

СОДЕРЖАНИЕ

Том 92, номер 5, 2022

| | |
|--|-----|
| Реакции N-Бензил- и N-(2-фенилэтил)малеинимидов со вторичными аминами <i>О. А. Колямишин, Ю. Н. Митрасов, В. А. Данилов, А. А. Авруйская, Ю. Ю. Пыльчикова</i> | 671 |
| Прототропная таутомерия 3-нитро и 5-нитросалицилиден-3-пиколилиминов <i>В. Л. Абраменко, В. С. Сергиенко, А. В. Чураков, С. Г. Кривоколыско</i> | 677 |
| Синтез производных 4-ацетил- и 4-бензоилпиридина с 1,2-азольными фрагментами <i>Е. А. Акишина, Е. А. Дикусар, С. Г. Степин, Р. С. Алексеев, Н. А. Бумагин, В. И. Поткин</i> | 687 |
| Синтез и строение метил 2-амино-7-арил-4-оксо-3H-пиридо[2,3-d] пиримидин-5-карбоксилатов <i>В. Л. Гейн, А. Н. Прудникова, Н. Н. Ломакина, М. В. Дмитриев</i> | 696 |
| Каскадные превращения 3-амино-2-бензоилтиено[2,3-b]пиридинов <i>В. К. Василин, Т. А. Строганова, Н. В. Шитиков, А. В. Беспалов, Г. Д. Крапивин</i> | 702 |
| Синтез и аминотетраметилирование N-метилморфолиниевой соли 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила <i>А. О. Курскова, В. В. Доценко, К. А. Фролов, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, Б. С. Кривоколыско, А. А. Пересыпкина, Е. А. Чигорина, С. Г. Кривоколыско</i> | 711 |
| Синтез трифлатов 3-арил(пиридин-4-ил)-5-фенил-1-(4-R-фенил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния и 6-арил(пиридин-4-ил)-4-фенил-2 (4-R-фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразинилов <i>С. Г. Кострюков, А. Ш. Козлов, И. А. Конушкин, А. Ю. Асфандеев, К. В. Саврасов, Н. В. Янцен</i> | 724 |
| Синтез карбамоилазидов и 1-замещенных тетразол-5-онов из изоцианатов и NaN_3 в присутствии ZnCl_2 <i>Е. А. Тищенко, Л. В. Мызников</i> | 735 |
| Первые бискремнийорганические производные аминотиазолов <i>И. А. Дорофеев, Л. В. Жилицкая, Н. О. Ярош</i> | 740 |
| Взаимодействие аллилсиланов с метилхлоргидридсиланами и симметричным тетраметилдисилоксаном <i>В. Г. Лахтин, Д. А. Ефименко, А. М. Филиппов, И. Б. Сокольская, А. К. Шестакова, Т. И. Шулятьева, Н. Г. Комаленкова, П. А. Стороженко</i> | 746 |
| Синтез и некоторые фармакологические свойства дипептидов, включающих N-бензоил- α,β -дегидротирозин <i>В. О. Топузьян, А. А. Оганесян, А. Т. Макичян, Л. С. Унанян</i> | 755 |
| Многоразовые биметаллические катализаторы на модифицированном L-пролином оксиде алюминия [Pd-Ni(Co,Cu,Fe)-PrO/Al ₂ O ₃] для реакции Сузуки в воде <i>Н. А. Бумагин</i> | 769 |
| Спектрально-люминесцентные и иохромные свойства азометинимин-кумариновых конъюгатов <i>О. Г. Николаева, О. С. Попова, И. В. Дубоносова, О. Ю. Карлутова, А. Д. Дубоносов, В. А. Брень, В. И. Минкин</i> | 779 |
| Синтез гликонаночастиц золота на основе продуктов конденсации альдоз с гидразидом липоевой (тиоктовой) кислоты и их противоопухолевая активность при лучевой терапии <i>А. Ю. Ершов, А. А. Мартыненко, И. В. Лагода, А. А. Батыренко, И. С. Драчев, Е. А. Якунчикова, Е. И. Федорос, С. С. Круглов, М. А. Копаница, А. В. Якиманский</i> | 788 |
| Синтез и строение комплексов золота [Ph ₃ P(CH ₂) ₂ CH ₂ Br][Au(CN) ₂ Br ₂], [Ph ₄ Sb·(DMSO-O)][Au(CN) ₂ Br ₂] и Ph ₃ PC(H)(COOMe)Au(CN) ₂ Cl <i>Д. П. Шевченко, В. В. Шарутин, О. К. Шарутина</i> | 799 |
| Комплексообразование ионов никеля(II) и меди(II) с 4,4'-бипиридином в неводных растворителях <i>Н. А. Богачев, М. М. Жеребцова, В. Г. Носов, К. А. Подрядова, М. Ю. Скрипкин, А. С. Мереценко</i> | 806 |

| | |
|--|-----|
| Синтез и строение аренсульфонатов тетра(<i>n</i> -толил)сурьмы <i>В. В. Шарутин, О. К. Шарутина</i> | 812 |
| Сравнительная оценка свойств аминополифосфонатов как химических предшественников радиофармпрепаратов с самарием-153 <i>Г. Е. Кодина, А. Я. Марук, О. Е. Клементьева, Ю. А. Митрофанов, А. О. Малышева, А. С. Лунёв, К. А. Лунёва, Г. С. Цебрикова, В. Е. Баулин, В. В. Рагулин</i> | 818 |

РЕАКЦИИ N-БЕНЗИЛ- И N-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)МАЛЕИНИМИДОВ СО ВТОРИЧНЫМИ АМИНАМИ

© 2022 г. О. А. Колямшин^{a,*}, Ю. Н. Митрасов^b, В. А. Данилов^a,
А. А. Авруйская^b, Ю. Ю. Пыльчикова^a

^a Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Московский пр. 15, Чебоксары, 428015 Россия

^b Чувашский государственный педагогический университет имени И. Я. Яковлева, Чебоксары, 428000 Россия

*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

Поступило в редакцию 25 декабря 2021 г.

После доработки 30 января 2022 г.

Принято к печати 1 февраля 2022 г.

Взаимодействие N-бензилмалеинимида со вторичными аминами протекает по реакции аза-Михаэля и приводит к образованию 3-(R₂-амино)замещенных сукцинимидов. Нуклеофильное присоединение вторичных аминов к N-(2-фенилэтил)малеинимиду протекает с раскрытием цикла и приводит к синтезу несимметричных диамидов малеиновой кислоты.

Ключевые слова: амиды малеиновой кислоты, малеинимиды, сукцинимиды, диамиды малеиновой кислоты

DOI: 10.31857/S0044460X22050018, **EDN:** CITUOI

Малеинимиды являются универсальной платформой для синтеза разнообразных биологически активных соединений. Описано большое количество примеров получения малеинимидов с различными биогенными группами в составе заместителей при атоме азота [1–10]. Перспективным представляется присоединение различных по природе реагентов по высокоактивной двойной связи C=C в малеинимидах. В результате присоединения нуклеофильных реагентов были получены замещенные сукцинимиды с антиаритмической, антигистаминной, антихолестеремической [11, 12], снотворной и седативной активностью [13, 14]. Описано получение сукцинимидов, обладающих высокой противоопухолевой активностью [15, 16]. Исследование реакций малеинимидов с нуклеофильными реагентами с целью разработки методов получения новых типов потенциально биологически активных замещенных сукцинимидов весьма актуально.

Реакции функционально замещенных по бензольному кольцу N-фенилмалеинимидов со вторичными аминами при эквимольном соотношении реагентов завершаются образованием производных 3-(диалкиламино)-N-фенилсукцинимидов – продуктов нуклеофильного присоединения по двойной связи C=C [17–20]. В продолжение этих работ с целью установления влияния природы заместителя при атоме азота на протекание реакции нами изучено взаимодействие N-бензил- (**1**) и N-(2-фенилэтил)малеинимида (**2**) с N-нуклеофилами – вторичными алифатическими (диэтиламин) и циклическими (пиперидин и морфолин) аминами.

Реакции малеинимида **1** со вторичными аминами проводили при эквимольном соотношении реагентов в среде 1,4-диоксана. Для завершения реакции (контроль по данным ТСХ) реакционную смесь выдерживали в течение нескольких часов при комнатной температуре в реакции с диэтиламином **3a** или при 80–90°C в реакциях с пипериди-

Схема 1.

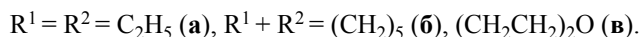
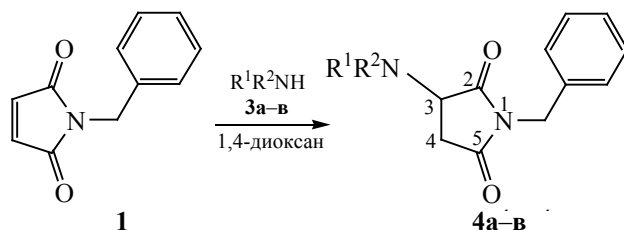
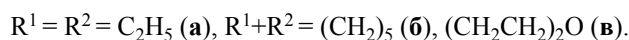
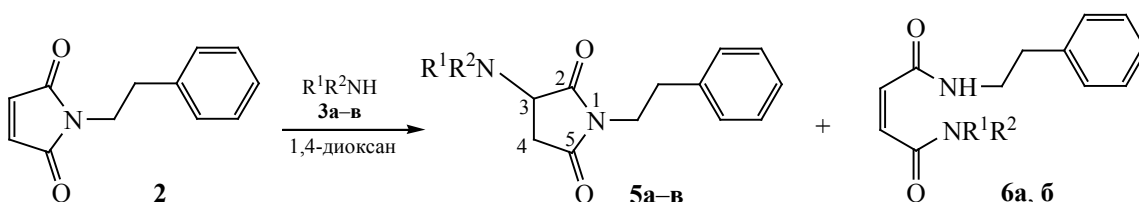


Схема 2.



ном **3б** и морфолином **3в**. Образующиеся соединения осаждали водой и перекристаллизовывали из гексана. В результате реакций малеинимида **1** со вторичными аминами образуются исключительно продукты присоединения по двойной связи **4а–в** (схема 1).

Сукцинимиды **4а–в** – светло-желтые кристаллические соединения, строение которых однозначно подтверждается данными масс-спектрометрии, ИК и ЯМР 1H спектроскопии. В масс-спектрах соединений **4а–в** наблюдаются малоинтенсивные пики молекулярных ионов $[M]^+$, m/z 260, 272 и 274 соответственно, а также продуктов их фрагментации. В ИК спектрах отсутствуют характерные полосы поглощения связи $C=C$, а в спектрах ЯМР 1H – синглеты протонов при C_{sp^2} , что свидетельствует о протекании реакции присоединения по двойной связи гетероцикла. Протоны метиленовой группы сукцинимидного цикла C^4H_2 диастереотопны и в спектрах ЯМР 1H проявляются в виде дублета дублетов в области 2.60–2.75 и 2.85–2.88 м. д. соответственно, а протон C^3H – в виде дублета дублетов при 3.92–4.15 м. д. ($^2J_{NH}$ 18.2, $^3J_{NH}$ 4.8–4.9 и 8.9 Гц). Метиленовые протоны бензильной группы резонируют в более слабом поле в виде синглета

при 4.53–4.55 м. д. В спектрах проявляются также сигналы протонов этильной группы, бензольного, пиперидинового и морфолинового циклов.

В случае малеинимида **2** наряду с нуклеофильным присоединением вторичных аминов по связи $C=C$ с образованием сукцинимидов **5а–в** протекает конкурирующая реакция с раскрытием малеимидного цикла с образованием диамидов малеиновой кислоты. Соотношение продуктов двух реакций зависит от природы нуклеофила. В реакции с морфолином получен исключительно сукцинимид **5в**, а с диэтиламином и пиперидином наряду с сукцинимидами **5а, в** с выходом до 20% образуются несимметричные диамиды малеиновой кислоты **6а, б** (схема 2).

Смесь сукцинимиды **5а** и диамида **6а** удается разделить на индивидуальные соединения, используя их различную растворимость в 1,4-диоксане. Диамид **6а** в диоксане малорастворим и выпадает после окончания реакции в виде бесцветных кристаллов (выход 20%). Сукцинимид **5а** был выделен с выходом 73% после упаривания фильтрата при 70°C. Образование диамида малеиновой кислоты **6а** однозначно подтверждается данными

спектра ЯМР ^1H , в котором наряду с сигналами этильных и фенилэтильных протонов, имеются синглет при 11.77 м. д., соответствующий протону амидной группы, и дублеты при 5.61 и 6.06 м. д. ($^3J_{\text{HH}}$ 13.2 Гц), характерные для протонов связи $\text{CH}=\text{CH}$. Величина константы спин-спинового взаимодействия указывает на *цис*-конфигурацию образующегося диамида **6a**. Такое пространственное строение благоприятствует образованию внутримолекулярной водородной связи между амидными группами, о чем свидетельствует слабополюсный сдвиг протона группы NH.

Соединения **5b**, **6b** разделить вышеописанным способом не удалось из-за их хорошей растворимости в 1,4-диоксане. По данным ЯМР ^1H , в смеси находится около 10% диамида **6b**. В спектре ЯМР ^1H присутствуют характерные дублеты протонов двойной связи при 6.51 и 6.86 м. д. и синглет протона амидной группы при 8.57 м. д. Сукцинимид **5b** выделен в чистом виде из этой смеси перекристаллизацией из гексана.

Строение соединений **5a–в** подтверждено данными ЯМР ^1H . В спектрах ЯМР ^1H протоны сукцинимидного цикла проявляются в виде дублета дублетов при 2.43–2.58, 2.71–2.79 (CH_2) и 3.76–4.00 м. д. (CH) ($^2J_{\text{HH}}$ 18.1–18.2, $^3J_{\text{HH}}$ 4.6–5.2 и 8.9 Гц). 2-Фенилэтильная группа регистрируется мультиплетом фенильных протонов в области 7.10–7.29 м. д., дублетом дублета при 2.80–2.81 м. д. α -метиленовой группы и мультиплетом (по-видимому, дублет триплетов) при 3.54–3.68 м. д. β -метиленовых протонов. Магнитная неэквивалентность этих протонов может быть обусловлена пространственной близостью бензильных связей C–H с карбонильной группой имида, что, вероятно, создает предпосылки для образования слабых внутримолекулярных водородных связей. В аналогичный процесс, по-видимому, вовлечены и α -метиленовые группы аминокруппы в положении 3 сукцинимидного кольца соединений **5a, в**, на что указывает удвоение сигналов протонов в группах CH_2N .

Различные результаты, полученные при взаимодействии вторичных аминов с малеинимидами **1** и **2**, на наш взгляд, могут быть объяснены как стерическими факторами, так и увеличением основности аминов от морфолина к диэтиламину. С возрастанiem длины углеродной цепи при фениль-

ной группе у малеинимидов **1** и **2** увеличивается доступность имидного атома азота для атаки вторичными аминами, вследствие чего вероятность реакции раскрытия цикла с образованием диаминов малеиновой кислоты **6a, б** возрастает.

Таким образом, при взаимодействии N-бензилмалеинимида со вторичными аминами происходит нуклеофильное присоединение по двойной связи $\text{C}=\text{C}$ с образованием соответствующих сукцинимидов, а с N-(2-фенилэтил)малеинимидом реакция присоединения сопровождается раскрытием гетероцикла с образованием диимидов малеиновой кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре ФСМ 1202 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Bruker DRX500 (500.13 МГц) в $\text{DMCO}-d_6$, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующих электронов – 70 эВ). Анализ методом ТСХ проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-II-B, подвижная фаза – 1,4-диоксан, проявитель – пары иода. Элементный анализ проводили на анализаторе PerkinElmer 2400 CHN. Температуры плавления определяли капиллярным методом. Использовали коммерческие продукты, растворители очищали перегонкой.

Моноамиды малеиновой кислоты **2b, в** и малеинимиды **1, 2** синтезировали по методикам, описанным в работе [21]. Выход имида **1** составил 83% [т. пл. 71–72°C (*i*-PrOH)], выход имида **2** – 80%, мелкокристаллический порошок, т. пл. 109–111°C.

1-Бензил-3-(диэтиламино)-1H-пирролидин-2,5-дион (4a). Раствор 3.744 г (0.02 моль) малеинимида **1** и 1.463 г (0.02 моль) диэтиламина в 15 мл 1,4-диоксана выдерживали при комнатной температуре 24 ч, затем смешивали с 100 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой (5 × 5 мл) и сушили на воздухе. Выход 1.88 г (36%), светло-желтый кристаллический порошок, т. пл. 82–84°C (гексан), R_f 0.63. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3446 (обертон), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1182 ($\text{C}-\text{N}-\text{C}$); 3062, 1602, 717 (C_6H_5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.95 т (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 2.50 м (4H, CH_2), 2.60 д. д (1H, C^4H , $^2J_{\text{HH}}$ 18.2, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9 Гц), 2.85 д. д (1H, C^4H , $^2J_{\text{HH}}$ 18.2, $^3J_{\text{HH}}$

8.9 Гц), 4.15 д. д (1H, C^3H , $^3J_{HH}$ 4.9, 8.9 Гц), 4.55 с (2H, $PhCH_2$), 7.22–7.33 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 260 (1.9) $[M]^+$. Найдено, %: С 69.75; Н 7.39; N 10.56. $C_{15}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 69.20; Н 7.74; N 10.75.

1-Бензил-3-(пиперидин-1-ил)-1H-пирролидин-2,5-дион (4б). Раствор 3.744 г (0.02 моль) малеинимида **1** и 1.703 г (0.02 моль) пиперидина в 15 мл 1,4-диоксана нагревали 1 ч при 80–85°C, затем смешивали с 100 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой (5 × 5 мл) и сушили на воздухе. Выход 2.9 г (50%), светло-желтый порошок, т. пл. 105–106°C (гексан), R_f 0.64. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450 (обертон), 1699 (C=O), 1180 (C–N–C), 717 (C_6H_5). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.36 м (2H, C^4H_2 , пиперидин), 1.45 м (4H, C^3H_2 , C^5H_2 , пиперидин), 2.33 м (2H, $C^{2,6}H_2$, пиперидин), 2.68 д. д. (1H, C^4H , $^2J_{HH}$ 18.2, $^3J_{HH}$ 4.8 Гц), 2.84 д. д. (1H, C^4H , $^2J_{HH}$ 18.2, $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 3.92 д. д. (1H, C^3H , $^3J_{HH}$ 4.8, 8.9 Гц), 4.53 с (2H, $PhCH_2$), 7.22–7.33 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 272 (0.7) $[M]^+$. Найдено, %: С 70.75; Н 7.29; N 10.46. $C_{16}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 70.56; Н 7.40; N 10.29.

1-Бензил-3-(морфолин-4-ил)-1H-пирролидин-2,5-дион (4в). Раствор 3.74 г (0.02 моль) малеинимида **1** и 1.74 г (0.02 моль) морфолина в 15 мл 1,4-диоксана нагревали 1 ч при 80–85°C и упаривали при 100°C в чашке Петри до постоянной массы. Выход 4.75 г (86%), масло, кристаллизующееся при комнатной температуре, т. пл. 64–66°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3434 (обертон), 1714, 1696 (C=O), 1175 (C–N–C), 3055, 1606, 750 (C_6H_5). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.38 м и 2.78 м (4H, CH_2N , морфолин), 2.75 д. д. (1H, C^4H , $^2J_{HH}$ 18.2, $^3J_{HH}$ 4.9 Гц), 2.88 д. д. (1H, C^4H , $^2J_{HH}$ 18.2, $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 3.54 т (4H, CH_2O , $^3J_{HH}$ 4.6 Гц), 3.93 д. д. (1H, C^3H , $^3J_{HH}$ 4.9, 8.9 Гц), 4.55 с (2H, $PhCH_2$), 7.22–7.34 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 274 (1.6) $[M]^+$. Найдено, %: С 66.75; Н 6.39; N 10.46. $C_{15}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: С 65.68; Н 6.61; N 10.21.

3-(Диэтиламино)-1-(2-фенилэтил)-1H-пирролидин-2,5-дион (5а) и (2Z)-N-(2-Фенилэтил)-N',N'-диэтилбут-2-ендиамид (6а). К раствору 4.024 г (0.02 моль) малеинимида **2** в 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре постепенно приливали раствор 1.463 г (0.02 моль) диэтиламина в 5 мл 1,4-диоксана. Реакционная смесь

самопроизвольно разогревалась до 30°C. Смесь выдерживали при комнатной температуре 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным 1,4-диоксаном (3 × 1 мл) и сушили на воздухе. Выход 1.1 г (20%), бесцветные кристаллы, т. пл. 60–61°C (1,4-диоксан), R_f 0.03. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3244, 3190, 1660, 1599 (NHCO), 1708 (C=O); 3030, 1628, 696 (CH=CH); 3030, 1556, 740 (C_6H_5). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.15 м (6H, $2CH_3$, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 2.88 к (4H, CH_2 , $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 2.72 т (2H, NCH_2CH_2Ph , $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 3.31 т (2H, NCH_2CH_2Ph , $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 5.61 д и 6.06 д (2H, CH=CH, $^3J_{HH}$ 13.2 Гц), 7.17–7.29 м (5H, C_6H_5), 11.77 с [1H, C(O)NH]. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 274 (0.1) $[M]^+$. Найдено, %: С 70.35; Н 7.99; N 10.36. $C_{16}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 70.04; Н 8.08; N 10.21.

Фильтрат упаривали в чашке Петри при 70°C до постоянной массы и получали сукцинимид **5а**. Выход 3.99 г (73%), масло, R_f 0.59. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3461 (обертон, C=O), 1773, 1704 (C=O); 3028, 1603, 1395, 702 (CH=CH); 3060, 1579, 1492, 752 (C_6H_5). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.93 т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.35 к и 2.36 к (4H, CH_3CH_2N , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.43 д. д. (1H, C^4H , $^3J_{HH}$ 5.2 и 18.1 Гц), 2.72 д. д. (1H, C^4H , $^3J_{HH}$ 8.9, 18.1 Гц), 2.81 д. д. (2H, $PhCH_2CH_2$, $^3J_{HH}$ 7.2, 7.5 Гц), 3.56–3.67 м (2H, NCH_2CH_2Ph), 4.00 д. д. (1H, C^3H , $^3J_{HH}$ 5.2, 8.9 Гц), 7.16–7.29 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 274 (1.5) $[M]^+$. Найдено, %: С 70.45; Н 7.89; N 10.46. $C_{16}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 70.04; Н 8.08; N 10.21.

3-(Пиперидин-1-ил)-1-(2-фенилэтил)-1H-пирролидин-2,5-дион (5б) и (2Z)-N-пиперидин-1-ил-N'-(2-фенилэтил)бут-2-ендиамид (6б). Смесь 4.024 г (0.02 моль) малеинимида **2** и 1.703 г (0.02 моль) пиперидина в 15 мл 1,4-диоксана нагревали при 90–100°C 1 ч и упаривали при 70°C в чашке Петри до постоянной массы. Выход смеси соединений **5б** и **6б** 5.25 г (92%), масло, постепенно кристаллизующееся при комнатной температуре, т. пл. 53–54°C, R_f 0.06 (**6б**), 0.49 (**5б**). По данным ЯМР 1H , количество диамида **6б** в смеси составляет 10%. ИК спектр диамида **6б**, ν , cm^{-1} : 3445, 1704 (C=O), 3292 (NHCO), 1184 (C–N–C), 3050, 3030, 1595, 748 (C_6H_5). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 8.53 с (1H, NHCO), 6.85 д и 6.50 д (2H, CH=CH, $^3J_{HH}$ 15.5 Гц).

Индивидуальный сукцинимид **5b** был выделен из смеси соединений **5b** и **6b** перекристаллизацией из гексана, бесцветные кристаллы, т. пл. 56–58°C (гексан), R_f 0.56. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3448 (обертон, C=O), 1694 (C=O), 3090, 3060, 3040, 1600, 751 (C_6H_5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24 м, 1.32 м, 1.41 м (6H, CH_2 , пиперидин), 2.15 м (4H, CH_2N , пиперидин), 2.51 д. д (1H, C^4H , $^2J_{\text{HH}}$ 18.2, $^3J_{\text{HH}}$ 4.6 Гц), 2.71 д. д (1H, C^4H , $^2J_{\text{HH}}$ 18.2, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 2.80 д. д (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9, 7.6 Гц), 3.54–3.67 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.76 д. д (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 4.6, 8.9 Гц), 7.16–7.28 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286 (0.8) [M] $^+$. Найдено, %: C 71.65; H 7.49; N 10.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.30; H 7.74; N 9.78.

3-(Морфолин-4-ил)-1-(2-фенилэтил)-1H-пирролидин-2,5-дион (5b). Смесь 4.024 г (0.02 моль) малеинимида **2** и 1.744 г (0.02 моль) морфолина в 15 мл 1,4-диоксана нагревали 1 ч при 90–100°C и упаривали при 70°C в чашке Петри до постоянной массы. Выход 4.81 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 87–88°C (гексан), R_f 0.55. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3456 (обертон), 1695 (C=O), 1168 (C–N–C); 3070, 3040, 1600, 754 (C_6H_5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.20 м (2H, CH_2N), 2.61 м (2H, CH_2N), 2.58 д. д (1H, C^4H , $^2J_{\text{HH}}$ 18.2, $^3J_{\text{HH}}$ 4.8 Гц), 2.75 д. д (1H, C^4H , $^2J_{\text{HH}}$ 18.2, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 2.81 д. д (2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1, 7.6 Гц), 3.49 м (4H, CH_2O), 3.55–3.68 м (2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.78 д. д (1H C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 4.8, 8.9 Гц), 7.14–7.29 м (5H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 (1.4) [M] $^+$. Найдено, %: C 66.85; H 7.09; N 9.56. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.65; H 6.99; N 9.72.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Колямшин Олег Актарьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-1827>

Митрасов Юрий Никитич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4083-7863>

Данилов Владимир Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9140-1747>

Авруйская Анжелика Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7042-9166>

Пыльчикова Юлия Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7526-9288>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan M.I., Baloch M.K., Ashfaq M., Peters G.J. // Appl. Organomet. Chem. 2005. Vol. 19. N 1. P. 132. doi 10.1002/aoc.807
2. Заявка 2006102130/04 (2004). Россия // РЖХим. 08.04-190.117П.
3. Пат. 51610 (2002). Украина // РЖХим. 03.12-190.135П.
4. А. с. 276195 (1992). ЧСФР // РЖХим. 1994. 4080П.
5. Заявка 3901461 (1990). ФРГ // РЖХим. 1991. 8Н146П.
6. Пат. 5066490 (1991). США // РЖХим. 1993. 6О39П.
7. Заявка 2-131482 (1990). Япония // РЖХим. 1991. 16О448П.
8. Пат. 4130433 (1978). США // РЖХим. 1979. 17С401П.
9. Пат. 94106 (1977). ПНР // РЖХим. 1978. 24Н165П.
10. Коршак В.В., Крамар В.Д., Штильман М.И. А. с. 425477 (1977) // Б. И. 1977. № 35.
11. Пат. 583226 (1973). Швейцария // РЖХим. 1977. 14О131П.
12. Пат. 30308 (1966). Япония // РЖХим. 1970. 7Н374П.
13. Пат. 30313 (1966). Япония // РЖХим. 1970. 7Н375П.
14. Пат. 21433 (1966). Япония // РЖХим. 1969. 23Н310П.
15. Patel J.R., Dhorajiya B.D., Dholakiya B.Z., Badria F.A., Ibrahim A.S. // Med. Chem. Res. 2014. Vol. 23. P. 3907. doi 10.1007/s00044-014-0965-5
16. Patel J.R., Dholakiya B.Z. // Res. Chem. Intermed. 2013. Vol. 39. P. 4159. doi 10.1007/s11164-012-0932-z
17. Колямшин О.А., Данилов В.А. // ЖОрХ. 2004. Т. 40. Вып. 7. С. 1023; Kolyamshin O.A., Danilov V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 7. P. 982. doi 10.1023/B:RUJO.0000045189.81688.f3
18. Колямшин О.А., Данилов В.А., Даикова Г.Ю., Кольцов Н.И. // ЖОрХ. 2005. Т. 41. Вып. 11. С. 1691; Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Dashkova G.Yu., Kol'tsov N.I. // Russ. J. Org. Chem. 2005. Vol. 41. N 11. P. 1657. doi 10.1007/s11178-006-0014-z
19. Колямшин О.А., Данилов В.А., Кольцов Н.И. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 3. С. 395; Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Kol'tsov N.I. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 3. P. 393. doi 10.1134/S1070428007030104
20. Колямшин О.А., Митрасов Ю.Н., Данилов В.А., Авруйская А.А. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 9. С. 1321. doi 10.1134/S0044460X19090026; Kolyamshin O.A., Mitrasov Yu.N., Danilov V.A., Avruyskaya A.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 9. P. 1740. doi 10.1134/S1070363219090020
21. Колямшин О.А., Данилов В.А., Кольцов Н.И. // Бутилевск. сообщ. 2012. Т. 32. № 12. С. 26.

Reactions of *N*-(ω -Phenylalkylene)maleinimides with Secondary Amines

O. A. Kolyamshin^{a,*}, Yu. N. Mitrasov^b, V. A. Danilov^a, A. A. Avruyskaya^b,
and Yu. Yu. Pylchikova^a

^a I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, 428015 Russia

^b I.Ya. Yakovlev Chuvash State Pedagogical University, Cheboksary, 428000 Russia

*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

Received December 25, 2021; revised January 30, 2022; accepted February 1, 2022

It was found that the reactions of *N*-benzylmaleinimide with secondary amines proceed at the double C=C bond and lead to the formation of 3-*N,N*-R₂-aminosubstituted succinimides. In the case of *N*-phenethylmaleinimide, the nucleophilic addition of secondary amines is accompanied by an amidization reaction, which proceeds with ring opening and leads to the formation of unsymmetrical maleic acid diamides.

