 2018. Vol. 926. P. 39. doi 10.4028/www.scientific.net/MSF.926.39
9. *Aksüt D., Demeter M., Vancea C., Şen M.* // *Radiat. Phys. Chem.* 2019. Vol. 158. P. 87. doi 10.1016/j.radphyschem.2019.01.024
10. *Labouriau A., Robison T., Shonrock C., Simmonds S., Cox B., Pacheco A., Cady C.* // *Radiat. Phys. Chem.* 2018. Vol. 144. P. 288. doi 10.1016/j.radphyschem.2017.08.027
11. *Wu S., Zhang S., Akram R., Yasir A., Wang B., Han Z., Wu Z., Wu D.* // *High Perform. Polym.* 2019. Vol. 31. P. 1112. doi 10.1177/0954008318824861
12. *Wang D., Klein J., Mejía E.* // *Asian J.* 2017. Vol. 12. P. 1180. doi 10.1002/asia.201700304
13. *Dobrynin M.V., Sokolova E.V., Kinzhalov M.A., Smirnov A.S., Starova G.L., Kukushkin V.Y., Islamova R.M.* // *ACS Appl. Polymer Mater.* 2021. Vol. 3. P. 857. doi 10.1021/acscapm.0c01190
14. *Dobrynin M.V., Pretorius C., Dumisani K., Roodt A., Boyarskiy V.P., Islamova R.M.* // *J. Catal.* 2019. Vol. 372. P. 193. doi 10.1016/j.jcat.2019.03.004
15. *Islamova R.M., Dobrynin M.V., Vlasov A.V., Eremina A.A., Kinzhalov M.A., Kolesnikov I.E., Zolotarev A.A., Masloborodova E.A., Luzyanin K.V.* // *Catal. Sci. Technol.* 2017. Vol. 7. P. 5843. doi 10.1039/C7CY02013A
16. *Islamova R.M., Dobrynin M.V., Ivanov D.M., Vlasov A.V., Kaganova E.V., Grigoryan G.V., Kukushkin V.Y.* // *Molecules.* 2016. Vol. 21. P. 311. doi 10.3390/molecules21030311
17. *Исламова Р.М., Власов А.В., Добрынин М.В., Маслобородова Э.А., Каганова Е.В.* // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. С. 1868; *Islamova R.M., Vlasov A.V., Dobrynin M.V., Masloborodova E.A., Kaganova E.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. P. 2609. doi 10.1134/S1070363215110171
18. *Shit S.C., Shah P.* // *Natl. Acad. Sci. Lett.* 2013. Vol. 36 P. 355. doi 10.1007/s40009-013-0150-2
19. *Marciniec B.* *Hydrosilylation.* Amsterdam: Springer, 2009. P. 176. doi 10.1007/978-1-4020-8172-9
20. *Lewis L.N., Stein J., Colborn R.E., Gao Y., Dong J.* // *J. Organomet. Chem.* 1996. Vol. 521. P. 221. doi 10.1016/0022-328x(96)06247-x
21. *Afanasenko A.M., Chulkova T.G., Boyarskaya I.A., Islamova R.M., Legin A.A., Keppler B.K., Selivanov S.I., Vereshchagin A.N., Elinson M.N., Haukka M.* // *J. Organomet. Chem.* 2020. Vol. 923. P. 121435. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121435
22. *Dobrynin M.V., Kasatkina S.O., Baykov S.V., Savko P.Yu., Antonov A., Mikherdov A.S., Boyarskiy V.P., Islamova R.M.* // *Dalton Trans.* 2021. doi 10.1039/D1DT02823E
23. *Hutchby M., Houlden C.E., Ford J.G., Tyler S.N.G., Gagné M.R., Lloyd-Jones G.C., Booker-Milburn K.I.* // *Angew. Chemie Int. Ed.* 2009. Vol. 48. P. 8721. doi 10.1002/anie.200904435
24. *Kasatkina S.O., Geyl K.K., Baykov S.V., Boyarskaya I.A., Boyarskiy V.P.* // *Org. Biomol. Chem.* 2021. Vol. 19. P. 6059. doi 10.1039/D1OB00783A
25. *Meister T.K., Riener K., Gigler P., Stohrer J., Herrmann W.A., Kühn F.E.* // *ACS Catal.* 2016. Vol. 6. P. 1274. doi 10.1021/acscatal.5b02624
26. *Armarego W.L.F., Chai C.L.L.* *Purification of laboratory chemicals.* Waltham: Elsevier, 2013. P. 141.
27. *Handbook G., Koleske J.V.* *Paint and Coating Testing Manual.* Bridgeport: ASTM International, 2012. P. 529. doi 10.1520/MNL17-2ND-EB

# Cyclometallated Platinum(II) Complexes for Obtaining Phenyl-Containing Silicone Rubbers via Catalytic Hydrosilylation Reaction

M. V. Dobrynin, S. O. Kasatkina, S. V. Baykov, P. Yu. Savko, N. S. Antonov,  
A. S. Mikherdov, V. P. Boyarskiy, and R. M. Islamova\*

*St. Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034 Russia*

*\*e-mail: r.islamova@spbu.ru*

Received September 8, 2021; revised October 28, 2021; accepted October 31, 2021

*C,N*-Chelate deprotonated diaminecarbene platinum(II) complexes were studied as polysiloxane system hydrosilylation catalysts. Phenyl-containing silicone rubbers were obtained.

**Keywords:** cyclometallated platinum(II) complexes, polysiloxanes, hydrosilylation, phenyl-containing silicone rubbers

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$ С НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ КИСЛОТАМИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИКРОТОНАТА ТРИФЕНИЛВИСМУТА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ Bi-СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИМЕРОВ

© 2022 г. А. В. Гущин\*, А. И. Малеева, П. В. Андреев, Н. В. Сомов

Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского,  
пр. Гагарина 23, Нижний Новгород, 603950 Россия  
\*e-mail: gushchin4@yandex.ru

Поступило в Редакцию 30 августа 2021 г.

После доработки 24 сентября 2021 г.

Принято к печати 30 сентября 2021 г.

При взаимодействии трифенилвисмута с *t*-BuOOH и непредельными карбоновыми кислотами синтезированы дикарбоксилаты трифенилвисмута с выходами 43–90%. По данным РСА, в комплексах  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHMe})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHPh})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-3)_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_4\text{H}_3\text{O})_2$  координация атома висмута занимает промежуточное положение между тригонально-бипирамидальной и тетрагонально-пирамидальной. Выявлены тесные межмолекулярные взаимодействия (3.648 Å) в кристалле дикротоната трифенилвисмута с участием связей C=C кротонатных фрагментов соседних молекул, расположенных друг над другом. На основе дикротоната трифенилвисмута (1–5%) синтезированы включающие висмут прозрачные полимеры – полиметилметакрилат и полистирол. Измерены молекулярно-массовые характеристики полимеров, поглощение рентгеновских лучей, УФ света полученными полимерами.

**Ключевые слова:** дикротонат трифенилвисмута, дигиннаматы трифенилвисмута, ди(β-фурилакрилат)-трифенилвисмута, дисорбат трифенилвисмута, дивинилацетат трифенилвисмута

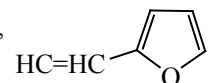
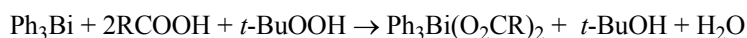
DOI: 10.31857/S0044460X22010140

Дикарбоксилаты трифенилвисмута  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$  обладают широким спектром возможного применения [1–6]. Некоторые комплексы  $\text{Ph}_3\text{BiX}_2$ , где X – остаток уксусной, метакриловой или ацетилсалициловой кислот, проявляют антибактериальную в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также фунгицидную активность [7–9]. Гидроксикарбоксилаты трифенилвисмута и их производные могут использоваться для лечения лейшманиоза (*Leishmania infantum*, *Leishmania amazonensis*) [9, 10]. Ряд дикарбоксилатов трифенилвисмута исследован в

качестве компонентов высокочувствительных молекулярных органометаллических УФ резисторов [11], в качестве реагентов для тонкого органического синтеза, в том числе стереоселективного, при O-, N-, C-арилации и ацилировании [1–4, 12]. Развивается химия полимеров, включающих висмут. Акрилаты, метакрилаты, винилбензоаты и другие производные висмута были использованы для синтеза проявляющих фунгицидную и биоцидную активность металлосодержащих полимеров на основе метиметакрилата, стирола, винилацетата, акриловой кислоты [7, 8], для получения керамических высокотемпературных сверхпрово-



Схема 1.



дников [13].

Нами синтезирован ряд дикарбоксилатов трифенилвисмута с неопределенными карбоновыми кислотами, изучено их строение и оценена возможность их применения для получения висмут-содержащего органического стекла.

Дикарбоксилаты трифенилвисмута:  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHMe})_2$  [дикротонат, или бис(бут-2-еноат) трифенилвисмута],  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHPh})_2$  [дициннамат, или бис(3-фенилпроп-2-еноат) трифенилвисмута],  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-3})_2$  {ди(*m*-нитроциннамат), или бис[3-(3-нитрофенил)проп-2-еноат]-трифенилвисмута},  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_4\text{H}_3\text{O})_2$  {ди( $\beta$ -фурилакрилат), или бис[3-(фуран-2-ил)проп-2-еноат] трифенилвисмута},  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OMe-4})_2$  {ди(*n*-метоксидиннамат), или бис[3-(4-метоксифенил)проп-2-еноат] трифенилвисмута},  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHCH}=\text{CHMe})_2$  [дисорбат, или бис(гексадиен-2,4-оат) трифенилвисмута],  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$  [дивинилацетат, или бис(бут-3-еноат) трифенилвисмута] – получали известным методом окислительного присоединения трифенилвисмута к карбоновой кислоте в при-

сутствии *tert*-бутилгидропероксида (схема 1).

Реакция протекала в диэтиловом эфире или в тетрагидрофуране (в зависимости от растворимости кислоты) при комнатной температуре в темноте в течение 24 ч. После перекристаллизации получали бесцветные или красно-коричневые кристаллы с т. пл. от 127 до 176°C (разл.) с выходом 43–90%. Все соединения получены впервые, за исключением циннамата трифенилвисмута, который был ранее получен из  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  и коричной кислоты в присутствии пероксида водорода с выходом 95% (т. пл. 170°C) [6].

Для четырех карбоксилатов (кротоната, циннамата, *m*-нитроциннамата,  $\beta$ -фурилакрилата) трифенилвисмута были выращены монокристаллы и исследовано их кристаллическое строение методом РСА. Атом висмута имеет промежуточную координацию между искаженной тригональной бипирамидой и искаженной тетрагональной монопирамидой (рис. 1).

Валентные углы  $\phi(\text{O}^1\text{BiO}^3)$  в исследуемых соединениях имеют значения 169–175°, что близко к 180° и характерно для тригональной бипирамиды с тремя фенильными группами в экваториальной плоскости и двумя атомами кислорода карбоксилатных групп в аксиальных позициях (табл. 1). В дикротонате и дициннамате трифенилвисмута по сравнению с аналогичными дикарбоксилатами трифенилсурьмы отклонение аксиального угла от развернутого меньше, что согласуется с возрастанием радиуса атома металла (от Sb к Bi) и с уменьшением стерических затруднений [14]. Сумма углов  $\text{C}^9\text{BiC}^{15}$ ,  $\text{C}^9\text{BiC}^{21}$  и  $\text{C}^{15}\text{BiC}^{21}$  во всех комплексах (359–360°) также характерна для тригональной бипирамиды. Тригонально-бипирамидальная координация искажена, все углы  $\text{CBiC}$  в экваториальном положении отличаются от идеаль-

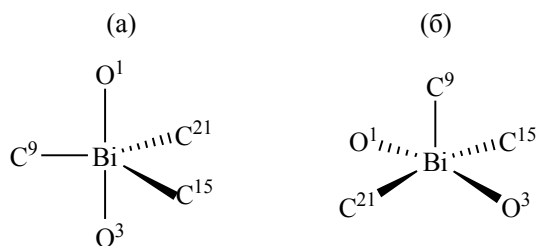


Рис. 1. Фрагмент структуры  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$  с конфигурацией тригональной бипирамиды (а) и тетрагональной пирамиды (б).

**Таблица 1.** Валентные углы (град) в  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$ 

R	$\text{O}^1\text{BiO}^3$	$\text{C}^9\text{BiC}^{15}$	$\text{C}^9\text{BiC}^{21}$	$\text{C}^{15}\text{BiC}^{21}$	$\tau$
CH=CHMe	172.64(9)	105.10(1)	106.20(1)	148.60(1)	0.40
CH=CHPh	175.25(5)	104.68(4)	104.68(5)	150.64(5)	0.34
CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-NO <sub>2</sub>	169.49(18)	107.70(2)	108.55(2)	143.72(2)	0.43
CH=CHC <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	174.52(14)	105.00(2)	105.72(2)	149.10(2)	0.42

**Таблица 2.** Расстояния (Å) между атомами висмута и кислорода в  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$ 

R	Bi–O <sup>1</sup>	Bi–O <sup>3</sup>	Bi–O <sup>2</sup>	Bi–O <sup>4</sup>
CH=CHMe	2.283(3)	2.309(2)	2.787(3)	2.734(3)
CH=CHPh	2.311(11)	2.311(11)	2.690(11)	2.690(11)
CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-NO <sub>2</sub>	2.289(3)	2.296(3)	2.798(3)	2.825(3)
CH=CHC <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	2.296(4)	2.319(4)	2.748(5)	2.751(4)

ного значения  $120^\circ$  на  $11\text{--}29^\circ$  (табл. 1). Это связано с тем, что карбонильные атомы кислорода  $\text{O}^2$  и  $\text{O}^4$  расположены друг против друга между фенильными заместителями, и это приводит к значительному увеличению валентного угла  $\text{C}^{15}\text{BiC}^{21}$  (рис. 1). Длины экваториальных связей Bi–C в исследованных соединениях близки друг к другу ( $2.180\text{--}2.226$  Å) и соответствуют литературным данным для дикарбоксилатов трифенилвисмута [3, 5, 6, 15, 16].

Одновременно нами проведен анализ значений структурного параметра  $\tau$  [17], который определяется как  $(\alpha - \beta)/60$ , где  $\alpha$  и  $\beta$  – величины двух наибольших углов между заместителями при атоме Bi ( $\alpha > \beta$ ). Для идеальной тетрагональной пирамиды  $\tau = 0$  ( $\alpha = \beta$ ), а в случае идеальной тригональной бипирамиды  $\tau = 1$  (аксиальный угол  $\alpha$   $180^\circ$ , экваториальный  $\beta$   $120^\circ$ ). Значения параметра  $\tau$  для исследуемых соединений находятся в интервале от 0.34 до 0.43 (табл. 1). В соответствии с этим, координационное окружение атома висмута занимает промежуточное положение между тригонально-бипирамидальным (с карбоксилатными лигандами в аксиальных положениях и бензольными циклами в экваториальной плоскости) и тетрагонально-пирамидальным (с двумя карбоксилатными и двумя фенильными лигандами в экваториальных положениях и фенильной группой в аксиальной плоскости) (рис. 1).

Атом металла связан с аксиальными атомами кислорода  $\text{O}^1$  и  $\text{O}^3$  не только прочными и корот-

кими  $\sigma$ -связями ( $2.283\text{--}2.3109$  Å, табл. 2), но также имеет дополнительную координацию донорно-акцепторного типа с карбонильными атомами кислорода  $\text{O}^2$  и  $\text{O}^4$ , находящимися на значительно больших расстояниях от атома висмута ( $2.6904\text{--}2.787$  Å), но эти расстояния меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов Bi и O ( $3.8$  Å [18]). Следовательно, карбоксилатные лиганды становятся отчасти бидентатными, и атом висмута расширяет координационное число от 5 до 7 (табл. 2). Для рассмотренных дикарбоксилатов трифенилвисмута ярко выражен бидентатный характер связывания кислотных остатков с атомом висмута. Об этом свидетельствуют сравнительно низкие значения разности длин связей ( $\text{M}\text{--}\text{O}^4$ ) – ( $\text{M}\text{--}\text{O}^3$ ) и ( $\text{M}\text{--}\text{O}^2$ ) – ( $\text{M}\text{--}\text{O}^1$ ), среднее значение которых  $0.446$  Å для соединений висмута (табл. 2), в то время как для соответствующих органических соединений сурьмы –  $0.669$  Å [14].

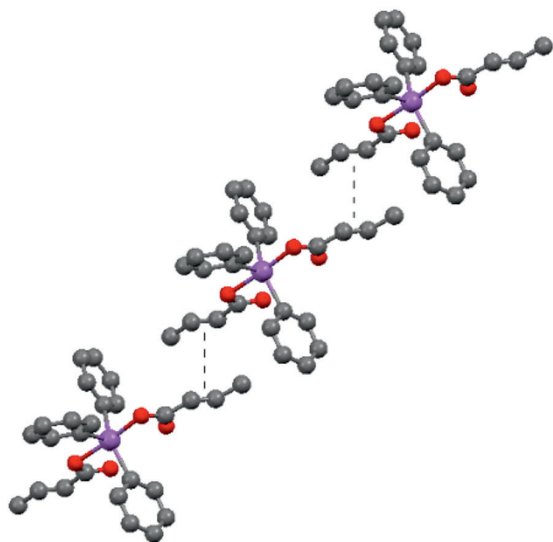
Карбоксилатный остаток имеет плоское строение, валентные углы близки к  $120^\circ$ , что подтверждает участие всех атомов углерода и кислорода в образовании единой  $\pi$ - $\pi$ ,  $\pi$ - $p$ -сопряженной системы  $\text{C}=\text{C}\text{--}\text{C}(=\text{O})\text{--}\text{O}\text{Bi}$ . Для соединений  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$ , где R – остатки кротоновой, коричной, *m*-нитрокоричной кислот, кратные связи  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  в карбоксилатном остатке укорочены, а ординарные связи  $\text{C}\text{--}\text{C}$ ,  $\text{C}\text{--}\text{O}$  удлинены по сравнению с кислотами (табл. 3). Следовательно, в дикарбоксилатах трифенилвисмута сопряжение  $\text{C}=\text{C}\text{--}\text{C}(=\text{O})\text{--}\text{O}\text{Bi}$  менее

**Таблица 3.** Некоторые длины связей (Å) в  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$  и соответствующих кислотах  $\text{RCO}_2\text{H}$ 

R	C–O	C=O	C–C	C=C
CH=CHMe	1.282	1.214	1.491	1.267
	1.297	1.237	1.495	1.271
Кротоновая кислота [19]	1.288	1.264	1.468	1.293
CH=CHPh	1.284	1.240	1.485	1.311
	1.284	1.230	1.485	1.311
Коричная кислота [20]	1.279	1.259	1.471	1.321
CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-NO <sub>2</sub>	1.306	1.241	1.481	1.325
	1.279	1.240	1.491	1.334
<i>m</i> -Нитрокоричная кислота [21]	1.278	1.244	1.459	1.322
CH=CHC <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	1.301	1.220	1.468	1.318
	1.303	1.220	1.475	1.314
$\beta$ -Фурилакриловая кислота [22]	1.301	1.240	1.461	1.325

выражено, чем в соответствующих кислотах. Это связано с тем, что атом металла координируется к карбонильному атому кислорода и затрудняет участие группы C=O в сопряжении. Это подтверждает сделанный выше вывод о том, что карбоксилатный лиганд становится частично бидентатным и координационное число висмута увеличивается с 5 до 7.

Анализ взаимного расположения молекул кротоната трифенилвисмута  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHMe})_2$  в кристаллах показал существование тесных



**Рис. 2.** Межмолекулярное взаимодействие  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHMe})_2$  с участием связей C=C.

межмолекулярных контактов между двойными связями C=C ненасыщенных карбоксилатных фрагментов соседних молекул (расстояние между связями C=C составляет 3.648 Å, рис. 2 [23]). Молекулы складываются в упаковку таким образом, что кратные связи находятся непосредственно друг под другом. В этом отношении исследуемое соединение аналогично соответствующему кротононату сурьмы (3.665 Å [24]), а также диакрилату и диметакрилату трифенилсурьмы, имеющим такие же тесные контакты (3.64 Å [25], 3.67 Å [26] соответственно). В противоположность кротононату, у остальных исследованных нами дикарбоксилатов трифенилвисмута (циннамата [27], нитроциннамата, фурилакрилата [28]) и аналогичных им соединений сурьмы подобных контактов не наблюдается, и расстояния между двойными связями соседних молекул превышают 5 Å.

Тесные межмолекулярные контакты между двойными связями C=C соседних молекул обуславливают способность к полимеризации в твердом состоянии. Твердофазная полимеризация непредельных карбоксилатов металлов хорошо известна [29–31], она определяется расстоянием между реакционноспособными группами соседних молекул, которое не должно превышать 4.0 Å [32]. Предложена формула (1) для расчета максимального расстояния  $l$  между атомами А и В в соседних молекулах, при котором полимеризация в кристалле еще возможна.

$$l = R_A + R_B + 0.5 \text{ \AA}. \quad (1)$$

**Таблица 4.** Симметричные и асимметричные валентные колебания ( $\text{см}^{-1}$ ) группы COO в соединениях  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$ 

R	$\nu^s(\text{COO})$	$\nu^{as}(\text{COO})$	$\Delta\nu(\text{COO})$
CH=CHMe	1355	1558	203
CH=CHPh	1369	1546	177
CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-NO <sub>2</sub>	1360	1614	256
CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	1341	1603	262
CH=CHC <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	1340	1559	219
CH=CHCH=CHMe	1354	1559	205
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	1362	1600	238

Здесь  $R_A$  и  $R_B$  – ван-дер-ваальсовы радиусы атомов A и B [32].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений висмута в области слабого поля (7.20–8.49 м. д.) находятся сигналы протонов ароматических колец ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), в области 5.67–7.62 м. д. – сигналы протонов при двойных связях C=C карбоксилатных групп, в области сильного поля (1.77 м. д.) – сигналы метильных групп кротоната и сорбата. Протоны в *орто*-положениях бензольных колец фрагмента  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{V})$  проявляются в виде дублета при 8.19–8.27 м. д., протоны в *мета*- и *пара*-положениях – в виде триплетов при 7.57–7.60 и 7.44–7.60 м. д. соответственно. Все перечисленные сигналы в спектрах дикарбоксилатов трифенилвисмута смещены в область поля относительно трифенилвисмута (7.76, 7.40 и 7.33 м. д. соответственно) вследствие акцепторного действия двух кислотных групп на атом металла. Сигналы протонов при  $\alpha$ - и  $\beta$ -углеродных атомах двойных связей в акрилатных остатках  $\text{RCH}=\text{CHCOOBi}(\text{V})$  в кротонате, циннамате, *n*-метоксициннамате и  $\beta$ -фурилакрилате смещены в сторону более сильного поля на 0.1–0.5 м. д. по сравнению с кислотами  $\text{RCH}=\text{CHCOOH}$  вследствие более сильного донорного эффекта атома висмута по сравнению с атомом водорода карбоксильной группы.

Величины химических сдвигов протонов при  $\alpha$ -углеродном атоме в указанных карбоксилатах висмута (5.23–6.37 м. д.) меньше, чем при  $\beta$ -атомах углерода (от 6.73 до 7.62 м. д.). Такая же закономерность наблюдается в молекулах свободных кислот. Это объясняется сильным отрицательным мезомерным эффектом карбонильной группы по системе  $\pi$ - $\pi$  сопряжения с соседней связью  $\text{C}^\alpha=\text{C}^\beta$ ,

вследствие чего отрицательный заряд  $\delta^-$  скапливается на  $\alpha$ -атоме углерода, а положительный  $\delta^+$  – на  $\beta$ -атоме углерода. В дивинилацетате трифенилвисмута  $\pi$ - $\pi$  сопряжение связей C=C и C=O отсутствует, и химический сдвиг протона при  $\beta$ -углеродном атоме (5.76 м. д.) больше, чем при  $\gamma$ -атоме углерода (4.90 м. д.).

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  дикарбоксилатов трифенилвисмута число сигналов совпадает с числом разных типов углеродных атомов, порядок уменьшения химических сдвигов углеродных атомов в фенильных группах при атоме висмута  $o\text{-Ph} > m\text{-Ph} > p\text{-Ph}$  и в акрилатном остатке  $\beta(=\text{CH}) > \alpha(=\text{CH})$  хорошо согласуется с протонными спектрами. Малоинтенсивные сигналы атома углерода ( $\text{C}^i$ ) при атоме висмута в фенильной группе находятся в области 155–161 м. д.

В ИК спектрах дикарбоксилатов трифенилвисмута симметричные и антисимметричные валентные колебания  $\nu_s(\text{COO})$  и  $\nu_{as}(\text{COO})$  могут нести информацию о характере связывания кислотных остатков с атомом металла. Если разница волновых чисел этих колебаний  $\Delta\nu = \nu_{as} - \nu_s$  больше  $200 \text{ см}^{-1}$ , то характер связывания близок к монодентатному, а если меньше – то к бидентатному [33, 34]. Метод PCA, надежно решающий этот вопрос, не мог быть применен для ди(*n*-метоксициннамата) и дисорбата трифенилвисмута, так как для них не удалось вырастить монокристаллы хорошего качества.

Значения  $\nu_s(\text{COO})$  и  $\nu_{as}(\text{COO})$  всех соединений представлены в табл. 4. Степень бидентатности карбоксилатных остатков выше у *n*-метоксициннамата, *m*-нитроциннамата и винилацетата, а у циннамата выше степень монодентатности. Про-

**Таблица 5.** Молекулярно-массовые характеристики продуктов полимеризации метилметакрилата и стирола с добавками дикротоната трифенилвисмута (МОС)

Мономер	МОС, %	$M_n \times 10^{-5}$	$M_w \times 10^{-5}$	$M_w/M_n$
Метилметакрилат	0	8.92	32.5	3.7
	1	5.69	26.7	4.7
	3	8.51	28.6	3.8
	5	8.85	28.9	3.3
	0	1.06	2.87	2.7
Стирол	1	1.27	3.04	2.4
	3	1.37	3.16	2.3
	5	1.35	3.03	2.3

межуточное положение занимают кротонат,  $\beta$ -фуриллакрилат и сорбат, у которых  $\Delta\nu(\text{COO})$  приближается к  $200 \text{ см}^{-1}$ .

**Получение висмутсодержащего органического стекла.** Благодаря акрилатным лигандам диакрилаты трифенилвисмута и трифенилсурьмы сшиваются в макромолекулярные цепи, образуя высокомолекулярный полимер, не растворимый в органических растворителях [35]. Для введения в полимер металлоорганического соединения нами использовано производное кротоновой кислоты, которое из-за метильной группы у  $\beta$ -атома углерода отличается от акрилатов малой активностью при полимеризации, что препятствует сшивке макромолекул. В качестве мономеров были выбраны стирол и метилметакрилат, применяемые для получения прозрачных органических стекол. Дикротонат трифенилвисмута хорошо растворяется в этих мономерах, тогда как аналогичные производные коричневых кислот растворяются в 5–10 раз хуже.

Блочную термическую полимеризацию проводили в дегазированных ампулах в присутствии инициатора дибензоилпероксида (0.3%) в отсутствие света при  $80^\circ\text{C}$  в течение 13 ч в стироле или при  $50^\circ\text{C}$  в течение 7 ч в метилметакрилате. Во всех случаях наблюдался гель-эффект. Завершали полимеризацию блоков при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. С увеличением концентрации соединения висмута наблюдалось небольшое увеличение скорости полимеризации.

Анализ молекулярно-массовых характеристик полученных полимеров после переосаждения проводили методом гель-проникающей хромато-

графии (ГПХ), детектор – рефрактометр. Средние молекулярные массы полученных образцов полиметилметакрилата находились в пределах  $26.7\text{--}32.5 \times 10^5$  Да, а полистирола – в пределах  $2.87\text{--}3.16 \times 10^5$  Да (табл. 5). Коэффициент полидисперсности полиметилметакрилата колеблется от 3.3 до 4.7, а полистирола – от 2.3 до 2.7, что указывает на свободно-радикальный характер полимеризации. Зависимости молекулярной массы от количества металлоорганического соединения не наблюдается.

С целью определения остаточного метилметакрилата и стирола полученные полимеры растворяли в дихлорэтаноле и хлороформе соответственно, растворы анализировали методом ГЖХ. Во всех образцах доля остаточного мономера была не более 0.1–1%, что свидетельствует о высокой степени полимеризации.

При переосаждении металлосоодержащего полиметилметакрилата с применением хлороформа и петролейного эфира металлоорганическое соединение не отделяется от полимера. Однако нельзя утверждать, что весь дикротонат трифенилвисмута участвует в полимеризации и входит в состав полимера, так как специальными опытами показано, что полученный в аналогичных условиях полистирол с примесью 5% кротоновой кислоты можно на 80% освободить от кислоты экстракцией кипящим этанолом.

Было исследовано поглощение рентгеновского излучения на прозрачных полимерных стеклах, включающих 1–5% дикротоната трифенилвисмута (толщина стекла  $0.53 \pm 0.02$  см). Оценивали массовый коэффициент поглощения, который показывает относительное уменьшение интенсивности

излучения после прохождения слоя вещества с массой 1 г на площади в 1 см<sup>2</sup>. Как и ожидалось, массовый коэффициент поглощения увеличивается линейно с возрастанием количества металлоорганического соединения в полистироле. Значение  $\Delta = \mu - \mu_0$  возрастает от 0 до 3.3 см<sup>2</sup>/г с повышением массовой доли дикротоната трифенилвисмута от 0 до 5% ( $\mu$  и  $\mu_0$  – массовые коэффициенты поглощения включающего металл полистирола и контрольного полистирола). Аналогичная картина наблюдалась для полиметилметакрилата с добавкой дикротоната трифенилвисмута.

Прозрачность металлосодержащих органических стекол – важное достоинство, если предполагается применять их для получения прозрачных композиционных полимерных материалов. Исследование светопропускания образцов полистирола, включающего дикротонат трифенилвисмута, проводили при помощи УФ спектроскопии пленок толщиной 0.1 мм, полученных из раствора полимера. Приведенные на рис. 3 данные показывают, что добавка 5% дикротоната трифенилвисмута заметно сдвигает спектр пропускания в длинноволновую область и сужает область прозрачности. Желтоватая окраска дикротоната трифенилвисмута передается полимеру. Следовательно, такой полимер может иметь перспективы для получения фоторезистов, но не бесцветных прозрачных органических стекол.

Таким образом, в ходе проведенной работы при взаимодействии трифенилвисмута с непредельными карбоновыми кислотами в присутствии *t*-BuOON в эфире или в ТГФ синтезированы 7 дикарбоксилатов трифенилвисмута с выходами 43–90%. По данным РСА, атом висмута имеет координацию, промежуточную между тригонально-бипирамидальной и тетрагонально-пирамидальной. Выявлены тесные межмолекулярные взаимодействия в кристалле дикротоната трифенилвисмута с участием двойных связей С=С кротонатных фрагментов. На основе дикротоната трифенилвисмута (1–5%) синтезированы прозрачные бледно-желтые полимеры – полиметилметакрилат и полистирол, включающие висмут. Средневесовая молекулярная масса допированного полиметилметакрилата –  $26.7\text{--}32.5 \times 10^{-5}$ , а допированного полистирола –  $2.87\text{--}3.16 \times 10^5$  Да. Массовый коэффициент поглощения рентгеновских лучей по-

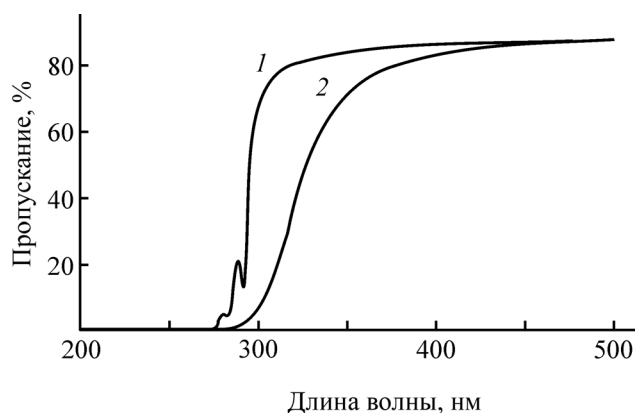


Рис. 3. Светопропускание чистого полистирола (1) и полистирола, содержащего 5% дикротоната трифенилвисмута (2).

лимером увеличивается линейно с возрастанием доли дикротоната трифенилвисмута в полистироле и в полиметилметакрилате. Добавка 5% дикротоната трифенилвисмута заметно сдвигает спектр пропускания полистирола в длинноволновую область.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дибензоилпероксид (т. пл. 106–108°C) очищали перекристаллизацией из смеси изопропиловый спирт–хлороформ, 4:1. *трет*-Бутилгидропероксид (т. кип. 133°C,  $n_D^{20}$  1.4007) получали из коммерческого 70%-ного водного раствора, выдерживая его над безводным MgSO<sub>4</sub> с дальнейшей перегонкой в ловушку, охлаждаемую жидким азотом. Получали *трет*-бутилгидропероксид с содержанием основного вещества 93–95%. Метилметакрилат (т. кип. 101°C) и стирол (т. кип. 145°C) для очистки от ингибитора промывали 10%-ным раствором щелочи, водой, сушили безводным сульфатом натрия, отгоняли в ловушку, охлаждаемую жидким азотом, хранили над безводным сульфатом натрия. Сорбиновую кислоту (т. пл. 134°C) получали из коммерческого сорбата калия, очищали перекристаллизацией из горячей воды. Аналогично очищали кротоновую кислоту (т. пл. 72°C).  $\beta$ -Фуриллакриловую кислоту (т. пл. 139–140°C) очищали переосаждением из 5%-ного водного раствора щелочи концентрированной соляной кислотой. Аналогично очищали *n*-метоксикоричную (т. пл. 173.5°C), коричную

(т. пл.  $134^\circ\text{C}$ ) кислоты. *m*-Нитрокоричную кислоту (т. пл.  $198\text{--}200^\circ\text{C}$ ) получали по известной методике [36] из *m*-нитробензальдегида и уксусного ангидрида.

Спектры ЯМР снимали на спектрометре Agilent DD2 400 в  $\text{CDCl}_3$ . ИК спектры записывали на приборе IRPrestige-21 (Shimadzu, Япония) в таблетках KBr в диапазоне  $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ . УФ спектры полимеров регистрировали на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония). Для приготовления пленки полиметилакрилата или полистирола 10%-ный раствор полимера в хлороформе выливали на лавсановую подложку на горизонтальной поверхности. Накрывали полиэтиленом и оставляли раствор на сутки для медленного полного испарения растворителя. Микрометром определяли толщину пленки, вырезали образцы размером  $0.1 \times 10 \times 15$  мм. Элементный анализ проводили методом экспресс-гравиметрии на установке пиролитического сжигания вещества в кварцевой пробирке в токе кислорода.

**Бис(бут-2-еноат) трифенилвисмута.** К раствору 2.2 г  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (5 ммоль) в 20 мл диэтилового эфира добавляли 0.86 г (10 ммоль) кротоновой кислоты и 0.56 мл (5 ммоль) 92.6%-ного *t*-BuOOH. Смесь выдерживали 24 ч в темноте при комнатной температуре, затем кристаллы отфильтровывали и сушили. Получали 1.91 г желтоватых кристаллов, которые дважды перекристаллизовывали из смеси гексан–хлороформ, 4:1. Выход 73%, т. пл.  $153^\circ\text{C}$  (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3057 (C–H, Ph), 2988 (C–H,  $\text{CH}=\text{CHMe}$ ), 1662 (C=C), 1558 [ $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ ], 1471, 1440, 1355 [ $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ ], 740, 694, 593, 449. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.73 д (6H, Me,  $J$  8.4 Гц), 5.72 д (2H,  $=\text{CHCOO}$ ,  $J$  15.4 Гц), 6.73 д (2H,  $=\text{CHMe}$ ,  $J$  13.7 Гц), 7.45 т (3H<sup>*n*</sup>,  $J$  7.3 Гц), 7.57 т (6H<sup>*m*</sup>,  $J$  7.6 Гц), 8.19 д (6H<sup>*o*</sup>,  $J$  7.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 17.83 (Me), 125.50 (ООССН=), 130.68 (C<sup>*n*</sup>), 131.23 (C<sup>*m*</sup>), 142.33 (C<sup>*o*</sup>), 143.07 ( $=\text{CHMe}$ ), 161.25 (Bi–C), 173.04 (COO). Найдено, %: C 51.93; H 4.04; Bi 34.74.  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{BiO}_4$ . Вычислено, %: C 51.15; H 4.10; Bi 34.26.

**Бис(3-фенилпроп-2-еноат) трифенилвисмута** получали аналогично. Выход 90%, бесцветные кристаллы, т. пл.  $176^\circ\text{C}$  (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3056 (C–H, Ph), 2954 ( $=\text{CH}$ ), 1643 (C=C), 1557 [ $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ ], 1470, 1437, 1359 [ $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ ], 1188, 985, 732, 692, 587, 445. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ,

м. д.: 6.37 д (2H,  $=\text{CHCOO}$ ,  $J$  15.6 Гц), 7.38–7.20 м (6H, Ph,  $=\text{CH}$ ), 7.55–7.38 м (9H<sub>Ar</sub>), 7.60 т (6H<sup>*m*</sup>, Ph,  $J$  7.6 Гц), 8.23 д (6H<sup>*o*</sup>, Ph,  $J$  7.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 121.21 (ООССН=), 127.77 (C<sub>Ar</sub>), 128.65 (C<sub>Ar</sub>), 129.45 (C<sub>Ar</sub>), 130.70 (C<sup>*n*</sup>), 131.23 (C<sup>*m*</sup>), 133.96 (C<sup>*o*</sup>), 135.12 (C<sub>Ar</sub>), 142.84 ( $=\text{CHPh}$ ), 160.93 (Bi–C), 170.79 (COO). Найдено, %: C 59.75; H 3.88; Bi 28.19.  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{BiO}_4$ . Вычислено, %: C 58.86; H 3.95; Bi 28.47.

**Бис[3-(3-нитрофенил)проп-2-еноат] трифенилвисмута.** К раствору 1.1 г  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  (2.5 ммоль) в 6 мл ТГФ добавляли 1.24 г (6.25 ммоль) *m*-нитрокоричной кислоты и 0.21 мл (2.5 ммоль) 94.7%-ного *t*-BuOOH. Смесь выдерживали 24 ч в темноте при комнатной температуре, затем отгоняли часть растворителя при пониженном давлении. Полученные кристаллы перекристаллизовывали из смеси ТГФ–гексан, 1:4. Выход 57%, т. пл.  $167^\circ\text{C}$  (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3080 (C–H, Ph), 1645, 1613 [ $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ ], 1530, 1418, 1360 [ $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ ], 1329, 985, 716, 664, 596, 486. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.53 д (2H,  $=\text{CHCOO}$ ,  $J$  8.9 Гц), 7.91–7.39 м (15H, H<sub>Ar</sub> и  $=\text{CH}$ ), 8.49–8.07 м (10H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 122 (ООССН=), 131 (C<sup>*n*</sup>, Ph), 132 (C<sup>*m*</sup>, Ph), 134 (C<sup>*o*</sup>, Ph), 141 ( $=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 155 (C–Bi), 160 (COO). Найдено, %: C 53.45; H 3.13; Bi 24.98.  $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{BiN}_2\text{O}_8$ . Вычислено, %: C 52.43; H 3.22; Bi 25.36.

**Бис[3-(4-метоксифенил)проп-2-еноат] трифенилвисмута** получали аналогично ди(*m*-нитроциннамату) трифенилвисмута. Выход 68%, т. пл.  $161^\circ\text{C}$  (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3048 (C–H, Ar), 1635 (C=C), 1512, 1433, 1351, 986, 731, 681, 565, 514, 448. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.80 с (6H, Me), 6.24 д (2H,  $=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{COO}$ ,  $J$  15.8 Гц), 6.84 д (4H<sup>*3*</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  7.9 Гц), 7.38 д (4H<sup>*2*</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  7.59 Гц), 7.4 д (2H,  $=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ,  $J$  15 Гц), 7.46 т (3H<sup>*n*</sup>, Ph,  $J$  7.32 Гц), 7.60 т (6H<sup>*m*</sup>, Ph,  $J$  7.7 Гц), 8.26 д (6H<sup>*o*</sup>, Ph,  $J$  7.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.28 (Me), 114.10 (C<sub>Ar</sub>), 118.76 (ООССН=), 129.29 (C<sub>Ar</sub>), 130.59 (C<sup>*n*</sup>, Ph), 131.17 (C<sup>*m*</sup>, Ph), 133.93 (C<sup>*o*</sup>, Ph), 142.51 ( $=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 160.54 (C–Bi), 161.24 (COO). Найдено, %: C 58.23; H 4.07; Bi 25.97.  $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{BiO}_6$ . Вычислено, %: C 57.43; H 4.16; Bi 26.32.

**Бис[3-(фур-2-ил)проп-2-еноат] трифенилвисмута** получали аналогично ди(*m*-нитроциннамату) трифенилвисмута. Красно-коричневые

кристаллы перекристаллизовывали из смеси ТГФ–гексан, 1:4. Выход 68%, т. пл. 161°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3056 (C–H, Ph), 2954 (=CH), 1643 (C=C), 1557 [ $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ ], 1470, 1437, 1359 [ $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ ], 1188, 985, 732, 692, 591, 448. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.24 д (2H, =CHCOO,  $J$  15.6 Гц), 6.39 с (2H), 6.47 с (2H), 7.36 с (2H), 7.39 с (2H), 7.47 д (3H<sup>n</sup>,  $J$  7.3 Гц), 7.60 т (6H<sup>m</sup>,  $J$  7.6 Гц), 8.23 д (6H<sup>o</sup>,  $J$  7.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 111.85 (фурил), 112.88 (фурил), 119.11 (ООССН=), 128.25 (C<sup>n</sup>), 130.64 (C<sup>m</sup>), 133.68 (C<sup>o</sup>), 134.67 (=CHC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 143.85 (фурил), 151.33 (фурил), 161 (Bi–C), 172.96 (COO). Найдено, %: C 54.60; H 3.43; Bi 29.01. C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>BiO<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 53.78; H 3.50; Bi 29.27.