Keywords: maleic acid amides, maleimides, succinimides, maleic acid diamides

ПРОТОТРОПНАЯ ТАУТОМЕРИЯ 3-НИТРО- И 5-НИТРОСАЛИЦИЛИДЕН-3-ПИКОЛИЛИМИНОВ

© 2022 г. В. Л. Абраменко^{а,*}, В. С. Сергиенко^б, А. В. Чураков^б, С. Г. Кривоколыско^а

^а Луганский государственный университет имени Владимира Даля, Луганск, 91034 Луганская народная республика

^б Институт общей и неорганической химии имени Н. С. Курнакова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: abramenko@lds.net.ua

Поступило в редакцию 12 января 2022 г.

После доработки 22 февраля 2022 г.

Принято к печати 27 февраля 2022 г.

Проведен синтез, рентгеноструктурный и спектральный анализ (ИК, ¹H, ¹³C, ¹⁵N ЯМР) азометинов, производных 3-нитро- и 5-нитросалицилового альдегида и 3-пиколиламина. В кристаллах обе молекулы реализуются в кетоаминной (хиноидной) таутомерной форме. Структуры полученных азометинов стабилизированы прочными внутримолекулярными водородными связями N¹–H¹…O². В растворах CDCl₃ и ДМСО-*d*₆ полученные азометины существуют преимущественно в енолиминной (бензоидной) таутомерной форме, стабилизированной связью N¹–H¹…O².

Ключевые слова: *o*-оксиарилазометины, прототропная таутомерия, кристаллическая структура, таутомерные формы

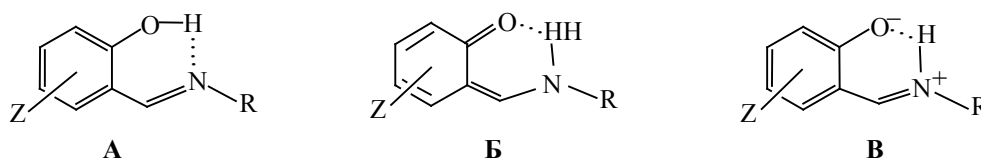
DOI: 10.31857/S0044460X2205002X, EDN: CIUVXI

Неослабевающий интерес к вопросу таутомерии продуктов конденсации *o*-оксибензальдегидов и аминов – *o*-оксиарилазометинов (оснований Шиффа) – обусловлен наличием в них целого спектра практически полезных свойств [1], в частности, возможности прогнозирования условий направленного синтеза комплексов металлов определенного состава и строения – аддуктов, или молекулярных комплексов, содержащих в своей структуре нейтральные молекулы *o*-оксиарилазометинов, и внутрикомплексных соединений с координацией депротонированных молекул азометинов [1–3]. Многочисленные исследования

показали, что в кристаллическом состоянии и в растворах органических растворителей *o*-оксиарилазометины, вследствие низких энергий перехода из одной таутомерной формы в другую, могут существовать в виде бензоидной (енолиминной) (А), хиноидной (кетоаминной) (Б) или цвиттер-ионной (биполярной) (В) форм (схема 1).

При этом формы Б и В представляют собой две резонансные формы кето-аминного таутомера [4]. Несмотря на достаточно большой накопленный экспериментальный материал, в настоящее время нет единого теоретического обоснования реализации определенных таутомерных форм *o*-оксиари-

Схема 1.



лазометинов при их кристаллизации из растворов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в кристаллах более устойчивой является енолиминная форма. Тем не менее, при определенных условиях (облучение, температура) некоторые замещенные салицилиденалкил- и арилимины легко переходят в кетоаминную форму, что объясняет фото- и термохромизм этих азометинов [5].

Бензоидная форма **A** определена, в частности, для производных салицилиден- [5–10] и β -оксинафтилидениминов [11–14], бис- [15–18] и трис- (азометинов) [19]. Длина азометиновой связи составляет в среднем 1.25–1.29 Å, что свидетельствует о ее двойном характере. Расстояние $C_{Ph}-O$ 1.33–1.34 Å соответствует длине одинарной связи, что характерно для бензоидного таутомера.

Хиноидная форма **B** экспериментально установлена методом РСА для некоторых *o*-оксиариллазометинов, производных салицилового [20–23] и β -оксинафтольного альдегидов [24–28]. Длина связи N–H в хиноидных таутомерах **B** составляет в среднем 0.9–1.0 Å; в цвиттер-ионной форме **B** она увеличивается до ~1.1 Å. О реализации цвиттер-ионной таутомерной формы **B** свидетельствуют также, по мнению авторов [29–36], определенные методом РСА длины связей C=O, $C_{Ar}-C_{Ar}$ и C–N ряда замещенных салицилидениминов.

В некоторых случаях салицилиденимины кристаллизуются в виде смеси равновесных таутомерных OH- и NH-форм, представляя собой суперпозицию двух таутомеров. Так, авторами [37] установлена сокристаллизация двух таутомерных форм, енолиминной и кетоаминной, азометина, производного 2,4-дигидроксиацетофенона и *n*-диметиламинофенилгидразина. К аналогичным выводам пришли авторы работы [38], установившие по результатам РСА, что в кристалле N-(2-гидрокси-5-хлорфенил)салицилиденимина сосуществуют кетоаминная **B** (68%) и енолиминная **A** (32%) таутомерные формы, стабилизированные сильными внутримолекулярными связями N–H \cdots O и O–H \cdots N соответственно. В молекуле бис(азометина), полученного конденсацией двух молей 2-гидроксиафтольного альдегида с 1 молем 1,2-циклогексилдиамин, по данным РСА, существует одновременно два фрагмента, имеющих OH- и NH-таутомерный характер [39]. При этом область OH молекулы бис(азометина) описана авторами

[39] как промежуточное состояние между каноническими OH- и NH-формами, тогда как область NH имеет цвиттер-ионную форму; структура стабилизирована прочными внутримолекулярными связями N⁺–H \cdots O[–] и OH \cdots N.

Проведенные нами рентгеноструктурные исследования *o*-оксиариллазометинов, производных 4-гидрокси- [40], 3-метокси-5-бром-, 3-нитросалициловых альдегидов [41] и 2-фурфуриламина, также указывают на реализацию цвиттер-ионной таутомерной формы кристаллов. Цвиттер-ионная таутомерная форма **B** определена для замещенных салицилиденалкилиминов, производных 3-метокси- и 5-нитросалициловых альдегидов и 2-морфолинилэтиламина [34, 42], а также 5-нитросалицилового альдегида и 2-пиперидинилэтиламина [36], тогда как 3-гидроксилиден-2-морфолинилэтилимин кристаллизуется в енольной таутомерной форме **A** [10]. Такое же различие установлено нами в структурах 5-бром- и 3-нитросалицилиден-2-морфолинилэтилимине: первое соединение кристаллизуется в енолиминной форме, второе – в кетоаминной [43].

В продолжение исследования таутомерии азометинов, производных ароматических *o*-оксиарилальдегидов и алкилгетариламинов, нами осуществлен синтез и определена кристаллическая структура методом РСА азометинов, производных 3-нитро- и 5-нитросалициловых альдегидов и 3-(аминометил)пиридина (3-пиколиламина), проведено исследование их таутомерии методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N в растворах CDCl₃ и DMSO-*d*₆, а также ИК спектроскопии (схема 2).

По данным РСА, молекулы азометинов **1** и **2** имеют сходное строение, различаясь только положением нитро-заместителей в фенильных циклах (табл. 1, рис. 1, 2). Соединения **1** и **2** кристаллизуются в хиноидной форме **B**. Каждая из двух молекул стабилизирована внутримолекулярной водородной связью N¹–H¹ \cdots O¹, замыкающей шестичленный псевдо-(H-цикл) \cdots H¹–N¹–C⁷–C¹–C²–O¹ \cdots [связи N–H 0.91(2) и 0.85(3), H \cdots O 1.92(2) и 1.96(3), N \cdots O 2.648(1) и 2.640(2) Å, углы NHO 135(1) и 131(2)° соответственно для соединений **1** и **2**]. Геометрические параметры двух молекул близки в пределах удвоенных погрешностей (см. табл. 2, 3), за одним исключением. Угол C⁷N¹C⁸ в структуре

Таблица 1. Кристаллографические данные и детали эксперимента для азометинов **1** и **2**

| Параметр | 1 | 2 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Брутто-формула | $C_{13}H_{11}N_3O_3$ | $C_{13}H_{11}N_3O_3$ |
| M | 257.25 | 257.25 |
| Размер образца, мм | 0.25×0.20×0.20 | 0.30×0.15×0.05 |
| Сингония | Триклинная | Моноклинная |
| Пространственная группа | $P-1$ | Pc |
| a , Å | 6.7505(4) | 5.1276(2) |
| b , Å | 7.4102(4) | 10.6308(3) |
| c , Å | 11.7470(7) | 10.6465(3) |
| α , град | 94.4093(18) | 90 |
| β , град | 90.5169(18) | 98.2585(11) |
| γ , град | 100.6038(18) | 90 |
| V , Å ³ | 575.71(6) | 574.33(3) |
| Z | 2 | 2 |
| $d_{\text{выч}}$, г/см ³ | 1.484 | 1.488 |
| $\mu(\text{MoK}\alpha)$, мм ⁻¹ | 0.109 | 0.109 |
| $F(000)$ | 268 | 268 |
| Область θ , град | 2.81–29.00 | 2.72–28.98 |
| Всего отражений | 8389 | 8569 |
| Независимых отражений | 3055 (R_{int} 0.0177) | 3031 (R_{int} 0.0182) |
| Количество переменных | 216 | 216 |
| R_1 по $I > 2\sigma(I)$ | 0.0354 | 0.0282 |
| wR_2 (все данные) | 0.0931 | 0.0736 |
| Добротность по F^2 | 1.049 | 1.025 |
| $\Delta\rho_{\text{min}}/\Delta\rho_{\text{max}}$, e/Å ³ | -0.225/0.409 | -0.218/0.213 |

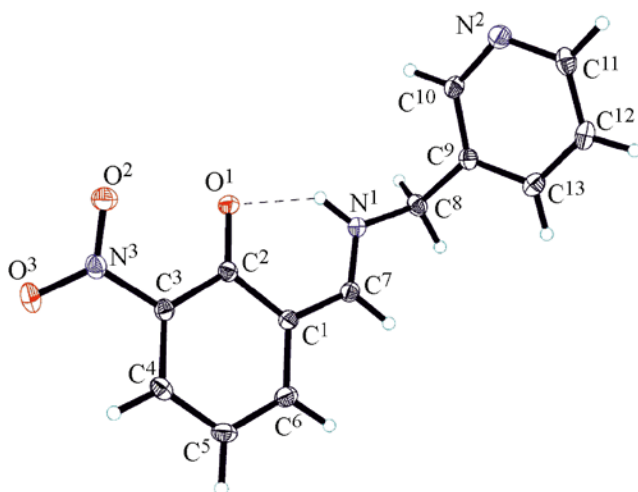


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **1** в кристалле. Тепловые эллипсоиды показаны с 50%-ной вероятностью. Водородная связь изображена пунктирной линией.

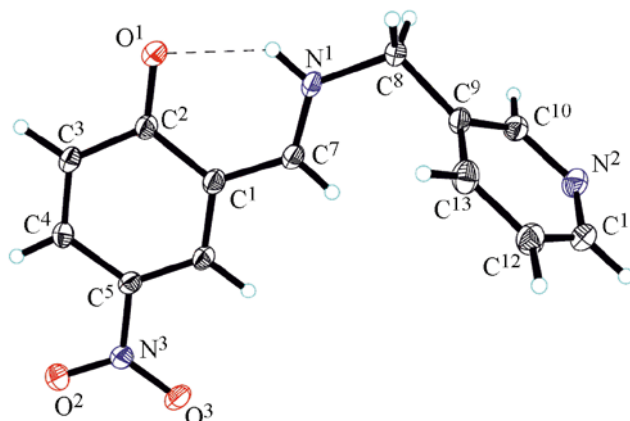
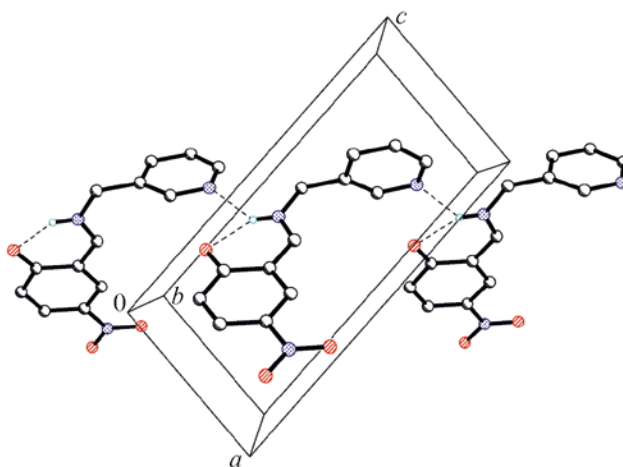
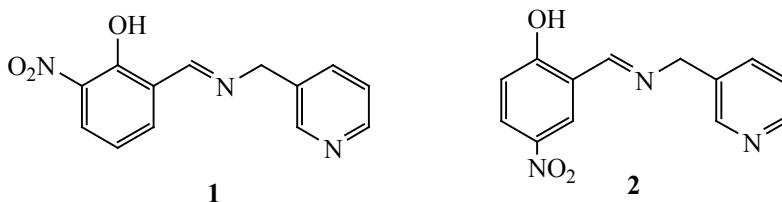


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **2** в кристалле. Тепловые эллипсоиды показаны с 50%-ной вероятностью. Водородная связь изображена пунктирной линией.

Таблица 2. Избранные длины связей и валентные углы в молекулах азометинов **1** и **2**

| Связь | <i>d</i> , Å | |
|--|--------------|----------|
| | 1 | 2 |
| O ¹ –C ² | 1.263(1) | 1.260(2) |
| N ¹ –C ⁷ | 1.297(1) | 1.295(2) |
| N ¹ –C ⁸ | 1.469(1) | 1.472(2) |
| N ² –C ¹⁰ | 1.340(1) | 1.343(2) |
| N ² –C ¹¹ | 1.343(1) | 1.338(2) |
| O ² –N ³ | 1.217(1) | 1.241(2) |
| O ³ –N ³ | 1.236(1) | 1.230(2) |
| N ³ –C _{Ar} | 1.451(1) | 1.438(2) |
| Угол | φ, град | |
| C ⁷ N ¹ C ⁸ | 122.24(9) | 126.4(2) |
| C ¹⁰ N ² C ¹¹ | 116.48(9) | 117.2(2) |
| O ² N ³ O ³ | 123.03(9) | 122.4(2) |
| O ² N ³ C _{Ar} | 118.39(8) | 118.0(1) |
| O ³ N ³ C _{Ar} | 118.57(9) | 119.6(1) |

**Рис. 3.** Образованные водородными связями цепочки вдоль диагонали *ac* в структуре соединения **2**. Водородные связи изображены пунктирными линиями.**Схема 2.**

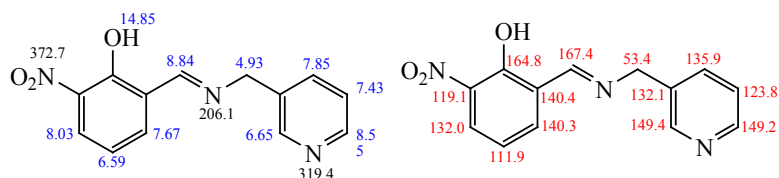
1 на 4.2° меньше, чем в азометине **2** [122.24(9) и 126.4(2)° соответственно]. В структуре **1** нет коротких межмолекулярных контактов, тогда как в структуре **2** молекулы объединены слабыми контактами N¹–H¹⋯N² (–1+*x*, 2–*y*, 0.5+*z*) [связи N–H 0.85(3), H⋯N 2.43(3), N⋯N 3.058(2) Å, угол NHN 131(2)°], формируя 1D-цепочки вдоль диагонали *ac* (рис. 3).

В ИК спектрах соединений **1** и **2** в области 1600–1700 см^{–1} отмечаются интенсивные полосы 1646 и 1644 см^{–1}, которые с большой долей вероятности можно отнести к суперпозиции валентных колебаний связи C=O и деформационных колебаний N–H хиноидных таутомеров азометинов [43], что согласуется с результатами РСА. Аналогичная полоса поглощения отмечена нами

Таблица 3. Параметры водородных связей в молекулах азометинов **1** и **2**

| Соединение | Связь | N–H, Å | H⋯A, Å | N⋯A, Å | Угол NH⋯A, град |
|------------|---|---------|---------|----------|-----------------|
| 1 | N ¹ –H ¹ ⋯O ¹ | 0.91(2) | 1.92(2) | 2.648(1) | 135(1) |
| 2 | N ¹ –H ¹ ⋯O ¹ | 0.85(3) | 1.96(3) | 2.640(2) | 137(2) |
| | N ¹ –H ¹ ⋯N ² ^a | 0.85(3) | 2.43(3) | 3.058(2) | 131(2) |

^a Операция симметрии: –1+*x*, 2–*y*, –0.5+*z*.

Таблица 4. Основные корреляции в двумерных спектрах ЯМР соединения **1**


| δ_{H} , м. д. | δ , м. д. | | | |
|--|---|---------------------------------|--|--|
| | $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY | $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC | $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC | $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC |
| 4.93 уш. с (2H, CH ₂) | 8.84 с (1H, CH=N) | 53.4 (CH ₂) | 132.1 (C ³ -Het), 135.9 (C ⁴ -Het), 149.4 (C ² -Het), 167.4 (CH=N) | 206.1 (CH=N), 319.0 слаб. (N-Het) |
| 6.59 псевдо т (1H, H ⁴ -Ar) | 7.67 д. д (1H, H ⁵ -Ar), 8.03 д. д (1H, H ³ -Ar) | 111.9 (C ⁴ -Ar) | 119.1 (C-NO ₂), 132.0 (C ³ -Ar), 140.3 (C ⁵ -Ar), 164.8 слаб. (C-OH), 167.4 слаб. (CH=N) | 206.0 слаб. (CH=N), 372.7 (NO ₂) |
| 7.43 д. д. д (1H, H ⁵ -Het) | 7.85 д. т (1H, H ⁴ -Het), 8.55 д. д (1H, H ⁶ -Het), 8.65 д (1H, H ² -Het) | 123.8 (C ⁵ -Het) | 132.1 (C ³ -Het), 149.2 (C ⁶ -Het), 135.9 (C ⁴ -Het) | 319.0 (N-Het) |
| 7.67 д. д (1H, H ⁵ Ar) | 6.59 т (1H, H ⁴ -Ar), 8.03 д. д (1H, H ³ -Ar) | 140.3 (C ⁵ -Ar) | 132.0 (C ³ -Ar), 140.4 (C ⁶ -Ar), 164.8 (COH), 167.4 (CH=N) | — |
| 7.85 д. т (1H, H ⁴ -Het) | 7.43 д. д. д (1H, H ⁵ -Het), 8.55 д. д (1H, H ⁶ -Het), 8.65 д (1H, H ² -Het) | 135.9 (C ⁴ -Het) | 132.1 (C ³ -Het), 149.2 (C ⁶ -Het) | — |
| 8.03 д. д (1H, H ³ Ar) | 6.59 т (1H, H ⁴ -Ar), 7.67 д. д (1H, H ⁵ -Ar) | 132.0 (C ³ -Ar) | 140.3 (C ⁵ -Ar), 164.8 (COH) | 372.7 (NO ₂) |
| 8.55 д. д (1H, H ⁶ -Het) | 7.43 д. д. д (1H, H ⁵ -Het), 7.85 д. т (1H, H ⁴ -Het) | 149.2 (C ⁶ -Het) | 123.8 (C ⁵ -Het), 132.1 (C ³ -Het), 135.9 (C ⁴ -Het), 149.4 (C ² -Het) | 319.0 (N-Het) |
| 8.65 д (1H, H ² -Het) | 7.43 д. д. д слаб. (1H, H ⁵ -Het), 7.85 д. т (1H, H ⁴ -Het) | 149.4 (C ² -Het) | 123.8 (C ⁵ -Het), 132.1 (C ³ -Het), 135.9 (C ⁴ -Het), 149.2 (C ⁶ -Het) | 319.0 (N-Het) |
| 8.84 с (1H, CH=N) | 4.93 уш. с (2H, CH ₂) | 167.4 (CH=N) | 53.4 (CH ₂), 119.1 (C-NO ₂), 140.4 (C ⁶ -Ar), 164.8 (C-OH) | 206.0 (CH=N), 372.7 (NO ₂) |

в спектре 3-нитросалицилиден-(2-морфолинил)-этилимину, кристаллизующегося в хиноидной таутомерной форме, тогда как в ИК спектрах бензоидной (енолиминной) формы салицилидениминов в этой области проявляются полосы около 1620–1630 см⁻¹, относимые к $\nu(\text{C}=\text{N})$ [43, 44]. Полосы 1616 и 1604 см⁻¹ в спектрах соединений **1** и **2** отвечают колебаниям ароматических колец альдегидных фрагментов азометинов. В области более низких частот ~1000–1520 см⁻¹ наблюдается серия

полос, обусловленных колебаниями гетероколец и деформационных колебаний связи C–N пиридиновых фрагментов азометинов **1** и **2** [45].

Результаты исследований последних десятилетий привели к выводу о том, что структура азометинов в твердом состоянии может отличаться от структуры в растворе [5]. Растворение *o*-оксиарилазометинов в органических растворителях, согласно данным работ [46–54], приводит к установлению равновесия между различными тауто-

мерными формами, соотношение между которыми определяется природой азометина и растворителя. В растворах неполярных и малополярных растворителей преобладает, как правило, кетоаминная (хиноидная) форма, тогда как в полярных растворителях равновесие смещено в сторону енолиминного (бензоидного) таутомера.

В связи с этим строение соединений **1** и **2** было изучено при помощи спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C в ДМСО- d_6 и CDCl_3 . Строение соединения **1** в растворах в ДМСО- d_6 также дополнительно изучено с помощью комплекса методов двумерной спектроскопии ЯМР (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC, ^1H - ^{15}N HSQC и HMBC) (табл. 4). В спектрах HSQC азометина **1** корреляции ^1H - ^{15}N отсутствуют. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что независимо от полярности растворителей {для хлороформа μ 1.15 Д (25°C), ϵ 4.806 (20°C) [55]; для диметилсульфоксида μ 3.906 Д, ϵ 48.9 (20°C) [56]} азометины **1** и **2** в растворах обоих растворителей существуют преимущественно в енолиминной форме **A**. В спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C в ДМСО- d_6 и CDCl_3 соединения **1** присутствуют минорные сигналы по крайней мере еще двух других продуктов реакции в количестве около 5%, близкие по положениям к сигналам основного продукта, которые могут относиться как к хиноидной форме **B**, так и пространственным изомерам обеих форм, детально исследованных и описанных в работе [57]. Достоверное отнесение сигналов и установление строения минорных продуктов не представляется возможным вследствие малой информативности одномерных спектров ЯМР и отсутствием их корреляций в двумерных спектрах. Аналогично в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C в ДМСО- d_6 и CDCl_3 соединения **2** содержание минорных продуктов не превышает 0.8 и 5% соответственно; последнее отличие может быть вызвано различной растворимостью их в используемых растворителях.

Копии спектров соединений **1** и **2** представлены в Дополнительных материалах.

Таким образом, нами установлено, что в растворах *o*-оксibenзолазаметинов, производных 3- и 5-нитросалициловых альдегидов и 3-пиколиламина, независимо от природы растворителей, стабилизируется преимущественно енолиминная форма, как предельный случай таутомерного рав-

новесия енолимин \leftrightarrow кетоамин. Напротив, в кристаллическом состоянии оба азометина существуют в кетоаминной (хиноидной) форме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

РСА соединений **1** и **2** выполнен на автоматическом дифрактометре Bruker D8 Venture при температуре 100 и 150 К соответственно (MoK $_{\alpha}$ -излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор). Адсорбционная коррекция введена на основании измерений интенсивностей эквивалентных отражений [58]. Обе структуры расшифрованы прямым методом. Все неводородные атомы уточнены полноматричным анизотропным МНК по F^2 (SHELXTL [59]). Все атомы водорода найдены из разностных рядов Фурье и уточнены изотропно. Экспериментальные данные РСА приведены в табл. 1. Структуры **1** и **2** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2124784 и 2124785).

Регистрацию спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные эксперименты (COSY, HSQC, HMBC) проводили на спектрометре Bruker Avance AV600 [600.13 (^1H), 150.90 (^{13}C) и 60.81 МГц (^{15}N)] в растворах ДМСО- d_6 (при 25°C) и CDCl_3 (при 20°C). В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Elementarvario Microcube. ИК спектры соединений регистрировали на ИК спектрометре с Фурье-преобразованием PerkinElmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в интервале частот 400–4000 cm^{-1} . Индивидуальность полученных образцов и контроль чистоты осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV254, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

3- и 5-Нитросалицилиден-3-пиколилимины получены по стандартной методике синтеза азометинов реакцией конденсации альдегидов с аминами в среде органических растворителей. Установлено, что чистота соединений и более высокие выходы продуктов достигаются при использовании в синтезе в качестве среды абсолютного метанола. В базе данных Reaxys приведена ссылка [60] на соединение **2**, однако вследствие малодоступности данной работы, сравнить физические характеристики соединений не представляется возможным.

Общая методика синтеза 3-нитро- и 5-нитро-салицилиден-3-пиколилимидов 1 и 2. К горячему раствору 1.835 г (5 ммоль) 3- или 5-нитросалицилового альдегида в 20 мл метанола прибавляли раствор 0.540 г (5 ммоль) 3-пиколиламина в 10 мл того же растворителя. Смесь кипятили в течение 1 ч. Образовавшийся после охлаждения кристаллический осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили в эксикаторе над CaCl_2 . Выходы продуктов составили 95%.

2-Нитро-6- $\{E\}$ -[(пиридин-3-илметил)имино]-метил}фенол (1). Коричневые кристаллы, т. пл. 123–124°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2974 ш, 1646, 1616, 1521, 1486, 1449, 1423, 1346, 1293, 1231, 1183, 1135, 1054, 981, 931, 890, 838, 801, 746, 713, 641, 590, 540, 484, 404. Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 4.93 уш. с (2H, CH_2), 6.59 псевдо т (1H, $\text{H}^4\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.43 д. д. д (1H, $\text{H}^5\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^5J_{\text{HH}}$ 0.7 Гц), 7.67 д. д (1H, $\text{H}^5\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 7.85 д. т (1H, $\text{H}^4\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.03 д. д (1H, $\text{H}^3\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 8.55 д. д (1H, $\text{H}^6\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.65 д (1H, $\text{H}^2\text{-Het}$, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.84 с (1H, CH=N), 14.85 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 53.4 (CH_2), 111.9 ($\text{C}^4\text{ Ar}$), 119.1 (CNO_2), 123.8 ($\text{C}^5\text{-Het}$), 132.0 ($\text{C}^3\text{-Ar}$), 132.1 ($\text{C}^3\text{ Het}$), 135.9 ($\text{C}^4\text{ Het}$), 140.3 ($\text{C}^5\text{-Ar}$), 140.4 ($\text{C}^6\text{-Ar}$), 149.2 ($\text{C}^6\text{-Het}$), 149.4 ($\text{C}^2\text{-Het}$), 164.8 (COH), 167.4 (CH=N). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.85 уш. с (2H, CH_2), 6.88 т (1H, $\text{H}^4\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.31 д. д (1H, $\text{H}^5\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.54 д. д (1H, $\text{H}^5\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 7.67 д. т (1H, $\text{H}^4\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц), 8.05 д. д (1H, $\text{H}^3\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.52 с (1H, CH=N), 8.54–8.56 м (2H, H^2 , $\text{H}^6\text{-Het}$), 15.19 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.90 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 59.0 (CH_2), 116.9 ($\text{C}^4\text{-Ar}$), 120.6 (CNO_2), 123.8 ($\text{C}^5\text{-Het}$), 129.8 ($\text{C}^3\text{-Ar}$), 132.1 ($\text{C}^3\text{-Het}$), 135.7 ($\text{C}^4\text{-Het}$), 137.3 ($\text{C}^5\text{-Ar}$), 138.1 ($\text{C}^6\text{-Ar}$), 149.1 ($\text{C}^6\text{-Het}$), 149.4 ($\text{C}^2\text{-Het}$), 158.1 (COH), 165.2 (CH=N). Найдено, %: С 60.81; Н 4.26; N 16.43. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 60.70; Н 4.31; N 16.33. M 257.25.