**Бис(гексадиен-2,4-оат) трифенилвисмута** получали аналогично ди(*m*-нитроциннамату) трифенилвисмута. Выход 43%. Т. пл. 127°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3054 (C–H, Ph), 2967 (Me и =CH), 1648 (C=C), 1558 [ $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ ], 1471, 1438, 1350 [ $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ ], 1151, 985, 731, 680, 581, 446. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.77 д (6H, Me,  $J$  6.2 Гц), 5.67 д (2H, =CHMe,  $J$  15.3 Гц), 5.80–6.24 м (4H, =CH), 6.99–7.11 м (2H, =CH), 7.44 т (3H<sup>n</sup>,  $J$  7.2 Гц), 7.57 т (6H<sup>m</sup>,  $J$  7.5 Гц), 8.19 д (6H<sup>o</sup>,  $J$  7.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.51 (Me), 122.04 (=CHCOO), 128.31 (CH=CHMe), 130.10 (C<sub>Ar</sub>), 131.10 (C<sub>Ar</sub>), 133.79 (C<sub>Ar</sub>), 137.07 (=CHMe), 143.26 (=CH–CH=CHMe), 161 (Bi–C), 173.37 (COO). Найдено, %: C 55.61; H 4.29; Bi 32.12. C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>BiO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 54.48; H 4.38; Bi 31.57.

**Бис(бут-3-еноат) трифенилвисмута** получали аналогично дикротонату трифенилвисмута. Выход 60%, бесцветные кристаллы, т. пл. 131°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3054 (C–H, Ph), 2978 (C–H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1600 (C=C), 1599 [ $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ ], 1471, 1439, 1362 (COO<sup>s</sup>), 919, 734, 680, 573, 454. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.86 д (4H, CH<sub>2</sub>,  $J$  6.9 Гц), 4.94–4.87 м (4H, CH<sub>2</sub>=), 5.68–5.84 м (2H, =CH), 7.46 д (3H<sup>n</sup>,  $J$  11.0 Гц), 7.59 т (6H<sup>m</sup>,  $J$  7.6 Гц), 8.15 д (6H<sup>o</sup>,  $J$  8.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 40.44 (CH<sub>2</sub>), 116.70 (CH<sub>2</sub>=), 130.71 (C<sup>n</sup>), 131.13 (C<sup>m</sup>), 132.34 (C<sup>o</sup>), 133.90 (CH<sub>2</sub>CH=), 160.38 (Bi–C), 177.43 (COO). Найдено, %: C 52.14; H 4.03; Bi 34.52. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>BiO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 51.15; H 4.10; Bi 34.26.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur, Sapphire3 GeminiS. Кристаллы размером 0.5–1 мм выращены из смеси бензола и петролейного эфира. Данные PCA для Ph<sub>3</sub>Bi(O<sub>2</sub>CCH=CHMe)<sub>2</sub> [23], Ph<sub>3</sub>Bi(O<sub>2</sub>CCH=CHPh)<sub>2</sub> [26], Ph<sub>3</sub>Bi(O<sub>2</sub>CCH=CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*m*)<sub>2</sub> [27], Ph<sub>3</sub>Bi(O<sub>2</sub>CCH=CHC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O)<sub>2</sub> [27] депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 954525, 990872, 1548599, 1548598, соответственно).

**Висмутсодержащий полимер.** В стеклянную ампулу помещали 0.0091 г Ph<sub>3</sub>Bi(O<sub>2</sub>CCH=CHMe)<sub>2</sub>, 1 мл (0.906 г) стирола с добавкой 0.0027 г дибензоилпероксида, раствор дегазировали 3 раза, ампулу запаивали, нагревали 13 ч при 80°C, затем 3 ч при 100°C. Получали прозрачный блок полистирола, содержащего 1% металлоорганического соединения.

Для получения полиметилметакрилата, содержащего 1% металлоорганического соединения, использовали 1 мл (0.94 г) метилметакрилата, 0.0094 г металлоорганического соединения. Время нагревания – 7 ч при 60°C, 3 ч при 100°C.

Анализ остаточного стирола в полистироле проводили методом ГЖХ на хроматографе Цвет-162 с пламенно-ионизационным детектором на колонке 0.3×300 см, 10% Reoplex-400 на Inerton AW 0.20–0.25 мм, температура колонки – 135°C, испарителя – 230°C. В испарителе устанавливали фильтр из минеральной ваты. Газ-носитель – аргон. В качестве растворителя для полистирола использовали хлороформ. Отбирали пробы объемом 1 мкл. Аналогично определяли остаточный метилметакрилат в полиметилметакрилате при температуре колонки 70°C, в качестве растворителя применяли дихлорметан.

Анализ молекулярно-массовых характеристик полимеров проводили методом ГПХ в ТГФ при 40°C на жидкостном хроматографе Shimadzu с колонками, наполненными сополимером стирола и дивинилбензола, размер пор 1×10<sup>5</sup>–1×10<sup>4</sup> Å. Детектор – рефрактометр. Для калибровки применяли узкодисперсные стандарты полиметилметакрилата и полистирола. Для проведения анализа 0.01 г полимера растворяли в 5 мл ТГФ. Перед анализом полимер переосаждали, для чего растворяли 1 г полимера в 10 мл хлороформа в течение 48 ч и добавляли 50 мл петролейного эфира



(40–70°). Выпавший полимер отделяли декантацией растворителя и высушивали до постоянной массы.

Для определения поглощения рентгеновского излучения из полимерных блоков (полиметилметакрилата и полистирола с добавками 1–5% дикротоната трифенилвисмута) изготавливали цилиндры высотой  $0.53 \pm 0.02$  см, диаметром 1.23 см и анализировали на рентгеновском дифрактометре ShimadzuXRD-7000 при одном и том же режиме работы рентгеновской трубки с медным анодом (1.2 кВт, 1.54 Å). Таблетки полимеров устанавливали так, чтобы при угле гониометра  $2\theta = 0$  первичный пучок был направлен в центр приемной щели детектора. Вместо первичной щели дифрактометра была установлена диафрагма диаметром 0.5 мм. Образец сканировали в режиме  $\theta$ – $2\theta$  в диапазоне углов  $-0.5 \leq 2\theta \leq 1$ .

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гущин Алексей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7959-8639>

Сомов Николай Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9460-307X>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Ю.Б. Малышевой (Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского) за снятие ЯМР спектров, И.П. Курбатовой (Нижегородский государственный педагогический университет им. К. Минина) за проведение элементного анализа.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания (проект 0729-2020-0039, синтез металлоорганических соединений и полимеров, ИК, УФ, ЯМР спектры; проект 0729-2020-0058, рентгеноструктурные исследования).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Luan J., Zhang L., Hu Z. // *Molecules*. 2011. Vol. 16. P. 4191. doi 10.3390/molecules16054191
2. Finet J.P. // *Chem. Rev.* 1989. Vol. 89. P. 1487. doi 10.1021/cr00097a005
3. Zhang X.W., Yin S.F., Wu S.S., Dai W.L., Li W.S., Zhou X.P. // *Prog. Chem.* 2008. Vol. 20. P. 878
4. Suzuki H., Matano Y. *Organobismuth Chemistry*. Amsterdam: Elsevier, 2001. 619 p.
5. Шарутин В.В., Мосунова Т.В. // *Вестн. Южно-Уральск. гос. унив. Сер. хим.* 2020. Т. 12. № 3. С. 7. doi 10.14529/chem200301
6. Шарутин В.В., Егорова И.В., Шарутина О.К., Иваненко Т.К., Цыплухина Т.В., Дорофеева О.А. // *Бутлеровск. сообщ. Химия и компьютерное моделирование*. 2004. № 1. С. 16
7. Leebrick J.R. Pat. US 3247050 (1966).
8. Leebrick J.R. Pat. US 3239411 (1965).
9. Islam A., Da Silva J.G., Berbet F.M., Berbet F.M., Da Silva S.M., Rodrigues B.L., Beraldo H., Melo M.N., Frézar F., Demicheli S. // *Molecules*. 2014. Vol. 19. N 5. P. 6009. doi 10.3390/molecules19056009
10. Du R.N., Blair V.L., Kedzierski L., Andrews P.C. // *Dalton Trans.* 2018. Vol. 47. N 3. P. 971. doi 10.1039/c7dt04171c
11. Passarelli J., Murphy M., Re R.D., Sortland M., Dousharm L., Vockenhuber M., Ekinci Y., Neisser M., Freedman D.A., Brainard R.L. // *Advances in Patterning Materials and Processes XXXII*. 2015. Vol. 9425. N 94250T. doi 10.1117/12.2086599
12. Iwata T., Miyake Y., Nishibayashi Y., Uemura S. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 2002. P. 1548. doi 10.1039/b203465d
13. Sharma S.K., Ventura S.C., Narang S.C. Pat. US 5021398 (1991).
14. Малеева А.И., Гуцин А.В., Калистратова О.С., Андреев П.В., Сомов Н.В. // *Вестн. Южно-Уральск. гос. унив. Сер. хим.* 2019. Т. 11. № 3. С. 66; Maleeva A.I., Gushchin A.V., Kalistratova O.S., Andreev P.V., Somov N.V. // *Bull. South Ural State Univ. Ser. Chem.* 2019. Vol. 11. N 3. P. 66. doi 10.14529/chem190308
15. Сенчурин В.С., Шарутин В.В., Шарутина О.К. // *ЖНХ*. 2020. Т. 65. № 3. С. 320; Senchurin V.S., Sharutin V.V., Sharutina O.K. // *Russ. J. Inorg. Chem.* Vol. 65. N 3. P. 323. doi 10.1134/S0036023620030122
16. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Ефремов А.Н. // *ЖНХ*. 2019. Т. 64. № 2. С. 159; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Efremov A.N. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2019. Vol. 64. N 2. P. 196. doi 10.1134/S0036023619020189
17. Addison A.W., Rao T.N., Reedijk J., van Rijn J., Verschoor G.C. // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1984. N 7. P. 1349. doi 10.1039/DT9840001349
18. Batsanov S.S. // *Inorg. Mater.* 2001. Vol. 37. N 9. P. 871. doi 10.1023/A:1011625728803

19. Shimizu S., Kekka S., Kashino S., Haisa M. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1974. Vol. 47. N 7. P. 1627. doi 10.1246/bcsj.47.1627
20. Bryan R.F., Freyberg D.P. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1975. P. 1835. doi 10.1039/P29750001835
21. Udaya Lakshmi K., Thamocharan S., Srinivasan M., Ramamurthi K., Varghese B. // Acta Crystallogr. (E). 2005. Vol. 61. P. 3636. doi 10.1107/S1600536805031879
22. Filippakis S.E., Schmidt G.M.J. // J. Chem. Soc. (B). 1967. P. 229. doi 10.1039/J29670000229
23. Andreev P.V., Somov N.V., Kalistratova O.S., Gushchin A.V., Chuprunov E.V. // Acta Crystallogr. (E). 2013. Vol. 69. N 6. P. m333. doi 10.1107/S1600536813013317
24. Гушчин А.В., Калистратова О.С., Верховых Р.А., Сомов Н.В., Шашкин Д.В., Додонов В.А. // Вестн. Нижегород. унив. им. Н.И. Лобачевского. Сер. хим. 2013. Вып. 1 (1). С. 86.
25. Гушчин А.В., Прыткова Л.К., Шашкин Д.В., Додонов В.А., Фукин Г.К., Баранов Е.В., Шавырин А.С., Рыкалин В.И. // Вестн. Нижегород. унив. им. Н.И. Лобачевского. Сер. хим. 2010. Вып. 3 (1). С. 95.
26. Гушчин А.В., Шашкин Д.В., Прыткова Л.К., Сомов Н.В., Баранов Е.В., Шавырин А.С., Рыкалин В.И. // ЖОХ. 2011. Т. 81. Вып. 3. С. 397; Gushchin A.V., Shashkin D.V., Pрыtkova L.K., Somov N.V., Baranov E.V., Shavyrin A.S., Rykalin V.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2011. Vol. 81. N 3. P. 493. doi 10.1134/S107036321103008X
27. Андреев П.В., Сомов Н.В., Калистратова О.С., Гушчин А.В., Чупрунов Е.В. // Кристаллография. 2015. Т. 60. № 4. С. 571; Andreev P.V., Somov N.V., Kalistratova O.S., Gushchin A.V., Chuprunov E.V. // Crystallogr. Rep. 2015. Vol. 60. N 4. P. 517. doi 10.1134/S1063774515040057
28. Гусаковская А.А., Калистратова О.С., Андреев П.В., Гушчин А.В., Сомов Н.В., Чупрунов Е.В. // Кристаллография. 2018. Т. 63. № 2. С. 203; Gusakovskaya A.A., Kalistratova O.S., Andreev P.V., Gushchin A.V., Somov N.V., Chuprunov E.V. // Crystallogr. Rep. 2018. Vol. 63. N 2. P. 186. doi 10.1134/S1063774518020062
29. Fukin G.K., Samsonov M.A., Arapova A.V. Mazur A.S., Artamonova T.O., Khodorkovskiy M.A., Vasilyev A.V. // J. Solid State Chem. 2017. Vol. 254. P. 32. doi 10.1016/j.jssc.2017.06.030
30. Розенберг А.С., Джардималиева Г.И., Помогайло А.Д. // Докл. АН. 1997. Т. 356. № 1. С. 66.
31. Новиков Г.Ф., Чернов И.А., Джардималиева Г.И., Помогайло А.Д. // Конденсированные среды и межфазные границы. 2005. Т. 7. № 3. С. 239.
32. Шкловер В.Е., Бокий Н.Г., Стручков Ю.Т. // Усп. хим. 1977. Т. 46. № 8. С. 1368.
33. Silvestru C., Haiduc I., Tiekink E.R.T., De Vos D., Biesemans M., Willem R., Gielen M. // Apl. Organomet. Chem. 1995. Vol. 9. P. 597.
34. Yadav R.N.P. // Global J. Sci. Front. Res. 2015. Vol. 15. N 3. P. 35
35. Додонов В.А., Гушчин А.В., Кузнецова Ю.Л., Моругова В.А. // Вестн. Нижегород. унив. им. Н.И. Лобачевского. Сер. хим. 2004. Вып. 1 (4). С. 86.
36. Гильман Г. Синтез органических препаратов. М.: ИЛ, 1949. Сб. 1. 604 с.

# Synthesis of $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CR})_2$ Compounds with Unsaturated Carboxylic Acids and Use of Triphenylbismuth Dicrotonate for the Production of Bi-Containing Polymers

A. V. Gushchin\*, A. I. Maleeva, P. V. Andreev, and N. V. Somov

*Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603950 Russia*

*\*e-mail: gushchin4@yandex.ru*

Received August 30, 2021; revised September 24, 2021; accepted September 30, 2021

Triphenylbismuth dicarboxylates  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHMe})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHPh})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}m)_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{H}_3\text{O})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OMe-}p)_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHCH}=\text{CHMe})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$  were obtained by reaction of triphenylbismuth with *t*-BuOOH and unsaturated carboxylic acids with yields of 43–90%. According to the X-ray data for  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHMe})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHPh})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}m)_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{H}_3\text{O})_2$  it is established that the coordination of the bismuth atom is intermediate between the trigonal-bipyramidal and tetragonal-pyramidal. Close intermolecular interactions of 3.648 Å in a triphenylbismuth dicrotonate crystal with the participation of double bonds of C=C crotonate fragments were revealed. Transparent bismuth-containing polymethylmethacrylate and polystyrene were synthesized on the basis of triphenylbismuth dicrotonate (1–5%). The molecular weight characteristics of the polymers were measured. The estimation of the absorption of X-rays and UV light by polymers is given.

**Keywords:** triphenylbismuth dicrotonate, triphenylbismuth dicinnamates, triphenylbismuth bis-furylacrylate, triphenylbismuth disorbate, triphenylbismuth divinylacetate

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ $\text{NaBiO}_3$ С ИОНАМИ $\text{Ba}^{2+}$ В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

© 2022 г. Н. В. Барковский\*

*Институт физики твердого тела имени Ю. А. Осипьяна Российской академии наук,  
ул. Академика Осипьяна 2, Черноголовка, 142432 Россия  
\*e-mail: barkov@issp.ac.ru*

Поступило в Редакцию 9 сентября 2021 г.

После доработки 11 октября 2021 г.

Принято к печати 23 октября 2021 г.

С использованием методов рентгенофазового и химического анализа исследовано взаимодействие  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  с ионами  $\text{Ba}^{2+}$  в щелочной среде. В течение 1 ч при температуре кипения 10 М. раствора  $\text{NaOH}$  ( $140^\circ\text{C}$ ) образуются темно-зеленые псевдокубические фазы ( $a$  4.271–4.272 Å) допированных натрием матричных оксидов бария–висмута(III,V) с перовскитоподобной структурой  $\text{Ba}_m\text{Bi}_{m+n}\text{O}_y$ , с соотношением атомов Ba и Bi, равным 3:8, 4:9, 1:2, 9:11, 7:8 и 1:1. В допированных натрием фазах количество натрия переменное и составляет 1.4–4.7 ат% от суммы  $\Sigma(\text{Ba},\text{Bi})$ . Полученные образцы характеризуются средней степенью окисления висмута  $\bar{Bi}$  4.49–4.84, что свидетельствует о частичном восстановлении Bi(V) в Bi(III) при взаимодействии  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  [ $\bar{Bi}$  5.00(2)] с ионами  $\text{Ba}^{2+}$ . Реакция протекает, вероятно, через стадию гидролиза  $\text{NaBiO}_3$ .

**Ключевые слова:** оксид  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , гомологические ряды, перовскитоподобные оксиды Ba–Bi–O, валентное состояние, рентгеновская дифракция

**DOI:** 10.31857/S0044460X22010152

Сложные оксиды, включающие висмут(V), обладают набором ценных физико-химических свойств и находят применение благодаря своим сильным окислительным свойствам (катализ и органический синтез). Среди таких оксидов сегнетоэлектрики, топологические изоляторы ( $\text{BaBiO}_3$ ) и высокотемпературные сверхпроводники ( $\text{Ba}_{1-x}\text{K}_x\text{BiO}_3$ ) [1] являются важными объектами изучения в физике конденсированного состояния. В последнее время выросло значение фотокатализаторов, необходимых для решения ряда экологических проблем, связанных с очисткой сточных вод и атмосферы от токсичных загрязнений. В решении этих проблем хорошо себя проявили сложные оксиды, включающие висмут(V) [2, 3], в частности оксиды щелочных ( $\text{LiBiO}_3$ ,  $\text{KBiO}_3$ ,  $\text{NaBiO}_3$ ) и щелочноземельных металлов ( $\text{SrBi}_2\text{O}_6$ ,  $\text{BaBi}_2\text{O}_6$ ) [4, 5]. Поиск новых оксидов-фотокатализаторов

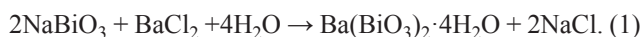
разложения как газообразных, так и жидких или растворенных в воде токсичных органических веществ – актуальная проблема.

Сложные оксиды щелочных металлов достаточно легко получают методами окислительного синтеза в щелочных растворах [6], однако замещение щелочного металла на щелочноземельный, в частности на барий, как показывает анализ литературных данных, не проходит гладко.

Несмотря на то, что синтез  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  впервые выполнен достаточно давно [6], структура этого гидратированного сложного оксида установлена недавно [7]. По данным рентгенографического исследования [8], для его структуры характерна гексагональная элементарная ячейка (пространственная группа не определена), а по данным синхротронной порошковой рентгеновской дифракции [7],  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  имеет тригональную

элементарную ячейку (пространственная группа  $P\bar{3}$ ),  $a$  5.60382(6),  $c$  7.4223(1) Å, состоящую из слоистых структур, сформированных октаэдрами  $\text{BiO}_6$ , соединенными гранями, и промежуточного слоя из молекул воды, расположенных между двумя слоями атомов натрия, перпендикулярных к оси  $c$ .

Замещение натрия на барий протекало при кипячении  $\text{NaBiO}_3$  с 15%-ным раствором  $\text{BaCl}_2$  по обменной реакции (1) [6].



Оранжевому продукту реакции с соотношением, по данным химического анализа,  $[\text{Bi(III)}]:[\text{Bi(V)}]:[\text{Ba}]:[\text{H}_2\text{O}] = 1:0.97:0.47:2.08$  (мол.) была приписана формула  $\text{Ba}(\text{BiO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Сложный оксид получен при исходном отношении  $[\text{Ba}]:[\text{Bi}] = 3.0$ . Индивидуальность полученного соединения не подтверждена рентгенографически.

В более поздних работах замещение натрия в  $\text{NaBiO}_3$  на барий исследовали в образцах, полученных методом гидротермального синтеза. Взаимодействие  $\text{NaBiO}_3$  с водным раствором  $\text{BaCl}_2$  при 90–130°C в течение 1 нед приводило к светло-коричневому сложному оксиду бария–висмута(V)  $\text{BaBi}_2\text{O}_6$  со структурой, аналогичной  $\text{PbSb}_2\text{O}_6$  [9]. Позже он был получен из  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  (вместо  $\text{BaCl}_2$ ) в молярном соотношении 1:1.8 при 120°C [10]. Для гексагональной ячейки (пространственная группа  $P\bar{3}1m$ )  $\text{BaBi}_2\text{O}_6$  рассчитаны параметры элементарной ячейки:  $a$  5.57534(6) и  $c$  5.7381(1) Å.