4-Нитро-2- $\{E\}$ -[(пиридин-3-илметил)имино]-метил}фенол (2). Желтые кристаллы т. пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3050, 2910, 1736 пл., 1681 пл, 1644, 1604, 1520, 1480, 1437, 1295, 1216, 1167, 1129, 1084, 1043, 975, 889, 834, 797, 756, 721, 700, 616, 541, 476, 456, 402. Спектр ЯМР ^1H

(600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 4.91 уш. с (2H, CH_2), 6.77 д (1H, $\text{H}^6\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.4 Гц), 7.42 д. д (1H, $\text{H}^5\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.82 д. д. д (1H, $\text{H}^4\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 8.08 д. д (1H, $\text{H}^5\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.4, $^4J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц), 8.46 д (1H, $\text{H}^3\text{-Ar}$, $^4J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц), 8.54 д. д (1H, $\text{H}^6\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 8.63 д (1H, $\text{H}^2\text{-Het}$, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 8.91 с (1H, CH=N), 14.36 уш. с (1H, OH, частично в дейтерообмене). Спектр ЯМР ^{13}C (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.1 (CH_2), 115.2 ($\text{C}^6\text{-Ar}$), 121.0 (C-Ar), 123.8 ($\text{C}^5\text{-Het}$), 128.9 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 132.4 ($\text{C}^3\text{-Het}$), 135.8 ($\text{C}^2\text{-Ar}$), 135.9 ($\text{C}^4\text{-Het}$), 149.1 ($\text{C}^6\text{-Het}$), 149.4 ($\text{C}^2\text{-Het}$), 166.9 (COH), 173.5 (CH=N). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.88 уш. с (2H, CH_2), 7.01 д (1H, $\text{H}^6\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц), 7.32 д. д (1H, $\text{H}^5\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.7, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц), 7.64 д. д. д (1H, $\text{H}^4\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.4, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 8.20 д. д (1H, $\text{H}^5\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.2, $^4J_{\text{HH}}$ 2.7 Гц), 8.27 д (1H, $\text{H}^3\text{-Ar}$, $^4J_{\text{HH}}$ 2.7 Гц), 8.54 с (1H, CH=N), 8.56 д. д (1H, $\text{H}^6\text{-Het}$, $^3J_{\text{HH}}$ 4.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.4 Гц), 8.59 д (1H, $\text{H}^2\text{-Het}$, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 14.19 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 60.1 (CH_2), 117.4 ($\text{C}^6\text{-Ar}$), 118.3 (C-Ar), 123.8 ($\text{C}^5\text{-Het}$), 128.0 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 132.5 ($\text{C}^3\text{-Het}$), 135.5 ($\text{C}^4\text{-Het}$), 139.6 ($\text{C}^2\text{-Ar}$), 149.2 ($\text{C}^6\text{-Het}$), 149.3 ($\text{C}^2\text{-Het}$), 165.0 (COH), 167.0 (CH=N). Найдено, %: С 60.78; Н 4.25; N 16.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 60.70; Н 4.31; N 16.33. M 257.25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Абраменко Виктор Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3377-4697>

Сергиенко Владимир Семенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2743-8921>

Чураков Андрей Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3336-4022>

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность С.Ю. Савельевой (Лаборатория магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова) за помощь в регистрации и обсуждении спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N синтезированных соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН в области фундаментальных научных исследований

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X2205002X для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Minkin V.I., Tsukanov A.V., Dubonosov A.D., Bren V.A. // *J. Mol. Struct.* 2011. Vol. 998. N 1–3. P. 179. doi 10.1016/j.molstruc.2011.05.029
- Гарновский А.Д., Васильченко И.С., Гарновский Д.А. Современные аспекты синтеза металлокомплексов. Основные лиганды и методы. Ростов-на-Дону: ЛаПО, 2000. 355 с.
- Сергиенко В.С., Абраменко В.Л., Горбунова Ю.Е., Чураков А.В. // *Коорд. хим.* 2019. Т. 45. № 12. С. 756. doi 10.1134/S0132344X19110070; *Sergienko V.S., Abramenko V.L., Gorbunova Yu.E., Churakov A.V.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2019. Vol. 45. N 12. P. 875. doi 10.1134/S107032841911006X
- Абраменко В.Л., Чураков А.В., Сергиенко В.С., Михайлов Ю.Н., Суражская М.Д. // *Коорд. хим.* 2013. Т. 39. № 8. С. 456. doi 10.7868/S0132344X1308001X; *Abramenko V.L., Churakov A.V., Sergienko V.S., Mikhailov Yu.N., Surazhskaya M.D.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2013. Vol. 39. N 8. P. 553. doi 10.1134/S1070328413080010
- Martinez R.F., Matamoros E., Cintas P., Palacios J.C. // *J. Org. Chem.* 2020. Vol. 85. N 9. P. 5838. doi 10.1021/acs.joc.0c00130
- Сергиенко В.С., Абраменко В.Л., Горбунова Ю.Е. // *Кристаллография.* 2020. Т. 65. № 1. С. 59. doi 10.1134/S0023476120010233; *Sergienko V.S., Abramenko V.L., Gorbunova Yu.E.* // *Crystallogr. Rep.* 2020. Vol. 65. N 1. P. 5363. doi 10.1134/S106377452001023X
- Сергиенко В.С., Абраменко В.Л., Горбунова Ю.Е., Чураков А.В. // *ЖНХ.* 2017. Т. 62. № 2. С. 180. doi 10.7868/S0044457X17020155; *Sergienko V.S., Abramenko V.L., Gorbunova Yu.E., Churakov A.V.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2017. Vol. 62. N 2. P. 175. doi 10.1134/S0036023617020152
- Arod F., Gardon M., Pattison P., Chapuis G. // *Acta Crystallogr. (C).* 2005. Vol. 61. N 5. P. o317. doi 10.1107/S010827010500911X
- Low J.-N., Skakle J.M.S., Garden S.J., Wardell J.L., Glidewell Ch. // *Acta Crystallogr. (C).* 2006. Vol. 62. N 7. P. o441. doi 10.1107/S0108270106020373
- Ünver H., Durlu T.N., Yıldız M., Osak N. // *J. Chem. Cryst.* 2008. Vol. 38. N 2. P. 103. doi 10.1007/s10870-007-9270-1
- Tunç T., Sari M., Sadikoğlu M., Büyükgüngör O. // *J. Chem. Cryst.* 2009. Vol. 39. N 9. P. 672. doi 10.1007/s10870-009-9556-6
- Kaitner B., Mestrovic E., Pavlovic G. // *J. Chem. Cryst.* 1998. Vol. 28. N 1. P. 77. doi 10.1023/A:1021790905585
- Govindasamy L., Velmurugan D., Rajendran T.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 1999. Vol. 55. N 8. P. 1368. doi 10.1107/S0108270199004527
- Ünver H., Zengin D.V., Durlu T.N. // *Anal. Sci.* 2001. Vol. 17. N 8. P. 1021. doi 10.2116/analsci.17.1021
- Ünver H., Yıldız V., Kiraz A., Iskeleli N.O., Erdönmez A., Dülger B., Durlu T.N. // *J. Chem. Cryst.* 2006. Vol. 36. N 3. P. 229. doi 10.1007/s10870-005-9053-5
- Hökelek T., Bilge S., Demiriz Ş., Özgüç B., Kiliç Z. // *Acta Crystallogr. (C).* 2004. Vol. 60. N 11. P. o803. doi 10.1107/S0108270104022565
- Ayügun M., Gökçe A.G., Akkuş N., Özbey S. // *J. Chem. Cryst.* 2004. Vol. 34. N 1. P. 73. doi 10.1023/B:JOCC.000014692.35930.ad
- Birkedal H., Pattison P. // *Acta Crystallogr. (C).* 2006. Vol. 62. N 3. P. o139. doi 10.1107/S0108270106003283
- Kanesato M., Ngassapa F.N., Yokoyama T. // *Anal. Sci.* 2001. Vol. 17. N 3. P. 471. doi 10.2116/analsci.17.471
- Odabaşoğlu M., Albayrak Ç., Büyükgüngör O., Lönnecke P. // *Acta Crystallogr. (C).* 2003. Vol. 59. N 11. P. o619. doi 10.1107/S0108270103020997
- Koşar B., Büyükgüngör O., Albayrak Ç., Odabaşoğlu M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2004. Vol. 60. N 6. P. o458. doi 10.1107/S0108270104010832
- Albayrak Ç., Odabaşoğlu M., Büyükgüngör O., Lönnecke P. // *Acta Crystallogr. (C).* 2004. Vol. 60. N 5. P. o318. doi 10.1107/S0108270104006122
- Petek H., Albayrak Ç., Odabaşoğlu M., Şenel I., Büyükgüngör O. // *J. Chem. Cryst.* 2008. Vol. 38. N 12. P. 901. doi 10.1007/s10870-008-9402-2
- Ünver H., Zengin D.M., Güven K. // *J. Chem. Cryst.* 2000. Vol. 30. N 5. P. 359. doi 10.1023/A:1009521510428
- Hökelek T., Işıklan V., Kiliç Z. // *Anal. Sci.* 2000. Vol. 16. N 1. P. 99. doi 10.2116/analsci.16.99
- Ünver H., Kabak M., Zengin D.M., Durlu T.N. // *J. Chem. Cryst.* 2001. Vol. 31. N 4. P. 203. doi 10.1023/A:1014395132751

27. Ünver H., Yildiz V., Zengin D.M., Ozbey S., Kendi E. // *J. Chem. Cryst.* 2001. Vol. 31. N 4. P. 211. doi 10.1023/A:1014347216821
28. Rao P.V., Rao Ch.P., Wegelius E.K., Rissanen K. // *J. Chem. Cryst.* 2003. Vol. 33. N 2. P. 139. doi 10.1023/A:1023226925997
29. Hökelek T., Kiliç Z., Işıklan V., Dal H., Nazir H. // *Anal. Sci.* 2002. Vol. 18. N 11. P. 1281. doi 10.2116/analsci.18.1281
30. Ogawa K., Harada J., Tamura J., Noda Y. // *Chem. Lett.* 2000. Vol. 29. N 5. P. 528. doi 10.1246/cl.2000.528
31. Yüce S., Albayrak Ç., Odabaşoğlu M., Büyükgüngör O. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2006. Vol. 62. N 7. P. o389. doi 10.1107/S0108270106017252
32. Dominiak P.M., Makal A., Mallinson P.R., Trzcinska K., Eilmes J., Grech E., Chruszcz M., Minor W., Woźniak K. // *Chem. Eur. J.* 2006. Vol. 12. N 7. P. 1940. doi 10.1002/chem.200500600
33. Karabiyik H., Güzel B., Aygün M., Boğa G., Büyükgüngör O. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2007. Vol. 63. N 4. P. o215. doi 10.1107/S0108270107005689
34. Petek H., Albayrak Ç., Iskeleli N.O., Ağar E., Şenel I. // *J. Chem. Cryst.* 2007. Vol. 37. N 4. P. 285. doi 10.1007/s10870-006-9175-4
35. Sun X.-X., Ma Sh.-L., Huang H.-B., Qi C.-M. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2007. Vol. 63. N 2. P. o87. doi 10.1107/S0108270106051511
36. Santos-Contreras R.J., Ramos-Organillo A., Garsía-Báez E.V., Padilla-Martínez I.I., Martínez-Martínez F.J. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2009. Vol. 65. N 1. P. o8. doi 10.1107/S0108270108040407
37. Wu Z.-H., Ma J.-P., Wu X.-W., Huang R.-Q., Dong Y.-B. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2009. Vol. 65. N 4. P. o128. doi 10.1107/S0108270109006696
38. Elmali A., Kabak M., Kavlakoglu E., Elerman Y., Durlu T.N. // *J. Mol. Struct.* 1999. Vol. 510. N 1–3. P. 207. doi 10.1016/S0022-2860(99)00074-5
39. Karabiyik H., Güzel B., Ayün M., Böğa G., Büyükgüngör O. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2007. Vol. 63. N 4. P. o128. doi 10.1107/S0108270107005689
40. Сергиенко В.С., Абраменко В.Л., Горбунова Ю.Е. // *ЖНХ.* 2017. Т. 62. № 8. С. 1043. doi 10.7868/S0044457X17080049; *Sergienko V.S., Abramenko V.L., Gorbunova Yu.E.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2017. Vol. 62. N 8. P. 1038. doi 10.1134/S0036023617080162
41. Сергиенко В.С., Абраменко В.Л., Горбунова Ю.Е. // *Кристаллография.* 2019. Т. 64. № 1. С. 68. doi 10.1134/S0023476119010247; *Sergienko V.S., Abramenko V.L., Gorbunova Yu.E.* // *Crystallogr. Rep.* 2019. Vol. 64. N 1. P. 67. doi 10.1134/S10637745219010231
42. Alpaslan Y.B., Tanak H., Ağar E., Erşahin F. // *Acta Crystallogr. (E)*. 2009. Vol. 65. P. o1842. doi 10.1107/S1600536809026191
43. Сергиенко В.С., Абраменко В.Л., Чураков А.В., Суражская М.Д. // *ЖСХ.* 2021. Т. 62. № 3. С. 464. doi 10.26902/JSC_id69910; *Sergienko V.S., Abramenko V.L., Churakov A.V., Surazhskaya M.D.* // *Russ. J. Struct. Chem.* 2021. Vol. 62. N 3. P. 465. doi 10.26902/JSC_id69910
44. Carles M., Eloy D., Pujol L., Bodot H. // *J. Mol. Struct.* 1987. Vol. 156. P. 43. doi 10.1016/0022-2860(87)85039-1
45. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. 592 с.
46. Vargas V., Amigo L. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 2001. N 7. P. 1124. doi 10.1039/b101041g
47. Nagy P.I., Fabian W.M.F. // *J. Phys. Chem. (B)*. 2006. Vol. 110. N 49. P. 25026. doi 10.1021/jp064639m
48. Ali S.T., Antonov L., Fabian W.M.F. // *J. Phys. Chem. (A)*. 2014. Vol. 118. N 4. P. 778. doi 10.1021/jp411502u
49. Ortégón-Reyna D., Garcías-Morales C., Padilla-Martínez I., García-Báez E., Ariza-Castolo A., Peraza-Campos A., Martínez-Martínez F. // *Molecules.* 2014. Vol. 19. P. 459. doi 10.3390/molecules19010459
50. Ünver H., Polat K., Uçar M., Zengin D.M. // *Spectrosc. Lett.* 2003. Vol. 36. N 4. P. 287. doi 10.1081/SL-120024579
51. Kaştaş G., Kaştaş Ç.A., Tabak A. // *Spectrochim. Acta. (A)*. 2019. Vol. 222. P. 117198. doi 10.1016/j.saa.2019.117198
52. Blagoeva B., Stoilova A., Dimov D., Yordanov D., Nazarova D., Georgiev A., Antonov L. // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2021. Vol. 20. P. 687. doi 10.1007/s43630-021-00056-4
53. Shiryaev A.A., Goncharenko A.N., Burkhanova T.M., Alkhimova L.E., Babashkina M.G., Chandrasekaran R., Safin D.A. // *J. Iran. Chem. Soc.* 2021. Vol. 18. N 11. P. 2897. doi 10.1007/s13738-021-02237-5
54. Shiryaev A.A., Burkhanova T.M., Mahmoudi G., Babashkina M.G., Safin D.A. // *J. Lumin.* 2020. Vol. 226. N 117454. doi 10.1016/j.jlumin.2020.117454
55. Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тунс Э. Органические растворители. М.: ИЛ, 1958. С. 175.
56. Химическая энциклопедия / Под ред. И.Л. Кнунянца. М.: Советская энциклопедия, 1990. Т. 2. С. 64.
57. Hetmańczyk Ł., Goremychkin E.A., Waliszewski J., Vener M.V., Lipkowski P., Tolstoy P.M., Filarowski A. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 5043. doi 10.3390/molecules26165043
58. Sheldrick G.M. SADABS. Program for scaling and correction of area detector data. University of Göttingen. Germany, 1997.
59. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2008. Vol. 64. N 1. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
60. Siepak J. // *Pol. J. Chem.* 1985. Vol. 59. N 10–12. P. 955.

Prototropic Tautomerism of 3-Nitro- and 5-Nitrosalicylidene-3-picolylimines

V. L. Abramenko^{a,*}, V. S. Sergiyenko^b, A. V. Churakov^b, and S. G. Krivokolysko^a

^a V. Dahl Lugansk State University, Lugansk, 91034 Ukraine

^b N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: abramenko@lds.net.ua

Received January 12, 2022; revised February 22, 2022; accepted February 27, 2022

Synthesis, X-ray diffraction and spectroscopic analysis (IR, ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR) of azomethines derived from 3-nitro- and 5-nitrosalicylic aldehyde and 3-picolylamine were carried out. In crystals both molecules are realized in ketoamine (quinoid) tautomeric form. The structures of azomethines are stabilized by strong intramolecular hydrogen N¹-H¹...O² bonds. In CDCl₃ and DMSO-*d*₆ solutions the obtained azomethines exist in enol-imine (benzoid) tautomeric form, stabilized by the N¹...H¹-O² bond.

Keywords: *o*-oxyarylazomethines, prototropic tautomerism, crystal structure, tautomer forms

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АЦЕТИЛ- И 4-БЕНЗОИЛПИРИДИНА С 1,2-АЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Е. А. Акишина^а, Е. А. Дикусар^а, С. Г. Степин^б, Р. С. Алексеев^с,
Н. А. Бумагин^с, В. И. Поткин^а

^а Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Сурганова 13, Минск, 220072 Беларусь

^б Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, 210009 Беларусь

^с Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

Поступило в редакцию 22 февраля 2022 г.

После доработки 22 февраля 2022 г.

Принято к печати 17 марта 2022 г.

Разработан метод синтеза производных 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот на основе 4-ацетил- и 4-бензоилпиридина. Сложные эфиры и амиды были получены ацилированием (пиридин-4-ил)метанолов и (пиридин-4-ил)метанаминов хлорангидридами замещенных 1,2-азол-3-карбоновых кислот в эфире или хлористом метиле в присутствии триэтиламина. Также получены четвертичные аммониевые соли синтезированных производных пиридина.

Ключевые слова: 4-ацетилпиридин, 4-бензоилпиридин, изотиазол, изоксазол, сложные эфиры, амиды, метилиодиды

DOI: 10.31857/S0044460X22050031, **EDN:** CIUZRB

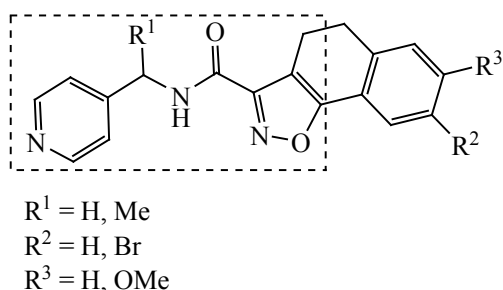
Производные пиридина широко представлены среди природных веществ, таких как витамины, коферменты, алкалоиды, а также в качестве лекарственных средств могут быть использованы для лечения самых разнообразных болезней [1]. В то же время изоксазольный гетероцикл является фрагментом молекул большого числа фармацевтических субстанций, например, лефлюномида, валдекоксиба, сульфизоксазола. Наиболее важными производными изотиазола, нашедшими практическое применение, являются антибактериальный препарат сульфаметизол, нейролептики зипразидон и пероспирон [2–4]. Предыдущие исследования показали, что производные изоксазола и изотиазола оказывают синергетический эффект в их композиции с известными инсектицидами, а также с химиотерапевтическими средствами, что

позволяет уменьшить дозу этих агентов и, таким образом, снизить риск побочных токсических эффектов в химиотерапии рака [5].

Сочетание в одной молекуле фрагментов пиридина и 1,2-азолов может придать новые полезные свойства их конъюгатам. Кроме того, производные изоксазола, изотиазола и пиридина образуют комплексы с палладием(II), которые проявляют высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания в водных средах [6, 7].

Ацетил- и бензоилпиридины и их производные являются удобными исходными соединениями и широко используются при разработке стратегии создания препаратов различного назначения [8–10]. Полученные в работе [11] производные 4,5-дигидронафтоизоксазола (схема 1) проявили себя как ингибиторы фермента CYP1B1 и в со-

Схема 1.



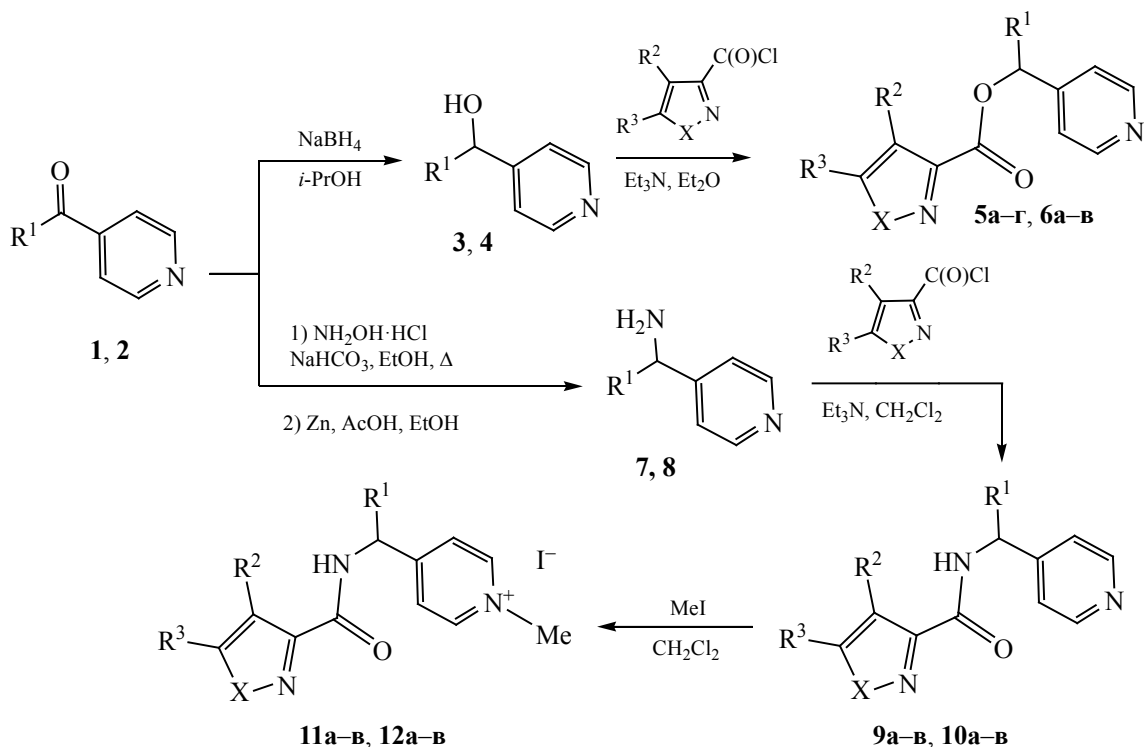
четании с традиционными противоопухолевыми препаратами могут повысить специфичность и эффективность их действия.

Целью данной работы является разработка методики синтеза полиазотсодержащих производных 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот на основе 4-ацетил- и 4-бензоилпиридина.

Сложные эфиры **5а–в**, **6а–г** и амиды **9а–в**, **10а–в** были получены ацилированием (пиридин-4-ил)метанолов **3**, **4** и (пиридин-4-ил)метанаминов **7**, **8** хлорангидридами замещенных 1,2-азол-3-карбоновых кислот в присутствии триэтиламина при комнатной температуре. Выход сложных эфиров и амидов составил 85–91 и 81–86% соответственно (схема 2).

Также были получены четвертичные аммониевые соли **11а–в**, **12а–в** производных пиридина **9а–в** и **10а–в** выдерживанием в течение 5 сут в смеси безводного хлористого метилена с избытком метилиодида (схема 2). N-Замещенные соли пиридина представляют большой интерес, благодаря широкому их применению в качестве алкилирующих агентов, катализаторов межфазного переноса, антисептиков с широким спектром антимикробного действия, красителей, ионных жидкостей, поверхностно-активных веществ [12].

Схема 2.



$R^1 = \text{Me}$ (**3**, **5а–г**, **7**, **9а–в**, **11а–в**); Ph (**4**, **6а–в**, **8**, **10а–в**, **12а–в**); $\text{X} = \text{S}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Cl}$ (**а**); $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$ (**б**), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**в**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**г**).

Полученные соединения **3–12** идентифицированы на основании данных ИК, ЯМР спектроскопии (^1H и ^{13}C) и элементного анализа. В ИК спектрах (пиридин-4-ил)метанолов **3**, **4** отсутствует полоса поглощения валентных колебаний группы $\text{C}=\text{O}$, наблюдаемая в спектрах исходных ацетил- и бензоилпиридинов **1** и **2** в области $1697\text{--}1653\text{ см}^{-1}$. Наличие аминогруппы в соединениях **7** и **8** подтверждается присутствием полос поглощения валентных колебаний группы NH_2 в области $3283\text{--}3362\text{ см}^{-1}$. В спектре ЯМР ^1H спирта **4** группа $\text{CH}-\text{O}$ проявляется в виде уширенного синглета при 6.02 м. д., а в спектрах ЯМР аминов **7**, **8** протону $\text{CH}-\text{N}$ соответствуют синглет при 5.16 м. д. и квартет при 3.98 м. д. соответственно. В ИК спектрах сложных эфиров **5а–г**, **6а–в** и амидов **9а–в**, **10а–в** появляются полосы поглощения связи $\text{C}=\text{O}$ в области $1651\text{--}1664$ и $1731\text{--}1738\text{ см}^{-1}$ соответственно. В спектрах ЯМР N^1 сложных эфиров **5а–г**, **6а–в** группы $\text{CH}-\text{O}$ проявляются в виде синглетов при $7.05\text{--}7.09$ м. д. и квартетов при $6.08\text{--}6.14$ м. д., а в спектрах амидов **9а–в**, **10а–в** наблюдаются дублеты в области $6.32\text{--}6.39$ м. д. и мультиплеты при $5.13\text{--}5.32$ м. д., соответствующие протонам группы $\text{CH}-\text{N}$; единственному протону N^4 изоксазольного гетероцикла соответствуют синглеты в области $6.87\text{--}6.97$ м. д. В ИК спектрах метилиодидов **11а–в**, **12а–в** происходит удвоение полос поглощения колебаний связи $\text{C}=\text{O}$, а также заметное смещение сигналов протонов пиридинового фрагмента на $0.38\text{--}0.94$ м. д. и группы NH на $2.02\text{--}2.45$ м. д. в спектрах ЯМР.

Таким образом, разработан эффективный метод синтеза полиазотистых полигетероциклических соединений на основе 4-ацетил- и 4-бензоилпиридинов, которые содержат ряд фармакофорных групп и являются потенциальными лекарственными средствами. Полученные соединения переданы для исследования их каталитической активности в составе комплексов $\text{Pd}(\text{II})$ в реакциях кросс-сочетания, протекающих в водных средах.

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 Avance-500 Bruker в CDCl_3 (**3–10**) или $\text{DMSO}-d_6$ (**11а–в**, **12а–в**) относительно

остаточных сигналов растворителя. Элементный анализ C , H , N , S -содержащих соединений выполнен на CHNS -анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7, а для галогенсодержащих соединений – методом стандартного микроанализа.

(Пиридин-4-ил)метанолы (3, 4). К раствору 30 ммоль 4-бензоилпиридина или 4-ацетилпиридина в 50 мл безводного *i*-PrOH порциями прибавляли 30 ммоль боргидрида натрия. Полученную смесь перемешивали 24 ч при $20\text{--}23^\circ\text{C}$, затем выливали в 150 мл 5%-ного водного раствора Na_2CO_3 и перемешивали 3 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 500 мл холодной воды и сушили в вакууме.

1-(Пиридин-4-ил)этанол (3). Выход 74% , т. пл. $53\text{--}54^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3172 , 2977 , 2928 , 2849 , 2693 , 1606 , 1560 , 1464 , 1413 , 1365 , 1340 , 1315 , 1282 , 1236 , 1224 , 1203 , 1113 , 1078 , 1063 , 1021 , 1003 , 904 , 826 , 773 , 614 , 551 . Найдено, %: C 68.55 ; H 7.40 ; N 7.18 . $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$. Вычислено, %: C 68.27 ; H 7.37 ; N 11.37 . M 123.15 .

Фенил(пиридин-4-ил)метанол (4). Выход 75% , т. пл. $119\text{--}120^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3141 , 3079 , 3063 , 3029 , 2829 , 1598 , 1556 , 1492 , 1454 , 1412 , 1352 , 1329 , 1296 , 1253 , 1222 , 1190 , 1174 , 1094 , 1064 , 1046 , 1024 , 1002 , 925 , 880 , 867 , 860 , 787 , 762 , 701 , 658 , 617 , 603 , 552 , 473 . Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 5.71 с (1H , CH), 6.02 уш. с (1H , OH), $7.20\text{--}7.35$ м (7H , $5\text{H}_{\text{Ar}}+2\text{H}_{\text{Py}}$), 8.23 д. д (2H_{Py} , J 6.2 , 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 74.59 (CH), 121.60 (2CH_{Ar}), 126.92 (2CH_{Ar}), 128.04 (CH_{Ar}), 128.75 (2CH_{Ar}), 149.01 (2CH_{Py}), 143.25 , 153.99 ($2\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 78.11 ; H 6.23 ; N 7.16 . $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$. Вычислено, %: C 77.81 ; H 5.99 ; N 7.56 . M 185.22 .

Сложные эфиры (5а–г, 6а–в). К раствору 10 ммоль (пиридин-4-ил)метанола **3** или **4** в 50 мл безводного диэтилового эфира добавляли при перемешивании 11 ммоль безводного триэтиламина и 11 ммоль хлорангидрида 1,2-азол-3-карбоновой кислоты. Смесь перемешивали 8 ч при 23°C , затем отфильтровывали осадок, промывали $5\text{--}10$ мл холодного ($5\text{--}10^\circ\text{C}$) диэтилового эфира, $200\text{--}300$ мл холодной воды ($15\text{--}20^\circ\text{C}$), $150\text{--}200$ мл 5%-ного водного раствора NaHCO_3 , $200\text{--}300$ мл теплой воды ($45\text{--}50^\circ\text{C}$) и сушили в вакууме.

1-(Пиридин-4-ил)этил-4,5-дихлоризотиа-

зол-3-карбоксилат (5а). Выход 91%, т. пл. 75–78°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3041, 3033, 2980, 2932, 2854, 1732 (C=O), 1603, 1561, 1497, 1483, 1447, 1405, 1375, 1352, 1318, 1305, 1220, 1093, 1080, 1066, 1007, 993, 971, 825, 782, 738, 640, 591, 550, 516. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.68 д (3H, Me, J 6.7 Гц), 6.08 к (1H, CH, J 6.7 Гц), 7.33 дд (2H, CH_{Py} , J 6.1, 1.4 Гц), 8.59 д. д (2H $_{\text{Py}}$, J 6.0, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 22.00 (Me), 73.11 (CH), 120.81 (2CH $_{\text{Py}}$), 150.36 (2CH $_{\text{Py}}$), 125.86, 149.45, 150.95, 154.00, 158.29 (5C $_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 43.69; H 2.80; Cl 23.11; N 9.11; S 10.33. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 43.58; H 2.66; Cl 23.39; N 9.24; S 10.58. *M* 303.16.

1-(Пиридин-4-ил)этил-5-фенилизоксазол-3-карбоксилат (5б). Выход 90%, т. пл. 89–90°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3151, 3058, 3022, 2924, 2854, 1731 (C=O), 1613, 1602, 1590, 1572, 1563, 1451, 1441, 1417, 1387, 1363, 1317, 1247, 1141, 1059, 1015, 995, 948, 923, 827, 766, 689, 673, 629, 559. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.70 д (3H, Me, J 6.7 Гц), 6.12 к (1H, CH, J 6.7 Гц), 6.92 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.35 д. д (2H, CH_{Py} , J 6.1, 1.5 Гц), 7.45–7.49 м (3H $_{\text{Ar}}$), 7.77–7.81 м (2H $_{\text{Ar}}$), 8.61 дд (2H $_{\text{Py}}$, J 6.1, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 22.01 (Me), 72.82 (CH), 100.09 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 120.82 (2CH $_{\text{Py}}$), 126.07 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.31 (2CH $_{\text{Ar}}$), 131.06 (CH $_{\text{Ar}}$), 150.25 (2CH $_{\text{Py}}$), 126.61, 149.71, 156.71, 159.30, 172.11 (5C $_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 69.55; H 4.89; N 9.13. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.38; H 4.79; N 9.52. *M* 294.31.

1-(Пиридин-4-ил)этил-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксилат (5в). Выход 87%, т. пл. 113–115°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3135, 3035, 2986, 2922, 2875, 1733 (C=O), 1605, 1563, 1510, 1446, 1413, 1376, 1320, 1244, 1208, 1140, 1112, 1063, 1040, 1003, 948, 821, 809, 774, 680, 597, 564, 497. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.70 д (3H, Me, J 6.7 Гц), 2.4 с (3H, Me), 6.12 к (1H, CH, J 6.7 Гц), 6.87 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.28 д (2H, CH_{Ar} , J 8.0 Гц), 7.35 д (2H, CH_{Py} , J 6.0, 1.5 Гц), 7.68 д (2H $_{\text{Ar}}$, J 8.2 Гц), 8.61 дд (2H $_{\text{Py}}$, J 6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 21.67 (Me), 22.04 (Me), 72.79 (CH), 99.50 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 120.79 (2CH $_{\text{Py}}$), 126.03 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.99 (2CH $_{\text{Ar}}$), 150.39 (2CH $_{\text{Py}}$), 123.95, 141.53, 149.61, 156.67, 159.40, 172.33 (6C $_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 70.35; H 5.54; N 8.86. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.12; H 5.23; N 9.09. *M* 308.34.

1-(Пиридин-4-ил)этил-5-(4-нитрофенил)-изоксазол-3-карбоксилат (5г). Выход 85%, т. пл. 137–139°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3124, 3089, 3033, 2982, 2933, 2850, 1736 (C=O), 1603, 1578, 1520 (NO $_2$), 1461, 1445, 1411, 1344 (NO $_2$), 1308, 1250, 1145, 1110, 1061, 1003, 949, 853, 846, 818, 773, 754, 693, 627, 569. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.72 д (3H, Me, J 6.7 Гц), 6.14 к (1H, CH, J 6.7 Гц), 7.12 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.35 д. д (2H, CH_{Py} , J 6.1, 1.4 Гц), 7.99 д. т (2H $_{\text{Ar}}$, J 8.1, 2.0 Гц), 8.34–8.38 м (2H $_{\text{Ar}}$), 8.62 д. д (2H $_{\text{Py}}$, J 6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 22.01 (Me), 73.25 (CH), 102.67 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 120.80 (2CH $_{\text{Py}}$), 124.73 (2CH $_{\text{Ar}}$), 126.98 (2CH $_{\text{Ar}}$), 150.46 (2CH $_{\text{Py}}$), 131.92, 149.09, 149.34, 157.11, 158.83, 169.48 (6C $_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 60.35; H 4.11; N 12.12. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 60.18; H 3.86; N 12.38. *M* 339.31.

Фенил(пиридин-4-ил)метил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (6а). Выход 87%, т. пл. 83–85°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3083, 3050, 3033, 2942, 2925, 2854, 1731 (C=O), 1600, 1557, 1494, 1453, 1408, 1362, 1314, 1267, 1210, 1191, 1159, 1079, 981, 962, 928, 907, 847, 827, 790, 767, 740, 703, 657, 633, 598, 518, 483. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 7.05 с (1H, CH), 7.27–7.38 м (5H, 3H $_{\text{Ar}}$ + 2H $_{\text{Py}}$), 7.41–7.47 м (2H $_{\text{Ar}}$), 8.58 д. д (2H $_{\text{Py}}$, J 6.1, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 77.44 (CH), 127.68 (2CH $_{\text{Ar}}$), 128.97 (2CH $_{\text{Ar}}$), 128.99 (CH $_{\text{Ar}}$), 150.20 (2CH $_{\text{Py}}$), 125.83, 137.83, 147.99, 150.90, 153.68, 157.94 (6C $_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 52.99; H 3.05; Cl 19.31; N 7.60; S 8.55. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 52.62; H 2.76; Cl 19.41; N 7.67; S 8.78. *M* 365.23.

Фенил(пиридин-4-ил)метил-5-фенилизоксазол-3-карбоксилат (6б). Выход 88%, т. пл. 105–107°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3147, 3133, 3059, 3032, 1723 (C=O), 1599, 1589, 1571, 1556, 1496, 1442, 1412, 1326, 1313, 1295, 1251, 1144, 1093, 1072, 1045, 1006, 948, 932, 818, 789, 768, 739, 700, 690, 677, 658, 628, 598, 574, 477. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 6.95 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.09 с (1H, CH), 7.32–7.41 м (5H, 3H $_{\text{Ar}}$ + 2H $_{\text{Py}}$), 7.42–7.49 м (5H, 5H $_{\text{Ar}}$), 7.76–7.82 м (2H $_{\text{Ar}}$), 8.61 д. д (2H $_{\text{Py}}$, J 6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 77.20 (CH), 100.13 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 121.62 (2CH $_{\text{Ar}}$), 126.05 (2CH $_{\text{Ar}}$), 127.74 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.10 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129.15 (CH $_{\text{Ar}}$), 129.30 (CH $_{\text{Ar}}$), 131.07 (2CH $_{\text{Ar}}$), 150.03 (2CH $_{\text{Py}}$), 126.54,

137.87, 148.39, 156.55, 159.06, 172.16 ($6C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 74.26; Н 4.68; N 7.58. $C_{22}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.15; Н 4.53; N 7.86. *M* 356.38.

Фенил(пиридин-4-ил)метил-5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбоксилат (6в). Выход 89%, т. пл. 113–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3083, 3058, 3032, 2923, 1738 (C=O), 1650, 1601, 1557, 1507, 1493, 1445, 1417, 1320, 1293, 1280, 1240, 1192, 1134, 1121, 1070, 1038, 1005, 947, 923, 827, 806, 782, 769, 697, 657, 623, 597, 500. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д.: 2.41 т (3H, Me), 6.9 с (1H, $CH_{\text{изокс}}$), 7.09 с (1H, CH), 7.29 д (2H_{Ar}, J 7.9 Гц), 7.33–7.42 м (5H, 3H_{Ar} + 2H_{py}), 7.43–7.47 м (2H_{Ar}), 7.70 д (2H_{Ar}, J 8.1 Гц), 8.63 д (2H_{py}, J 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_C , м. д.: 21.72 (CH_3), 77.20 (CH), 99.57 ($CH_{\text{изокс}}$), 121.76 (2CH_{Ar}), 126.08 (2CH_{Ar}), 127.82 (2CH_{Ar}), 129.17 (2CH_{Ar}), 129.22 (CH_{Ar}), 130.05 (2CH_{Ar}), 149.96 (2CH_{py}), 123.95, 137.93, 141.63, 148.64, 156.54, 159.22, 172.46 ($7C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 74.69; Н 5.10; N 7.25. $C_{23}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.58; Н 4.90; N 7.56. *M* 370.40.

(Пиридин-4-ил)метанамины (7, 8). Смесь 20 ммоль 4-ацетил- или 4-бензоилпиридина, гидрохлорида гидроксиламина (3.47 г, 50 ммоль) и бикарбоната натрия (4.20 г, 50 ммоль) в 40 мл этанола кипятили в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры выливали в воду, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Цинковую пыль (3.10 г, 47 ммоль) небольшими порциями при перемешивании добавляли к раствору оксима (17 ммоль) в смеси этанола (50 мл) и уксусной кислоты (20 мл). После 48 ч перемешивания при комнатной температуре осадок отфильтровывали, растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 10 н. NaOH и экстрагировали смесью ТГФ–бензол (50:50 об.). Экстракт сушили карбонатом натрия, растворитель упаривали при пониженном давлении.

1-(Пиридин-4-ил)этанамин (7). Выход 64%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3356, 3283, 3071, 3028, 2968, 2926, 2870, 1664, 1601, 1559, 1490, 1449, 1413, 1371, 1314, 1220, 1114, 1066, 1036, 994, 928, 873, 823, 762, 598, 562. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.26 д (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 2.12 уш. с (2H, NH_2), 3.98 к (1H, CH, J 6.7 Гц), 7.37–7.41 м (2H_{py}), 8.48 д. д (2H_{py}, J 6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_C , м. д.: 26.04 (CH_3), 50.33 (CH), 121.83

(2CH_{py}), 149.92 (2CH_{py}), 157.96 ($C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 68.99; Н 8.50; N 22.81. $C_7H_{10}N_2$. Вычислено, %: С 68.82; Н 8.25; N 22.93. *M* 122.17.

Фенил(пиридин-4-ил)метанамин (8). Выход 65%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3362, 3284, 3060, 3027, 2850, 1665, 1597, 1559, 1423, 1452, 1413, 1346, 1305, 1156, 1066, 1027, 994, 912, 842, 823, 782, 756, 701, 644, 692, 563, 478. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.80 уш. с (2H, NH_2), 5.16 с (1H, CH), 7.23–7.36 м (7H, 5H_{Ar}+2H_{py}), 8.51 дд (2H_{py}, J 6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_C , м. д.: 59.03 (CH), 122.05 (2CH_{py}), 127.02 (2CH_{Ar}), 127.65 (CH_{Ar}), 128.84 (2CH_{Ar}), 149.95 (2CH_{py}), 144.29, 154.17 ($2C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 78.39; Н 6.71; N 15.09. $C_{12}H_{12}N_2$. Вычислено, %: С 77.23; Н 6.57; N 15.21. *M* 184.24.

Амиды (9а–в, 10а–в). К раствору 10 ммоль (пиридин-4-ил)метанамина **7** или **8** в 50 мл безводного дихлорметана, предварительно выдержанного 1 сут над $CaCl_2$ (с целью удаления 0.5% этанола, используемого для стабилизации дихлорметана) добавляли при перемешивании 11 ммоль безводного триэтиламина и 11 ммоль хлорангидрида 1,2-азол-3-карбоновой кислоты. Смесь перемешивали 8 ч при 23°C, промывали водой (2×200 мл, по 1 ч при перемешивании) и 5%-ным раствором бикарбоната натрия (1×200 мл, 1 ч перемешивания). Органический слой отделяли и сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, остаток кристаллизовали из смеси дихлорметан–диэтиловый эфир.

4,5-Дихлор-N-[1-(пиридин-4-ил)этил]изоксазол-3-карбоксамид (9а). Выход 85%, т. пл. 120–121°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3307 (N–H), 3068, 3026, 2990, 2935, 1651 (C=O), 1601, 1560, 1560, 1536, 1486, 1456, 1412, 1359, 1294, 1246, 1131, 1082, 1017, 990, 971, 865, 833, 815, 731, 693, 654, 560, 512, 469. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.55 д (3H, Me, J 7.0 Гц), 5.13–5.21 м (1H, CH), 7.23 д. д (2H_{py}, J 6.1, 1.3 Гц), 7.57 д (1H, NH, J 7.6 Гц), 8.50 д. д (2H_{py}, J 6.0, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_C , м. д.: 21.42 (Me), 48.18 (CH), 121.20 (2CH_{py}), 150.20 (2CH_{py}), 125.06, 150.79, 151.64, 156.36, 158.44 ($5C_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 43.82; Н 3.05; Cl 23.39; N 13.85; S 10.58. $C_{11}H_9Cl_2N_3OS$. Вычислено, %: С 43.72; Н 3.00; Cl 23.46; N 13.91; S 10.61. *M* 302.18.

5-Фенил-N-[1-(пиридин-4-ил)этил]изокса-

зол-3-карбоксамид (9б). Выход 86%, т. пл. 127–128°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3357 (N–H), 3150, 3134, 3071, 3046, 3021, 2983, 2933, 1665 (C=O), 1612, 1599, 1573, 1533, 1496, 1449, 1414, 1248, 1228, 1157, 990, 946, 847, 823, 763, 685, 673, 610, 569. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.59 д (3H, Me, J 7.0 Гц), 5.22–5.32 м (1H, CH), 6.95 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.28 д д (2H_{Py}, J 6.0, 1.4 Гц), 7.31 д (1H, NH, J 7.6 Гц), 7.44–7.49 м (3H_{Ar}), 7.74–7.80 м (2H_{Ar}), 8.57 д д (2H_{Py}, J 6.0, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 21.59 (Me), 48.33 (CH), 99.32 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 121.24 (2CH_{Py}), 126.07 (2CH_{Ar}), 129.29 (2CH_{Ar}), 130.96 (CH_{Ar}), 150.37 (2CH_{Py}), 126.77, 151.61, 158.51, 158.99, 171.97 (5C_{четв}). Найдено, %: C 69.75; H 5.18; N 14.29. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.61; H 5.15; N 14.33. M 293.32.

N-[1-(Пиридин-4-ил)этил]-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамид (9в). Выход 82%, т. пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3339 (N–H), 3136, 3032, 2989, 2938, 2920, 1663 (C=O), 1615, 1600, 1564, 1535, 1508, 1449, 1417, 1247, 1231, 1156, 946, 845, 817, 775, 666, 612, 569, 498. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.59 д (3H, CH_3CHNH , J 7.0 Гц), 2.39 с (3H, Me), 5.22–5.31 м (1H, CH), 6.89 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.26 д (2H_{Ar}, J 8.0 Гц), 7.28 д (2H_{Py}, J 6.1 Гц), 7.32 д (1H, NH, J 7.8 Гц), 7.65 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 8.57 д (2H_{Py}, J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 21.58 (CH_3CHNH), 21.65 (Me), 48.31 (CH), 98.72 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 121.26 (2CH_{Py}), 126.00 (2CH_{Ar}), 129.96 (2CH_{Ar}), 150.29 (2CH_{Py}), 124.08, 141.40, 151.73, 158.61, 158.94, 172.17 (6C_{четв}). Найдено, %: C 70.41; H 5.65; N 13.58. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.34; H 5.58; N 13.67. M 307.35.

4,5-Дихлор-N-[фенил(пиридин-4-ил)метил]-изотиазол-3-карбоксамид (10а). Выход 86%, т. пл. 152–153°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3266 (N–H), 3065, 3028, 2923, 1659 (C=O), 1595, 1560, 1536, 1494, 1450, 1412, 1348, 1267, 1238, 1200, 1101, 1053, 980, 897, 753, 720, 698, 637, 519. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 6.32 д (1H, CH, J 8.1 Гц), 7.23 д (2H_{Py}, J 5.8 Гц), 7.24–7.28 м (2H_{Ar}), 7.30–7.40 м (3H_{Ar}), 7.80 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 8.55 д (2H_{Py}, J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 56.48 (CH), 122.29 (2CH_{Py}), 127.90 (2CH_{Ar}), 128.59 (CH_{Ar}), 129.32 (2CH_{Ar}), 150.30 (2CH_{Py}), 125.37, 139.47, 149.80, 151.10, 156.15, 158.37 (6C_{четв}). Найдено, %: C 52.91; H 3.15; Cl 19.34; N 11.42; S 8.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 52.76; H 3.04; Cl

19.47; N 11.54; S 8.80. M 364.25.

5-Фенил-N-[фенил(пиридин-4-ил)метил]-изоксазол-3-карбоксамид (10б). Выход 87%, т. пл. 177–178°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3301 (N–H), 3121, 3031, 2975, 2958, 2921, 1663 (C=O), 1597, 1583, 1573, 1537, 1495, 1447, 1414, 1242, 947, 780, 764, 733, 690, 673, 647, 627, 580. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 6.39 д (1H, CH, J 8.1 Гц), 6.97 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.22–7.25 м (2H_{Py}), 7.23–7.29 м (2H_{Ar}), 7.31–7.40 м (3H_{Ar}), 7.45–7.47 м (2H_{Ar}), 7.47–7.49 м (2H_{Ar}), 7.61 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.75–7.80 м (2H_{Ar}), 8.57 д д (2H_{Py}, J 6.0, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 55.54 (CH), 99.38 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 122.30 (2CH_{Py}), 126.09 (2CH_{Ar}), 127.96 (2CH_{Ar}), 128.61 (CH_{Ar}), 129.31 (3CH_{Ar}), 131.01 (2CH_{Ar}), 150.33 (2CH_{Py}), 126.75, 139.36, 149.68, 158.50, 158.84, 172.07 (6C_{четв}). Найдено, %: C 74.56; H 4.93; N 11.75. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.35; H 4.82; N 11.82. M 355.39.

N-[Фенил(пиридин-4-ил)метил]-5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбоксамид (10в). Выход 81%, т. пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3329 (N–H), 3143, 3033, 2919, 2854, 1657 (C=O), 1619, 1596, 1560, 1534, 1508, 1493, 1447, 1415, 1241, 1033, 814, 774, 747, 699, 627, 576. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 2.41 с (3H, Me), 6.39 д (1H, CH, J 8.0 Гц), 6.92 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.25 д (2H_{Py}, J 5.8 Гц), 7.26–7.30 м (4H_{Ar}), 7.31–7.40 м (3H_{Ar}), 7.55 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.65–7.69 м (2H_{Ar}), 8.58 д (2H_{Py}, J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 21.68 (Me), 56.55 (CH), 98.78 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 122.31 (2CH_{Py}), 126.06 (2CH_{Ar}), 127.97 (2CH_{Ar}), 128.63 (CH_{Ar}), 129.33 (2CH_{Ar}), 130.00 (2CH_{Ar}), 150.35 (2CH_{Py}), 124.08, 139.39, 141.48, 149.72, 158.60, 158.80, 172.31 (7C_{четв}). Найдено, %: C 74.92; H 5.25; N 11.28. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.78; H 5.18; N 11.37. M 369.42.

Метилиодиды (11а–в, 12а–в). Смесь из 5 ммоль третичного амина **9а–с** или **10а–в**, 30 мл безводного дихлорметана, предварительно выдержанного 1 сут над CaCl_2 (с целью удаления 0.5% этанола, используемого для стабилизации дихлорметана) и 3 мл безводного иодметана выдерживали 5 сут в темноте. После удаления растворителей и вакуумирования получали готовые целевые продукты с практически количественным выходом.

4-[1-(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)-этил]-1-метилпиридин-1-ия иодид (11а). Выход

86%, т. пл. 157–158°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3392 (N–H), 3301 (N–H), 3160, 3112, 3002, 2968, 2926, 2855; 1660, 1639 (C=O); 1573, 1516, 1484, 1474, 1452, 1377, 1360, 1327, 1275, 1234, 1211, 1185, 1124, 1099, 1078, 1016, 967, 913, 867, 847, 783, 720, 650, 558, 543, 507. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.54 д (3H, Me, J 7.2 Гц), 4.33 с (3H, NMe), 5.25–5.35 м (1H, CH), 8.10 д (2H_{py}, J 6.6 Гц), 8.97 д (2H_{py}, J 6.6 Гц), 9.59 д (1H, NH, J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 21.25(Me), 48.02 (NMe), 48.73 (CH), 125.22 (2CH_{py}), 146.05 (2CH_{py}), 123.50, 150.13, 157.96, 159.88, 162.99 (5C_{четв}). Найдено, %: C 32.61; H 2.82; Cl + I 44.35; N 9.35; S 7.09. C₁₂H₁₂Cl₂IN₃OS. Вычислено, %: C 32.45; H 2.72; Cl 15.97; I 28.57; N 9.46; S 7.22. *M* 444.12.

1-Метил-4-[1-(5-фенилизоксазол-3-карбоксамидо)этил]пиридин-1-ия иодид (11б). Выход 86%, т. пл. 221–222°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3355 (NH), 3165, 3152, 3140, 3060, 3023, 2994, 2970, 2887, 2850; 1668, 1641 (C=O); 1611, 1571, 1536, 1494, 1449, 1375, 1330, 1274, 1247, 1235, 1188, 1154, 1090, 1020, 1003, 947, 920, 855, 848, 823, 765, 689, 680, 665, 596, 577, 554. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.57 д (3H, CH₃CHNH, J 7.2 Гц), 4.34 с (3H, NMe), 5.32–5.41 м (1H, CH), 7.40 с (1H, CH_{изокс}), 7.51–7.59 м (3H_{Ar}), 7.91–7.96 м (2H_{Ar}), 8.14 д (2H_{py}, J 6.7 Гц), 8.98 д (2H_{py}, J 6.2 Гц), 9.61 д (1H, NH, J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 21.21 (CH₃CHNH), 48.03 (NMe), 48.75 (CH), 100.56 (CH_{изокс}), 125.30 (2CH_{Ar}), 126.32 (2CH_{Ar}), 129.89 (2CH_{Ar}), 131.47 (CH_{Ar}), 146.04 (2CH_{Ar}), 126.68, 159.05, 159.62, 163.05, 171.08 (5C_{четв}). Найдено, %: C 49.82; H 4.25; I 29.01; N 9.58. C₁₈H₁₈IN₃O₂. Вычислено, %: C 49.67; H 4.17; I 29.16; N 9.65. *M* 435.26.

1-Метил-4-{1-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамидо]этил}пиридин-1-ия иодид (11в). Выход 82%, т. пл. 245–246°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3363 (NH), 3165, 3136, 3102, 3070, 3022, 2994, 2970, 2920, 2886, 2850; 1664, 1641 (C=O); 1613, 1533, 1508, 1450, 1440, 1376, 1327, 1275, 1246, 1186, 1155, 1113, 1030, 1002, 947, 857, 847, 816, 777, 720, 586, 570, 535. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.56 д (3H, CH₃CHNH, J 7.1 Гц), 2.37 с (3H, Me), 4.32 (NMe), 5.31–5.40 м (1H, CH), 7.31 с (1H, CH_{изокс}), 7.36 д (2H_{Ar}, J 8.0 Гц), 7.82 д (2H_{Ar}, J 8.1 Гц), 8.12 д (2H_{py}, J 6.7 Гц), 8.95 д (2H_{py}, J 6.4 Гц), 9.60 д (1H, NH, J 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.:

21.21 (CH₃CHNH), 21.59 (Me), 48.03 (NMe), 48.76 (CH), 99.91 (CH_{изокс}), 125.32 (2CH_{Ar}), 126.30 (2CH_{Ar}), 130.44 (2CH_{Ar}), 146.07 (2CH_{Ar}), 124.07, 141.49, 159.12, 159.59, 163.11, 171.28 (6C_{четв}). Найдено, %: C 50.85; H 4.53; I 28.02; N 9.28. C₁₉H₂₀IN₃O₂. Вычислено, %: C 50.79; H 4.49; I 28.25; N 9.35. *M* 449.29.

4-[(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)-(фенил)метил]-1-метилпиридин-1-ия иодид (12а). Выход 85%, т. пл. 137–138°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270 (N–H), 3105, 3031, 2957, 2926, 2869; 1664, 1643 (C=O), 1576, 1532, 1518, 1495, 1485, 1469, 1446, 1395, 1355, 1355, 1319, 1262, 1239, 1222, 1205, 1186, 1148, 1100, 1054, 1031, 977, 928, 901, 833, 741, 729, 694, 675, 659, 622, 580, 525. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 4.33 с (3H, NMe), 6.59–6.65 м (1H, CH), 7.33–7.38 м (1H_{Ar}), 7.39–7.44 м (2H_{Ar}), 7.44–7.48 м (2H_{Ar}), 8.14 д (2H_{py}, J 6.5 Гц), 9.00 д (2H_{py}, J 6.6 Гц), 9.95 д (1H, NH, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 48.11 (NMe), 56.24 (CH), 126.05 (2CH_{Ar}), 128.69 (2CH_{Ar}), 128.96 (CH_{Ar}), 129.48 (2CH_{Ar}), 146.22 (2CH_{Ar}), 123.31, 126.99, 130.76, 138.77, 149.99, 158.28, 160.21 (7C_{четв}). Найдено, %: C 40.51; H 2.85 Cl + I 38.95; N 8.11; S 6.06. C₁₂H₁₂Cl₂IN₃OS. Вычислено, %: C 40.34; H 2.79; Cl 14.01; I 25.07; N 8.30; S 6.33. *M* 506.19.

1-Метил-4-фенил(5-фенилизоксазол-3-карбоксамидо)метилпиридин-1-ия иодид (12б). Выход 87%, т. пл. 228–229°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3321 (NH), 3165, 3155, 3110, 3103, 3055, 3034, 3010, 2995, 2980, 2960, 2923, 2879, 2855; 1668, 1644 (C=O); 1610, 1540, 1494, 1449, 1260, 1223, 947, 901, 769, 735, 690. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 4.33 с (3H, NMe), 6.70 д (1H, CH, J 8.2 Гц), 7.35–7.40 м (1H_{Ar}), 7.40–7.45 м (2H_{Ar}), 7.46 с (1H, CH_{изокс}), 7.46–7.50 м (2H_{Ar}), 7.49–7.459 м (3H_{Ar}), 7.92–7.97 м (2H_{Ar}), 8.17 д (2H_{py}, J 6.7 Гц), 8.98 д (2H_{py}, J 6.7 Гц), 10.02 д (1H, NH, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 48.09 (NMe), 56.21 (CH), 100.72 (CH_{изокс}), 126.27 (2CH_{Ar}), 126.35 (2CH_{Ar}), 128.82 (2CH_{Ar}), 129.47 (2CH_{Ar}), 129.94 (2CH_{Ar}), 131.53 (CH_{Ar}), 146.20 (2CH_{Ar}), 126.73, 138.92, 159.32, 159.63, 160.25, 171.09 (6C_{четв}). Найдено, %: C 55.68; H 3.94; I 25.41; N 8.34. C₂₃H₂₀IN₃O₂. Вычислено, %: C 55.55; H 4.05; I 25.52; N 8.45. *M* 497.33.