Из  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  получен пирохлор с тетрагональной структурой [ $a$  11.09(1),  $c$  10.92(1) Å], содержащий барий,  $\text{H}_2\text{O}$  или группы  $\text{OH}^-$ , с постоянным соотношением атомов Ba и Bi [11]. Химический состав пирохлора соответствует формуле  $\text{Ba}_{0.68}\text{Bi}_{3.05}\text{O}_{6.41}(\text{H}_2\text{O},\text{OH})_{0.59}$ , в которой отношение  $[\text{Ba}]:[\text{Bi}] = 0.22$ , отсутствует натрий, а средняя степень окисления висмута  $\bar{Bi}$  3.95 при наличии гидроксогрупп и  $\bar{Bi}$  3.75 при их отсутствии. Темно-коричневый пирохлор образуется при 120–180°C в течение 2 сут из  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ , взятых в молярном соотношении 1:10.

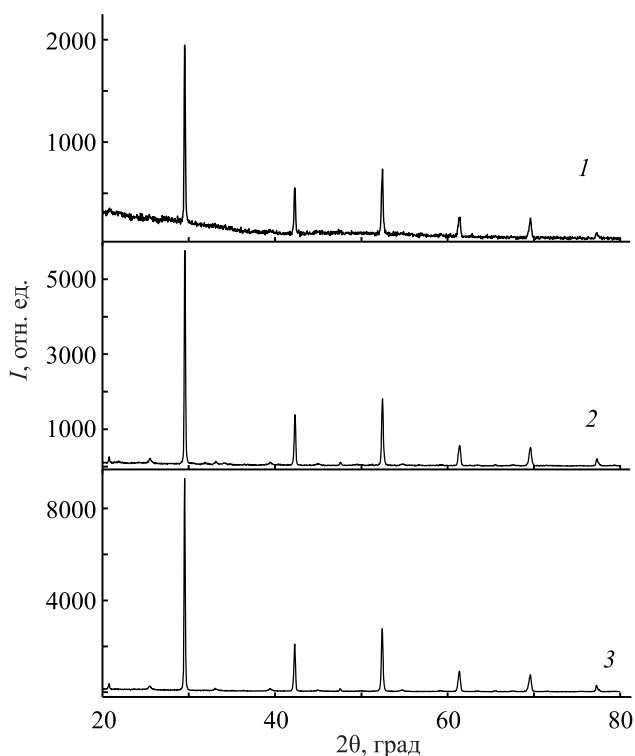
Черные монокристаллы гидроксида оксида бария–висмута(III,V) ( $\bar{Bi}$  4.27)  $\{\text{Ba}_{0.96}\text{Bi}_{0.86}\text{O}_{2.59}(\text{OH})_{0.41}, [\text{Ba}]:[\text{Bi}] = 1.12\}$  были выращены при 180°C в течение 2 сут из  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  и значительного избытка  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  (мо-

лярное соотношение 1:100) [12]. В кристаллах с перовскитоподобной кубической ячейкой,  $a$  4.2995(5) Å, отсутствовал натрий. Щелочная среда, которую создает введенный  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ , и повышение температуры от 120 до 180°C способствуют формированию фазы со структурой перовскита.

Оксиды, полученные методом гидротермального синтеза в аналогичных условиях, существенно различаются по цвету, химическому составу и количеству  $\text{Bi(V)}$ . Незначительное изменение условий синтеза приводит к получению разных по структуре и составу сложных оксидов. В их кристаллах может присутствовать [6, 9] или отсутствовать натрий [11, 12]. Методом ионного обмена в гидротермальных условиях синтезирован [13] твердый раствор с минимальным замещением натрия барием  $\text{Na}_{1-2x}\text{Ba}_x\text{BiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ,  $0.11 \leq x \leq 0.36$ . Реакция между  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{BaCl}_2$  в молярном соотношении 1:4 протекала при 90°C (наиболее низкая температура синтеза в гидротермальных условиях) в течение 2–20 дней. С увеличением продолжительности синтеза количество бария возрастает и выходит через 15 ч на плато ( $x = 0.36$ ), т. е. в условиях проведенного эксперимента натрий замещался только на  $\sim 1/3$ . Максимальное количество натрия в продукте синтеза соответствовало формуле  $\text{Na}_{0.78}\text{Ba}_{0.11}\text{BiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , отношение  $[\text{Ba}]:[\text{Bi}]$  изменялось в пределах  $0.11 < x < 0.36$ , однако суммарно  $\Sigma(\text{Na},\text{Ba}) < 1$ . Существование твердого раствора не доказано выполнением правила Вегарда. Средняя степень окисления висмута сохранялась неизменной (как в исходном  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ), что что противоречит данным [11, 12], согласно которым синтезированные оксиды характеризуются меньшей, чем в исходном сложном оксиде, средней степенью окисления висмута (соответственно  $\bar{Bi}$  3.95 и 4.27).

Таким образом, химический состав, средняя степень окисления висмута и структура продукта взаимодействия  $\text{NaBiO}_3$  с солями бария и его гидроксидом определяется температурой, продолжительностью гидротермального синтеза и исходным Ba-реагентом; используемые соли имеют нейтральную реакцию водных растворов в отличие от  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

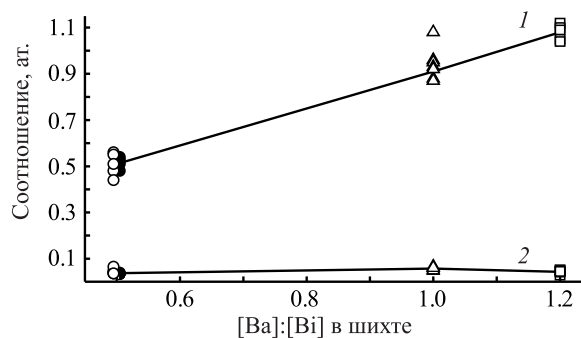
В ранее проведенных реакциях  $\text{NaBiO}_3$  с водными растворами солей бария как в обычных, так и в гидротермальных условиях, фазообразование в системе  $\text{NaBiO}_3\text{--Ba}^{2+}\text{--OH}^-\text{--H}_2\text{O}$  детально не исследовалось.



**Рис. 1.** Спектры рентгеновской дифракции образцов, синтезированных в системе  $\text{NaBiO}_3\text{-Ba}^{2+}\text{-OH}^-\text{-H}_2\text{O}$  из шихты с соотношением концентраций атомов Ва и Вi 0.5 (1), 1.0 (2) и 1.2 (3) в течение 0.5 (1) и 1.0 ч (2, 3).

Поэтому предстояло выяснить зависимость фазового состава конденсированного продукта синтеза от состава исходной шихты при исследовании реакции  $\text{NaBiO}_3$  с ионами  $\text{Ba}^{2+}$ , которая протекала в течение 0.5–1 ч при температуре кипения 10 М. раствора  $\text{NaOH}$  ( $\sim 140^\circ\text{C}$ ). Кратковременная термообработка при проведении аналогичных реакций ранее не применялась. Интервал исследуемых концентраций ограничен отношением  $[\text{Ba}]:[\text{Bi}]$  от 0.5 до 1.2 (мол.), тогда как ранее исходные компоненты брали с большим избытком бария (от 1.8 [9] до 100 моль Ва на 1 моль Вi [12]). Используемый  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  [12] практически всегда содержал примесь  $\text{BaCO}_3$  в отличие от концентрированного раствора  $\text{NaOH}$ , который легко получить без карбонатов.

Фазовый состав сложного оксида, полученного в системе  $\text{NaBiO}_3\text{-Ba}^{2+}\text{-OH}^-\text{-H}_2\text{O}$  так же, как и в ранее изученной системе  $\text{KBiO}_3\text{-Ba}^{2+}\text{-OH}^-\text{-H}_2\text{O}$  [14], определяется отношением  $[\text{Ba}]:[\text{Bi}]$  в шихте и временем термообработки. В течение 1 ч фор-



**Рис. 2.** Зависимость состава образцов (по данным ЛРСА), синтезированных в системе  $\text{NaBiO}_3\text{-Ba}^{2+}\text{-OH}^-\text{-H}_2\text{O}$ , от отношения концентраций атомов Ва и Вi в шихте. Состав шихты (Ва:Вi): ● – 0.5 (0.5 ч), ○ – 0.5 (1 ч), △ – 1.0 (1 ч), □ – 1.2 (1 ч); 1 –  $[\text{Na},\text{Ba}]:[\text{Bi}]$ , 2 –  $[\text{Na}]:[\text{Bi}]$ .

мируются псевдокубические темно-зеленые фазы ( $a$  4.271–4.272 Å) оксидов бария-висмута(III,V) с перовскитоподобной структурой (рис. 1).

Приведенные спектры рентгеновской дифракции характеризуются узкими рефлексами и соответствуют однофазным образцам, поскольку примесные линии отсутствуют. Параметры элементарных ячеек полученных фаз (табл. 1) меньше аналогичных параметров фаз, синтезированных в системе  $\text{KBiO}_{3-\delta}\text{-Ba}^{2+}\text{-OH}^-\text{-H}_2\text{O}$  [14], что обусловлено более высокой концентрацией в полученных сложных оксидах ионов  $\text{Bi}^{5+}$ , имеющих меньший ионный радиус, чем ионы  $\text{Bi}^{3+}$ . Полученные сложные оксиды имеют среднюю степень окисления висмута  $\bar{Bi}$  4.49–4.84.

По данным локального рентгеноспектрального анализа (ЛРСА), в синтезированных образцах находится натрий и отсутствует калий. По всей вероятности, примесь калия в используемом  $\text{NaOH}$  меньше примеси натрия в  $\text{KOH}$ , поэтому образцы сложных оксидов, полученных в системе  $\text{KBiO}_{3-\delta}\text{-Ba}^{2+}\text{-OH}^-\text{-H}_2\text{O}$  [14] с использованием  $\text{KOH}$ , содержат натрий.

По катионному составу полученные сложные оксиды формально можно отнести к оксидам бария-висмута(III,V), допированных натрием, доля которого составляет 1.4–4.7 ат% от суммы  $\Sigma(\text{Ba},\text{Bi})$ . По всей вероятности, синтезированные фазы (табл. 1) являются производными матричных ок-

**Таблица 1.** Фазовый состав образцов, синтезированных в системе NaBiO<sub>3</sub>–Ba<sup>2+</sup>–ОН<sup>–</sup>–H<sub>2</sub>O в течение времени τ

№ образца	Состав шихты, [Ba]:[Bi]	τ, мин	Параметр <i>a</i> (Å) и объем <i>V</i> (Å <sup>3</sup> ) ячейки	Катионный состав фазы (по данным ЛРСА)		$\bar{Bi}$
				[Na]:[Ba]:[Bi] = 1, ат.	(Σ[Na,Ba]):[Bi] = 1, ат.	
1	0.5	30		0.037:0.50	0.54	
				0.035:0.49	0.53	
				0.032:0.49	0.52	
				0.039:0.47	0.51	
				0.033:0.45	0.48	
2	0.5	60	4.272(2) 77.964(2)	0.036:0.52	0.56	4.49
				0.041:0.51	0.55	
				0.048:0.46	0.51	
				0.036:0.44	0.48	
				0.065:0.37	0.44	
3	1.0	60	4.271(1) 77.909(2)	0.047:1.03	1.08	4.84
				0.062:0.90	0.96	
				0.067:0.88	0.95	
				0.054:0.88	0.93	
				0.050:0.87	0.92	
4	1.2	60	4.2723(9) 77.980(2)	0.062:0.82	0.88	4.66
				0.060:0.81	0.87	
				0.052:1.07	1.12	
				0.029:1.07	1.10	
				0.040:1.06	1.10	
				0.047:1.04	1.09	
				0.046:1.00	1.05	
				0.045:0.99	1.04	

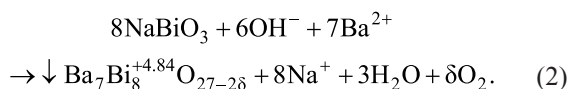
сидов гомологического ряда Ba<sub>*m*</sub>Bi<sub>*m+n*</sub>O<sub>*y*</sub> с соотношениями [Ba]:[Bi] = 3:8 (0.38), 4:9 (0.44), 1:2 (0.50), 9:11 (0.82), 7:8 (0.88) и 1:1 (1.00) [15]. Фазы с отношениями [Ba]:[Bi] > 1.00, по данным ЛРСА, соотносятся с неустановленной фазой, промежуточной между фазами с отношениями 1.00 и 1.25. Таковыми могут быть фазы с соотношениями [Ba]:[Bi] = 11:10 (1.10), 21:20 (1.05) и 25:24 (1.04), условия возможного существования которых предстоит определить. Количество бария в синтезированных оксидах увеличивается с возрастанием его концентрации в шихте (рис. 2).

Применение метода ЛРСА позволило определить катионный состав оптически различных зерен в синтезированном образце. Методики, использованные в работах [11, 13], в которых исследуемые образцы переводили в раствор при обработке кислотами с последующим анализом

методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, дают усредненный валовый состав анализируемых образцов.

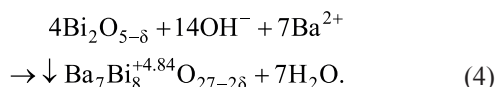
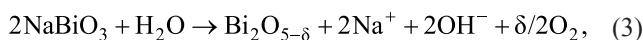
При проведении синтеза происходит частичное восстановление Bi(V)→Bi(III), ранее наблюдавшееся при гидротермальном синтезе [11, 12]. Как показывают данные ЛРСА, соотношение катионов Ba и Bi практически во всех фазах, формирующихся при синтезе, может быть соотносено с фазами Ba<sub>*m*</sub>Bi<sub>*m+n*</sub>O<sub>*y*</sub>: [Ba]:[Bi] = 0.37 [(образец 2) с фазой 3:8 (0.38)], 0.44–0.46 [(образцы 1 и 2) с фазой 4:9 (0.44)], 0.47–0.52 [(образцы 1 и 2) с фазой 1:2 (0.50)], 1.03–1.04 [(образцы 3 и 4) с фазой 1:1 (1.00)], 0.87–0.90 [(образец 3) с фазой 7:8 (0.88)], 0.81–0.82 [(образец 3) с фазой 9:11 (0.82)].

Для образца 3, в котором несколько точек ЛРСА соответствуют фазе 7:8 (0.88), взаимодействие NaBiO<sub>3</sub> с ионами Ba<sup>2+</sup> описывается уравнением (2).



Количество натрия в синтезированных сложных оксидах практически не коррелирует с соотношением [Ba]:[Bi] (рис. 2). В большом интервале соотношение концентраций  $0.029 \leq [\text{Na}]:[\text{Bi}] \leq 0.067$  при [Bi] = 1 моль. Позиции натрия в структуре ячеек полученных фаз предстоит определить методами структурного анализа.

Малое количество натрия и структура полученных сложных оксидов свидетельствуют о том, что сложные оксиды формируются не на основе решетки ильменита  $\text{NaBiO}_3$ . Вероятно, образование оксидов происходит в результате гидролиза  $\text{NaBiO}_3$  в присутствии щелочи и ионов  $\text{Ba}^{2+}$ . Продукты гидролиза – простые оксиды висмута(III,V)  $\text{Bi}_2\text{O}_4$ ,  $\text{Bi}_2\text{O}_{5-x}$ . Высокая скорость реакции не позволяет идентифицировать в выделенных оксидах промежуточные фазы и разделить суммарный процесс на отдельные стадии. Гипотетически можно представить две идущие с высокой скоростью реакции: гидролиз  $\text{NaBiO}_3$  (3) и последующее взаимодействие оксида висмута(III,V) с ионами  $\text{Ba}^{2+}$  (4).



В случае образования оксида  $\text{Bi}_2\text{O}_5$  средняя степень окисления висмута в полученном оксиде была бы такой же, как и в исходном  $\text{NaBiO}_3$ . Это наблюдается при взаимодействии  $\text{NaBiO}_3$  с солями бария в водных растворах как при обычном кипячении [9], так и в условиях гидротермального синтеза [12]. Происходящие реакции – это классические реакции обмена, а не окислительно-восстановительные, как реакция (2).

В полученных из расплава или твердофазным синтезом при  $p(\text{O}_2)$  1 кПа оксидах гомологического ряда  $\text{Ba}_m\text{Bi}_{m+n}\text{O}_y$ , в том числе с соотношениями [Ba]:[Bi] = 3:8–1:1, отсутствовал Bi(V), а средняя степень окисления  $\bar{Bi}$  3.00–3.01 [15]. В условиях настоящего эксперимента формируются фазы с 75–92% Bi(V). Возможно, при низкотемператур-

ном синтезе создаются условия для формирования фаз, обогащенных Bi(V) и включающих щелочной металл. Такие условия аналогичны воздействию высокого давления кислорода [ $p(\text{O}_2) > 101$  кПа].

Таким образом, при взаимодействии  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  с ионами  $\text{Ba}^{2+}$  ([Ba]:[Bi] = 0.5–1.2, мол.) при температуре кипения 10 М. раствора NaOH (140°C) образуются псевдокубические фазы (а 4.271–4.272 Å) оксидов бария-висмута(III,V) с перовскитоподобной структурой, допированных натрием [1.4–4.7 ат% от суммы  $\Sigma(\text{Ba},\text{Bi})$ ]. Для формирующихся фаз матричными являются оксиды гомологического ряда  $\text{Ba}_m\text{Bi}_{m+n}\text{O}_y$  с соотношениями [Ba]:[Bi] = 3:8, 4:9, 1:2, 9:11, 7:8 и 1:1 [15]. Если в гидротермальных условиях для получения однофазных сложных оксидов образцы выдерживали длительное время (несколько дней и недель), применение раствора NaOH позволяет провести синтез за короткое время.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходными веществами служили  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (ЧДА),  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ , а также NaOH (ХЧ) в виде насыщенного при комнатной температуре водного раствора (~10 моль/л). В 20 мл такого раствора, нагретого до 140°C, прибавляли ~1.5 г смеси  $\text{NaBiO}_3$  с  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  или с  $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$  заданного состава. Полученную смесь кипятили 30–60 мин. После охлаждения образовавшийся темно-зеленый осадок отмывали водой от щелочи, затем этанолом и отфильтровывали на стеклянном фильтре. В синтезированных образцах методом иодометрического титрования определяли среднюю степень окисления висмута  $\bar{Bi}$  [16].

Спектры рентгеновской дифракции снимали при комнатной температуре на установке Siemens D-500 с излучением  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  и монохроматором. Для определения катионного состава образцов использовали локальный рентгеноспектральный анализ, выполненный на установке JXA-5. С этой целью порошки спрессовывали в таблетки и тщательно полировали поверхность. Относительные ошибки в определении бария, висмута и натрия – соответственно 1, 3 и 5%.

Спектр рентгеновской дифракции исходного  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  соответствует однофазному веществу со структурой ильменита. Методами иодоме-



трического и обратного перманганатометрического титрования [17] получены значения  $\bar{V}i$  5.00(2).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Барковский Николай Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3272-9712>.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (№ 0032-2018-0005).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sleight A.* // *Physica (C)*. 2015. Vol. 514. P. 152. doi 10.1016/j.physc.2015.02.012
2. *Chang X., Gondal M.A., Yamani Z.H.A., Guangbin J.* // *Springer Series in Materials Science (SSMATERIALS)*. 2013. Vol. 186. P. 343. doi 10.1007/978-1-4614-8121-8\_15
3. *Ramachandran R., Sathiya M., Ramesha K., Prakash A.S., Madras, G., Shukla, A. K.* // *J. Chem. Sci.* 2011. Vol. 123. N 4. P. 517. doi 10.1007/s12039-011-0080-9
4. *Kako T., Zou Z., Katagiri M., Ye J.* // *Chem. Mater.* 2007. Vol. 19. P. 198. doi 10.1021/cm0611284
5. *He R., Cao S., Zhou P., Yu J.* // *Chin. J. Catalysis*. 2014. Vol. 35. P. 989. doi 10.1016/S1872-2067(14)60075-9
6. *Von Sholder R., H.Stobbe* // *Z. anorg. allg. Chem.* 1941. Bd 247. H. 4. S. 392. doi 10.1002/zaac.19412470404
7. *Saiduzzaman Md., Yanagida S., Takei T., Kumada N. Ogawa K., Moriyoshi C., Kuroiwa Y., Kawaguchi S.* // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57. N 15. P. 8903. doi 10.1021/acs.inorgchem.8b00799
8. *Aurivillius B.* // *Acta Chem. Scand.* 1955. Vol. 9. P. 1219. doi 10.3891/acta.chem.scand.09-1219
9. *Takei T., Haramoto R., Dong Q., Kumada N., Yonesaki Y., Kinomura N., Mano T., Nishimoto S., Kameshima Y., Miyake M.* // *J. Solid State Chem.* 2011. Vol.184. P. 2017. doi 10.1016/j.jssc.2011.06.004
10. *Saiduzzaman Md., Yanagida S., Takei T., Moriyoshi C., Kuroiwa Y., Kumada N.* // *ChemistrySelect*. 2017. Vol. 2. P. 4843. doi 10.1002/slct.201700973
11. *Kumada N., Hosoda M., Kinomura N.* // *J. Solid State Chem.* 1993. Vol. 106. P. 476. doi 10.1006/jssc.1993.1307
12. *Jiang H., Kumada N., Yonesaki Y., Takei T., Kinomura N.* // *J. Ceram. Soc. Japan*. 2009. Vol. 117. N 2. P. 214. doi 10.2109/jcersj2.117.214
13. *Kumada N., Kinomura N., Sleight A.W.* // *Solid State Ionics*. 1999. Vol. 122. P. 183. doi 10.1016/S0167-2738(99)00037-5
14. *Барковский Н.В.* // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. Вып. 9. С. 1427. doi 10.31857/S0044460X20090152; *Barkovskii N.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 9. P. 1681. doi 10.1134/S1070363220090157
15. *Клинкова Л.А., Николайчик В.И., Барковский Н.В., Федотов В.К.* // *ЖНХ*. 1999. Т. 44. № 12. С. 2081; *Klinkova L.A., Nikolaichik V.I., Barkovskii N.V., Fedotov V.K.* // *Rus. J. Inorg. Chem.* 1999. Vol. 44. N 12. P. 1974.
16. *Барковский Н.В.* // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. Вып. 2. С. 167. doi 10.1134/S0044460X1902001X; *Barkovskii N.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 2. P. 173. doi 10.1134/S1070363219020014
17. *Скориков В.М., Шевчук А.В., Неляпина Н.И.* // *ЖНХ*. 1988. Т. 33. № 10. С. 2467.