1-Метил-4-фенил[5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамидо]метилпиридин-1-ия иодид

(12в). Выход 88%, т. пл. 160–161°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3301 (NH), 3163, 3103, 3065, 3031, 3015, 2975, 2956, 2922, 2876, 2856; 1669, 1642 (C=O); 1616, 1533, 1507, 1495, 1470, 1446, 1278, 1258, 1237, 1224, 1187, 1149, 1115, 1030, 947, 930, 901, 813, 799, 765, 728, 696, 621, 580. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 2.36 с (3H, Me), 4.34 с (3H, NMe), 6.70 д (1H, CH, J 8.2 Гц), 7.32–7.36 м (3H_{Ar}), 7.38 с (1H, CH_{изокс}), 7.40–7.45 м (2H_{Ar}), 7.45–7.51 м (2H_{Ar}), 7.82 д (2H_{Ar}, J 8.0 Гц), 8.17 д (2H_{Py}, J 6.4 Гц), 9.00 д (2H_{Py}, J 6.3 Гц), 10.00 д (1H, NH, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ_{C} , м. д.: 21.59 (Me), 48.11 (NMe), 56.19 (CH), 100.04 (CH_{изокс}), 126.27 (4CH_{Ar}), 128.81 (2CH_{Ar}), 128.92 (CH_{Ar}), 129.44 (2CH_{Ar}), 130.43 (2CH_{Ar}), 146.17 (2CH_{Ar}), 124.06, 138.91, 141.49, 159.37, 159.55, 160.25, 171.24 (7C_{четв}). Найдено, %: С 56.61; Н 4.38; I 24.69; N 8.05. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.37; Н 4.34; I 24.82; N 8.22. *M* 511.35.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных 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. *Altaf A.A., Shahzad A, Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E.* // J. Drug Design Med. Chem. 2015. Vol. 1. N 1. P. 1. doi 10.11648/j.jddmc.20150101.11
2. *Clerici F., Gelmi M.L., Pellegrino S., Pocar D.* Chemistry of Biologically Active Isothiazoles. In: Bioactive Heterocycles III. Berlin: Springer-Verlag, 2007. P. 179.
3. *Talley J.J., Brown D.L., Carter J.S., Graneto M.J., Koboldt C.M., Masferrer J.L., Perkins W.E., Rosgers R.S.* // Med. Chem. 2000. Vol. 43. N 5. P. 775. doi 10.1021/jm990577v
4. *Chikkula K.V., Raja S.* // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2017. Vol. 9. N 7. P. 13. doi 10.22159/ijpps.2017.v9i7.19097
5. *Kulchitsky V.A., Alexandrova R., Suziedelis K., Paschkevich S.G., Potkin V.I.* // Recent Pat. Nanomed. 2014. Vol. 4. N 2. P. 82.
6. *Бумагин Н.А., Поткин В.И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 2. С. 321; *Bumagin N.A., Potkin V.I.* // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 2. P. 321–332. doi 10.1007/s11172-016-1306-2
7. *Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V. I.* // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 2. P. 159. doi 10.1055/s-0039-1690688
8. *Wang L., Ouyang B., Fan M., Qi J., Yao L.* // Iran J. Pharm. Res. 2021. Vol. 20. N 3. P. 121. doi 10.22037/IJPR.2020.114468.14866
9. *Gritzapis P.S., Varras P.C., Andreou N.-P., Katsani K.R., Dafnopoulos K., Psomas G., Peitsinis Z.V., Koumbis A.E., Fylaktakidou K.C.* // Beilstein J. Org. Chem. 2020. Vol. 16. P. 337. doi 10.3762/bjoc.16.33
10. *Жмуренко Л.А., Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Гайдуков И.О., Мокров Г.В., Гудашева Т.А.* // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 1. С. 42; *Zhmurenko L.A., Voronina T.A., Litvinova S.A., Nerobkova L.N., Gaidukov I.O., Mokrov G.V., Gudasheva T.A.* // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 52. N 1. P. 42. doi 10.1007/s11094-018-1763-z
11. *Yang J.* Pat. CN 113416171A (2021). China.
12. *Madaan P., Tyagi V.K.* // J. Oleo Sci. 2008. Vol. 57. N 4. P. 197. doi 10.5650/jos.57.197

Synthesis of 4-Acetyl- and 4-Benzoylpyridine Derivatives with 1,2-Azole Fragments

E. A. Akishina^{a,*}, E. A. Dikisar^a, S. G. Stepin^b, R. S. Alekseyev^c,
N. A. Bumagin^c, and V. I. Potkin^a

^a*Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus*

^b*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, 210023 Belarus*

^c*Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

Received February 22, 2022; revised February 22, 2022; accepted March 17, 2022

A method for the synthesis of 5-arylisoxazole- and 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic acids derivatives based on 4-acetyl- and 4-benzoylpyridine has been developed. Esters and amides were prepared by acylation of (pyridin-4-yl)methanols and (pyridin-4-yl)methanamines with acid chlorides of substituted 1,2-azole-3-carboxylic acids in ether or methylene chloride in the presence of triethylamine. Quaternary ammonium salts of synthesized pyridine derivatives were also obtained.

Keywords: 4-benzoylpyridine, 4-acetylpyridine, isothiazole, isoxazole, esters, amides, methyl iodides

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ МЕТИЛ- 2-АМИНО-7-АРИЛ-4-ОКСО-3*H*-ПИРИДО[2,3-*d*]- ПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2022 г. В. Л. Гейн^{а,*}, А. Н. Прудникова^а, Н. Н. Ломакина^а, М. В. Дмитриев^б

^аПермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^бПермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 3 февраля 2022 г.

После доработки 3 февраля 2022 г.

Принято к печати 10 февраля 2022 г.

Реакция 2,4-диамино-6-гидроксипиридина с метиловыми эфирами 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты в среде уксусной кислоты приводит к метил-2-амино-7-арил-4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пириимидин-5-карбоксилатам. Строение соединений подтверждено методом РСА.

Ключевые слова: 2,4-диамино-6-гидроксипириимидин, метиловые эфиры 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты, пиридо[2,3-*d*]пириимидин

DOI: 10.31857/S0044460X22050043, **EDN:** CIZCQC

Гетероциклические соединения с пиридо[2,3-*d*]пириимидиновой системой – перспективная основа для создания новых фармакологически активных веществ. Как структурные аналоги азотистых оснований соединения этого ряда проявляют широкий спектр биологической активности [1]. Среди 2-аминозамещенных пиридо[2,3-*d*]пириимидинов были обнаружены вещества с высокой ингибирующей активностью по отношению к различным типам киназ в организме человека [2–5]. Кроме этого, в данном ряду соединений были найдены антагонисты аденозиновых рецепторов подтипа A₃ [6], соединения с противовоспалительной, противовирусной и противосудорожной активностью [7]. Поэтому перспективен синтез соединений данного ряда с целью поиска новых противоопухолевых средств.

Один из широко применяемых в органическом синтезе методов получения соединений с сопряженной пиридопириимидиновой системой – это трехкомпонентная реакция производных 6-аминоурацила с ароматическими альдегидами и различными СН-кислотами [8–10]. С целью получения

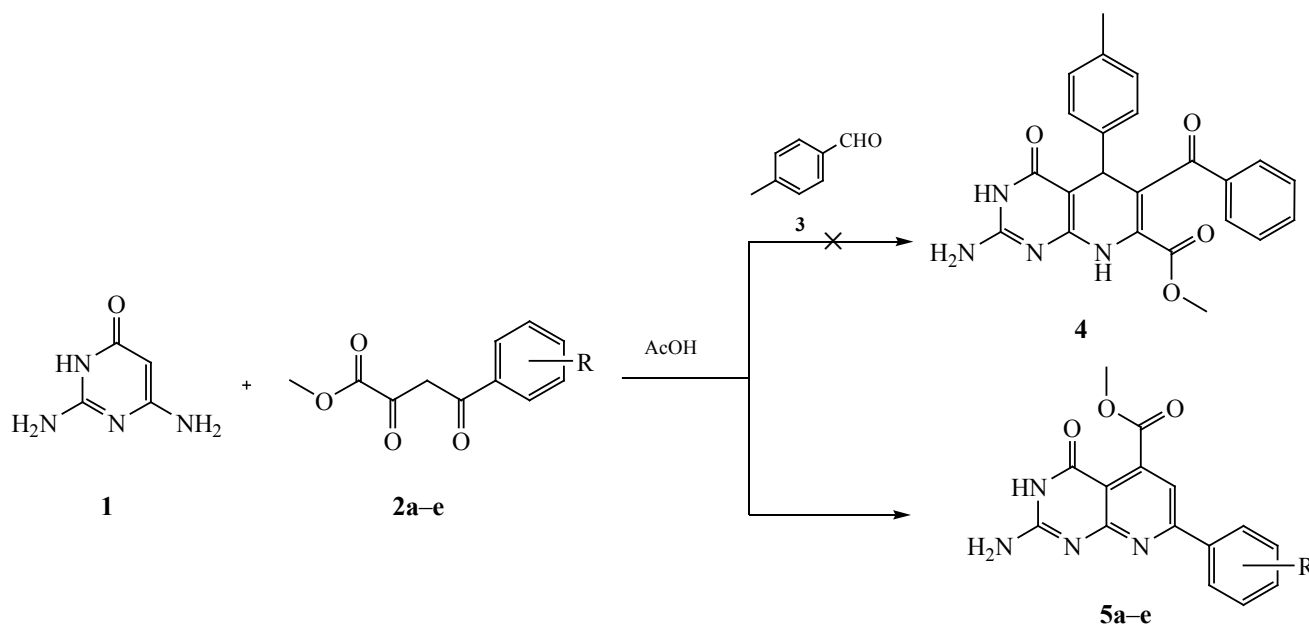
новых полифункциональных соединений данного ряда и дальнейшего изучения их химических и биологических свойств нами изучена реакция 2,4-диаминопириимидин-6(1*H*)-она **1** с метил-4-арил-2,4-диоксобутаноатами.

При проведении реакции соединения **1** с метил-2,4-диоксо-4-фенилбутаноатом **2a** и 4-метилбензальдегидом **3** в среде ледяной уксусной кислоты при кратковременном нагревании раствора было обнаружено, что вместо ожидаемого продукта реакции **4** образуется метиловый эфир 2-амино-4-оксо-7-фенил-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пириимидин-5-карбоновой кислоты **5a** с выходом 38% (схема 1). В данных условиях альдегид **3** не участвует в образовании пириимидинового фрагмента.

При взаимодействии амина **1** с метил-4-арил-2,4-диоксобутаноатами **2a–e** при нагревании в ледяной уксусной кислоте получены метил-2-амино-7-арил-4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пириимидин-5-карбоксилаты **5a–e** с хорошими выходами.

Соединения **5a–e** – желтые вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, плохо растворимые в спирте,

Схема 1.



R = H (**a**), 4-MeO (**б**), 3,4-(MeO)₂ (**в**), 3-NO₂ (**г**), 4-NO₂ (**д**), 4-Cl (**е**).

ацетонитриле, уксусной кислоте, не растворимые в воде и гексане. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5a–e** помимо сигналов протонов ароматического кольца и связанных с ним групп присутствуют сигналы протонов группы CH₃O в виде синглета в области 3.78–3.87 м. д., протонов группы NH₂ в виде уширенного синглета при 6.74–6.92 м. д., протона группы СН пиридинового фрагмента в виде синглета при 7.51–7.78 м. д., а также сигнал слабой интенсивности протона группы NH в виде уширенного синглета при 11.17–11.47 м. д.

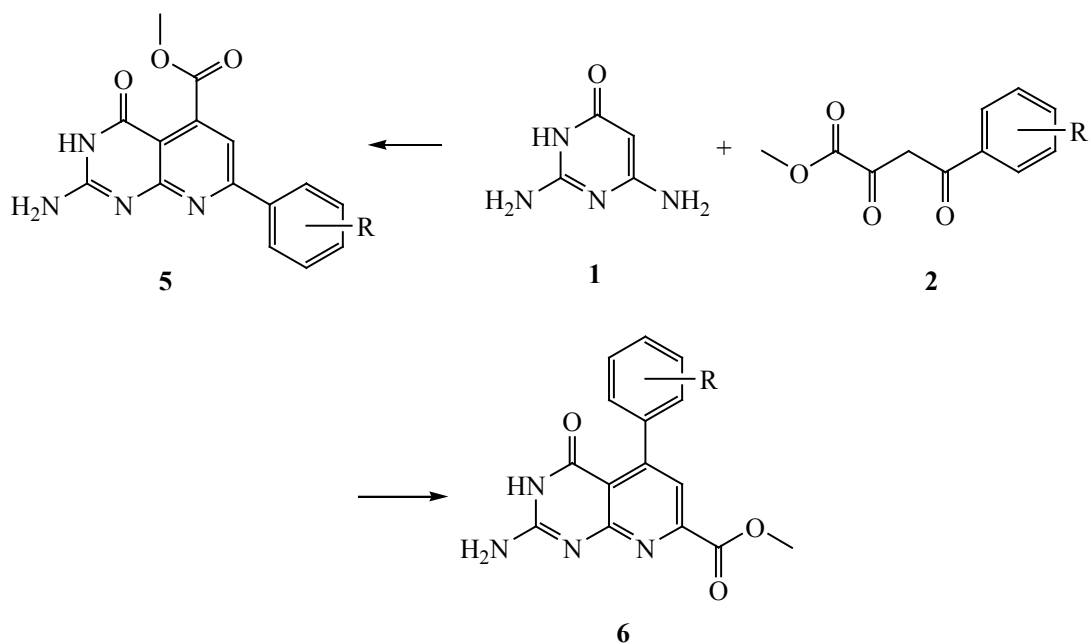
В ИК спектрах соединений **5a–e** наблюдаются характеристические полосы поглощения средней интенсивности группы NH₂ при 3200–3420 и 3400–3510 см⁻¹, полосы поглощения сильной и средней интенсивности сложноэфирной группы при 1725–1750 см⁻¹, а также полосы поглощения сильной интенсивности валентных колебаний связи C=O при 1610–1650 см⁻¹.

Из-за присутствия в структуре амина **1** нескольких нуклеофильных центров реакция с эфирами **2** может протекать неоднозначно (схема 2). Образование возможных двух изомерных продуктов **5** или **6** зависит, вероятно, от механизма реакции. Если первоначальная нуклеофильная атака по

α-карбонильному атому углерода эфира **2** исходит от экзоциклической аминогруппы реагента **1**, то в результате реакции получится соединение **6** [11], если же нуклеофильная атака будет происходить за счет атома C⁵ в реагенте **1**, то следует ожидать образования соединения **5**.

Для доказательства структуры и пространственного строения полученных соединений был выращен монокристалл соединения **5a** из этанола и выполнен его рентгеноструктурный анализ (рис. 1). Соединение **5a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде гемигидрата (молекула воды на рис. 1 не изображена). Атомы водорода H² и H⁴ статистически разупорядочены и уточнены с заселенностью 0.5. Без учета данного разупорядочения между атомами H⁴ соседних молекул возникли бы недопустимые укороченные контакты (H⁴...H⁴ 1.18 Å). Другими словами, половина молекул в кристалле имеет структуру таутомера **A**, другая половина – структуру таутомера **B** (схема 3). Из трех связей C–N в аминопиридинолом фрагменте наименьшую длину имеет экзо-связь C¹–N³ 1.312(4) Å [C¹–N² 1.328(4) Å, C¹–N⁴ 1.358(4) Å]. Такое распределение длин связей свидетельствует

Схема 2.



о существенном вкладе цвиттер-ионных резонансных структур **A'** и **B'**.

На основании данных ЯМР ^1H и РСА можно предположить, что для соединений **5a–e** характерна амино-иминная таутомерия. Соединения при

этом могут существовать в трех таутомерных формах **A–B**. В связи с тем, что наиболее термодинамически стабильны формы **A** и **B**, молекулы продукта реакции существуют именно в этих формах в кристаллическом состоянии и в растворе.

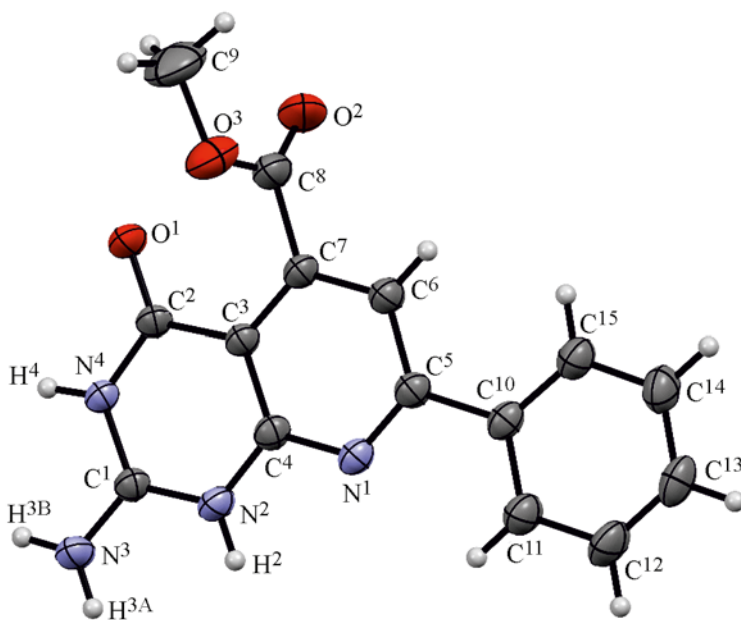
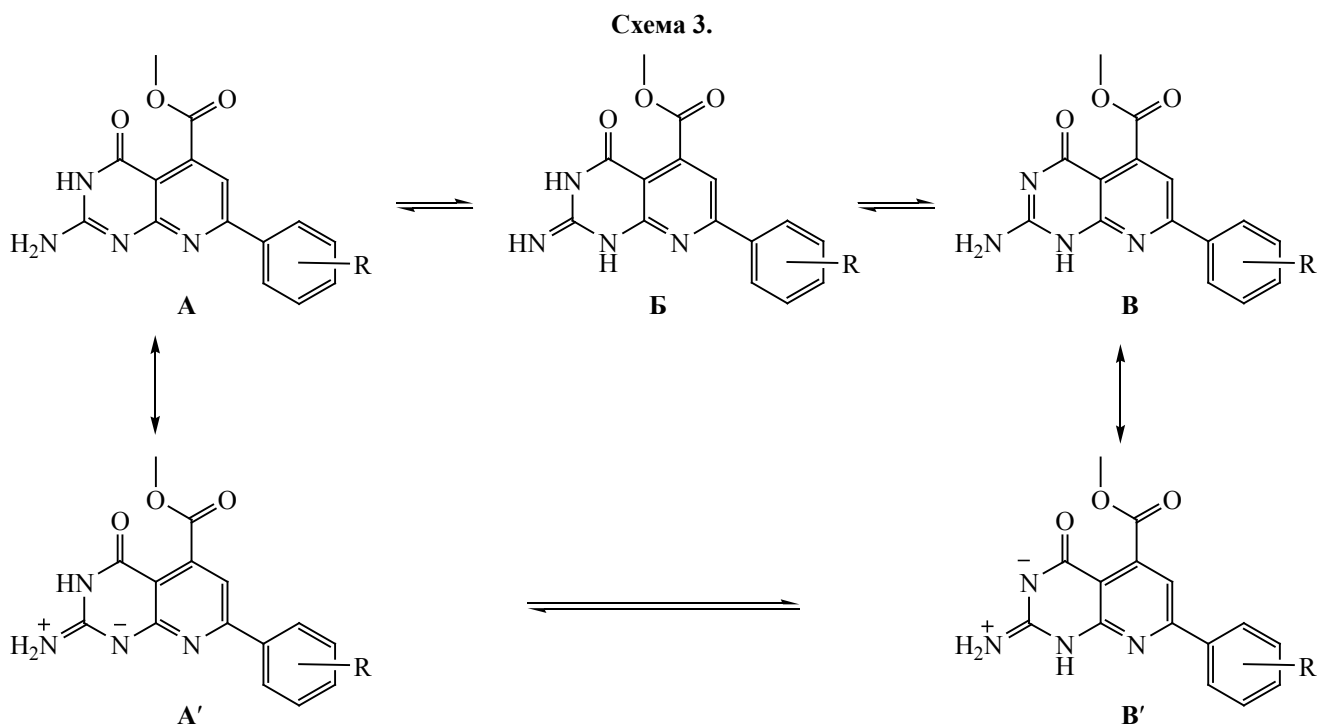


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **5a** в кристалле в представлении тепловыми эллипсоидами 30%-ной вероятности.



Таким образом, предложен простой способ получения метил-2-амино-7-арил-4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксилатов при взаимодействии метил-4-арил-2,4-диоксобутаноатов с 2,4-диаминопиримидин-6(1*H*)-оном в среде ледяной уксусной кислоты и установлено пространственное строение полученных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1S в таблетках KBr в диапазоне длин волн от 4000 до 400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AVANCE III HD с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно. В качестве растворителя использовали ДМСО-*d*₆, химические сдвиги определены относительно ТМС. Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400. Температуру плавления измеряли на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ соединения **5a** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) по стандартной методике [MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирова-

ние с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [12]. Сингония кристалла (C₁₅H₁₂N₄O₃·0.5H₂O, *M* 305.29) моноклинная, пространственная группа *C2/c*, *a* 10.533(4) Å, *b* 19.624(10) Å, *c* 13.681(4) Å, β 90.25(3)°, *V* 2827.7(19) Å³, *Z* 8, *d*_{выч} 1.434 г/см³, μ 0.105 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [13] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех не водородных атомов с использованием программы SHELXL [14] с графическим интерфейсом OLEX2 [15]. Атомы водорода группы NH₂ уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использовали модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0683 [для 1316 отражений с *I* > 2 σ (*I*)], *wR*₂ 0.1935 (для всех 3390 независимых отражений), *S* 0.995. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2142526).

Метил-2-амино-4-оксо-7-фенил-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксилат (5a). *a.* Смесь 0.63 г (0.005 моль) амина **1**, 1.03 г (0.005 моль)

эфира **2** и 0.6 мл (0.005 моль) альдегида **3** растворяли при нагревании в 30 мл ледяной уксусной кислоты. Выпавший через минуту из раствора хлопьевидный осадок отфильтровывали, промывали в уксусной кислоте, сушили. Выход 0.55 г (38%), светло-желтый порошок, т. пл. 277–279 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 и 3470 ш (NH_2), 1750 с (COOCH_3), 1650 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.80 с (3H, CH_3O), 6.79 уш. с (2H, NH_2), 7.45 м (3H, H_{Ar}), 7.64 с (1H, CH), 8.12 м (2H, H_{Ar}), 11.26 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 60.75; H 3.99; N 18.98. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.81; H 4.08; N 18.91.

б. К 15 мл горячего раствора 1.26 г (0.01 моль) амина **1** в ледяной уксусной кислоте при перемешивании прибавляли 10 мл горячего раствора 2.06 г (0.01 моль) эфира **2** в ледяной уксусной кислоте. Выпавший через минуту хлопьевидный осадок отфильтровывали, промывали в уксусной кислоте, сушили. Выход 2.0 г (68%).

Соединения **5б–е** получали аналогично по методу б.

Метил-2-амино-4-оксо-7-(4-метоксифенил)-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (5б). Выход 2.85 г (87%), желтый порошок, т. пл. > 300 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410 ш (NH_2), 1725 с (COOCH_3), 1620 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.78 с (3H, CH_3O), 3.79 с (3H, CH_3O), 6.74 уш. с (2H, NH_2), 7.0 д (2H, H_{Ar} , J 7.2 Гц), 7.57 с (1H, CH), 8.10 д (2H, H_{Ar} , J 7.2 Гц), 11.17 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.5; 52.9; 55.8; 114.7; 129.4; 161.8; 168.4; 172.3. Найдено, %: C 58.69; H 4.12; N 17.11. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.89; H 4.32; N 17.17.

Метил-2-амино-7-(3,4-диметоксифенил)-4-оксо-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (5в). Выход 2.2 г (62%), желтый порошок, т. пл. 284–287 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 и 3510 ш (NH_2), 1740 с (COOCH_3), 1625 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.78 с и 3.79 с (9H, $3\text{CH}_3\text{O}$), 6.74 уш. с (2H, NH_2), 7.01 д (1H, H_{Ar} , J = 8.4 Гц), 7.63 с (1H, CH), 7.73 м (2H, H_{Ar}), 11.27 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 52.9; 56.1; 110.9; 121.0; 149.5; 151.6; 168.5. Найдено, %: C 57.47; H 4.55; N 15.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 57.30; H 4.53; N 15.72.

Метил-2-амино-7-(3-нитрофенил)-4-оксо-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат

(5г). Выход 2.6 г (76%), светло-желтый порошок, т. пл. > 300 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 и 3400 ш (NH_2), 1725 с (COOCH_3), 1610 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.82 с (3H, CH_3O), 6.87 уш. с (2H, NH_2), 7.76 т (1H, H_{Ar} , J 8.0 Гц), 7.87 с (1H, C^6H), 8.28 д (1H, H_{Ar} , J 8.0 Гц), 8.57 д (1H, H_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.95 с (1H, H_{Ar}), 11.33 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 52.85; H 3.28; N 20.55. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C 52.79; H 3.25; N 20.52.

Метил-2-амино-7-(4-нитрофенил)-4-оксо-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (5д). Выход 2.6 г (76%), темно-желтый порошок, т. пл. 280–280 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410 и 3490 ш (NH_2), 1750 с (COOCH_3), 1625 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.81 с (3H, CH_3O), 6.81 уш. с (2H, NH_2), 7.78 с (1H, CH), 8.28 д (1H, H_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.38 д (2H, H_{Ar} , J 8.8 Гц), 11.27 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 52.81; H 3.14; N 20.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C 52.79; H 3.25; N 20.52.

Метил-2-амино-4-оксо-7-(4-хлорфенил)-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (5е). Выход 2.4 г (73%), желтый порошок, т. пл. > 300 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410 и 3510 ш (NH_2), 1725 с (COOCH_3), 1630 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.80 с (3H, CH_3O), 6.76 уш. с (2H, NH_2), 7.51 д (2H, H_{Ar} , J 8.4 Гц), 7.65 уш. с (1H, CH), 8.14 д (2H, H_{Ar} , J 8.8 Гц), 11.19 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 54.39; H 3.36; N 16.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 54.47; H 3.35; N 16.94.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Прудникова Анастасия Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6968-3258>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yadav P., Shah K. // Chem. Biol. Drug Des. 2021. Vol. 97. P. 633. doi 10.1111/cbdd.13800

2. Yu P., Laird A.D., Du X., Wu J., Won K. // *Mol. Cancer Ther.* 2014. Vol. 13. P. 1078. doi 10.1158/1535-7163.MCT-13-0709
3. Ibrahim D.A., Ismail N.S.M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 5825. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.041
4. Puig de la Bellacasa R., Roué G., Balsas P., Pérez-Galán P., Teixidó J., Colomer D., Borre J.I. // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 86. P. 664. doi 10.1016/j.ejmech.2014.09.018
5. Shen G., Liu M., Lu J., Meng T. // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. P. 151333. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151333
6. Chandrasekaran B., Deb P.K., Kachler S., Akkinepalli R.R., Mailavaram R., Klotz K.-N. // *Med. Chem. Res.* 2018. Vol. 27. P. 756. doi 10.1007/s00044-017-2099-z
7. Buron F., Mérour J.Y., Akssira M., Guillaumet G., Routier S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 95. P. 76. doi 10.1016/j.ejmech.2015.03.029
8. Aryan R., Beyzaei H., Nojavan M., Pirani F., Samareh D.H., Sanchooli M. // *Mol. Divers.* 2019. Vol. 23. P. 93. doi 10.1007/s11030-018-9859-7
9. Zviagin I.M., Zhelavskiy O.S., Shishkina S.V., Musatov V.I., Borisov A.V., Chebanov V.A. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. P. 484. doi 10.1007/s10593-017-2078-9
10. Овсепян Т.Р., Караханян Г.С., Израелян С.Г., Паносян Г.А. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 933; Hovsepyan T.R., Karakhanyan G.S., Israelyan S.G., Panosyan G.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 6. P. 1114. doi 10.1134/S1070363218060117
11. Ghaedi A., Bardajee Gh.R., Mirshokrayi A., Mahdavi M., Akbarzadeh T. // *Mol. Divers.* 2019. Vol. 23. P. 333. doi 10.1007/s11030-018-9852-1
12. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET)
13. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
14. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
15. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis and Structure of Methyl 2-Amino-7-aryl-4-oxo-3H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-5-carboxylates

V. L. Gein^{a,*}, A. N. Prudnikova^a, N. N. Lomakina^a, and M. V. Dmitriev^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received February 3, 2022; revised February 3, 2022; accepted February 10, 2022

Reaction of 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine with methyl 4-aryl-2,4-dioxobutanoates in acetic acid led to the formation of methyl 2-amino-7-aryl-4-oxo-3H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-5-carboxylates. Structure of the obtained compounds was confirmed by single crystal X-ray analysis.

Keywords: 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine, methyl 4-aryl-2,4-dioxobutanoates, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

КАСКАДНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-АМИНО-2-БЕНЗОИЛТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

© 2022 г. В. К. Василин^{а,*}, Т. А. Строганова^а, Н. В. Шитиков^а,
А. В. Беспалов^б, Г. Д. Крапивин^а

^а Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская 2, Краснодар, 350072 Россия

^б Кубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия

*e-mail: vasvk@mail.ru

Поступило в редакцию 1 февраля 2022 г.

После доработки 20 марта 2022 г.

Принято к печати 24 марта 2022 г.

Каскадной реакцией деацилирования/алкилирования кетонов ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина получен ряд новых производных этой гетероциклической системы – N-(тиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)аминоспиртов. Предложен альтернативный вариант синтеза этих соединений алкилированием незамещенных по положению 2 3-аминотиенопиридинов диолами.

Ключевые слова: 3-амино-2-бензоилтиено[2,3-*b*]пиридин, деацилирование, диолы, N-алкилирование, механизм реакции

DOI: 10.31857/S0044460X22050055, **EDN:** CJTДН

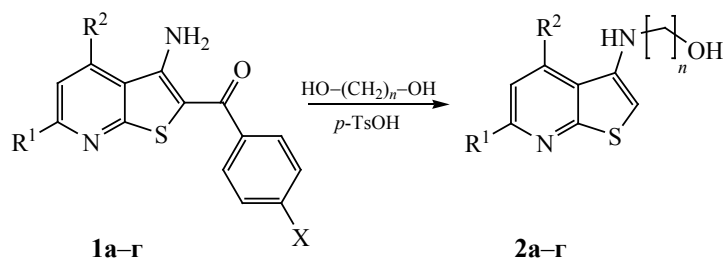
Кетоны ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина занимают немаловажное место среди других производных этой системы [1–3]. Это связано как с проявляемой ими биологической активностью [4, 5], так и с возможностью использования в качестве исходных соединений для получения новых сопряженных и конденсированных систем [6]. Ранее нами уже показаны синтетические возможности кетонов ряда тиенопиридина. Так, 3-амино-2-бензоилтиенопиридины использованы для получения конденсированных производных 1,4-дiazепинона [7], пиридопирирола [8]. Одним из перспективных направлений использования производных 3-аминотиенопиридинов являются реакции внутримолекулярной гетероциклизации полученных на их основе азидов [9, 10]. Установлено, что направление реакции и строение продуктов зависят от природы заместителя в положении 2.

В ходе изучения термического разложения 3-азидо-2-бензоилтиено[2,3-*b*]пиридинов обнаружено, что реакция приводит к образованию изоксазола, т. е. атаке нитрена подвергается не бензо-

льное кольцо, а карбонильная группа [11, 12]. Мы предположили, что введение защитной кетальной группы позволит изменить направление гетероциклизации и сформировать тетрациклическую конденсированную систему с шестичленным азациклом за счет атаки нитрена по ароматическому заместителю.

Для реализации этой задачи нами изучено взаимодействие 3-амино-2-ароилтиено[2,3-*b*]пиридинов **1** с этиленгликолем. Аминокетоны **1** синтезированы по известной методике реакцией 4,6-дизамещенных 2-тиоксопиридин-3-карбонилтриолов с феноцилбромидами в условиях циклизации Торпа–Циглера [6, 12]. Полученные аминокетоны **1** вводили в реакцию с этиленгликолем в условиях кислотного катализа (схема 1). Реакцию проводили в присутствии *para*-толуолсульфокислоты (*p*-TsOH) в избытке диола, используя его в качестве реагента и растворителя. Установлено, реакция протекает с полной конверсией исходного аминокетона только при использовании трехкратного избытка толуолсульфокислоты. Реакцию

Схема 1.



$R^1 = R^2 = \text{Me}$, $X = \text{H}$ (**1a**), *i*-Pr (**1b**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$, $X = \text{H}$ (**1в**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $X = \text{H}$ (**1г**); $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $n = 2$ (**2a**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$, $n = 2$ (**2б**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $n = 2$ (**2в**); $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $n = 3$ (**2г**).

проводили при кипячении реагентов, так как снижение температуры резко увеличивало длительность процесса и приводило к образованию смеси веществ, для выделения из которой образующихся продуктов требовалось использование колоночной хроматографии.

Однако, как показали данные спектроскопии ЯМР, вместо ожидаемых кеталей были получены соединения **2**, представляющие собой продукты деацилирования соответствующих кетонов **1a–г**, алкилированные молекулой этиленгликоля по атому азота аминогруппы (схема 1). Выходы соединений **2a–в** составляют 38–45% (табл. 1). Следует отметить, что получить желаемые кетали в более мягких условиях, при кипячении исходных реагентов в толуоле с азеотропной отгонкой воды, не удалось.

Поскольку превращение сопровождается отщеплением ацильного фрагмента, то при взаимодействии аминокетонов **1a** и **1б** с этиленгликолем получен один и тот же продукт – тиенопиридин **2a**.

В аналогичных условиях было проведено взаимодействие кетона **1a** с 1,3-пропандиолом. Установлено, что и в этом случае имеет место каскад-

ная реакция деацилирования/алкилирования, приводящая к образованию соединения **2г** с выходом 43%.

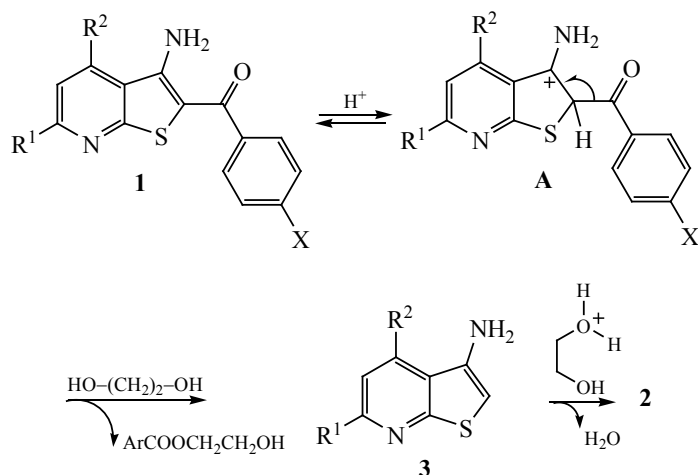
Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии. Так, в ИК спектрах соединений **2a–г** наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 1589–1595 cm^{-1} , характерной для карбонильной группы кетонов **1**. В спектрах ЯМР ^1H тиенопиридинов **2a–г** отсутствуют сигналы протонов ароматического кольца бензоильного фрагмента, при этом появляется однопротонный синглет в области 6.07–6.90 м. д., соответствующий протону в положении C^2 тиенопиридинового фрагмента. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a–г** исчезает сигнал углерода карбонильной группы в области 189.1–189.4 м. д., сигнал углерода C^2 смещен в сильное поле (93.9–98.5 м. д.) по сравнению с аналогичным сигналом в спектрах исходных кетонов **1a–г** (102.9–103.9 м. д.).

Протонирование аминокетона **1** возможно по нескольким направлениям: по аминогруппе, атому азота пиридинового кольца, кислороду карбонильной группы и положению 2 тиенопиридинового фрагмента. Из всех указанных вариантов только

Таблица 1. Условия реакции кетонов **1a–г** с диолами

| Кетон | R^1 | R^2 | X | Диол | Продукт 2 (выход, %) |
|-----------|-------|------------------------------------|--------------|----------------|-----------------------------|
| 1a | Me | Me | H | 1,2-Этандиол | 2a (41) |
| 1б | Me | CH_2OCH_3 | H | 1,2-Этандиол | 2б (38) |
| 1в | Ph | 4-Me-C ₆ H ₄ | H | 1,2-Этандиол | 2в (45) |
| 1г | Me | Me | <i>i</i> -Pr | 1,2-Этандиол | 2a (40) |
| 1a | Me | Me | H | 1,3-Пропандиол | 2г (43) |

Схема 2.



последний является продуктивным и запускает каскад реакций, приводящий к тиенопиридинам **2**. Для объяснения полученных результатов нами предложен возможный механизм реакции (схема 2).

Мы предположили, что механизм процесса превращения исходного тиенопиридина **1** в конечный продукт **2** представляет собой последовательность трех основных стадий:

(1) протонирование исходного кетона **1** по атому C^1 с образованием катионного интермедиата **A**,

стабилизированного за счет сопряжения с неподеленной парой атома азота аминогруппы;

(2) деацилирование интермедиата **A**, протекающее в результате гетеролитического разрыва связи C^1-C^{13} через стадию формирования переходного состояния **TS1** (рис. 1) с образованием тиенопиридина **3**; по расчетным данным, энергия активации данного процесса составляет 100.3 кДж/моль;

(3) алкилирование атома азота N^{12} молекулой протонированного этиленгликоля, протекающее

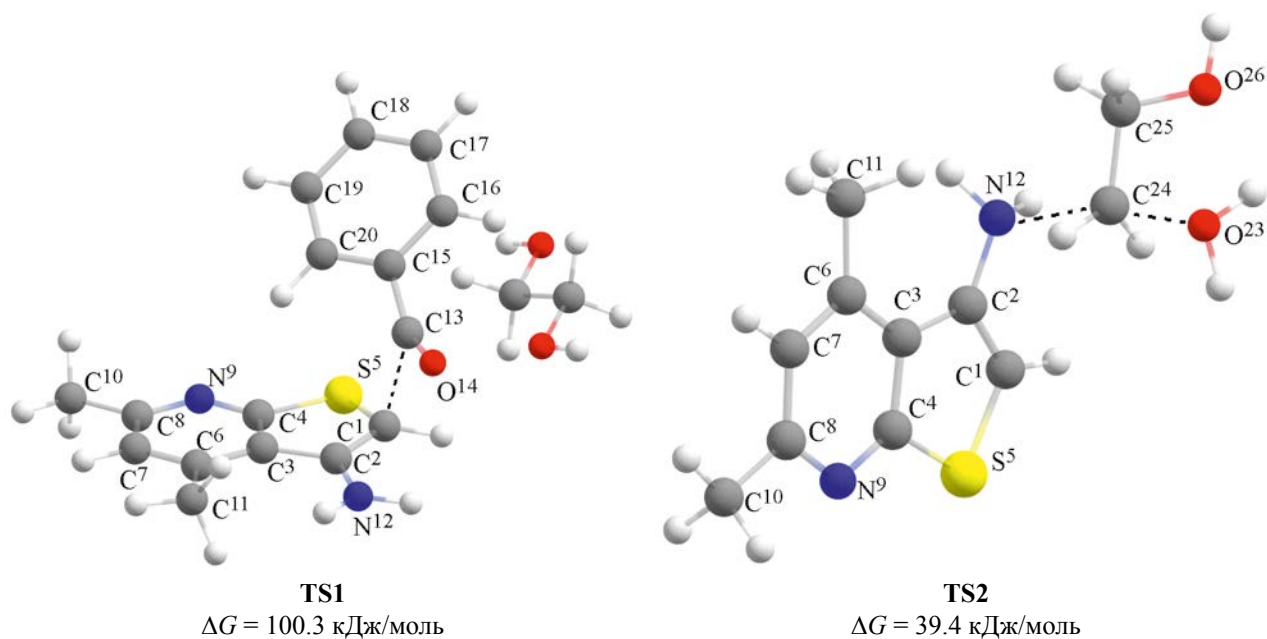
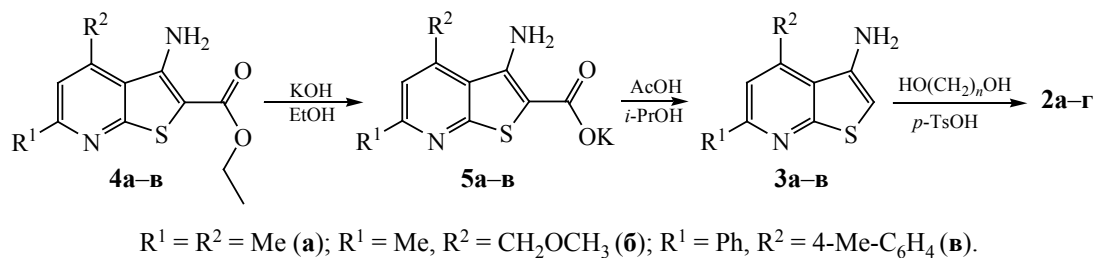


Рис. 1. Переходные состояния для стадии деацилирования (**TS1**) и последующего алкилирования аминогруппы (**TS2**). Расчет на уровне r^2 SCAN-3с.

Схема 3.



по механизму нуклеофильного замещения через образование переходного состояния **TS2** (рис. 1) и приводящее к конечному продукту **2**. Расчетная энергия активации составляет 39.4 кДж/моль, что существенно меньше энергии активации предыдущей стадии.

Таким образом, по данным квантово-химических расчетов на уровне $r^2\text{SCAN-3c}$, можно сделать вывод о том, что деацилирование интермедиата **A** является скоростьлимитирующей стадией всего процесса.

Отщепление ацильного фрагмента в ходе реакции уже постулировалось ранее как движущая сила, приводящая к ароматизации образуемого продукта [13, 14]. Для доказательства предложенного механизма нами декарбокисилированием соответствующих сложных эфиров **4** были синтезированы незамещенные по положению 2 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины **3а-в** и изучено их взаимодействие с диолами в присутствии *p*-TsOH (схема 3).

Как и ожидалось, последующее алкилирование аминогруппы в этом случае проходит значительно легче: длительность реакции составляет от 1 до 4 ч, а для проведения процесса не требуется кипячения реагентов: реакция протекает при температуре 85–90°C (табл. 2).

Таким образом, нами найдена новая реакция 3-амино-2-ароилтиено[2,3-*b*]пиридинов с диолами, сопровождающаяся одновременным отщеплением ацильного фрагмента и алкилированием аминогруппы. Предложен возможный механизм протекающих превращений. С помощью квантово-химических расчетов сделано предположение о скоростьлимитирующей стадии реакции. Предложен альтернативный способ получения незамещенных по положению 2 *N*-алкилированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum Two с использованием приставки НПВО. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Agilent 400-MR (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 и D_2O . Полное отнесение сигналов в спектрах сделано с помощью корреляционных методик COSY, HSQC, HMBC ^1H – ^{13}C . Химические сдвиги сигналов атомов водорода и углерода приведены относительно ТМС. Элементный анализ проведен на CHN-анализаторе Flash EA 1112. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30 и не корректировались. Для ТСХ использованы пластины Сорбфил (ООО «Сорбполимер»), проявитель – пары иода или брома.

Таблица 2. Выходы продуктов реакции 3-аминотиенопиридинов **3** с диолами

| Продукт | Диол | Время, ч | Выход, % |
|-----------|----------------|----------|----------|
| 2а | 1,2-Этандиол | 1.5 | 61 |
| 2б | 1,2-Этандиол | 1.0 | 57 |
| 2в | 1,2-Этандиол | 4.0 | 74 |
| 2г | 1,3-Пропандиол | 2.0 | 63 |

Квантово-химическое исследование предполагаемого механизма исследуемой реакции осуществляли в программном пакете ORCA 5.0.1 [15, 16]. Поиск переходного состояния, определение реакционных траекторий, расчет колебательных частот и энергии активации осуществляли в рамках теории DFT с помощью гибридной расчетной схемы r^2 SCAN-3c [17]. Данная расчетная схема представляет собой комбинацию функционала r^2 SCAN с базисным набором mTZVPP, включающую дисперсионную поправку D4 [18] и коррекцию геометрического противовеса gCP [19]. Найденная геометрия переходных состояний подтверждалась наличием единственной мнимой колебательной частоты, соответствующей координате реакции. Все расчеты проводили с учетом неспецифической сольватации в рамках модели CPCM (растворитель – этиленгликоль) [20]. Для генерации Input-файлов применяли программу Gabedit 2.5 [21]. Для визуализации молекулярной геометрии и колебательных частот использовали программу ChemCraft 1.8.

4,6-Дизамещенные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины **1a–г** получены по известным методикам [6, 12] взаимодействием 3-циано-пиридинтионов с соответствующими фенацилбромидами в ДМФА в присутствии 10%-ного водного раствора КОН.

(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(фенил)метанон (1a). Выход (89%), т. пл. 204–205°C (т. пл. 203–204°C [12]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1590 (C=O), 3520, 3310 (NH₂). Спектральные данные аналогичны описанным ранее [12].

(3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)(4-изопропилфенил)метанон (1б). Выход 91%, т. пл. 198–199°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1592 (C=O), 3508, 3302 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.21 д (6H, CH₃-изопропил, ³J_{HH} 7.0 Гц), 2.47 с (3H, 6-CH₃), 2.72 с (3H, 4-CH₃), 2.99 септет (1H, СН-изопропил, ³J_{HH} 7.0 Гц), 7.02 с (1H, H⁵), 7.35 д (2H, H^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.3 Гц), 7.68 д (2H, H^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.3 Гц), 8.00 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 20.5 (4-CH₃), 21.0 (2C, CH₃-изопропил), 24.2 (6-CH₃), 33.9 (CH-изопропил), 102.9 (C²), 122.0 (C^{3a}), 122.4 (C⁵), 126.8 (2C, C^{3,5}_{Ar}), 128.0 (2C, C^{2,6}_{Ar}), 139.1 (C¹_{Ar}), 146.3 (C⁴), 152.1 (C⁴_{Ar}), 153.0 (C³), 161.15 (C⁶), 162.02 (C^{7a}), 189.1 (C=O). Найдено, %: C 70.57; H 6.12; N

8.79. C₁₉H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C 70.34; H 6.21; N 8.63.

[3-Амино-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил](фенил)метанон (1в). Выход 92%, т. пл. 137.5–138.0°C (ДМСО) (т. пл. 137–138°C [6]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1595 (C=O), 3465, 3255 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.54 с (3H, 6-CH₃), 3.38 с (3H, CH₃O), 4.84 с (2H, CH₂O), 7.26 с (1H, H⁵), 7.51 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.55 д. д (2H, H^{3,5}_{Ph}, ³J_{HH} 8.1, 7.8 Гц), 7.74 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{HH} 7.8 Гц), 8.10 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 24.6 (6-CH₃), 58.2 (CH₃O), 72.0 (CH₂O), 103.3 (C²), 120.7 (C⁵), 121.6 (C^{3a}), 127.7 (2C, C^{2,6}_{Ph}), 128.9 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 131.3 (C⁴_{Ph}), 141.3 (C¹_{Ph}), 144.5 (C⁴), 152.1 (C³), 161.7 (C⁶), 162.3 (C^{7a}), 189.4 (C=O). Найдено, %: C 65.14; H 5.32; N 9.13. C₁₇H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 65.36; H 5.16; N 8.97.

[3-Амино-4-(4-метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил](фенил)метанон (1г). Выход 72%, т. пл. 155–157°C (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1589 с (C=O), 3483, 3290 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 6.95 уш. с (2H, NH₂), 7.34 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.45–7.62 м (8H, H_{Ar}), 7.74 с (1H, H⁵), 7.75 д (2H, H^{2,6}_{Bz}, ³J_{HH} 7.7 Гц), 8.17 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{HH} 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 21.4 (CH₃), 103.9 (C²), 118.9 (C⁵), 120.3 (C^{3a}), 127.7 (2C, C^{2,6}_{Bz}), 127.8 (2C, C^{2,6}_{Ph}), 128.9 (2C, C^{3,5}_{Bz}), 129.0 (2C, H^{2,6}_{Tol}), 129.4 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 130.1 (2C, C^{3,5}_{Tol}), 130.6 (C⁴_{Ph}), 131.7 (C⁴_{Bz}), 133.7 (C¹_{Tol}), 137.6 (C¹_{Ph}), 139.5 (C⁴_{Tol}), 141.2 (C³), 149.4 (C¹_{Bz}), 150.7 (C⁴), 157.7 (C⁶), 162.7 (C^{7a}), 189.4 (C=O). Найдено, %: C 76.93; H 4.57; N 6.85. C₂₇H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C 77.12; H 4.79; N 6.66.

2-[(4,6-Диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-амино]этанол (2а). Смесь 0.85 г (3 ммоль) кетона **1a**, 5 мл 1,2-этандиола и 1.55 г (9 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты кипятили до полного расходования исходного кетона (контроль ТСХ), затем выливали в 100 мл воды. После нейтрализации добавлением NaHCO₃ осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и перекристаллизовывали из CCl₄ или этилацетата с активированным углем. Выход 0.27 г (41%), т. пл. 176.0–176.5°C (CCl₄). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3224 ш (OH), 3087 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.46 с (3H, 6-CH₃),

2.64 с (3H, 4-CH₃), 3.75 с (2H, HOCH₂), 4.05 с (2H, NHCH₂), 4.91 уш. с (2H, NH + OH), 6.65 с (1H, H²), 7.01 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 19.5 (4-CH₃), 24.1 (6-CH₃), 60.0 (HOCH₂), 72.0 (NHCH₂), 95.3 (C²), 121.7 (C⁵), 122.3 (C^{3a}), 143.3 (C⁴), 150.4 (C³), 156.3 (C⁶), 158.7 (C^{7a}). Найдено, %: C 59.58; H 6.61; N 12.83. C₁₁H₁₄N₂OS. Вычислено, %: C 59.43; H 6.35; N 12.60.

Получение из кетона **16** проводили аналогично. Выход 40%.

2-[[4-(Метоксиметил)-6-метилтиено[2,3-*b*]-пиридин-3-ил]амино]этанол (2б) получали аналогично. Выход 0.28 г (38%), т. пл. 143.5–144.0°C (CCl₄). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3263 ш (OH), 3096 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.63 с (3H, 6-CH₃), 3.37 с (3H, OCH₃), 3.96 т (2H, NCH₂, ³J_{NH} 4.5 Гц), 4.18 т (2H, HOCH₂, ³J_{NH} 4.5 Гц), 4.85 с (2H, 4-CH₂O), 6.26 с (1H, H²), 7.18 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 24.3 (6-CH₃), 58.1 (OCH₃), 61.0 (NCH₂), 71.3 (4-CH₂O), 71.6 (2-CH₂OH), 96.0 (C²), 119.0 (C⁵), 121.1 (C^{3a}), 142.0 (C⁴), 149.54 (C³), 156.8 (C⁶), 159.1 (C^{7a}). Найдено, %: C 57.29; H 6.52; N 10.91. C₁₂H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 57.12; H 6.39; N 11.10.

2-[[4-(4-Метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]-пиридин-3-ил]амино]этанол (2в) получали аналогично. Выход 0.49 г (45%), т. пл. 137–138°C (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3491 ш (OH), 3566 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 2.37 с (3H, CH₃), 3.48 т (2H, CH₂OH, ³J_{NH} 5.0 Гц), 3.97 т (2H, CH₂NH, ³J_{NH} 5.0 Гц), 4.52 уш. с (1H, NH), 6.90 с (1H, H²), 7.24 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{NH} 7.3 Гц), 7.40–7.53 м (5H, H^{2,6}_{Tol}, H^{3,4,5}_{Ph}), 7.76 с (1H, H⁵), 8.17 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{NH} 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.38 (CH₃), 59.55 (CH₂OH), 71.71 (CH₂NH), 98.48 (C²), 118.43 (C⁵), 121.24 (C^{3a}), 127.41 (2C, C^{2,6}_{Ph}), 128.32 (2C, C^{3,5}_{Tol}), 129.27 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 129.76 (C⁴_{Ph}), 130.33 (2C, C^{2,6}_{Tol}), 134.89 (C¹_{Tol}), 137.96 (C⁴_{Tol}), 138.42 (C¹_{Ph}), 146.62 (C⁴), 149.42 (C³), 154.06 (C⁶), 160.33 (C^{7a}). Найдено, %: C 73.42; H 5.67; N 7.93. C₂₂H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C 73.30; H 5.59; N 7.77.

3-[(4,6-Диметилтиено[2,3-*b*]-пиридин-3-ил)-амино]пропан-1-ол (2г) получали аналогично. Выход 0.30 г (43%), т. пл. 124–125°C (CCl₄). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3289 ш (OH), 3127 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.09 квинтет (2H, 2-CH₂,

³J_{NH} 6.0 Гц), 2.53 с (3H, 6-CH₃), 2.55 с (3H, 4-CH₃), 2.90 уш. с (2H, NH + OH), 3.82 т (2H, 1-CH₂, ³J_{NH} 6.0 Гц), 4.12 т (2H, 3-CH₂, ³J_{NH} 6.0 Гц), 6.07 с (1H, H²), 6.82 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 19.4 (4-CH₃), 24.0 (6-CH₃), 32.1 (2-CH₂), 59.3, (1-CH₂), 66.4 (3-CH₂), 93.9 (C²), 121.3 (C⁵), 122.4 (C^{3a}), 143.4 (C⁴), 150.3 (C³), 156.1 (C⁶), 158.9 (C^{7a}). Найдено, %: C 61.19; H 6.74; N 12.02. C₁₂H₁₆N₂OS. Вычислено, %: C 60.99; H 6.82; N 11.85.

Этил-4,6-дизамещенные 3-аминотиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилаты **4а–в** получены по известной методике [6] взаимодействием соответствующих 3-цианопиридинтионов с этилхлорацетатом в ДМФА в присутствии 10%-ного водного раствора KOH.

Этил-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилат (4а). Выход 91%. Физико-химические и спектральные данные совпадают с описанными ранее [6].

Этил-3-амино-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилат (4б). Выход 92%, т. пл. 148–149°C (DMCO) (т. пл. 147.5–148°C [6]). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C=O), 3420, 3330 (NH₂), Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.35 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{NH} 7.0 Гц), 2.59 с (3H, 6-CH₃), 3.35 с (3H, CH₃O), 4.35 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{NH} 7.0 Гц), 4.69 с (2H, CH₂O), 6.85 с (2H, NH₂), 6.90 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.5 (OCH₂CH₃), 24.4 (6-CH₃), 57.6 (CH₃O), 60.5 (OCH₂CH₃), 73.1 (CH₂O), 97.1 (C²), 120.7 (C⁵), 122.8 (C^{3a}), 142.1 (C⁴), 149.3 (C³), 159.7 (C⁶), 162.0 (C^{7a}), 165.7 (COO). Найдено, %: C 55.62; H 5.87; N 10.11. C₁₃H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: C 55.70; H 5.75; N 9.99.

Этил-3-амино-4-(4-метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксилат (4в). Выход 74%, т. пл. 175–176°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1675 с (C=O), 3473 ср, 3351 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.27 т (3H, CH₃CH₂O, ³J_{NH} 7.0 Гц), 2.40 с (3H, 4-CH₃_{Tol}), 4.25 к (2H, CH₃CH₂O, ³J_{NH} 7.0 Гц), 5.83 с (2H, NH₂), 7.38 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{NH} 7.9 Гц), 7.44 д (2H, H^{2,6}_{Tol}, ³J_{NH} 7.9 Гц), 7.45 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J_{NH} 7.2 Гц), 7.47 т (2H, H^{3,5}_{Ph}, ³J_{NH} 7.2 Гц), 7.70 с (1H, H⁵), 8.12 д (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{NH} 7.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.8 (CH₃CH₂O), 21.4 (4-CH₃_{Tol}), 60.6 (CH₃CH₂O), 95.3 (C²), 118.7 (C⁵), 120.8 (C^{3a}), 127.2 (2C, C^{2,6}_{Ph}),

129.0 (2C, C^{3,5}_{Tol}), 129.3 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 129.9 (2C, C^{2,6}_{Tol}), 130.4 (C⁴_{Ph}), 133.8 (C¹_{Tol}), 137.8 (C¹_{Ph}), 139.3 (C⁴_{Tol}), 148.0 (C⁴), 148.6 (C³), 156.8 (C⁶), 161.4 (C^{7a}), 164.8 (C=O). Найдено, %: С 72.04; Н 5.28; N 7.06. C₂₃H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 71.77; Н 5.19; N 7.21.

3-Амино-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат калия (5а). Смесь 2.50 г (0.01 моль) аминоэфира **4а** и 40 мл 2 н. раствора гидроксида калия в этаноле кипятили до полного растворения исходного эфира, затем выдерживали при кипении еще 10 мин. По окончании реакции проба, взятая из реакционной смеси, должна полностью, без остатка растворяться в воде. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили. Выход 2.11 г (81%), т. пл. >275°C (разл.) (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1579 (C=O), 3316, 3465 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 2.02 с (3H, 6-CH₃), 2.05 с (3H, 4-CH₃), 6.65 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ _C, м. д.: 19.0 (4-CH₃), 22.4 (6-CH₃), 106.5 (C²), 121.3 (C⁵), 123.2 (C^{3a}), 143.7 (C³), 144.2 (C⁴), 156.7 (C^{7a}), 156.9 (C⁶), 172.1 (COO). Найдено, %: С 46.23; Н 3.61; N 10.64. C₁₀H₉KN₂O₂S. Вычислено, %: С 46.13; Н 3.48; N 10.76.

3-Амино-4-метоксиметил-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат калия (5б) получали аналогично. Выход 2.23 г (77%), т. пл. >238°C (разл.) (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1588 (C=O), 3320, 3468 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 2.49 с (3H, 6-CH₃), 3.40 с (3H, CH₂OCH₃), 4.78 с (2H, CH₂OCH₃), 6.32 с (2H, NH₂), 7.06 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ _C, м. д.: 24.3 (6-CH₃), 58.0 (OCH₃), 71.8 (OCH₂), 113.4 (C²), 118.9 (C⁵), 124.6 (C^{3a}), 141.3 (C³), 142.2 (C⁴), 156.0 (C⁶), 159.2 (C^{7a}), 168.7 (COO). Найдено, %: С 45.59; Н 3.70; N 9.71. C₁₁H₁₁KN₂O₃S. Вычислено, %: С 45.50; Н 3.82; N 9.65.

3-Амино-4-(4-метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат калия (5в) получали по аналогичной методике с использованием 70 мл этанола для растворения исходного эфира. Выход 3.66 г (92%), т. пл. 155–158°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1588 (C=O), 3290, 3482 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.39 с (3H, CH₃), 5.52 с (2H, NH₂), 7.35 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{HH} 7.7 Гц), 7.41 д (2H, H^{2,6}_{Tol}, ³J_{HH} 7.7 Гц), 7.43 т (2H, H^{3,5}_{Ph}, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.47 т (1H, H⁴_{Ph}, ³J_{HH} 7.6 Гц),

7.57 с (1H, H⁵), 8.14 т (2H, H^{2,6}_{Ph}, ³J_{HH} 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ _C, м. д.: 21.3 (CH₃), 113.8 (C²), 117.5 (C⁵), 123.7 (C^{3a}), 127.2 (2C, C^{2,6}_{Ph}), 129.1 (2C, C^{3,5}_{Tol}), 129.3 (2C, C^{3,5}_{Ph}), 129.4 (2C, C^{2,6}_{Tol}), 129.5 (C⁴_{Ph}), 135.1 (C¹_{Tol}), 138.4 (C⁴_{Tol}), 138.7 (C¹_{Ph}), 139.9 (C³), 146.6 (C⁴), 153.2 (C⁶), 160.2 (C^{7a}), 168.4 (COO). Найдено, %: С 63.42; Н 3.58; N 6.88. C₂₁H₁₅KN₂O₂S. Вычислено, %: С 63.29; Н 3.79; N 7.03.

4,6-Диметилтиено[2,3-*b*]пиридинил-3-амин (3а). Смесь 2.60 г (0.01 моль) соли **5а**, 15 мл изопропанола и 1.5 мл ледяной уксусной кислоты нагревали при 75°C до прекращения выделения газа. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали водным раствором аммиака. Осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси этилацетат–петролейный эфир. Выход 1.53 г (86%), т. пл. 74–75°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3377 ср, 3241 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.45 с (3H, 6-CH₃), 2.68 с (3H, 4-CH₃), 4.91 уш. с (2H, NH₂), 6.22 с (1H, H²), 6.91 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ _C, м. д.: 19.9 (4-CH₃), 24.0 (6-CH₃), 96.5 (C²), 121.3 (C⁵), 124.5 (C^{3a}), 142.9 (C⁴), 143.9 (C^{3a}), 155.2 (C⁶), 160.8 (C^{7a}). Найдено, %: С 60.81; Н 5.35; N 15.89. C₉H₁₀N₂S. Вычислено, %: С 60.64; Н 5.65; N 15.72.