# Reaction of $\text{NaBiO}_3$ with $\text{Ba}^{2+}$ Ions in an Alkaline Medium

N. V. Barkovskii\*

*Institute of Solid State Physics of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia*

*\*e-mail: barkov@issp.ac.ru*

Received September 9, 2021; revised October 11, 2021; accepted October 23, 2021

The process of the interaction between  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{Ba}^{2+}$  ions in an alkaline medium was studied using X-ray diffraction analysis and chemical analysis. It was found that pseudo-cubic phases ( $a$  4.271–4.272 Å) of barium-bismuth oxides(III,V) with a perovskite-like structure, doped with sodium, are formed within 1 h at the boiling temperature of  $\approx 10$  M. of NaOH solution ( $\approx 140^\circ\text{C}$ ). For phases being formed, oxides of  $\text{Ba}_m\text{Bi}_{m+n}\text{O}_y$  homologous series with (Ba:Bi) 3:8, 4:9, 1:2, 9:11, 7:8, and 1:1 composition are matrix. In phases doped with sodium, the content of the latter is variable and is 1.4–4.7 at%  $\Sigma(\text{Ba},\text{Bi})$ . The obtained samples are characterized by the values of an average oxidation number of bismuth  $\overline{Bi}$  4.49–4.84. This indicates partial reduction  $\text{Bi(V)} \rightarrow \text{Bi(III)}$  during the interaction between  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  [ $\overline{Bi}$  5.00(2)] and  $\text{Ba}^{2+}$  ions. A possible mechanism of this reaction apparently proceeding through the stage of  $\text{NaBiO}_3$  hydrolysis is discussed.

**Keywords:** oxide  $\text{NaBiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , homologous series, perovskite-like oxides of Ba–Bi–O, valence state, X-ray diffraction patterns

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ВОЛЬФРАМОФОСФАТОЦИНКАТОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ТЕРМОЛИЗА

© 2022 г. Я. А. Мороз<sup>a,\*</sup>, Н. С. Лозинский<sup>a</sup>, А. Н. Лопанов<sup>b</sup>, К. А. Чебышев<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Институт физико-органической химии и углекислоты имени Л. М. Литвиненко,  
ул. Р. Люксембург 70, Донецк, 83114 Украина

<sup>b</sup> Белгородский государственный технологический университет имени В. Г. Шухова, Белгород, 308012 Россия

<sup>c</sup> Донецкий национальный университет, Донецк, 83050 Украина

\*e-mail: jaroslavchem@mail.ru

Поступило в Редакцию 20 сентября 2021 г.

После доработки 22 октября 2021 г.

Принято к печати 24 октября 2021 г.

Синтезированы вольфрамфосфатоцинкаты со структурой аниона Кеггина:  $Kt_5[PW_{11}O_{39}Zn(H_2O)] \cdot nH_2O$ ,  $Kt = Rb, Cs, (CH_3)_4N^+, (C_2H_5)_4N^+$ . Методами дифференциальной сканирующей калориметрии, термогравиметрии, инфракрасной спектроскопии, рентгенофазового анализа и электронной микроскопии исследован их термолиз и идентифицированы продукты термического разложения – фазы со структурой пирохлора и вольфрамовых бронз.

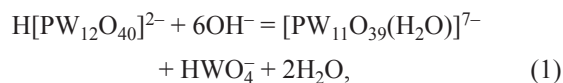
**Ключевые слова:** гетерополиоксометаллаты, продукты термолиза, структуры пирохлора и вольфрамовых бронз

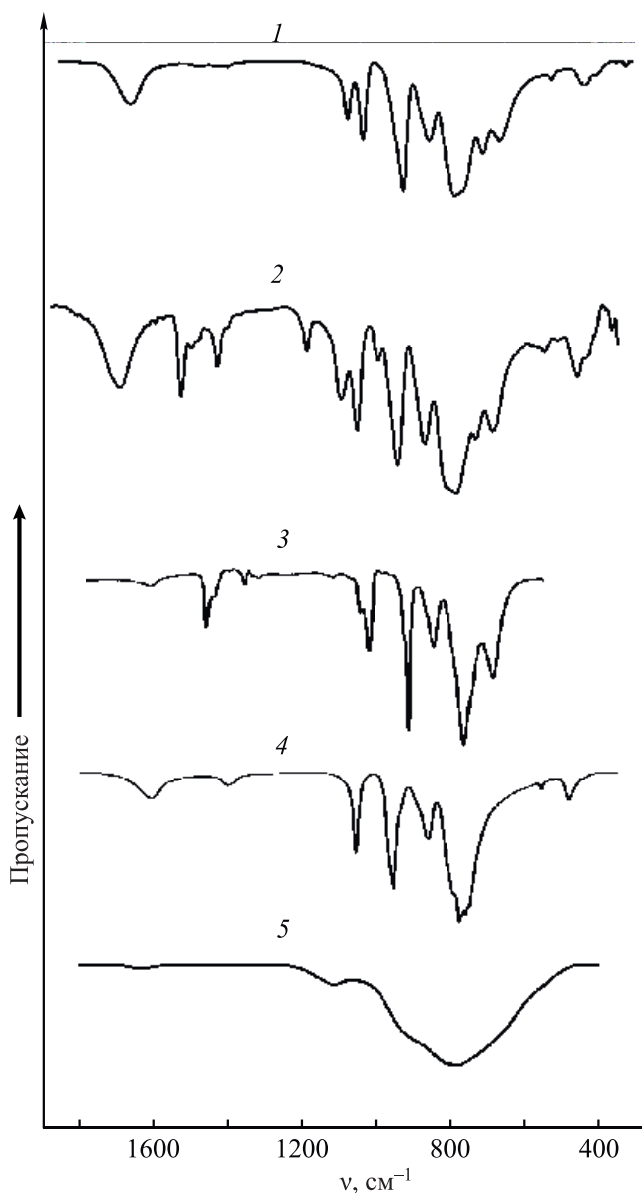
**DOI:** 10.31857/S0044460X22010164

Исследование свойств полиоксометаллатов активно проводится в биологии, энергетике, материаловедении, поскольку каталитические, кислотные, окислительно-восстановительные, оптические, магнитные и другие свойства этих соединений и их биологическая активность могут целенаправленно изменяться на молекулярном уровне [1–9]. С участием этого типа соединений проводят реакции фотокаталитического окисления органических соединений, разложения воды для производства водорода, фотоэлектрохимического производства электроэнергии и т. д. [1, 10–15]. Перспективно применение полиоксометаллатов и их органических производных в биологии и медицине [16–19]. Получение многих металлооксидных наноматериалов и органо-неорганических гибридных материалов основано на первоначальном синтезе комплексов металлов с последующей их термической обработкой. Метод контролируемого

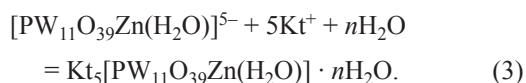
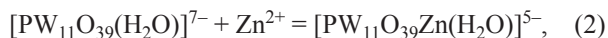
термолиза – один из наиболее простых и перспективных способов получения металлосодержащих наночастиц и металлополимерных нанокомпозитов [20–27]. Некоторые гетерополивольфрамометаллаты используются в качестве прекурсоров для получения соединений со структурой пирохлора и вольфрамовых бронз [28, 29] – перспективных сегнетоэлектрических, полупроводниковых, магнитных, ионообменных, каталитических материалов.

Нами синтезированы ундекавольфрамфосфатоцинкаты рубидия, цезия, тетраметиламмония и тетраэтиламмония и исследованы продукты их термического разложения. Соединения  $Kt_5[PW_{11}O_{39}Zn(H_2O)] \cdot nH_2O$ , где  $Kt = Rb^+, Cs^+, (CH_3)_4N^+, (C_2H_5)_4N^+$  получали в водных растворах при 20–25°C [реакции (1)–(3)].





**Рис. 1.** ИК спектры ундекавольфрамфосфатометаллатов: 1 –  $\text{Rb}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ; 2 –  $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]_5 \cdot [\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ; 3 –  $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]_{4.25}\text{H}_{2.75} \cdot [\alpha\text{-PW}_{11}\text{MgO}_{40}] \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  [31]; 4 –  $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]_5 \cdot [\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , прокаленный при  $450^\circ\text{C}$  на воздухе; 5 –  $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , прокаленный при  $600^\circ\text{C}$  на воздухе.



ИК спектры полученных соединений в области валентных колебаний металл-кислородного карка-

са имеют форму, аналогичную спектрам известных соединений со структурой аниона Кеггина, в которых один атом вольфрама замещен атомом другого металла [29, 31] (рис. 1). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{D}_2\text{O}$  органических производных ундекавольфрамфосфатоцинкатов указывают на присутствие метильных групп в составе тетраметиламмониевых солей и этильных групп в составе тетраэтиламмониевых солей ундекавольфрамфосфатоцинкатов [32]. Рентгеноструктурные исследования монокристалла цезиевой соли ундекавольфрамфосфатоцинката приведены в работе [33]. Проведенные исследования позволяют отнести полученные соединения к вольфрамфосфатометаллатам со структурой аниона Кеггина, в которых один атом вольфрама замещен цинком.

Результаты термического анализа указывают на то, что полученные вольфрамфосфатоцинкаты термически не устойчивы: при нагревании до  $200^\circ\text{C}$  рубидиевых и цезиевых солей происходит их дегидратация, а в интервале температур  $550\text{--}600^\circ\text{C}$  – кристаллизация продуктов термолитиза: фаз со структурой пирохлора и гексагональной вольфрамовой бронзы (рис. 1–3, табл. 1). На рентгенограммах вольфрамфосфатоцинката рубидия, прокаленного при  $600^\circ\text{C}$ , присутствуют рефлексы двух фаз – гексагональной вольфрамовой бронзы (ICDD PDF № 01-070-0803) и пирохлора (ICDD PDF № 00-050-1861). На рентгенограммах вольфрамфосфатоцинкатов цезия, прокаленных при  $600^\circ\text{C}$ , наблюдаются рефлексы двух фаз: пирохлора (основная фаза, ICDD PDF № 00-047-0566) и  $\text{Cs}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$  (примесная фаза, ICDD PDF № 00-050-1857). При прокаливании при  $800^\circ\text{C}$  образуются две фазы: пирохлор и гексагональная вольфрамовая бронза (ICDD PDF № 01-081-1244). Превращение дефектной структуры анионов Кеггина  $[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Z}(\text{H}_2\text{O})]^{5-}$  в завершённую структуру  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  при термолитизе ранее было установлено при термолитизе цезиевых и тетрабутиламмониевых солей вольфрамфосфатометаллатов других 3d-элементов [29, 34, 35].

При термолитизе вольфрамфосфатоцинкатов тетраметил- и тетраэтиламмония в интервале температур  $300\text{--}600^\circ\text{C}$  на воздухе происходит разложение и окисление органических компонентов комплексов и кристаллизация продуктов термолитиза (рис. 2). По данным термогравиметрического

**Таблица 1.** Состав продуктов термолитиза ундекавольфрамофосфатоцинкатов

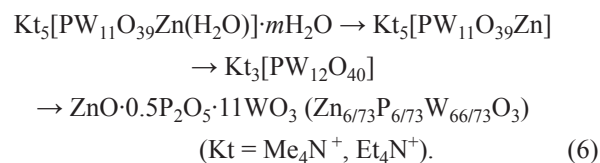
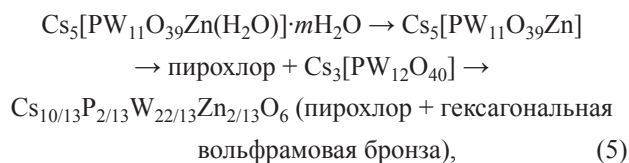
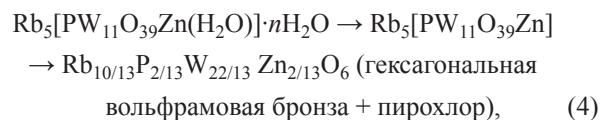
Соединение	Кристаллизация продуктов термолитиза	
	T, °C	фазовый состав продуктов термолитиза
Rb <sub>5</sub> [PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> Zn(H <sub>2</sub> O)]·8H <sub>2</sub> O	600 800	Гексагональная вольфрамовая бронза + пироклор Гексагональная вольфрамовая бронза + пироклор
Cs <sub>5</sub> [PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> Zn(H <sub>2</sub> O)]·4H <sub>2</sub> O	600 800	Пироклор + Cs <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> Пироклор + гексагональная вольфрамовая бронза
[(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> N] <sub>5</sub> [PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> Zn(H <sub>2</sub> O)]·6H <sub>2</sub> O	600	ZnO·0.5P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ·11WO <sub>3</sub> фосфорвольфрамовая бронза
[(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> N] <sub>5</sub> [PW <sub>11</sub> O <sub>39</sub> Zn(H <sub>2</sub> O)]·9H <sub>2</sub> O	600	ZnO·0.5P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ·11WO <sub>3</sub> фосфорвольфрамовая бронза

анализа, ИК спектроскопии и РФА, в интервале 300–450°C удаляется 2 моля тетраметил- и тетраэтиламмониевых катионов на 1 моль соединений с образованием Kt<sub>3</sub>[PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>] со структурой аниона Кеггина. Повышение температуры термолитиза до 550–600°C сопровождается дальнейшим удалением органических компонентов, разрушением структуры аниона Кеггина и кристаллизацией продуктов термолитиза – фаз сложного оксида ZnO·0.5P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·11WO<sub>3</sub>. По данным РФА, эти фазы изоструктурны с соединениями PW<sub>12</sub>O<sub>38.5</sub> (ICDD PDF № 00-041-0369) и фосфорвольфрамовой бронзой PW<sub>8</sub>O<sub>26</sub> (ICDD PDF 00-050-0660), которые были получены при прокаливании при 600°C вольфрамофосфорной кислоты H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> [36]. Составы фаз оксида ZnO·0.5P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·11WO<sub>3</sub> можно представить в виде ZnPW<sub>11</sub>O<sub>36.5</sub>, Zn<sub>2</sub>P<sub>2</sub>W<sub>22</sub>O<sub>73</sub> или Zn<sub>6/73</sub>P<sub>6/73</sub>W<sub>66/73</sub>O<sub>3</sub>. В среде аргона окисление органических компонентов продуктов термолитиза протекает с участием в реакции кислородсодержащих вольфрамов с их восстановлением до вольфрамовых бронз. Удельное электрическое сопротивление продуктов термолитиза тетраметил- и тетраэтиламмониевых солей ундекавольфрамофосфатоцинкатов, прокаленных в аргоне (10 кОм·м) в 3×10<sup>5</sup> раз меньше, чем у полученных на воздухе (3×10<sup>6</sup> кОм·м). Это подтверждает образование в инертной атмосфере хорошо проводящих электрический ток вольфрамовых бронз.

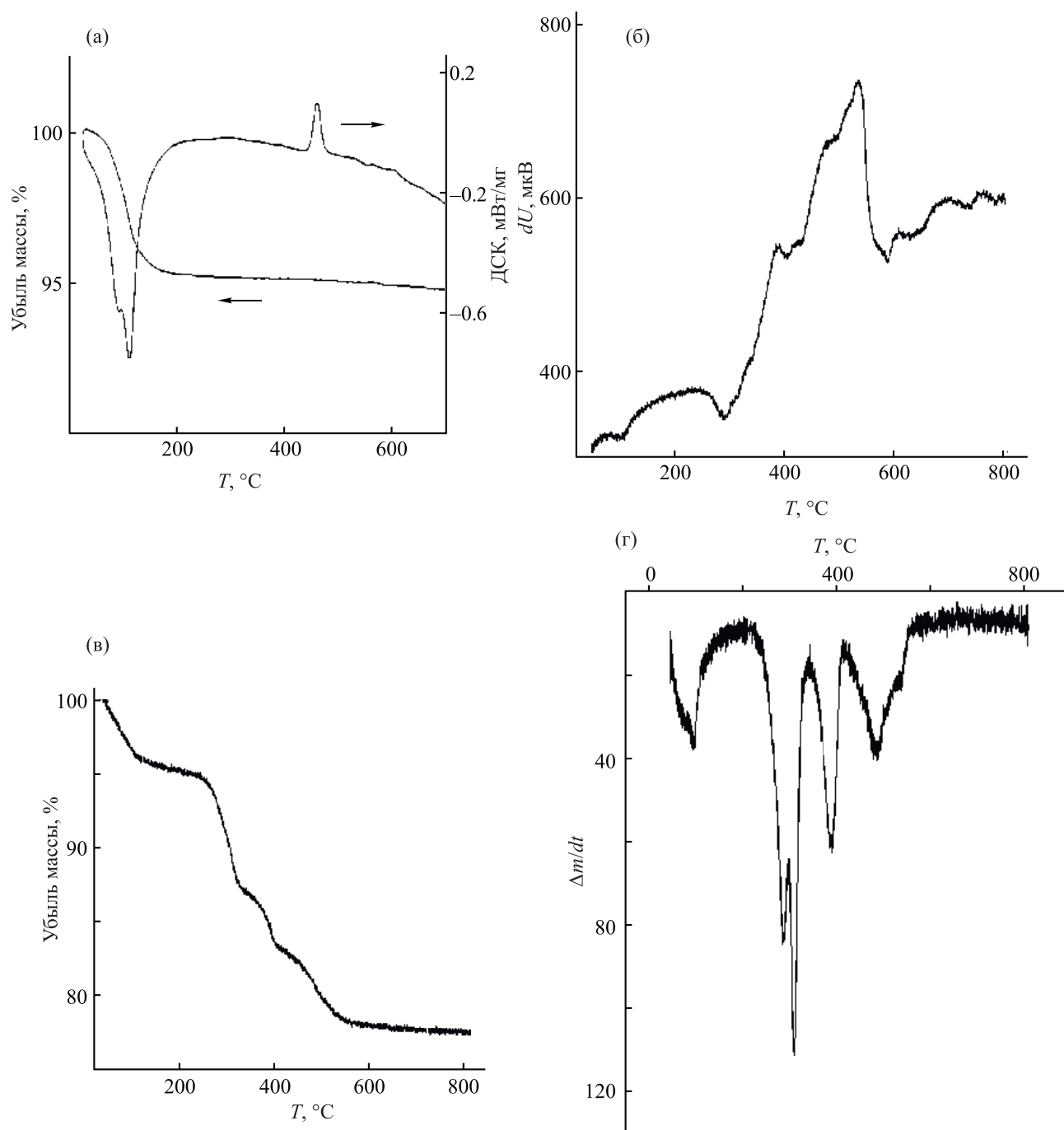
Электронные микрофотографии продуктов термолитиза вольфрамофосфатоцинкатов, прокаленных при 600°C, указывают на отсутствие областей с различной морфологией поверхности

и на равномерное распределение Rb, Cs, P, Zn, W, O на поверхности их частиц в характеристическом рентгеновском излучении RbK<sub>α1</sub>, CsL<sub>α1</sub>, PK<sub>α1</sub>, ZnK<sub>α1</sub>, WL<sub>α1</sub>, OK<sub>α1</sub> (рис. 4). Полученные результаты исследований подтверждают, что ионы рубидия, цезия, фосфора, вольфрама и цинка входят в структуру пироклора и гексагональной вольфрамовой бронзы Rb<sub>10/13</sub>P<sub>2/13</sub>W<sub>22/13</sub>Zn<sub>2/13</sub>O<sub>6</sub> и Cs<sub>10/13</sub>P<sub>2/13</sub>W<sub>22/13</sub>Zn<sub>2/13</sub>O<sub>6</sub>, а ионы фосфора, вольфрама и цинка – в структуру фосфорвольфрамовой бронзы ZnO·0.5P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·11WO<sub>3</sub>, или Zn<sub>6/73</sub>P<sub>6/73</sub>W<sub>66/73</sub>O<sub>3</sub>. Аналогичные по химическому составу фазы соединений цинка не были известны ранее.