4-Метоксиметил-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридинил-3-амин (3б) получали аналогично. Выход 1.73 г (83%), т. пл. 83–84°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350, 3196 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 2.52 с (3H, 6-CH₃), 3.34 с (3H, CH₂OCH₃), 4.81 с (2H, CH₂OCH₃), 4.03 с (2H, NH₂), 6.30 с (1H, H²), 7.14 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ _C, м. д.: 24.2 (6-CH₃), 58.0 (OCH₃), 71.8 (OCH₂), 96.2 (C²), 119.3 (C⁵), 123.5 (C^{3a}), 140.3 (C³), 141.7 (C⁴), 155.5 (C⁶), 161.0 (C^{7a}). Найдено, %: С 57.74; Н 5.88; N 13.37. C₁₀H₁₂N₂OS. Вычислено, %: С 57.67; Н 5.81; N 13.45.

4-(4-Метилфенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридинил-3-амин (3в) получали аналогично, используя 30 мл изопропанола из-за более низкой растворимости. Выход 2.84 г (90%), т. пл. 191–193°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3429 ср, 3342 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.39 с (3H, CH₃), 4.26 с (2H, NH₂), 6.40 с (1H, H²), 7.34 д (2H, H^{3,5}_{Tol}, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.40 д (2H, H^{2,6}_{Tol}, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.44 т (2H, H^{3,5}_{Ph}, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.47 т

(^1H , H^4_{Ph} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.65 с (^1H , H^5), 8.15 д (^2H , $\text{H}^{2,6}_{\text{Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.3 (CH_3), 97.4 (C^2), 117.9 (C^5), 122.3 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 127.3 (2C , $\text{C}^{2,6}_{\text{Ph}}$), 129.24 (2C , $\text{C}^{3,5}_{\text{Tot}}$), 129.27 (2C , $\text{C}^{2,6}_{\text{Tot}}$), 129.34 (2C , $\text{C}^{3,5}_{\text{Ph}}$), 129.6 (C^4_{Ph}), 135.0 (C^1_{Tot}), 138.5 (2C , C^4_{Tot} , C^1_{Ph}), 139.2 (C^3), 145.9 (C^4), 152.8 (C^6), 161.9 ($\text{C}^{7\text{a}}$). Найдено, %: С 76.11; Н 5.29; N 8.88. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 75.92; Н 5.10; N 8.85.

Взаимодействие тиено[2,3-*b*]пиридинил-3-аминов 3а–в с диолами. Смесь 3 ммоль амина 3а–в, 5 мл соответствующего диола и 1.55 г (9 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты выдерживали при температуре 85–90°C до полного расходования исходного амина (1–4 ч, контроль ТСХ), затем выливали в 100 мл воды. После нейтрализации добавлением NaHCO_3 осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и перекристаллизовывали из CCl_4 или этилацетата с активированным углем. Выходы тиенопиридинов 2а–г указаны в табл. 2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Строганова Татьяна Арнольдовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0512-1808>

Беспалов Александр Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9674>

Крапивин Геннадий Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2919-2566>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки (проект FZEEZ-2020-0004) с использованием оборудования Научно-исследовательского центра пищевых и химических технологий Кубанского государственного технологического университета (ЦКП_3111), разработка которого поддерживается Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2021-679).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salem M.E., Darweesh A.F., Elwahy A.H.M. // J. Sulfur Chem. 2018. Vol. 39. P. 525. doi 10.1080/17415993.2018.1471143.
2. Pevet I., Brulé C., Tizot A., Gohier A., Cruzalegui F., Boutin J.A., Goldstein S. // Bioorg. Med. Chem. 2011. Vol. 19. P. 2517. doi 10.1016/j.bmc.2011.03.021
3. Wu J.-P., Fleck R., Brickwood J., Capolino A., Catron K., Chen Zh., Cywin Ch., Emeigh J., Foerst M., Ginn J., Hrapchak M., Hickey E., Hao M.-H., Kashem M., Li J., Liu W., Morwick T., Nelson R., Marshall D., Martin L., Nemoto P., Potocki I., Liuzzi M., Peet G.W., Scouten E., Stefany D., Turner M., Weldon S., Zimmitti C., Spero D., Kelly T.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 5547. doi 10.1016/j.bmcl.2009.08.054
4. Mekky A.E.M., Sanad S.M.H., Said A.Y., Elneairy M.A.A. // Synth. Commun. 2020. Vol. 50. P. 2376. doi 10.1080/00397911.2020.1778033
5. Elsherif M.A. // J. Appl. Pharm. Sci. 2021. Vol. 11. P. 118. doi 10.7324/JAPS.2021.110614
6. Кайгородова Е.А., Василин В.К., Липунов М.М., Заводник В.Е., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2004. № 12. С.1853; Kaigorodova E.A., Vasilin V.K., Lipunov M.M., Zavodnik V.E., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compds. 2004. Vol. 40. N 12. P. 1600. doi 10.1007/s10593-005-0104-9
7. Редькин В.М., Косулина Д.Ю., Василин В.К., Крапивин Г.Д. // Наука Кубани. 2011. № 3 С. 23.
8. Косулина Д.Ю., Василин В.К., Строганова Т.А., Сбитнева Е.А., Бутин А.В., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2009. № 9. С.1380; Kosulina D.Yu., Vasilin V.K., Stroganova T.A., Sbitneva E.A., Butin A.V., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 9. P. 1105. doi 10.1007/s10593-009-0401-9
9. Stroganova T.A., Vasilin V.K., Kanishcheva E.A., Krapivin G.D. // Synlett. 2015. Vol. 26. N 6. P. 755. doi 10.1055/s-0034-1379983
10. Канищева Е.А., Василин В.К., Строганова Т.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2013. № 9. С. 1488; Kanishcheva E.A., Vasilin V.K., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 9. p.1387. doi 10.1007/s10593-013-1390-2
11. Василин В.К., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2000. № 4. С.565; Vasilin V.K., Kaigorodova E.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2000. Vol. 36. N 4. P. 494. doi 10.1007/BF02269559
12. Василин В.К., Кайгородова Е.А., Фирганг С.И., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2004. № 3. С. 462; Vasilin V.K., Kaigorodova E.A., Firgang S.I., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2004. Vol. 40. N 3. P. 377. doi 10.1023/B:COHC.0000028636.31350.c0

13. Zhang B., Li B., Zhang X., Fan X. // *Org. Lett.* 2017. Vol. 19. N 9. P. 2294. doi 10.1021/acs.orglett.7b00839
14. Василин В.К., Липунов М.М., Конюшкин Л.Д., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2006. № 10. С. 1582; Vasilin V.K., Lipunov M.M., Konyushkin L.D., Kaigorodova E.A., Krapivin G.D. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006. Vol. 42. N 10. P. 1368. doi 10.1007/s10593-006-0251-7
15. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2011. Vol. 2. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
16. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2017. Vol. 8. P. e1327. doi 10.1002/wcms.1327
17. Grimme S., Hansen A., Ehlert S., Mewes J.-M. // *J. Chem. Phys.* 2021. Vol. 154. P. 064103. doi 10.1063/5.0040021
18. Caldeweyher E., Ehlert S., Hansen A., Neugebauer H., Spicher S., Bannwarth C., Grimme S. // *J. Chem. Phys.* 2019. Vol. 150. P. 154122. doi 10.1063/1.5090222
19. Kruse H., Grimme S. // *J. Chem. Phys.* 2012. Vol. 136. P. 154101. doi 10.1063/1.3700154
20. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
21. Allouche A.-R. // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. P. 174. doi 10.1002/jcc.21600

Cascade Transformations of 3-Amino-2-Benzoylthieno[2,3-*b*]pyridines

V. K. Vasilin^{a,*}, T. A. Stroganova^a, N. V. Shitikov^a, A. V. Bespalov^b, and G. D. Krapivin^a

^aKuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia

^bKuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

*e-mail: vasvk@mail.ru

Received February 1, 2022; revised March 20, 2022; accepted March 24, 2022

A new series of thienopyridine derivatives, namely *N*-(thieno[2,3-*b*]pyridin-3-yl)aminoalcohols, was obtained by a cascade deacylation/alkylation reaction of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine ketones. An alternative approach to the synthesis of these compounds by alkylation of 3-aminothienopyridines unsubstituted at position 2 with diols was proposed.

Keywords: 3-amino-2-benzoylthieno[2,3-*b*]pyridine, deacylation, diols, *N*-alkylation, plausible reaction mechanism

СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЕВОЙ СОЛИ 2-АМИНО-4-(2-ХЛОРФЕНИЛ)-6-(ДИЦИАНОМЕТИЛ)-1,4- ДИГИДРОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛА

© 2022 г. А. О. Курскова^a, В. В. Доценко^{b,c,*}, К. А. Фролов^a, Н. А. Аксенов^c, И. В. Аксенова^c,
Б. С. Кривоколыско^d, А. А. Пересыпкина^e, Е. А. Чигорина^{f,g}, С. Г. Кривоколыско^{a,d}

^a Лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени Владимира Даля,
Луганск, 91034 Луганская народная республика

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

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

^d Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки,
Луганск, 91045 Луганская народная республика

^e Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 308015 Россия

^f Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» – ИРЕА, Москва, 107076 Россия

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

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 6 января 2022 г.

После доработки 15 февраля 2022 г.

Принято к печати 17 февраля 2022 г.

При последовательном взаимодействии 2-хлорбензальдегида, цианотиоацетамида и димера малонитрила в присутствии избытка N-метилморфолина получена N-метилморфолиниевая соль 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила. Полученная соль вступает в реакцию Манниха с первичными аминами и избытком формальдегида с образованием замещенных 2-алкиламино-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрилов. Строение ключевых структур подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил, аминометилирование, 1,4-дигидропиридины, расчетная биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22050067, **EDN:** CJMJEQ

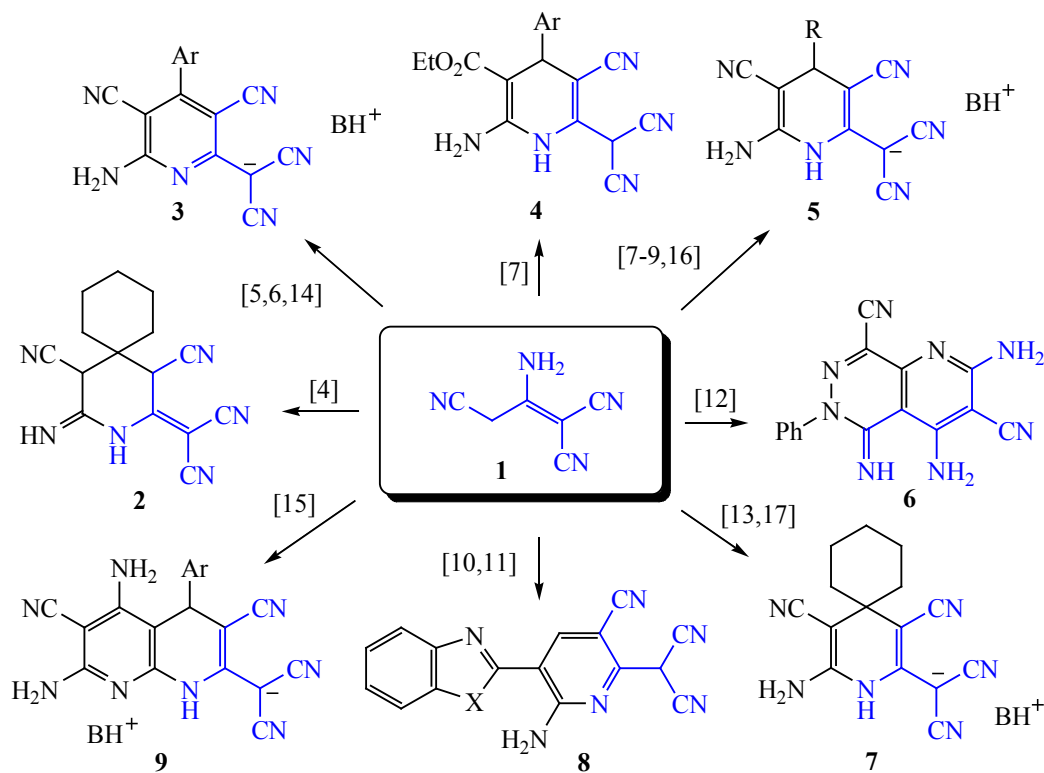
Легко доступный [1] по реакции димеризации малонитрила 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил **1** является реакционноспособным метиленактивным нитрилом и широко используется в разного рода реакциях циклизации (обзорные работы см. [2,3]). В реакциях с непредельными нитрилами или их предшественниками димер малонитрила образует частично насыщенные и/или полифункциональные производные 2-(дицианометил)- и 2-(дицианометил)пиридина **2–9** [4–17] (схема 1).

Несмотря на богатые синтетические возможности, следует отметить относительную немно-

гочисленность данных по получению подобных производных пиридина [2, 3]. Потенциал практического использования таких соединений можно рассматривать как в значительной мере нереализованный. Так, сообщается об антираковом [18], моллюскоцидном [8] и антибактериальном [19, 20] действии ряда 2-(дицианометил)пиридинов. В работах [21–23] описан ряд 3-циано-2-(дицианометил)пиридинов с выраженными флуоресцентными и фотолюминесцентными свойствами.

Продолжая наши исследования в области химии димера малонитрила [24–28], мы решили получить новые функциональные производные

Схема 1.



B = основание (морфолин, N-метилморфолин).

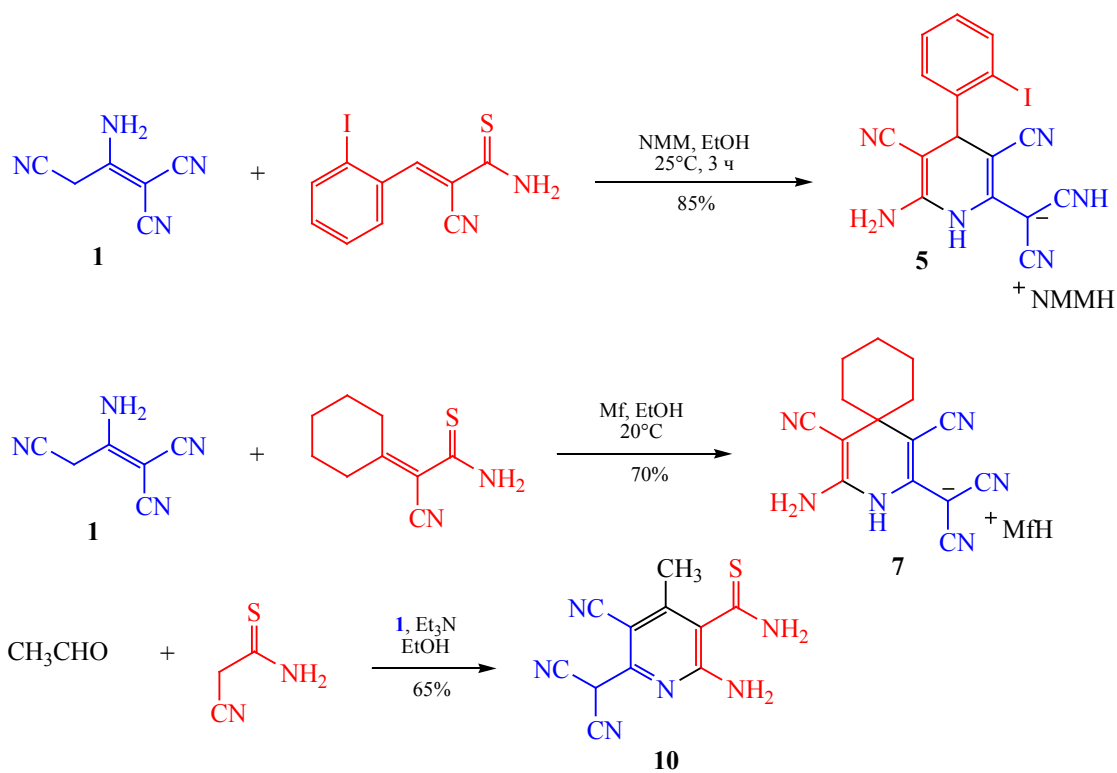
2-(дицианометил)пиридина и изучить свойства полученных продуктов. Ранее в работах [13, 17] было показано, что 2-цианотиоацриламида способны реагировать с димером малонитрила в присутствии оснований с элиминированием сероводорода и образованием дицианометанидов **5** (Ar = 2-IC₆H₄) и **7** (схема 2). С другой стороны, в работе [29] имеются сведения о том, что трехкомпонентное взаимодействие ацетальдегида, димера **1** и цианотиоацетамида ведет к образованию тиоамида **10**.

Нами установлено, что последовательное взаимодействие 2-хлорбензальдегида, цианотиоацетамида [30, 31] и димера малонитрила **1** в EtOH в присутствии избытка N-метилморфолина при 25°C протекает с образованием N-метилморфолиновой соли 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **11** с выходом 68% (схема 3). Данная реакция включает в себя промежуточное обра-

зование 3-(2-хлорфенил)-2-цианопроп-2-ентиамида **12** [32] по Кнёвенагелю, присоединение по Михаэлю аниона димера малонитрила и циклоконденсация аддукта **13** с элиминированием H₂S в целевую соль **11**.

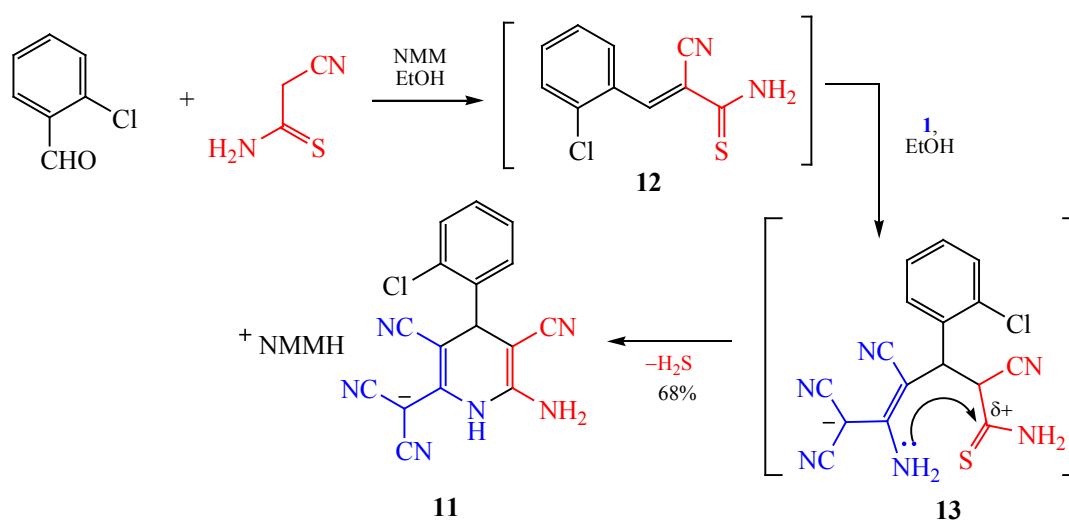
Ранее нами было установлено, что аминотетрагидропиридин-2-тиолатов и -селенолатов **14** – под действием избытка HCHO и первичных аминов приводит к образованию производных новой трициклической системы, 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ена **15** [33, 34]. Некоторые из соединений **15** обнаружили антивирусное действие в отношении вируса клещевого энцефалита [35]. В то же время, реакция Манниха с участием 2-(дицианометил)пиридина **2** в аналогичных условиях [4] дает только производные 2-(дицианометил)-3,7-диазабициклонон-3-ена **16** (схема 4).

Схема 2.



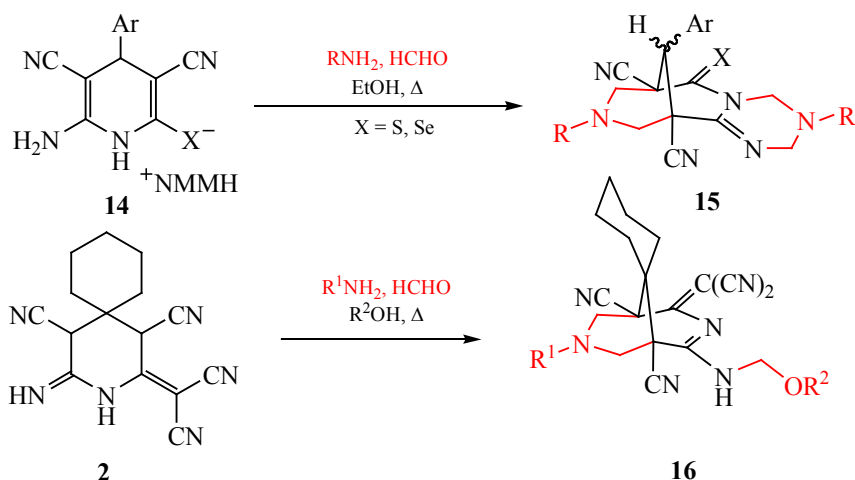
NMM = N-метилморфолин; Mf = морфолин.

Схема 3.



NMM = N-метилморфолин; Mf = морфолин.

Схема 4.



Представлялось целесообразным изучить поведение дицианометанида **11** в условиях реакции Манниха. Найдено, что при кратковременном кипячении соединения **11** с двукратным (либо эквимольным) количеством первичного амина и избытком 37%-ного водного НСНО в различных спиртах (MeOH, EtOH, PrOH, *i*-PrOH, BuOH) образуются продукты алкоксиметилирования/аминометилирования – замещенные 2-(R-амино)-4-(дицианометил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрилы **17** и **18** с умеренными выходами (41–69%) (схема 5).

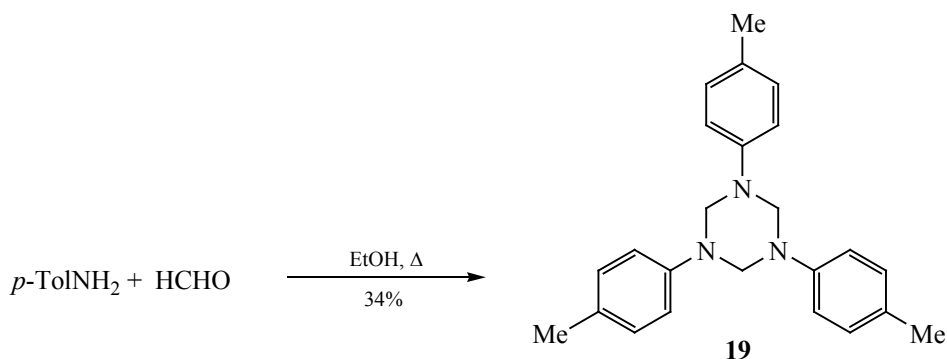
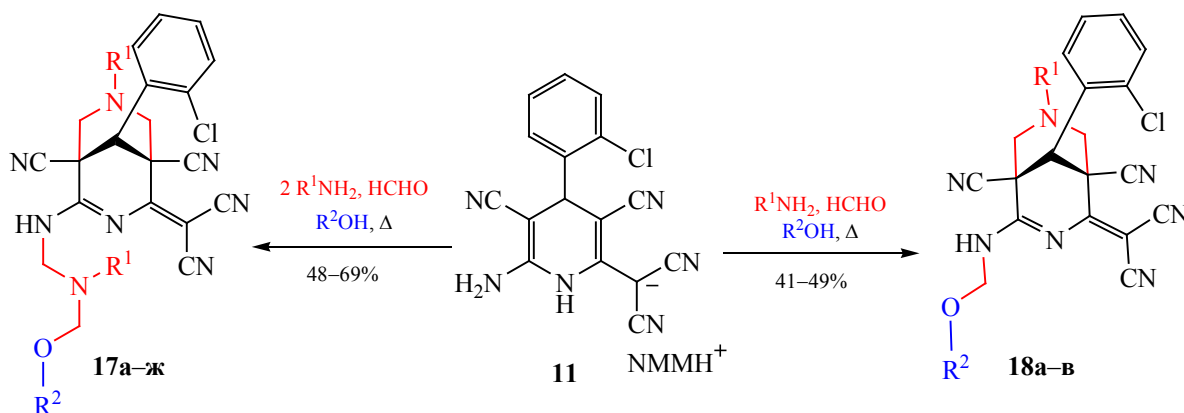
В реакцию вступают как алифатические, так и ароматические амины. Предположительно, в каждом случае процесс начинается с аминотетилирования по наиболее активным нуклеофильным положениям 3 и 5 соединения **11** с формированием 3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-еновой системы. Выбор направления реакции в пользу образования продуктов **17** либо **18** определяется, по-видимому, наличием либо отсутствием избытка амина в реакционной среде. Замыкания 1,3,5-триазинового цикла не наблюдается ни в одном из случаев. По нашему мнению, это связано с низкой нуклеофильностью эндоциклического атома азота, обусловленной сильным электроноакцепторным влиянием дицианометиленового фрагмента. Природа используемых аминов и выбранных растворителей не оказывают принципиального влияния на регио-направленность процесса аминотетилирования. В

то же время, при введении в реакцию с солью **11** *para*-толуидина в этаноле был выделен известный [36] продукт его взаимодействия с формальдегидом – 1,3,5-три(4-метилфенил)-1,3,5-пергидротриазин **19**. Однако следует отметить, что соединение **19** само по себе также является аминотетилирующим агентом и может успешно выступать в этом качестве в отсутствие каких-либо катализаторов (см., например, недавние примеры в обзорной работе [37]). Отсутствие взаимодействия с соединением **11** можно объяснить относительно невысокой растворимостью 1,3,5-пергидротриазина **19** в водном спирте и выведением из сферы реакции.

Строение соединений **17–19** было установлено с привлечением методов масс-спектропии и ЯМР-спектропии на ядрах ^1H и ^{13}C (DEPTQ), а также ИК спектроскопии. Помимо этого, соединение **17в** было изучено с привлечением метода рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

3,7-Дизабицикло[3.3.1]нонаны (биспидины) и родственные соединения находят широкое применение как биологически активные соединения [38, 39], комплексообразователи для металлов [40], радионуклидов [41], как исходные реагенты для синтеза природных соединений [42], материалы для получения изображений в позитронно-эмиссионной томографии [43], платформы для хиральных катализаторов [44, 45]. В последнее время производные 3,7-дизабициклононана успешно использовались как исходные шаблоны

Схема 5.



$\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**17a**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Pr}$ (**17б**); $\text{R}^1 = \text{фурфурил}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**17в**); $\text{R}^1 = \text{фурфурил}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**17г**); $\text{R}^1 = \text{фурфурил}$, $\text{R}^2 = \text{Bu}$ (**17д**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**17е**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**17ж**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**18а**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = i\text{-Pr}$ (**18б**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = i\text{-Pr}$ (**18в**).

для конструирования сложных супрамолекулярных ансамблей [46–49]. Недавно среди биспидинов обнаружили субмикромольные ингибиторы главной протеазы SARS-CoV-2 [50]. Исходя из вышесказанного, представлялось целесообразным исследовать профиль возможной биологической активности новых соединений средствами молекулярного докинга. Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [51] на базе веб-сервера GalaxyWeb [52, 53]. 3D-структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using

docking. В табл. S1 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по каждому из соединений **17а–ж**, **18а–в** для 20 комплексов мишень-лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. S1, общими рецепторами для соединений **17а–ж**, **18а–в** являются фактор свертываемости крови XI (PDB ID 5e2p) и эфринный рецептор (ephrin type-A receptor 2, PDB ID 5ia5), играющий важное значение в патогенезе некоторых форм рака (меланома, саркома Капоши). Трехмерная визуализация результатов докинга реализована средствами программного комплекса UCSF Chimera [54, 55] и представлена на рис. 2. В целом,

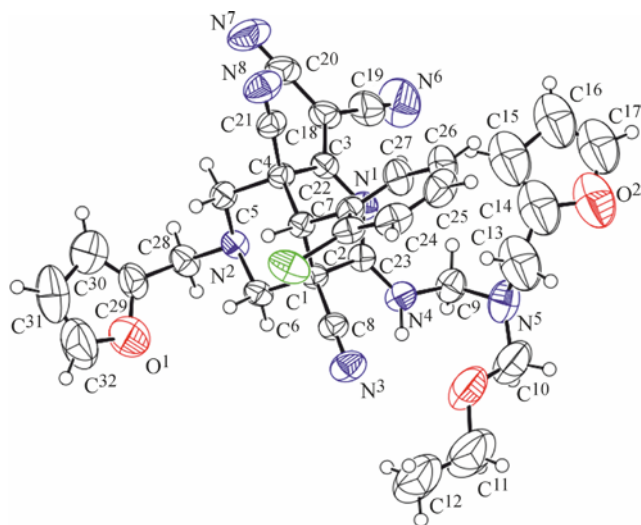


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **17в**. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50%-ной вероятности нахождения атома.

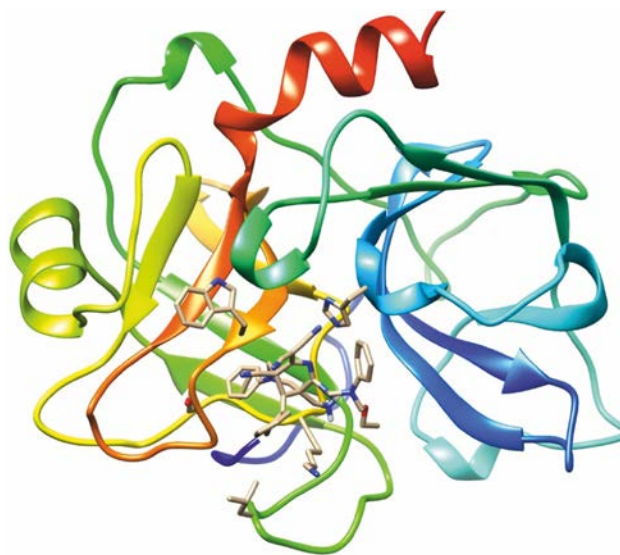


Рис. 2. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса для соединения **17е** и фактора свертываемости крови XI (PDB ID 5e2p).