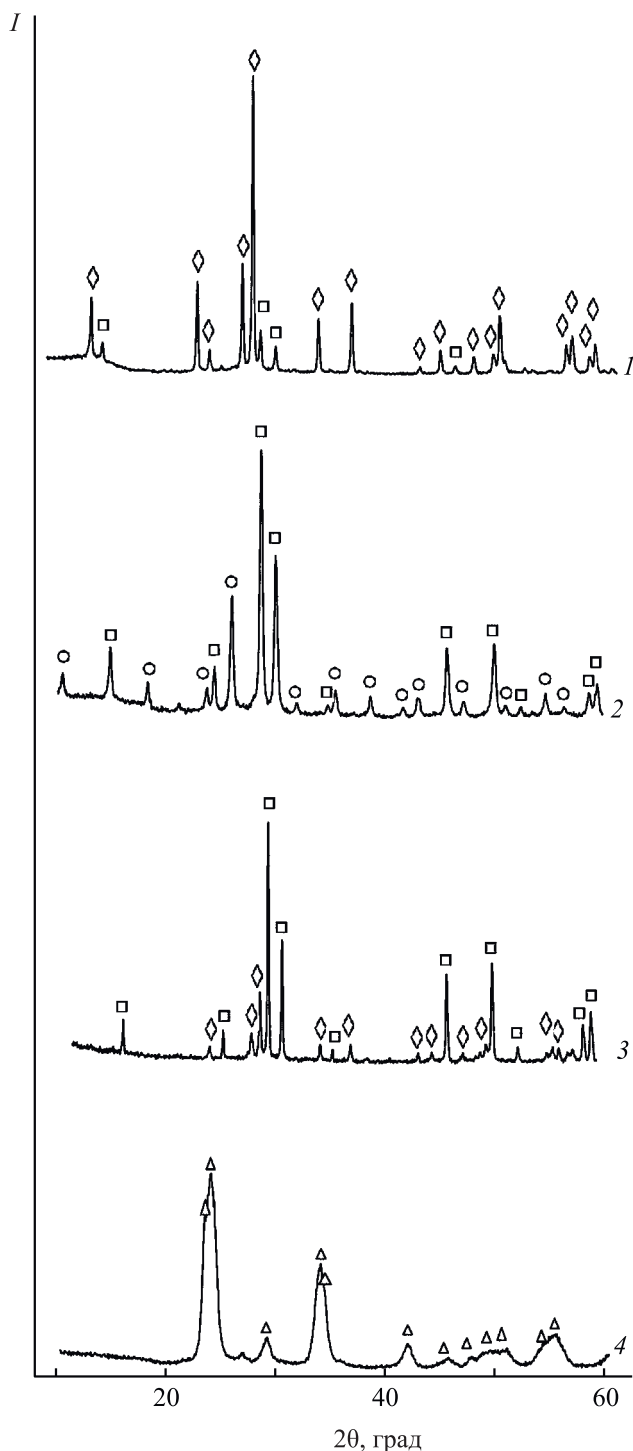
При нагревании рубидиевых, цезиевых, тетраметиламмониевых и тетраэтиламмониевых солей ундекавольфрамофосфатоцинкатов на воздухе и в инертной атмосфере протекают реакции (4)–(6).



Установленные схемы термолитиза, вероятно, имеют общий характер и могут быть использованы



**Рис. 2.** Термогравиметрические кривые ундекавольфрамфосфатозинкатов: (а)  $\text{Rb}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$  (ДСК) в аргоне; (б, в, г)  $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  на воздухе (б – ДТА, в – ТГ, г – ДТГ).



**Рис. 3.** Рентгенограммы ундекавольфрамофосфатоцинкатов, прокаленных на воздухе: 1 –  $\text{Rb}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  при  $600^\circ\text{C}$ , 2 –  $\text{Cs}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  при  $600^\circ\text{C}$ , 3 –  $\text{Cs}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  при  $800^\circ\text{C}$ , 4 –  $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  при  $600^\circ\text{C}$ . □ – пирохлор, ○ –  $\text{Cs}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ , ♦ – гексагональная вольфрамовая бронза, Δ –  $\text{PW}_{12}\text{O}_{38.5}$ .

для прогноза термического поведения и фазового состава продуктов термолитиза вольфрамофосфато-металлатов других 3d-элементов с неорганическими и органическими катионами во внешней сфере комплексов [29].

Гетерополивольфрамометаллаты с 3d-элементами и продукты их термолитиза (фазы со структурой пирохлора и вольфрамовой бронзы) могут применяться для получения гетерогенных катализаторов в реакциях окисления органических соединений кислородом воздуха, например, пропана и акролеина [37], проявляют высокую активность и селективность в реакции окисления изопропилового спирта в ацетон [5].

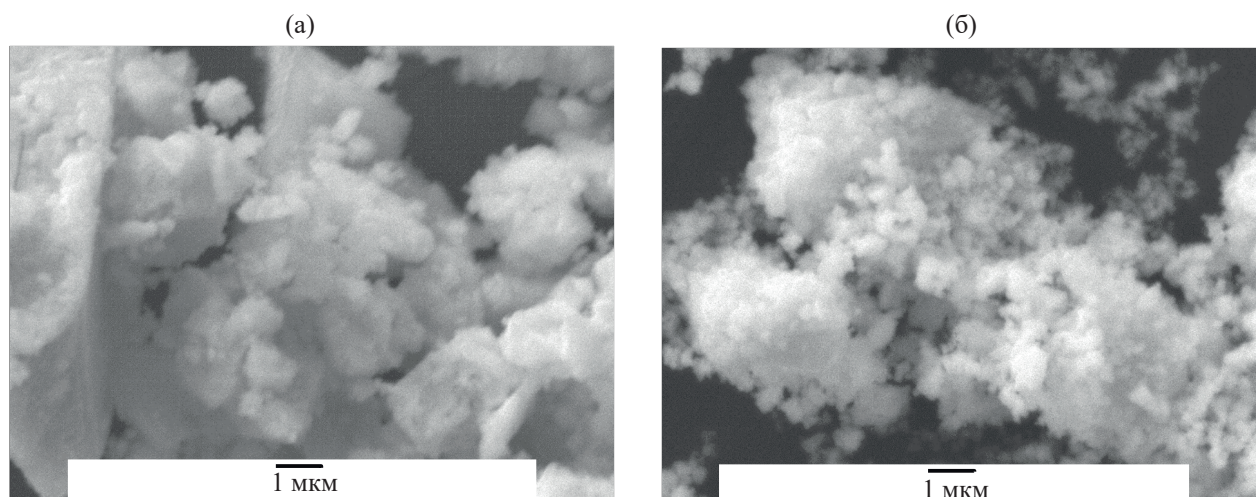
### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез вольфрамофосфатоцинкатов проводили по методикам, приведенным в работах [29, 30].

**Ундекавольфрамофосфатоцинкат тетраметиламмония.** 6.39 г (2.0 ммоль)  $\text{Na}_2\text{H}[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 15\text{H}_2\text{O}$  растворяли в 70 мл дистиллированной воды. К полученному раствору при постоянном перемешивании медленно по каплям добавляли 4.66 мл (11.7 ммоль) раствора гидроксида натрия (0.1 г/мл NaOH), полученная смесь имела pH 4.5–5.5. Затем добавляли 0.27 г (2.0 ммоль)  $\text{ZnCl}_2$ , растворенного в 5 мл воды, и 1.54 г тетраметиламмонийбромид (10.0 ммоль), растворенного в 10 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

По аналогичной методике синтезировали ундекавольфрамофосфатоцинкаты тетраэтиламмония, рубидия и цезия, в которой тетраметиламмонийбромид заменили эквивалентными количествами тетраэтиламмония иодида, хлоридами рубидия или цезия соответственно. Растворимость вольфрамофосфатоцинкатов рубидия и цезия в воде выше, чем у органических аналогов, поэтому для выделения ундекавольфрамофосфатоцинкатов рубидия и цезия полученную смесь фильтровали через бумажный фильтр и помещали в чашку Петри. Через несколько суток образовавшиеся кристаллы отделяли от маточного раствора и перекристаллизовали из воды.

**Ундекавольфрамофосфатоцинкат рубидия.** Найдено, %: Rb 12.80; P 0.91; W 60.55;  $\text{H}_2\text{O}$  5.02;



**Рис. 4.** Морфология частиц продуктов термолитза вольфрамфосфатоцинкатов (сканирующая электронная микроскопия,  $\times 10000$ , контраст во вторичных электронах): (а)  $\text{Cs}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , прокаленный при  $600^\circ\text{C}$ ; (б)  $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , прокаленный при  $600^\circ\text{C}$ .

Zn 1.92.  $\text{Rb}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: Rb 12.84; P 0.93; W 60.69;  $\text{H}_2\text{O}$  4.87; Zn 1.96.

**Ундекавольфрамфосфатоцинкат цезия.** Найдено, %: Cs 18.86; P 0.88; W 57.53;  $\text{H}_2\text{O}$  2.60; Zn 1.85.  $\text{Cs}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: Cs 19.00; P 0.89; W 57.83;  $\text{H}_2\text{O}$  2.58; Zn 1.87.

**Ундекавольфрамфосфатоцинкат тетраметиламмония.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.07 с [12H,  $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ ]. Найдено, %:  $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$  11.23; P 0.95; W 62.72;  $\text{H}_2\text{O}$  4.07; Zn 2.00.  $\{(\text{CH}_3)_4\text{N}\}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %:  $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$  11.44; P 0.96; W 62.43;  $\text{H}_2\text{O}$  3.89; Zn 2.02.

**Ундекавольфрамфосфатоцинкат тетраэтиламмония.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.15 м [8H,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_4\text{N}^+$ ], 3.16 м [12H,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_4\text{N}^+$ ]. Найдено, %:  $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}^+$  18.43; P 0.90; W 56.45;  $\text{H}_2\text{O}$  5.00; Zn 1.80.  $\{(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}\}_5[\text{PW}_{11}\text{O}_{39}\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %:  $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}^+$  18.22; P 0.87; W 56.58;  $\text{H}_2\text{O}$  5.04; Zn 1.83.

Химический состав соединений установлен методами атомно-эмиссионной с индуктивно-связанной плазмой спектроскопии (атомно-эмиссионный спектрометр IRIS Intrepid II XSP Duo Thermo Electron Corporation, ошибка метода 5%), электронной микроскопии с использованием электронного микроскопа JSM-6490 LV (JEOL), оснащенного энергодисперсионным спектрометром

INCA, (ошибка метода 5%) и гравиметрического анализа (ошибка метода 0.04%). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре BRUKER AVANCE<sup>II</sup>/400 в  $\text{D}_2\text{O}$  при  $25^\circ\text{C}$ .

Идентификацию ундекавольфрамфосфатометаллатов и продуктов их термолитза проводили по ИК спектрам поглощения (спектрометр Vertex 70) и данным рентгенофазового анализа (РФА). Рентгенофазовый анализ поликристаллических образцов проводили на дифрактометре ДРОН-2.0 ( $\text{CuK}_\alpha$ -излучение) в диапазоне  $10^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$  со скоростью 1 град/мин. Термогравиметрические исследования проводили на дериватографе системы Паулик–Паулик–Эрдей Q-1500 D (МОМ, Венгрия) на воздухе со скоростью нагрева 10 град/мин (ДТА, масса образцов 0.2 г) и на анализаторе STA 449 F1 Jupiter одновременно с дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) при скорости нагрева образцов 10 град/мин в среде аргона (навески образцов 15–20 мг). Электрическое сопротивление продуктов термолитза определяли с помощью измерителя LCR DE-5000 в таблетках диаметром 7 мм, высотой 4 мм, сформованных под давлением 25 МПа без введения связующих.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мороз Ярослав Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7312-2653>



Лозинский Николай Степанович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-6119-6359>

Лопанов Александр Николаевич, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0003-2509-3250>

Чебышев Константин Александрович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-1060-0363>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Polyoxometalates in Catalysis, Biology, Energy and Materials Science / Eds S. Roy, D.C. Crans, T.N. Parac-Vogt. Lausanne: Frontiers Media SA, 2019. 224 p. doi 10.3389/978-2-88963-233-6
- Nikoloudakis E., Karikis K., Laurans M., Kokotidou C., Solé-Daura A., Carbó J.J., Charisiadis A., Charalambidis G., Izzet G., Mitraki A., Douvas A.M., Poblet J.M., Proust A., Coutsolelos A.G. // Dalton Trans. 2018. Vol. 47. P. 6304. doi 10.1039/c8dt00380g
- Segado Centellas M.; Piot M., Salles R., Proust A., Tortech L., Brouri D., Hupin S., Abécassis B., Landy D., Bo C., Izzet G. // Chem. Sci. 2020. Vol. 11. P. 11072.
- Liu O., Wang X. // Matter. 2020. Vol. 2. P. 816.
- Чередниченко Л.А., Мороз Я.А. // Кинетика и катализ. 2018. Т. 59. № 5. С. 560. doi 10.1134/S0453881118050039; Cherednichenko L.A., Moroz Y.A. // Kinet. Catal. 2018. Vol. 59. N 5. P. 572. doi 10.1134/S0023158418050038
- Zhao S., Zhao X., Zhang H., Li J., Zhu Y. // Nano Energy. 2017. Vol. 35. P. 405.
- Patel A., Narkhede N., Singh S., Pathan S. // Cat. Rev. Sci. Eng. 2016. Vol. 58. N 3. P. 337. doi 10.1080/01614940.2016.1171606
- Coronel N.C., da Silva M.J., Ferreira S.O., da Silva R.C., Natalino R. // Chem. Select. 2019. Vol. 4. N 1. P. 302. doi 10.1002/slct.201802616
- Lang Z., Miao J., Lan Y. Xu X., Cheng C. // APL Mater. 2020. Vol. 8. P. 120702. doi 10.1063/5.0031374
- Tortak Y. // J. Turk. Chem. Soc. (A). 2018. Vol. 5. N 3. P. 1169. doi 10.18596/jotcsa.420009
- Iliyas Z., Ma J., Li L., Liang C., Li H., Hua Y., Wang C. // Funct. Mater. Lett. 2020. Vol. 13. N 5. P. 2051022. doi 10.1142/S1793604720510224
- Han L., Liu X., Wang X., Jiang X., You C., Liu X., Li Y., Hua Y., Wang C. // J. Solid State Electrochem. 2018. Vol. 22. P. 237. doi 10.1007/s10008-017-3734-9
- Guillén-López A., Espinosa-Torres N., Cuentas-Gallegos A.K., Robles M., Muñiz J. // Carbon. 2018. Vol. 130. P. 623. doi 10.1016/j.carbon.2018.01.043
- Allmen K., Moré R., Müller R., Soriano-López J., Linden A., Patzke G.R. // ChemPlusChem. 2015. Vol. 80. P. 1389. doi 10.1002/cplu.201500074
- Zhang Y.M., An Ch.W., Zhang D.F., Liu T., Yan J.S., Zhang J. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. V. 66. N 5. P. 679. doi 10.1134/S0036023621050223
- Polyoxometalates: from Platonic Solids to Antiretroviral Activity / Eds M.T. Pope, A. Müller. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. 412 p.
- Prudent R., Moucadel V., Laudet B., Barette C., Lafanechère L., Hasenknopf B., Li J., Bareyt S., Lacôte E., Thorimbert S., Malacria M., Gouzerh P., Cochet C. // Chem. Biol. 2008. Vol. 15. N 7. P. 683. doi 10.1016/j.chembiol.2008.05.018
- Ostroushko A.A., Grzhegorzhevskii K.V., Medvedeva S.Yu., Gette I.F., Tonkushina M.O., Gagarin I.D., Danilova I.G. // Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics. 2021. Vol. 12. N 1. P. 81. doi 10.17586/2220-8054-2021-12-1-81-112
- Лопатина О.А., Суетина И.А., Мезенцева М.В., Руссу Л.И., Ковалевский С.А., Балашиов Е.М., Уласевич С.А., Кулак А.И., Кулемин Д.А., Ивашикевич Н.М., Далидчик Ф.И. // Хим. физика. 2020. Т. 39. № 1. С. 52. doi 10.31857/S0207401X20010070
- Семенов С.А., Мусатова В.Ю., Дробот Д.В., Джардималиева Г.И. // ЖНХ. 2020. Т. 65. № 1. С. 65. doi 10.31857/S0044457X20010146; Semenov S.A., Musatova V.Y., Drobot D.V., Dzhardimalieva G.I. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. N 1. P. 61.
- Пронин А.С., Семенов С.А., Дробот Д.В., Волчкова Е.В., Джардималиева Г.И. // ЖНХ. 2020. Т. 65. № 8. С. 1061. doi 10.31857/S0044457X20080139; Pronin A.S., Semenov S.A., Drobot D.V., Volchkova E.V., Dzhardimalieva G.I. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. N 8. P. 1173. doi 10.1134/S0036023620080136
- Помогайло А.Д., Джардималиева Г.И. Металлополимерные гибридные наноккомпозиты. М.: Наука, 2015. 494 с.
- Patel K., Patel A. // Mater. Res. Bull. 2012. Vol. 47. P. 425
- Li Y., Yang X.-Y., Feng Y., Yong Z.-Y., Su B.-L. // Crit. Rev. Solid State Mater. Sci. 2012. Vol. 37. N 1. P. 1. doi 10.1080/10408436.2011.606512
- Abdulwahab K.O., Malik M.A., O'Brien P., Timco G.A. // Mater. Sci. Semicond. Process. 2014. Vol. 27. P. 303. doi 10.1016/j.mssp.2014.06.052
- Saikia D., Saikia P.K., Gogoi P.K., Das V.R., Sengupta P., Shelke M.V. // Mater. Chem. Phys. 2011. Vol. 131. N 1–2. P. 223. doi 10.1016/j.matchemphys.2011.09.011
- Asif N.M., Bi Bi R., Tariq M., Shaheen N., Khalid M., Nadeem M., Khan M. Ali, Ansari T.M. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. Vol. 66. N 3. P. 340. doi 10.1134/S0036023621030025

28. Мороз Я.А., Чердниченко Л.А. // Вестн. ДонНУ. Сер. А: Естественные науки. 2018. № 1. С. 95.
29. Мороз Я.А., Лозинский Н.С., Лопанов А.Н., Чебышев К.А. // Неорг. матер. 2021. Т. 57. № 8. С. 878. doi 10.31857/S0002337X21080224; Moroz Ya.A., Lozinskii N.S., Lopanov A.N., Chebyshev K.A. // Inorg. Mater. 2021. Vol. 57. N 8. P. 835. doi 10.1134/S0020168521080069
30. Pope M.T. Heteropoly and Isopoly Oxometallates. Berlin: Springer-Verlag, 1983. 180 p.
31. Kato C.N., Ukai N., Miyamae D., Arata S., Kashiwagi T., Nagami M., Mori T., Kataoka Y., Kitagawa Y., Uno H. Advanced Topics in Crystallization. Books on Demand, 2015. 372 p. doi 10.5772/59598
32. Ионин Б.И., Ершов Б.А. ЯМР-спектроскопия в органической химии. Ленинград: Химия, 1967. С. 140.
33. Weakley T.J.R. // J. Crystallogr. Spectroscop. Res. 1987. Vol. 17. N 3. P. 383.
34. Мороз Я.А., Лозинский Н.С., Лопанов А.Н., Чебышев К.А., Бурховецкий В.В. // Вестн. БГТУ им. В.Г. Шухова. 2020. № 12. С. 126. doi 10.34031/2071-7318-2020-5-12-126-135
35. Gamelas J.A., Couto F.A., Trovgo M.C., Cavaleiro M.V., Cavaleiro J.A.S., Pedrosa de Jesus J.D. // Thermochim. Acta. 1999. Vol. 326. P. 165. doi 10.1016/S0040-6031(98)00597-8
36. Mioč U.B., Dimitrijević Ž., Davidović M., Mitrović M.M., Colomban Ph. // J. Mater. Sci. 1994. Vol. 29. P. 3705.
37. Мороз Я.А., Савоськин М.В. // Вестн. ДонНУ. Сер. А: Естественные науки. 2020. № 1. С. 72.

## Synthesis and Some Properties of Tungstophosphatozincates and Their Thermolysis Products

Ya. A. Moroz<sup>a,\*</sup>, N. S. Lozinsky<sup>a</sup>, A. N. Lopanov<sup>b</sup>, and K. A. Chebyshev<sup>c</sup>

<sup>a</sup> L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, Donetsk, 83114 Ukraine

<sup>b</sup> V.G. Shukhov Belgorod State Technological University, Belgorod, 308012 Russia

<sup>c</sup> Donetsk National University, Donetsk, 83055 Ukraine

\*e-mail: jaroslavchem@mail.ru

Received September 20, 2021; revised October 22, 2021; accepted October 24, 2021

Tungstophosphatozincates with the Keggin anion structure  $Kt_5[PW_{11}O_{39}Zn(H_2O)] \cdot nH_2O$ ,  $Kt = Rb^+$ ,  $Cs^+$ ,  $(CH_3)_4N^+$ ;  $(C_2H_5)_4N^+$  were synthesized. Their thermolysis process was studied by differential scanning calorimetry, thermogravimetry, infrared spectroscopy, X-ray phase analysis and electron microscopy. The products of their thermal decomposition, phases with the pyrochlore structure and tungsten bronzes, were identified.

**Keywords:** heteropolyoxometalates, thermolysis products, pyrochlore and tungsten bronzes structures

# МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЭКСТРАКЦИИ $\text{FeCl}_3$ И $\text{HCl}$ В СИСТЕМЕ $\text{FeCl}_3\text{--HCl--H}_2\text{O--УНДЕКАН-1-ОЛ}$

© 2022 г. К. Г. Чукреев\*, В. А. Дорожко, М. А. Афонин

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

Поступило в Редакцию 10 сентября 2021 г.

После доработки 22 октября 2021 г.

Принято к печати 28 октября 2021 г.

Исследованы экстракционные равновесия в системах 2.5–9.45 М. растворов  $\text{HCl}$ –ундекан-1-ол в отсутствие и в присутствии 0.55 М. хлорида железа(III). Определены коэффициенты распределения  $\text{HCl}$ , а также  $\text{HCl}$  и  $\text{Fe}^{\text{III}}$  при совместной экстракции ундеканол-1-ом. Построены две математические модели, включающие уравнения материального баланса, основанные на уравнениях экстракции  $\text{HCl}$  и  $\text{Fe}^{\text{III}}$  по гидратно-сольватному механизму. Предложен состав экстрагируемых комплексов.

**Ключевые слова:** жидкостная экстракция, ундекан-1-ол, хлорное железо, рафинирование, моделирование

**DOI:** 10.31857/S00444460X22010176

Оксид железа(III) обычно получают для нужд радиоэлектронной промышленности, высококачественных пигментов, производства анодных матриц аккумуляторных батарей и магнитных порошков обычно переработкой растворов соединений железа(III), образующихся при растворении в кислотах низкокачественных гематитовых руд или концентратов. Вовлечение в технологию железосодержащих техногенных отходов 3 и 4 класса опасности, например, красного шлама, пиритного огарка и иных видов отвальных шлаков металлургических производств, железных шламов, а также соляно- и серноокислых травильных растворов прокатных производств связано с применением различных технологий рафинирования технических растворов с целью удаления примесей других металлов, а также серы, мышьяка и фосфора.

Метод жидкостной экстракции нейтральными экстрагентами, основанный на высокой селективности экстракции железа(III) в форме  $\text{H}[\text{FeCl}_4]$ , наиболее эффективен для получения рафинированного хлорного железа. Коэффициенты распре-

деления  $\text{Fe}^{\text{III}}$  при экстракции распространенными в промышленности экстрагентами – трибутилфосфатом, метилизобутилкетонем, высшими спиртами в солянокислых средах могут достигать  $10^4\text{--}10^6$  [1]. Это обеспечивает высокую степень очистки железа(III) почти от всех примесных элементов.

Технология получения соединений железа(III) основана на экстракционном рафинировании с использованием нейтральных экстрагентов [2–4], а также анионообменного экстрагента – раствора метилтриоктиламмоний хлорида (Aliquat 336) в различных разбавителях [5]. Изучена возможность применения трибутилфосфата для извлечения железа(III) в гидрометаллургической технологии рафинирования цветных металлов [6, 7].

Теоретические аспекты жидкостной экстракции хлоридных комплексов железа(III) нейтральными экстрагентами рассмотрены в работах [8, 9]. Сопоставлена кислотность,  $c(\text{HCl})_{1/2}$ , моль/л, обеспечивающая половинное извлечение  $\text{Fe}^{\text{III}}$  из 0.1 моль/л раствора  $\text{Fe}(\text{III})$  пентан-1-олом,

**Таблица 1.** Зависимости коэффициента распределения железа(III) от концентрации HCl при экстракции ундекан-1-олом<sup>a</sup>

Исходный раствор, $c_{\text{HCl}}$ , моль/л	Рафинат, $c(\text{Fe}^{\text{III}})$ , моль/л	Экстракт, $c(\text{Fe}^{\text{III}})$ , моль/л	$D_{\text{Fe}}$
1.00±0.05	0.57±0.03	0.0020±0.0001	0.0035±0.0002
2.0±0.1	0.56±0.03	0.0050±0.0003	0.0089±0.0005
3.10±0.15	0.510±0.025	0.056±0.003	0.109±0.005
4.1±0.2	0.400±0.020	0.17±0.01	0.42±0.02
4.80±0.25	0.340±0.015	0.22±0.01	0.650±0.025
6.2±0.3	0.21±0.01	0.32±0.01	1.5±0.1
6.60±0.35	0.125±0.005	0.39±0.02	3.1±0.2
7.5±0.4	0.070±0.003	0.418±0.025	6.0±0.4
8.50±0.45	0.030±0.002	0.44±0.03	14.6±0.9
9.0±0.5	0.020±0.001	0.44±0.03	21.9±1.4

<sup>a</sup> Соотношение органической и водной фаз 1:1,  $c(\text{Fe}^{\text{III}})_{\text{исх}}$  0.55 моль/л.

пентан-2-олом, гептан-1-олом, октан-1-олом, ундекан-1-олом [10]. По величине  $c(\text{HCl})_{1/2}$  спирты расположены в последовательности октан-1-ол (4.65) < гептан-1-ол (4.70) < пентан-1-ол (4.85) < пентан-2-ол (5.00) = ундекан-1-ол (5.00).

Рассмотрена возможность применения метилзобутилкетона для извлечения хлоридных комплексов железа(III) [11]. В работах, проводимых в области «зеленых» технологий, предложено использовать водорастворимые полимеры вместо классических экстрагентов [12, 13].

Методом математического моделирования с учетом коэффициентов активности ионов в фазах экстракционной системы получены константы экстракции железа(III) трибутилфосфатом в широком диапазоне концентраций  $\text{Fe}^{\text{III}}$  и HCl [14].

Нами изучена экстракция железа(III) и HCl ундекан-1-олом из растворов HCl в широком диапазоне ее концентраций и проведено математическое моделирование этого процесса. Данные могут быть применены при разработке получения рафинированного хлорного железа для его использования при получении высокочистого  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ .

**Зависимость коэффициентов распределения железа(III) от концентрации HCl.** Для изучения экстракции железа(III) ундекан-1-олом в присутствии HCl готовили 10 растворов  $\text{FeCl}_3$  в HCl. Концентрация железа в пробах составляла  $0.55 \pm 0.02$  моль/л, концентрацию HCl варьировали в интервале от 1 до 10 моль/л с шагом 1 моль/л.

Количество HCl и  $\text{Fe}^{\text{III}}$  в исходном растворе ( $N_{\text{исх}}$ ) определяли по формуле (1). Количество железа(III) в экстракте ( $\overline{N_{\text{Fe}}}$ ) рассчитывали по уравнению материального баланса (2). По полученным экспериментальным данным по формуле (3), рассчитывали коэффициенты распределения в каждой экспериментальной точке.

$$N_{\text{исх}} = c_{\text{исх}} \cdot V_{\text{исх}} \quad (1)$$

$$\overline{N_{\text{Fe}}} = N_{\text{исхFe}} - c_{\text{Fe}} V_{\text{раф}}, \quad (2)$$

$$D_{\text{Fe}} = \frac{\overline{c_{\text{Fe}}}}{c_{\text{Fe}}} \quad (3)$$

Здесь  $N_{\text{исх}}$  – количество компонента, моль;  $c_{\text{исх}}$  – исходная концентрация компонента, моль/л;  $V_{\text{исх}}$  – исходный объем водной фазы, л;  $\overline{N_{\text{Fe}}}$  – количество железа в экстрагенте, моль;  $N_{\text{исхFe}}$  – исходное количество железа, моль;  $c_{\text{Fe}}$  – равновесная концентрация железа в водной фазе, моль/л;  $V_{\text{раф}}$  – объем рафината, л;  $D_{\text{Fe}}$  – коэффициент распределения железа.

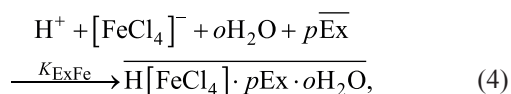
Результаты расчетов параметров для каждой экспериментальной точки при экстракции ундекан-1-олом представлены в табл. 1. Относительная погрешность расчета  $D_{\text{Fe}}$  на основании экспериментальных данных составляет не более 5%. Зависимость коэффициентов распределения железа от концентрации HCl приведена на рис. 1.

При экстракции  $\text{Fe}^{\text{III}}$  трибутилфосфатом из растворов в узком диапазоне кислотности в присутствии 1–2 М.  $\text{HCl}$  возможно извлечение железа(III) в форме  $\text{FeCl}_3$  [1], однако достоверно известно, что в подавляющем большинстве случаев железо(III) при экстракции нейтральными экстрагентами любого класса извлекается в виде комплексной тетрахлоржелезной кислоты  $\text{H}[\text{FeCl}_4]$  [8]. На основании данных спектрального анализа большого количества экстракционных систем для всех классов нейтральных экстрагентов в широком диапазоне концентраций  $\text{HCl}$  указывается на ошибочность предположений об извлечении  $\text{Fe}^{\text{III}}$  в виде комплексной кислоты иного состава, кроме  $\text{H}[\text{FeCl}_4]$  [1, 14]. По-видимому, присутствие в экстракте более чем 1 моль протонов на 1 моль  $\text{Fe}^{\text{III}}$  связано с одновременной экстракцией  $\text{HCl}$  в виде индивидуального сольвата хлороводородной кислоты. Механизм экстракции  $\text{HCl}$  и  $\text{H}[\text{FeCl}_4]$  определен как гидратно-сольватный [1].

На рис. 1 может быть выделено 2 области, в которых тангенс угла наклона прямой равен 0.7 в диапазоне концентраций  $\text{HCl}$  от 1 до 4 моль/л и 0.4 – в диапазоне от 4 до 10 моль/л.

Коэффициенты распределения зависят от количества комплексной формы, которая экстрагируется лучше других форм, что, в свою очередь, связано с устойчивостью комплекса, с концентрацией галогенид-иона и в несколько меньшей мере – с концентрацией иона водорода. В достаточно концентрированных растворах  $\text{HCl}$   $\text{Fe}^{\text{III}}$  существует только в форме иона  $[\text{FeCl}_4]^-$  [1].

Поскольку коэффициент распределения  $\text{Fe}^{\text{III}}$  при экстракции ундекан-1-олом выше 0.01 при кислотности  $\sim 2.5$  моль/л, т. е. при отношении  $\text{Cl}:\text{Fe} > 7.5$  (рис. 1), можно считать, что экстракция возможна только при образовании в растворе ионов  $[\text{FeCl}_4]^-$ . С учетом этого допущения экстракция  $\text{Fe}^{\text{III}}$  ундекан-1-олом в рассматриваемой экстракционной системе может быть описана уравнением (4).



где  $o$  – сольватное число воды;  $p$  – сольватное число экстрагента.



Рис. 1. Влияние концентрации хлороводородной кислоты на экстракцию  $\text{Fe}^{\text{III}}$  в многокомпонентной системе ( $\text{FeCl}_3$ – $\text{HCl}$ – $\text{H}_2\text{O}$ –ундекан-1-ол). Соотношение органической и водной фаз 1:1,  $c(\text{Fe}^{\text{III}})_{\text{исх}} 0.55$  моль/л.

При концентрации  $\text{HCl}$  более 4 моль/л кроме  $\text{H}[\text{FeCl}_4]$  проявляется совместная экстракция  $\text{HCl}$ , степень извлечения  $\text{Fe}^{\text{III}}$  уменьшается и угол наклона зависимости  $D_{\text{Fe}}$  от  $c(\text{HCl})$  изменяется.

В работе [15] представлены данные об экстракции железа(III) из раствора с концентрацией 0.18 моль/л  $\text{Fe}^{\text{III}}$  и 6 моль/л  $\text{HCl}$  спиртами, нашедшими применение в реальных экстракционных технологиях в России: октан-1-олом, декан-1-олом, технической смесью спиртов (51.9 мас% октан-1-ола и 47.5 мас% декан-1-ола). Коэффициенты распределения железа ( $D_{\text{Fe}}$ ) при соотношении органической и водной фаз 1:1 составили 1.3 (октан-1-ол), 1.0 (декан-1-ол), 2.1 (техническая смесь спиртов).

При экстракции  $\text{Fe}^{\text{III}}$  ундекан-1-олом из раствора с концентрацией 0.55 моль/л  $\text{Fe}^{\text{III}}$  на фоне 6 М.  $\text{HCl}$  коэффициент распределения железа  $D_{\text{Fe}}$  равен 1.5 при соотношении органической и водной фаз 1:1 (табл. 1). Если  $c_{\text{Fe}}$  0.18 моль/л, величина  $D_{\text{Fe}}$  составляет 4.5. При переходе от гептан-1-ола к нонан-1-олу наблюдается некоторое снижение  $D$  [16], что согласуется с выводами [15], однако такая последовательность соблюдается не всегда. Данные, полученные нами, могут быть дополнением к приведенной закономерности.

**Конкурентная экстракция  $\text{HCl}$  и  $\text{H}[\text{FeCl}_4]$  ундекан-1-олом.** Методика эксперимента и обработка экспериментальных данных соответствуют описанному ранее. Готовили 4 раствора  $\text{HCl}$  с концентрациями 2.5, 5, 7.5 и 9.45 моль/л и 4 рас-

**Таблица 2.** Результаты экстракции HCl ундекан-1-олом

$c_{\text{HCl}}$ , моль/л	$D_m$ HCl	$D$ HCl	Равновесное отношение $V_{\text{org}}:V_{\text{aq}}$
2.5±0.1	0.070±0.005	0.07±0.005	15:15
5.0±0.3	0.110±0.005	0.110±0.005	15.3:14.7
7.5±0.4	0.24±0.01	0.20±0.01	16.3:13.7
9.5±0.5	0.290±0.015	0.210±0.015	17.5:12.5

**Таблица 3.** Результаты экстракции Fe<sup>III</sup> и HCl ундекан-1-олом [ $c(\text{Fe}^{\text{III}})_{\text{исх}}$  0.55 моль/л]

$c_{\text{HCl}}$ , моль/л	$D_m$		$D$		Равновесное отношение $V_{\text{org}}:V_{\text{aq}}$
	Fe <sup>III</sup>	HCl	Fe <sup>III</sup>	HCl	
2.5±0.1	0.070±0.005	0.070±0.005	0.070±0.005	0.070±0.005	15:15
5.0±0.3	1.20±0.05	0.20±0.01	1.1±0.05	0.20±0.01	16:14
7.5±0.4	24±1	0.040±0.002	20±1	0.040±0.002	16.3:13.7
9.5±0.5	32±2	0.2±0.01	24±1	0.14±0.01	17:13

**Таблица 4.** Плотности экстрактов

Экстрагент, г/см <sup>3</sup>	Экстракт	
	$\rho(\text{FeCl}_3+\text{HCl})$ , г/см <sup>3</sup>	$\rho(\text{HCl})$ , г/см <sup>3</sup>
0.831±0.001	0.834±0.001	0.834±0.001
	0.879±0.001	0.849±0.001
	0.906±0.001	0.866±0.001
	0.915±0.001	0.885±0.001

твора с теми же концентрациями в присутствии 0.55 моль/л FeCl<sub>3</sub>. Пробы смешивали с ундекан-1-олом при комнатной температуре при соотношении органической и водной фаз 1:1. После расслаивания измеряли объемы органической и водной фаз.

Поскольку Fe<sup>III</sup> экстрагируется спиртами в виде комплексной кислоты H[FeCl<sub>4</sub>], количество свободной HCl в экстракте ( $\overline{N}_{\text{HCl}}$ ) рассчитывали по уравнению материального баланса (5) с учетом количества извлеченного железа.

$$\overline{N}_{\text{HCl}} = N_{\text{исхHCl}} - c_{\text{HCl}} \cdot V_{\text{раф}} - \overline{N}_{\text{Fe}} \quad (5)$$

Здесь ( $\overline{N}_{\text{HCl}}$ ) количество HCl в экстрагенте, моль;  $N_{\text{исхHCl}}$  – исходное количество HCl, моль;  $c_{\text{HCl}}$  – равновесная концентрация HCl в водной фазе, моль/л;  $V_{\text{раф}}$  – объем рафината, л.

Массовый коэффициент распределения ( $D_m$ ) каждого компонента рассчитывали по формуле (6). Коэффициент распределения компонента ( $D$ ) рассчитывали из массового коэффициента с учетом равновесных объемов рафината и экстракта по формуле (7). Относительная погрешность расчета  $D$  на основании экспериментальных данных не более 5%.

$$D_m = \frac{[\overline{N}]}{[N]}, \quad (6)$$

$$D = D_m \frac{V_{\text{раф}}}{V_{\text{экс}}}. \quad (7)$$

Здесь  $[\overline{N}]$  – количество компонента в равновесной органической фазе, моль;  $[N]$  – количество компонента в равновесной водной фазе, моль;  $V_{\text{экс}}$  – объем экстракта, л.

В табл. 2 и 3 приведены экспериментальные данные экстракции HCl в отсутствие Fe<sup>III</sup> и с добавкой 0.55 моль/л хлорида железа(III) соответственно. Плотности полученных экстрактов приведены в табл. 4.

Предполагается, что экстракция HCl алифатическими спиртами описывается уравнением (8) [1]. Концентрационные константы экстракции хлороводородной кислоты и железа могут быть найдены по формулам (9) и (10). Концентрационные константы экстракции, с учетом формулы (7), связаны с коэффициентом распределения соответствующего компонента уравнениями (11) и (12) соответственно.



где  $m$  – сольватное число воды;  $n$  – сольватное число экстрагента.

$$K_{\text{ExFe}} = \frac{[\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot p\text{Ex} \cdot o\text{H}_2\text{O}}]}{[\text{H}^+] \cdot [\text{FeCl}_4^-] \cdot [\text{H}_2\text{O}]^o \cdot [\overline{\text{Ex}}]^p}, \quad (9)$$

$$K_{\text{ExHCl}} = \frac{D_{\text{HCl}}}{[\text{Cl}^-] \cdot [\text{H}_2\text{O}]^m \cdot [\overline{\text{Ex}}]^n}, \quad (10)$$

$$K_{\text{ExFe}} = \frac{D_{\text{Fe}}}{[\text{H}^+] \cdot [\text{H}_2\text{O}]^o \cdot [\overline{\text{Ex}}]^p}. \quad (11)$$

$$K_{\text{ExHCl}} = \frac{[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}]}{[\text{H}^+] \cdot [\text{Cl}^-] \cdot [\text{H}_2\text{O}]^m \cdot [\overline{\text{Ex}}]^n}, \quad (12)$$

Решение уравнений (11) и (12) затруднено в связи с неопределенностью сольватных чисел  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ , а также со сложностью оценки равновесной концентрации  $[\text{FeCl}_4^-]$ , находящейся в равновесии с другими компонентами системы.

**Математическая модель экстракции HCl ундекан-1-олом.** Ассоциация HCl в концентрированных растворах описывается уравнением (13).



Для нахождения константы экстракции HCl ундекан-1-олом создана математическая модель, в основе которой лежат уравнения экстракции (8) и ассоциации HCl в водной фазе (13). Учет константы ассоциации кислоты в водной фазе проведен с использованием результатов работы [17], в которой предложена функция зависимости константы диссоциации от ионной силы, адекватно описывающей диссоциацию HCl в интервале ионной силы от 4.0 до 12.5. На основе уравнений (8) и (13) построена система нелинейных алгебраических уравнений (14)–(22), связывающая равновесные концентрации компонента экстракционной системы, сольватные числа ( $m$  и  $n$ ) и константу экстракции HCl ( $K_{\text{ExHCl}}$ ).

$$\frac{V_{\text{aq}}}{1000} c_{\text{HCl}} = [\text{H}^+] + [\text{HCl}] + [\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}], \quad (14)$$

$$\frac{V_{\text{aq}}}{1000} c_{\text{HCl}} = [\text{Cl}^-] + [\text{HCl}] + [\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}], \quad (15)$$

$$\frac{V_{\text{aq}} \rho_{\text{H}_2\text{O}}}{M_{\text{H}_2\text{O}}} = [\text{H}_2\text{O}] + m[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}], \quad (16)$$

$$\frac{V_{\text{org}} \rho_{\text{Ex}}}{M_{\text{Ex}}} = [\overline{\text{Ex}}] + n[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}], \quad (17)$$

$$D = \frac{[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}]}{[\text{H}^+] + [\text{Cl}^-]}, \quad (18)$$

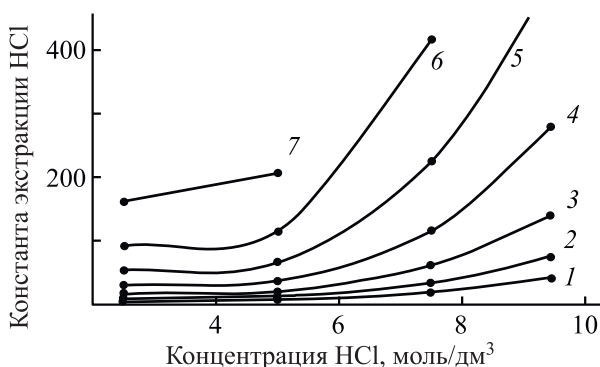
$$K_{\text{HCl}} = \frac{[\text{HCl}]}{[\text{H}^+][\text{Cl}^-]}, \quad (19)$$

$$K_{\text{Ex}} = \frac{[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}]}{[\text{H}^+][\text{Cl}^-][\text{H}_2\text{O}]^m[\overline{\text{Ex}}]^n}, \quad (20)$$

$$V_{\text{aq}} = [V_{\text{aq}}] + m[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}] \frac{M_{\text{H}_2\text{O}}}{\rho_{\text{H}_2\text{O}}}, \quad (21)$$

$$V_{\text{org}} = [V_{\text{org}}] - m[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}] \frac{M_{\text{H}_2\text{O}}}{\rho_{\text{H}_2\text{O}}}. \quad (22)$$

Система решена относительно четырех экспериментальных точек при концентрации HCl 2.5, 5.0, 7.5 и 9.45 моль/л. В ходе решения варьировали набор чисел  $m$  и  $n$  в диапазоне от 0.1 до 10 и от 0.1 до 5 соответственно с шагом 0.1. Для решения использовали метод поиска глобального экстремума функции; критерий правильности решения задачи



**Рис. 2.** Среднее значение рассчитанной константы экстракции HCl при увеличении концентрации HCl с сольватными числами  $n = 0.2$  (1), 0.4 (2), 0.6 (3), 0.8 (4), 1.0 (5), 1.2 (6), 1.4 (7).

минимизации – близость к нулю невязки системы уравнений. Для каждой экспериментальной точки при последовательной подстановке значений  $m$  и  $n$  получен набор данных, состоящий из нескольких тысяч решений системы уравнений (14)–(22).

Расчетные данные сортировали по относительной ошибке определения коэффициента распределения 5% относительно экспериментальных значений. Результаты расчетов, при которых подобран диапазон сольватных чисел  $m$  и  $n$ , удовлетворяющий условию определения коэффициента распределения  $D$  с относительной ошибкой, не превышающей 5%, представлены в табл. 5.

На рис. 2 представлена зависимость среднего значения константы экстракции HCl в диапазоне выбранных сольватных чисел  $m$  от концентрации HCl при разных числах  $n$ . Критерий выбора набора сольватных чисел  $m$  и  $n$  – постоянство константы

экстракции во всем диапазоне значений концентраций HCl. Количество экстрагируемых молекул воды на одну молекулу HCl – от 2 при концентрации HCl 2.5 моль/л до 5 при концентрации HCl 9.45 моль/л. Согласно полученным расчетам, сольваты HCl·Ex наиболее вероятны. Константа экстракции соляной кислоты почти не зависит от изменения количества экстрагируемой воды.

**Математическая модель экстракции Fe<sup>III</sup> ундекан-1-олом из растворов HCl.** Для нахождения констант экстракции HCl и железа ундекан-1-олом создана математическая модель, в основе которой лежат уравнения реакций (4), (8). Учет константы ассоциации кислоты в водной фазе проведен с использованием зависимости константы диссоциации от ионной силы [15]. На основе уравнений реакций экстракции Fe<sup>III</sup> (4), экстракции HCl (8) и ассоциации HCl (13) построена система нелинейных алгебраических уравнений (23)–(34), связывающая равновесные концентрации компонентов экстракционной системы, сольватные числа  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ , константы экстракции HCl и H[FeCl<sub>4</sub>] ( $K_{\text{ExHCl}}$ ,  $K_{\text{ExFe}}$ ).

Система решена относительно четырех экспериментальных точек при концентрациях HCl 2.5, 5.0, 7.5, 9.45 моль/л и FeCl<sub>3</sub> 0.55 моль/л. В ходе решения варьировали набор чисел  $m$  и  $o$  в диапазоне от 0.5 до 6,  $n$  и  $p$  – от 0.5 до 4 с шагом 0.5. Для решения использовали метод поиска глобального минимума функций рассогласований между экспериментальными и рассчитанными значениями основных параметров экстракционной системы: равновесные количества (моль) H<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Fe<sup>III</sup>, Ex, H<sub>2</sub>O; коэффициентов распределения ( $D_{\text{Fe}}$ ,  $D_{\text{HCl}}$ ), равновесных объемов фаз ( $V_{\text{org}}$ ,  $V_{\text{aq}}$ ).

**Таблица 5.** Результаты расчета  $K_{\text{ExHCl}}$ ,  $m$  и  $n$  экстракции HCl в системе HCl–H<sub>2</sub>O–ундекан-1-ол

$c_{\text{HCl}}$ , моль/л	$m$	$n$	$D_{\text{выч}}$	$K_{\text{ExHCl}}$	$V_{\text{org}}$ , см <sup>3</sup>	$V_{\text{aq}}$ , см <sup>3</sup>
2.5±0.1	0–2.1	0–1.6	0.080±0.005	5–160	15.2–15.0	14.8–15.0
5.0±0.3	0–3.6	0–1.4	0.11±0.01	5–200	15.5–15.0	14.5–15.0
7.5±0.4	1.9–4.4	0–1.2	0.24±0.01	20–420	16.8–15.8	13.2–14.2
9.5±0.5	3.5–5.2	0–1.0	0.29±0.01	40–510	18.0–17.0	12.0–13.0



$$\frac{V_{\text{aq}}}{1000} c_{\text{HCl}} = [\text{H}^+] + [\text{HCl}] + [\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}] + [\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot o\text{H}_2\text{O} \cdot p\text{Ex}}], \quad (23)$$

$$\frac{V_{\text{aq}}}{1000} (c_{\text{HCl}} + 3c_{\text{FeCl}_3}) = [\text{Cl}^-] + [\text{HCl}] + [\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}] + 4[\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot o\text{H}_2\text{O} \cdot p\text{Ex}}], \quad (24)$$

$$\frac{V_{\text{aq}}}{1000} c_{\text{FeCl}_3} = [\text{FeCl}_4^-] + [\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot o\text{H}_2\text{O} \cdot p\text{Ex}}], \quad (25)$$

$$\frac{V_{\text{H}_2\text{O}} \rho_{\text{H}_2\text{O}}}{M_{\text{H}_2\text{O}}} = [\text{H}_2\text{O}] + m[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}] + o[\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}], \quad (26)$$

$$\frac{V_{\text{org}} \rho_{\text{Ex}}}{M_{\text{Ex}}} = [\overline{\text{Ex}}] + n[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}] + p[\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot o\text{H}_2\text{O} \cdot p\text{Ex}}], \quad (27)$$

$$D_{\text{Fe}} = \frac{[\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot o\text{H}_2\text{O} \cdot p\text{Ex}}]}{[\text{FeCl}_4^-]}, \quad (28)$$

$$D_{\text{HCl}} = \frac{[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}]}{[\text{H}^+] + [\text{HCl}]}, \quad (29)$$

$$K_{\text{HCl}} = \frac{[\text{HCl}]}{[\text{H}^+][\text{Cl}^-]}, \quad (30)$$

$$K_{\text{ExHCl}} = \frac{[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}]}{[\text{H}^+][\text{Cl}^-] \cdot [\text{H}_2\text{O}]^m \cdot [\text{Ex}]^n}, \quad (31)$$

$$K_{\text{ExFe}} = \frac{[\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot o\text{H}_2\text{O} \cdot p\text{Ex}}]}{[\text{H}^+][\text{FeCl}_4^-] \cdot [\text{H}_2\text{O}]^m \cdot [\text{Ex}]^p}, \quad (32)$$

$$V_{\text{aq}} = [V_{\text{aq}}] - m \frac{[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}] M_{\text{H}_2\text{O}}}{\rho_{\text{H}_2\text{O}}} - o \frac{[\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot o\text{H}_2\text{O} \cdot p\text{Ex}}] M_{\text{H}_2\text{O}}}{\rho_{\text{H}_2\text{O}}}, \quad (33)$$

$$V_{\text{org}} = [V_{\text{org}}] + m \frac{[\overline{\text{HCl} \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{Ex}}] M_{\text{H}_2\text{O}}}{\rho_{\text{H}_2\text{O}}} + o \frac{[\overline{\text{H}[\text{FeCl}_4] \cdot o\text{H}_2\text{O} \cdot p\text{Ex}}] M_{\text{H}_2\text{O}}}{\rho_{\text{H}_2\text{O}}}. \quad (34)$$

Функция рассогласования представляет собой сумму отдельных рассогласований каждого параметра, описываемых функцией (35).

$$F(x) = \left(1 - \frac{x_{\text{calc}}}{x_{\text{exp}}}\right)^2 + \left(1 - \frac{x_{\text{exp}}}{x_{\text{calc}}}\right)^2. \quad (35)$$

Здесь  $x_{\text{calc}}$  – рассчитываемое программой значение соответствующего параметра уравнений (23)–(34);  $x_{\text{exp}}$  – экспериментально определенное значение соответствующего параметра уравнений (23)–(34).

Минимизацию функции в каждом отдельном случае проводили до значения  $\sim 0.01$ , что соответ-

ствует относительной точности определения коэффициентов распределения компонентов  $\sim 1\%$ . Для каждой экспериментальной точки при последовательной подстановке значений  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$  получен набор данных, состоящий из нескольких тысяч решений системы уравнений (23)–(34). Расчетные данные сортировали по относительной ошибке определения коэффициентов распределения  $D_{\text{Fe}}$  и  $D_{\text{HCl}}$  (5%) относительно экспериментальных значений  $D_m$  (табл. 6, 7).

На рис. 3 представлена зависимость среднего значения константы экстракции  $\text{H}[\text{FeCl}_4]$  в диапазоне выбранных сольватных чисел  $o$  от концентрации  $\text{HCl}$  при разных сольватных числах  $p$ .

**Таблица 6.** Результаты расчета  $K_{\text{ExH[FeCl}_4]}$ ,  $o$  и  $p$  экстракции  $\text{FeCl}_3$  в системе  $\text{FeCl}_3\text{-HCl-H}_2\text{O}$ -ундекан-1-ол

$c_{\text{HCl}}$ , моль/л	$o$	$p$	$D_{\text{Fe}}$	$K_{\text{ExH[FeCl}_4]} \times 10^{-10}$	$V_{\text{org}}$ , $\text{cm}^3$	$V_{\text{aq}}$ , $\text{cm}^3$
2.5±0.1	0.5–5	0.5–4.0	0.070±0.005	0.002–21	15.3–15.00	14.7–15.0
5.0±0.3		0.5–4.0	1.20±0.05	0.011–67	15.5–16.5	14.5–15.0
7.5±0.4		0.5–4.0	24±1	2.1–94	16.5–15.7	13.5–14.3
9.5±0.5		0.5–4.0	31±2	4.6–92	18.0–17.0	12.0–13.0

**Таблица 7.** Результаты расчета  $K_{\text{ExHCl}}$ ,  $m$  и  $n$  экстракции  $\text{HCl}$  в системе  $\text{FeCl}_3\text{-HCl-H}_2\text{O}$ -ундекан-1-ол

$c_{\text{HCl}}$ , моль/л	$M$	$n$	$D_{\text{HCl}}$	$K_{\text{ExHCl}} \cdot 10^{-3}$	$V_{\text{org}}$ , $\text{cm}^3$	$V_{\text{aq}}$ , $\text{cm}^3$
2.5±0.1	0.5–5	0.5–3	0.070±0.005	0.03–9.50	15.3–15.0	14.7–15.0
5.0±0.3		0.5–2.5	0.20±0.01	0.11–9.80	15.5–16.5	14.5–15.5
7.5±0.4		0.5–3.5	0.050±0.003	0.04–9.15	16.5–15.7	13.5–14.3
9.5±0.5		0.5–2	0.20±0.01	0.24–9.70	18.0–17.0	12.0–13.0

Критерий выбора сольватных чисел  $m$ ,  $n$ ,  $o$  и  $p$  – постоянство константы экстракции во всем диапазоне концентраций  $\text{HCl}$ .

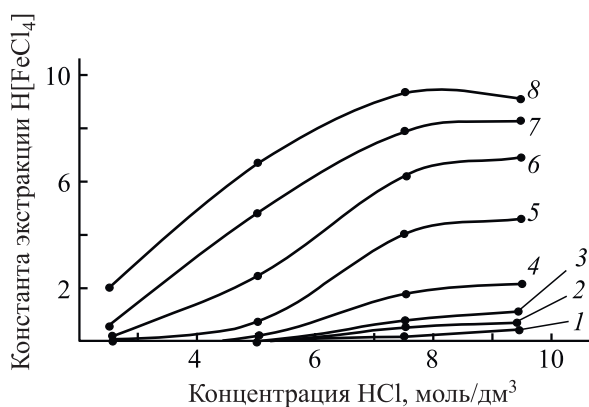
Количество экстрагируемых молекул воды на одну молекулу железа – максимально 5. Согласно полученным расчетам, сольваты  $\text{H[FeCl}_4] \cdot \text{Ex}$  и  $\text{H[FeCl}_4] \cdot 2\text{Ex}$  наиболее вероятны. Константа экстракции  $\text{H[FeCl}_4]$  почти не зависит от изменения числа экстрагируемых молекул воды.

На рис. 4 представлена зависимость средней константы экстракции  $\text{HCl}$  в диапазоне выбранных чисел  $m$  при экстракции  $\text{HCl}$  в присутствии 0.55 моль/л  $\text{Fe(III)}$  от концентрации  $\text{HCl}$  при разных сольватных числах  $n$ .

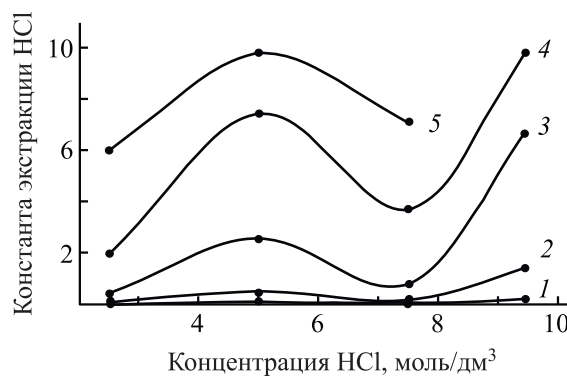
Количество экстрагируемых молекул воды на одну молекулу  $\text{HCl}$  – максимально 5. Согласно полученным расчетам, сольваты  $\text{HCl} \cdot \text{Ex}$  наиболее вероятны. Константа экстракции  $\text{HCl}$  ( $K_{\text{ExHCl}}$ ) изменяется приблизительно на 40% при увеличении числа  $m$  от 0.5 до 5.

Представляет интерес экстракция  $\text{Fe(III)}$  ундекан-1-олом при концентрации  $\text{HCl}$  в растворе ~7.5 моль/л. На рис. 4 наблюдается резкое снижение экстракции  $\text{HCl}$  в этой области. Извлечение  $\text{Fe}^{\text{III}}$  в виде  $\text{H[FeCl}_4]$  (рис. 3) при данной кислотности максимально.

Таким образом, построены две математические модели экстракции  $\text{HCl}$  и  $\text{Fe(III)}$  по гидрат-



**Рис. 3.** Среднее значение рассчитанной константы экстракции  $\text{H[FeCl}_4]$  при увеличении концентрации  $\text{HCl}$  с сольватными числами  $p = 0.5$  (1), 1.0 (2), 1.5 (3), 2.0 (4), 2.5 (5), 3.0 (6), 3.5 (7), 4.0 (8).



**Рис. 4.** Среднее значение рассчитанной константы экстракции  $\text{HCl}$  при увеличении концентрации  $\text{HCl}$  с сольватными числами  $n = 0.5$  (1), 1.0 (2), 1.5 (3), 2.0 (4), 2.5 (5).

но-сольватному механизму. Определены коэффициенты распределения компонентов. Предложен состав экстрагируемых комплексов. Вычислены константы равновесия реакций экстракции комплексов хлороводородной кислоты и железа(III) в ундекан-1-ол, позволяющие адекватно описывать экспериментальные данные при их совместной экстракции.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения экспериментов использовали хлороводородную кислоту (ХЧ). Исходная концентрированная кислота стандартизована по  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  методом кислотного-основного титрования с индикатором метиловый оранжевый. Рабочие растворы  $\text{HCl}$  готовили разбавлением раствора исходной кислоты.

Для приготовления растворов железа(III) при разбавлении кислоты вводили рассчитанный объем раствора хлорида железа(III) ( $c$   $4.0 \pm 0.1$  моль/л), полученного растворением навески гексагидрата хлорида железа(III)  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (железо хлорное, Ч) в дистиллированной воде. Концентрацию  $\text{Fe}^{\text{III}}$  определяли комплексонометрическим методом с индикатором сульфосалициловая кислота [18].

В качестве экстрагента использован ундекан-1-ол (Ч) – высший первичный спирт  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{OH}$  без дополнительной очистки.

Для изучения экстракции железа(III) ундекан-1-олом в присутствии  $\text{HCl}$  готовили 10 растворов  $\text{FeCl}_3$  в  $\text{HCl}$ . Концентрация железа в пробах составляла  $0.55 \pm 0.02$  моль/л, концентрацию  $\text{HCl}$  варьировали в интервале от 1 до 10 моль/л с шагом 1 моль/л. По 15 мл каждого раствора помещали в пластиковую пробирку с 15 мл ундекан-1-ола. Растворы термостатировали при комнатной температуре 1 сут, затем интенсивно перемешивали 30 мин. Расслаивание фаз после перемешивания происходило в течение 60 мин, однако для проб с концентрацией  $\text{HCl}$  более 8 моль/л удовлетворительного расслаивания достигнуто не было. Для разделения вязкой эмульсии пробы прогревали 60 мин на водяной бане при  $60^\circ\text{C}$  и получали прозрачные растворы с четкой границей раздела фаз. После завершения экстракции объемы фаз изменялись, наблюдалась зависимость между увели-

чением концентрации  $\text{HCl}$  в пробах, увеличением объема органической фазы и уменьшением объема водной фазы. Фазы разделяли с использованием пипетки.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дорожко Владимир Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2582-069X>

Афонин Михаил Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7993-9528>

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №21-79-30029) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание 0785.00.X6019).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Золотов Ю.А., Иофа Б.З., Чучалин Л.К. Экстракция галогенидных комплексов металлов. М.: Наука, 1973. 189 с.
2. Касиков А.Г., Соколов А.Ю. // Современные наукоемкие технологии. 2019. Вып. 3. С. 187. doi 10.17513/snt.37463
3. Касиков А.Г., Соколов А.Ю. // Труды Кольского научного центра РАН. 2018. Т. 9. Вып. 6. С. 60. doi 10.25702/KSC.2307-5252.2018.9.1.PRIL.60-66
4. Копкова Е.К. Дисс. Гидрохлоридная экстракционная технология высокочистого оксида железа из магнетита канд. хим. наук. Апатиты, 2003. С. 192
5. Mishra R.K., Rout P.C., Sarangi K., Nathsarma K.C. // Hydrometallurgy 2011. Vol. 108. P. 93. doi 10.1016/j.hydromet.2011.03.003
6. Yi X., Huo G., Tang W. // Hydrometallurgy 2020. Vol. 192. Article no. 105265. doi 10.1016/j.hydromet.2020.105265
7. Воропанова Л.А., Гагиева Ф.А., Гагиева З.А., Пухова В.П., Коробейников Д.Г. Пат. РФ 2019114974 (2019).
8. Золотов Ю.А., Иофа Б.З., Чучалин Л.К. Экстракция внутрикомплексных соединений. М.: Наука, 1973. 378 с.

9. Николотова З.И., Карташова Н.А. Экстракция нейтральными органическими соединениями. М.: Энергоатомиздат, 1999. 544 с.
10. Дегтев М.И. // Вестн. Пермск. унив. 2013. Т. 9. Вып. 1. С. 37.
11. Farouq R., Selim Y. // J. Chil. Chem. Soc. 2017. Vol. 62. N. 2. P. 3427. doi 10.4067/S0717-97072017000200002
12. Заходяева Ю.А., Зиновьева И.В., Вошкин А.А. // Теоретические основы химической технологии. 2019. Т. 53. Вып. 5. С. 510. doi 10.1134/S0040357119050129
13. Леснов А.Е., Кудряшова О.С., Денисова С.А., Чухланцева Е.Ю., Елохов А.М., Заболотных С.А. // Вестн. Пермск. научн. центра. 2016. Вып. 4. С. 38.
14. Lee M-S., Lee G-S., Sohn K.Y. // Mater. Trans. 2004. Vol. 45. N. 6. P. 1859. doi 10.2320/matertrans.45.1859
15. Kasikov A., Sokolov A., Shchelokova E. // Solv. Extract. Ion Exchange. 2021. P. 1. doi 10.1080/07366299.2021.1911036
16. Касиков А.Г., Петрова А.М. // Международный симпозиум по сорбции и экстракции: материалы, Владивосток, 2008. С. 34.
17. Афонин М.А., Нечаев А.В., Сибилев А.С., Смирнов А.В. // Труды Кольского научного центра РАН. 2018. Т. 9. Вып. 2. С. 215. doi 10.25702/KSC.2307-5252.2018.9.1.219-223
18. Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексонометрическое титрование. М.: Химия, 1970. С. 230; Schwarzenbach G., Flashka H. Complexometric titration. London: Methuen, 1969.

## Mathematical Model of Extraction of $\text{FeCl}_3$ and $\text{HCl}$ in the $\text{FeCl}_3\text{--HCl--H}_2\text{O--Undecan-1-ol}$ System

C. G. Chukreev\*, V. A. Dorozhko, M. A. Afonin

*St. Petersburg State Institute of Technology, St. Petersburg, 190013 Russia*

*\*e-mail: kirya.chukreev@mail.ru*

Received September 10, 2021; revised October 22, 2021; accepted October 28, 2021

Extraction equilibriums in the undecane-1-ol–hydrochloric acid (2.5–9.45 M) systems in the absence and presence of 0.55 M. ferric chloride(III) were studied. HCl distribution coefficients, and also HCl and Fe(III) at a joint extraction into undecane-1-ol were measured. Two mathematical models including the material balance equations based on the equations of an extraction of hydrochloric acid and iron(III) ions by hydrate-solvation mechanism were proposed. Composition of extractible complexes was studied.

**Keywords:** solvent extraction, undecane-1-ol, iron(III) chloride, refining, modeling