соединения **17а–ж**, **18а–в** могут рассматриваться как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов для лечения и терапии онкологических заболеваний и заболеваний кровеносной системы.

Таким образом, нами был предложен метод синтеза ранее не описанной N-метилморфолиновой соли 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила и изучено ее аминотимирование. Установлено, что реакция протекает с участием молекул растворителя и образованием производных 4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрила. Образование конденсированных производных 1,3,5-триазина не отмечено. Для синтезированных соединений методом молекулярного докинга определены возможные протеиновые мишени.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений были записаны на ЯМР спектрометре Bruker DPX-400 (400.40 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц – ^{13}C , 40.55 МГц – ^{15}N) в ДМСО- d_6 . Внутренний стандарт – ТМС или остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спек-

трометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза. Масс-спектры получены на приборе MX1321 с использованием системы прямого ввода образца при температуре камеры ионизации 200 °С и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ проводили на С,Н,Н-анализаторе Carlo Erba 1106, погрешность измерения $\pm 0.4\%$. Контроль чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV254, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Для синтезов использовали коммерчески доступные реагенты, цианотиоацетамид [56] и димер малонитрила **1** [1] получены по известным методикам.

N-Метилморфолиновая соль 2-амино-4-(2-хлорфенил)-6-(дицианометил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила (11). Смесь 0.84 мл (7.5 ммоль) 2-хлорбенальдегида, 0.75 г (7.5 ммоль) цианотиоацетамида и 1 капли N-метилморфолина в 15–20 мл этанола перемешивали при 20 °С. Через 10 мин к полученной оранжевой суспензии 3-(2-хлорфенил)-2-цианотиоакриламида **12** прибавляли 1.00 г (7.5 ммоль) димера малонитрила **1** и 1.5 мл (15 ммоль) N-метилморфолина. После растворения всех исходных компонентов

реакционную массу перемешивали 2 ч при 20°C и оставляли на 12 ч. Образовавшийся осадок дицианометанида **11** отфильтровывали, промывали холодным EtOH, сушили 3 ч при 60°C. Выход 68%, серо-бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2217 ш, 2193 ш ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3325 ш ($\text{N}-\text{H}$, N^+-H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.78 с (3H, Me), 3.17–3.20 м (4H, CH_2NCH_2), 3.73–3.76 м (4H, CH_2OCH_2), 4.56 с (1H, C^4H), 6.03 уш. с (2H, NH_2), 7.19–7.22 м, 7.30–7.35 м (по 2H, Ar), 7.85 с (1H, NH), 8.13 с (1H, N^+H , интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 38.4* (C^4), 42.6* (Me), 52.7 (CH_2NCH_2), 55.1 (C^3), 63.4 [$\text{C}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 63.5 (CH_2OCH_2), 65.5 (C^5), 114.2 ($\text{C}^3\text{C}\equiv\text{N}$), 120.8 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.8* (CH-Ar), 128.2* (CH-Ar), 129.1* (CH-Ar), 130.0* (CH-Ar), 131.1 ($\text{C}^1\text{-Ar}$), 144.0, 147.5 (CCl , C^2), 151.2 (C^6). Здесь и далее звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 59.61; H 4.67; N 23.03. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 59.79; H 4.78; N 23.24. M 421.9.

Общая методика получения соединений 17–19. Смесь 0.84 г (2 ммоль) соли **11**, 4 ммоль (для **17** или **19**) или 2 ммоль (для **18**) соответствующего первичного амина, 3.5 мл 37%-ного водного HCHO в 20 мл спирта (MeOH, EtOH, PrOH, *i*-PrOH либо BuOH) доводили до кипения и полной гомогенизации. Горячий раствор фильтровали через бумажный фильтр и оставляли на 24–72 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали этанолом, сушили 3 ч при 60°C.

7-Метил-2-({метил(этоксиметил)амино}метил)амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17а). Выход 57%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 191–193°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2173 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2205 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2248 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3320 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.05 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 2.30–2.36 м (6H, 2MeN), 2.71–2.96 м (2H, C^6H , C^8H), 3.15–3.26 м (2H, C^6H , C^8H), 3.43 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 4.31–4.33 м (2H, NCH_2N), 4.51–4.72 м (3H, NCH_2O , C^9H), 7.08–7.15 м (1H, Ar), 7.36–7.49 м (2H, Ar), 7.58–7.65 м (1H, Ar), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтеро-

обмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 18.6* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 40.4, 41.6 (C^1 , C^5), 43.7* (MeN), 46.7* (MeN), 47.9* (C^9), 56.0, 59.9 (C^6 , C^8), 60.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.9 [$\text{C}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 65.9 (NCH_2N), 78.1 (NCH_2O), 113.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.8* (CH-Ar), 128.8* (CH-Ar), 130.9* (CH-Ar), 131.1 ($\text{C}^1\text{-Ar}$), 131.3* (CH-Ar), 135.5 (CCl), 161.9 (C^2), 168.5 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 432 (4) [$M - \text{EtO}$] $^+$, 431 (13) [$M - \text{EtO} - 1$] $^+$, 376 (7) [$M - \text{EtOCH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2 + 1$] $^+$, 307 (10) [$M - \text{EtOCH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{NH} - \text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2 + 4$] $^+$. Найдено, %: C 60.35; H 2.65; N 23.32. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_8\text{O}$. Вычислено, %: C 60.44; H 5.28; N 23.49. M 477.0.

7-Метил-2-({метил(пропоксиметил)амино}метил)амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17б). Выход 48%, ярко-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2167 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2195 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2225 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3323 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.82 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 1.39–1.42 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.30–2.35 м (6H, MeN), 2.63–2.95 м (2H, C^6H , C^8H), 3.15–3.33 м (4H, C^6H , C^8H , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.31–4.36 м (2H, NCH_2N), 4.49–4.77 м (3H, NCH_2O , C^9H), 7.07–7.14 м (1H, Ar), 7.38–7.50 м (2H, Ar), 7.58–7.67 м (1H, Ar), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Из-за низкой растворимости соединения в ДМСО- d_6 информативный спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ получить не удалось. Найдено, %: C 60.94; H 5.41; N 22.58. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_8\text{O}$. Вычислено, %: C 61.16; H 5.54; N 22.82. M 491.0.

7-(2-Фурилметил)-2-({2-фурилметил(этоксиметил)амино}метил)амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17в). Выход 68%, оранжевый кристаллический порошок, т. пл. 161–163°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2185 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2197 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2220 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2250 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3330 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.05 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.25–3.42 м (4H, C^6H_2 , C^8H_2), 3.44 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.61–3.93 м (4H, NCH_2 -фурил), 4.14–4.34 м (2H, NCH_2N), 4.49–5.03 м (3H, NCH_2O , C^9H), 6.25–6.44 м (4H, фурил), 7.04–7.65 м (6H, Ar, фурил), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообме-

на). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 18.6* (MeCH₂O), 40.7, 45.8 (C¹, C⁵), 46.9* (C⁹), 51.1 (CH₂-фурил), 56.0, 58.2 (C⁶, C⁸), 60.9 [C(C≡N)₂], 62.4 (MeCH₂O), 66.1 (NCH₂N), 83.2 (NCH₂O), 109.5*, 110.5* (C³, C⁴-фурил), 113.4 (C≡N), 114.4 (C≡N), 115.0 (C≡N), 115.1 (C≡N), 128.2*, 128.7*, 130.7* (CH-Ar), 130.9 (C¹-Ar), 131.3* (CH-Ar), 135.4 (C-Cl), 142.6*, 143.2* (C⁵-фурил), 149.8 (C²-фурил), 161.8 (C²), 168.5 (C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 564 (14) [M – EtO]⁺, 563 (28) [M – EtO – 1]⁺, 454 (8) [M – EtOCH₂NCH₂-фурил – 1]⁺, 442 (9) [M – EtOCH₂N(CH₂-фурил)CH₂ + 1]⁺. Найдено, %: C 62.82; H 4.58; N 18.16. C₃₂H₂₉ClN₈O₃. Вычислено, %: C 63.10; H 4.80; N 18.40. *M* 609.1.

2-({[Метоксиметил(2-фурилметил)амино]метил}амино)-7-(2-фурилметил)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17г). Выход 59%, оранжевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 158–160°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2167 ср (C≡N), 2200 ср (C≡N), 2245 ср (C≡N), 3310 ш (N–H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.27–3.44 м (7H, C⁶H₂, C⁸H₂, MeO), 3.62–3.92 м (4H, NCH₂-фурил), 4.13–4.34 м (2H, NCH₂N), 4.39–5.10 м (3H, NCH₂O, C⁹H), 6.19–6.45 м (4H, фурил), 7.06–7.64 м (6H, Ar, фурил), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 40.8, 41.7 (C¹, C⁵), 46.9* (MeO), 47.1* (C⁹), 51.1 (CH₂-фурил), 57.8, 58.2 (C⁶, C⁸), 60.9 [C(C≡N)₂], 66.3 (NCH₂N), 81.6 (NCH₂O), 109.5*, 110.5* (C³, C⁴-фурил), 113.8 (C≡N), 114.6 (C≡N), 115.0 (C≡N), 115.1 (C≡N), 127.9* (CH-Ar), 128.8* (CH-Ar), 130.7* (CH-Ar), 131.0 (C¹-Ar), 131.3* (CH-Ar), 135.4 (C-Cl), 143.1*, 143.3* (C⁵-фурил), 149.8 (C²-фурил), 161.8 (C²), 168.5 (C⁴). Найдено, %: C 62.38; H 4.45; N 18.58. C₃₁H₂₇ClN₈O₃. Вычислено, %: C 62.57; H 4.57; N 18.83. *M* 595.1.

2-({[Бутоксиметил(2-фурилметил)амино]метил}амино)-7-(2-фурилметил)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17д). Выход 63%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 145–147°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2165 ср (C≡N), 2193 ср (C≡N), 2225 ср (C≡N), 3375 ш (N–H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.85 т (3H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.25–1.29

м (2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.35–1.38 м (2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 3.24–3.42 м (6H, C⁶H₂, C⁸H₂, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 3.74–3.91 м (4H, NCH₂-фурил), 4.35 уш. с, 4.49 уш. с (2H, NCH₂N), 4.58 с (1H, C⁹H), 4.67–4.90 м (2H, NCH₂O), 6.23–6.45 м (4H, фурил), 7.05–7.64 м (6H, Ar, фурил), 9.95 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.9* (CH₃CH₂CH₂CH₂O), 18.7 (CH₃CH₂CH₂CH₂O), 34.7 (CH₃CH₂CH₂CH₂O), 40.9, 41.9 (C¹, C⁵), 46.9* (CH₃CH₂CH₂CH₂O), 47.1* (C⁹), 51.1 (CH₂-фурил), 58.2, 60.4 (C⁶, C⁸), 61.1 (C(C≡N)₂), 68.4 (NCH₂N), 81.6 (NCH₂O), 109.4*, 110.4* (C³, C⁴-фурил), 113.8 (C≡N), 114.6 (C≡N), 115.0 (C≡N), 115.1 (C≡N), 127.9* (CH-Ar), 128.8* (CH-Ar), 130.7* (CH-Ar), 130.9 (C¹-Ar), 131.3* (CH-Ar), 135.4 (C-Cl), 143.2* (C⁵-фурил), 149.8 (C²-фурил), 161.8 (C²), 168.5 (C⁴). Найдено, %: C 63.94; H 5.08; N 17.34. C₃₄H₃₃ClN₈O₃. Вычислено, %: C 64.09; H 5.22; N 17.59. *M* 637.1.

7-Фенил-2-({[фенил(этоксиметил)амино]метил}амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17е). Выход 74%, коричневый мелкокристаллический порошок, т. пл. 155–157°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2175 ср (C≡N), 2195 ср (C≡N), 2247 ср (C≡N), 3390 ш (N–H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.06 т (3H, CH₃CH₂O, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 3.43 к (2H, CH₃CH₂O, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 4.02–4.11 м (2H, C⁶H, C⁸H), 4.24–4.36 м (2H, C⁶H, C⁸H), 4.55–4.93 м (5H, NCH₂N, C⁹H, NCH₂O), 6.77–7.67 м (14H, 3Ar), 10.19 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Из-за низкой растворимости соединения в ДМСО- d_6 информативный спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ получить не удалось. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 557 (6) [M – EtO + 1]⁺, 556 (6) [M – EtO]⁺, 555 (7) [M – EtO – 1]⁺, 495 (20) [M – Ph – Et]⁺, 452 (12) [M – EtOCH₂NPh]⁺, 451 (13) [M – EtOCH₂NPh – 1]⁺, 450 (25) [M – EtOCH₂NPh – 2]⁺. Найдено, %: C 67.71; H 4.69; N 18.45. C₃₄H₂₉ClN₈O₃. Вычислено, %: C 67.94; H 4.86; N 18.64. *M* 601.1.

7-Изопропил-2-({[изопропил(этоксиметил)амино]метил}амино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (17ж). Выход 69%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл.

189–192°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2177 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2200 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2197 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2250 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3330 ш (N-H). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 0.94–0.95 м (12H, $\text{Me-}i\text{-Pr}$), 1.05 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 1.10 м, 1.16 м (2H, NCH , $i\text{-Pr}$), 2.73–3.07 м (2H, C^6H , C^8H), 3.16–3.32 м (2H, C^6H , C^8H), 3.43 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 4.29–4.34 м (2H, NCH_2N), 4.51 уш. с (1H, C^9H), 4.71 м, 4.80 м (2H, NCH_2O), 7.08–7.14 м (1H, Ar), 7.39–7.47 м (2H, Ar), 7.58–7.64 м (1H, Ar), 9.78 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Из-за низкой растворимости соединения в $\text{DMCO-}d_6$ информативный спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ получить не удалось. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 488 (12) [$M - \text{EtO}$] $^+$, 487 (28) [$M - \text{EtO} - 1$] $^+$, 404 (14) [$M - \text{EtOCH}_2\text{N}(i\text{-Pr})\text{CH}_2 + 1$] $^+$. Найдено, %: C 63.00; H 6.14; N 20.89. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}$. Вычислено, %: C 63.09; H 6.24; N 21.02. M 533.1.

7-Метил-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-2-(этоксиметиламино)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (18a). Выход 44%, оранжевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 193–195°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2160 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2193 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2215 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3337 ш (N-H). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.11 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 2.34 уш. с (3H, MeN), 3.18–3.38 м (4H, C^6H_2 , C^8H_2), 3.51 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 4.54 с (1H, C^9H), 4.85 д, 5.08 д (2H, NCH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 9.9 Гц), 7.05 д. д (1H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8 Гц), 7.42–7.50 м (2H, Ar), 7.66 д. д (1H, Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 10.32 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 14.9* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 40.6, 42.2 (C^1 , C^5), 43.3* (MeN), 46.8* (C^9), 59.8, 60.8 [C^6 , C^8 , наложение сигнала с $\text{C}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 64.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 71.8 (NCH_2O), 113.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.8* (CH-Ar), 128.7* (CH-Ar), 130.8* (CH-Ar), 130.9 ($\text{C}^1\text{-Ar}$), 131.5* (CH-Ar), 135.5 (CCl), 159.6 (C^2), 167.3 (C^4). Найдено, %: C 60.85; H 4.57; N 22.58. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 60.90; H 4.65; N 22.60. M 433.9.

2-(Изопропоксиметиламино)-7-метил-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (18б). Выход 49%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 172–174 °C. ИК спектр, ν ,

cm^{-1} : 2195 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2220 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3330 ш (N-H). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.03 д (6H, Me_2CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц), 2.48 с (3H, MeN), 2.66–2.92 м (2H, C^6H , C^8H), 3.08–3.28 м (2H, C^6H , C^8H), 3.76–3.78 м (1H, CH $i\text{-Pr}$), 4.31 уш. с (1H, C^9H), 4.47–4.76 м (2H, NCH_2O), 7.06–7.17 м (1H, Ar), 7.37–7.47 м (2H, Ar), 7.58–7.65 м (1H, Ar), 9.03 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 25.5 (2Me, $i\text{-Pr}$), 40.6, 40.8 (C^1 , C^5), 43.3 (MeN), 47.9 (C^9), 60.0*, 60.8* (C^6 , C^8), 60.9* [$\text{C}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 62.0 (CH, $i\text{-Pr}$), 85.9 (NCH_2O), 113.5* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.9* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.3* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117.7* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 127.9 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 130.8 (CH-Ar), 131.3 (CH-Ar), 131.7* ($\text{C}^1\text{-Ar}$), 135.4* (CCl), 159.6* (C^2), 167.4* (C^4). Найдено, %: C 61.54; H 4.94; N 21.81. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 61.67; H 4.95; N 21.89. M 447.9.

7-Изопропил-2-(изопропоксиметиламино)-9-(2-хлорфенил)-4-(дицианометилен)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-ен-1,5-дикарбонитрил (18в). Выход 41%, оранжевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 241–243°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2170 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2195 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3303 ш (N-H). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 0.95 м (6H, Me_2CHN), 1.03 д (6H, Me_2CHO , $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц), 2.61–2.92 м (2H, C^6H , C^8H), 3.08–3.27 м (2H, C^6H , C^8H), 3.34–3.36 м (1H, Me_2CHN), 3.75–3.78 м (1H, Me_2CHO), 4.33 уш. с (1H, C^9H), 4.51–4.54 м, 4.76–4.80 м (2H, NCH_2O), 7.07–7.18 м (1H, Ar), 7.38–7.48 м (2H, Ar), 7.57–7.64 м (1H, Ar), 9.88 уш. с (1H, NH, интегральная интенсивность сигнала занижена, вероятно, в результате дейтерообмена). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 17.4*, 18.4* (Me_2CHN), 25.5* (Me_2CHO), 41.1, 41.9 (C^1 , C^5), 47.7* (C^9), 53.3* (Me_2CHN), 55.3, 55.7 (C^6 , C^8), 62.0* (Me_2CHO), 63.3 [$\text{C}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 81.9 (NCH_2O), 113.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.0* (CH-Ar), 128.8* (CH-Ar), 130.8* (CH-Ar), 131.2* (CH-Ar), 131.3 ($\text{C}^1\text{-Ar}$), 135.4 (CCl), 162.2 (C^2), 169.2 (C^4). Найдено, %: C 63.00; H 5.21; N 20.49. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}$. Вычислено, %: C 63.08; H 5.51; N 20.60. M 476.0.

1,3,5-Три(4-метилфенил)-1,3,5-триазиан (19). Выход 34 %, бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127°C (т. пл. 125°C [43]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 2.17 уш. с (9H, 3Me), 4.74 уш. с (6H, 3 CH_2), 6.94 д (6H, 3Ar, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 6.99 д

(6H, 3Ar, $^3J_{\text{NH}}$ 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСO- d_6), δ_{C} , м. д.: 20.1 (Me), 67.7* (CH₂), 117.0 (CH-Ar), 128.6* (C⁴-Ar), 129.4 (CH-Ar), 146.0* (C¹-Ar). Найдено, %: C 80.57; H 7.59; N 11.59. C₂₄H₂₇N₃. Вычислено, %: C 80.63; H 7.61; N 11.75. *M* 357.5.

Рентгеноструктурный анализ. Экспериментальный материал для кристалла соединения **17в** (C₃₂H₂₉ClN₈O₃) получен на дифрактометре Bruker APEX-II CCD при 296.15 К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [57] и ShelXD [58], и уточнена с помощью пакета SHELXL [59]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки **17в**: размер кристалла 0.32 × 0.3 × 0.29 мм, кристаллическая система триклинная, пространственная группа *P*-1, *M* 609.08; параметры ячейки: *a* 11.6884(7), *b* 12.1570(7), *c* 12.2224(7) Å, α 99.2520(10), β 113.6070(10), γ 93.6220(10)°, *V* 1555.00(16) Å³, *Z* 2, $d_{\text{выч}}$ 1.301 г/см³; $\mu(\text{CuK}\alpha)$ 0.170 мм⁻¹, *F*(000) 636.0, область углов съемки θ 3.42–56.64°; интервалы индексов отражений: $-15 \leq h \leq 15$, $-16 \leq k \leq 16$, $-16 \leq l \leq 16$; число измеренных отражений 18091, число независимых отражений 7738 [R_{int} 0.0166], число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 7738, число уточняемых параметров 355, *R*-фактор [$I \geq 2\sigma(I)$]: R_1 0.0838, wR_2 0.2590, *R*-факторы по всем отражениям: R_1 0.1018, wR_2 0.2840, GOOF по F^2 1.072; $\Delta\rho_{\text{max}}$ и $\Delta\rho_{\text{min}}$ 0.95 и -0.87 e/Å³. Результаты PCA соединения **17в** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 2081885).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

Пересыпкина Анна Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2829-9860>

Чигорина Елена Анатольевна, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9398-1455>

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Аналитические исследования выполнены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – ИРЕА, а также научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22050067 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mittelbach M. // *Monatsh. Chem.* 1985. Vol. 116. N 5. P. 689. doi 10.1007/BF00798796
2. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54. N 11. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y.
3. Shaabani A., Hooshmand S.E. // *Mol. Divers.* 2018. Vol. 22. N 1. P. 207. doi 10.1007/s11030-017-9807-y.
4. Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербakov С.В., Овчаров С.Н., Кривоколыско Д.С., Кривоколыско С.Г. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 6. С. 847; Kurskova A.O., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N., Krivokolys-

- ko D.S., Krivokolysko S.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 6. P. 971. doi 10.1134/S1070363221060037
5. Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско Б.С., Кривоколыско С.Г. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 8. С. 1198; *Kurskova A.O., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Akse-
nov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko B.S., Krivokolys-
ko S.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 8. P. 1471. doi 10.1134/S1070363221080089
 6. *Helmy N.M., El-Baih F.E.M., Al-Alshaikh M.A., Moustafa M.S.* // *Molecules*. 2011. Vol. 16. N 1. P. 298. doi 10.3390/molecules16010298
 7. *Fahmy S.M., Abd Allah S.O., Mohareb R.M.* // *Synthesis*. 1984. N 11. P. 976. doi 10.1055/s-1984-31045
 8. *Abdelrazek F.M., Michael F.A., Mohamed A.E.* // *Arch. Pharm.* 2006. Vol. 339. N 6. P. 305. doi 10.1002/ardp.200500259
 9. *Hafiz I.S.A., Rashad M.E.E., Mahfouz M.A.E., Elnagdi M.H.* // *J. Chem. Res. Miniprint*. 1998. N 11. P. 2946.
 10. *Fadda A., Refat H.* // *Monatsh. Chem.* 1999. Vol. 130. P. 1487. doi 10.1007/s007060050308
 11. *Zaki M.E.A., Fadda A.A., Samir K., Amer F.A.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2003. Vol. 39. P. 1242. doi 10.1023/B:COHC.0000008274.04008.c2
 12. *Kandeel Z.E.-S., Abdelrazek F.M., Elnagdi M.H.* // *Heterocycles*. 1986. Vol. 24. N 9. P. 2455. doi 10.3987/R-1986-09-2455.
 13. Шаранин Ю.А., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // ЖОрХ. 1994. Т. 30. № 4. С. 581; *Sharanin Yu.A., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D.* // *Russ. J. Org. Chem.* 1994. Vol. 30. N 4. P. 620.
 14. *Fuentes L., Vaquero J.J., Soto J.L.* // *Synthesis*. 1982. Vol. 1982. N 4. P. 320. doi 10.1055/s-1982-29798
 15. *Bardasov I.V., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Belikov M.Yu.* // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. N 40. P. 5434. doi 10.1016/j.tetlet.2015.08.013
 16. *Elnagdi M.H., Harb A.F., Elghandour A.H.H., Hussien A.H.M., Metwally S.A.M.* // *Gazz. Chim. Ital.* 1992. Vol. 122. N 8. P. 299.
 17. Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Доклады АН. 1997. Т. 355. № 1. С. 62; *Dyachenko V.D., Litvinov V.P.* // *Doklady Chem.* 1997. Vol. 355. N 1–3. P. 153.
 18. *Mohareb R.M., Abouzied A.S., Abbas N.S.* // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017. Vol. 17. N 14. P. 1951. doi 10.2174/1871520617666170725153523
 19. *El-Sayed E.H., Fadda A.A.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 10. P. 2251. doi 10.1002/jhet.3276
 20. *Hassan M.I., Hassane A.* // *Egypt. J. Chem.* 2019. Vol. 62. Special Issue (Part 1) Innovation in Chemistry. P. 103. doi 10.21608/EJCHEM.2019.14725.1907
 21. *Ievlev M.Y., Mayorov N.S., Shishlikova M.A., Belikov M.Y., Bardasov I.N., Ershov O.V.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021. Vol. 57. N 10. P. 1051. doi 10.1007/s10593-021-03021-2
 22. *Chunikhin S.S., Ershov O.V., Yatsenko A.V., Tafeenko V.A., Dmitrieva N.E., Ievlev M.Y.* // *CrystEngComm*. 2021. Vol. 23. N 15. P. 2816. doi 10.1039/D1CE00028D.
 23. *Ershov O.V., Chunikhin S.S., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A.* // *CrystEngComm*. 2019. Vol. 21. N 36. P. 5500. doi 10.1039/C9CE01089K
 24. Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Сnižко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Мазена А.В., Магеррамов А.М. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 473; *Dotsenko V.V., Ismiev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolys-
ko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Mazera A.V., Magerramov A.M.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. Vol. 52. N. 7. P. 473. doi 10.1007/s10593-016-1918-3
 25. *Tverdokhlebs N.M., Khoroshilov G.E., Dotsenko V.V.* // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. P. 6593. doi 10.1016/j.tetlet.2014.10.046
 26. Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2017. Т. 53. № 5. С. 626; *Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. N. 5. P. 626. doi 10.1007/s10593-017-2103-z.
 27. Дядюченко Л.В., Доценко В.В., Муравьев В.С., Дмитриева И.Г., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. № 7. С. 1363; *Dyadyuchenko L.V., Dotsenko V.V., Muraviev V.S., Dmitrieva I.G., Akse-
nov N.A., Aksenova I.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. N 7. P. 1363. doi 10.1007/s11172-021-3224-1
 28. Доценко В.В., Беспалов А.В., Русских А.А., Киндоп В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербачков С.В., Овчаров С.Н. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 6. С. 823; *Dotsenko V.V., Bepalov A.V., Russkikh A.A., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 6. P. 951. doi 10.1134/S1070363221060013
 29. *Sadek K.U., Selim M.A., Elmaghraby M.A., Elnagdi M.H.* // *Pharmazie*. 1993. Vol. 48. N 6. P. 419. doi 10.24355/dbbs.084-201901181427-0
 30. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 9. С. 1. *Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G.* // *Russ. Chem. Rev.* 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
 31. Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. α-Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с.

32. Brunskill J.S.A., De A., Ewing D.F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1978. N 6. P. 629. doi 10.1039/p19780000629.
33. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Monatsh. Chem. 2007. Vol. 138. N 1. P. 35. doi 10.1007/s00706-006-0569-y
34. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E. Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
35. Orlov A.A., Eletskaia A.A., Frolov K.A., Golinet A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I. // Arch. Pharm. 2018. Vol. 351. N 6. Paper N 1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
36. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2012. Т. 48. № 4. С. 689; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. Vol. 48. N 4. P. 642. doi 10.1007/s10593-012-1038-7
37. Liang D., Xiao W.-J., Chen J.-R. // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 17. P. 2469. doi 10.1055/s-0040-1707160
38. Tomassoli I., Gündisch D. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. Vol. 16. N 11. P. 1314. doi 10.2174/1568026615666150915111434
39. Nonat A.M., Roux A., Sy M., Charbonnière L.J. // Dalton Trans. 2019. Vol. 48. N 44. P. 16476. doi 10.1039/C9DT03480C
40. Comba P., Kerscher M., Rück K., Starke M. // Dalton Trans. 2018. Vol. 47. N 28. P. 9202. doi 10.1039/C8DT01108G
41. Sacchetti A., Rossetti A. // Eur. J. Org. Chem. 2021. Vol. 2021. N 10. P. 1491. doi 10.1002/ejoc.202001439
42. Stephan H., Walther M., Fähnemann S., Ceroni P., Molloy J.K., Bergamini G., Heisig F., Müller C.E., Kraus W., Comba P. // Chem. Eur. J. 2014. Vol. 20. N 51. P. 17011. doi 10.1002/chem.201404086
43. Можайцев Е.С., Пономарев К.Ю., Патрушева О.С., Медведько А.В., Далингер А.И., Рогачев А.Д., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Вацадзе С.З. // ЖОРХ. 2020. Т. 56. № 11. С. 1768; Mozhaitev E.S., Ponomarev K.Y., Patrusheva O.S., Medvedko A.V., Dalinger A.I., Rogachev A.D., Komarova N.I., Korchagina D.V., Suslov E.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Vatsadze S.Z. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 11. P. 1969. doi 10.1134/S1070428020110123
44. Suslov E.V., Ponomarev K.Y., Patrusheva O.S., Kuranov S.O., Okhina A.A., Rogachev A.D., Munkuev A.A., Ottenbacher R.V., Dalinger A.I., Kalinin M.A., Vatsadze S.Z., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 24. P. 7539. doi 10.3390/molecules26247539
45. Далингер А.И., Медведько А.В., Калинин М.А., Середя В.А., Чураков А.В., Вацадзе С.З. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. № 5. С. 1001; Dalinger A.I., Medved'ko A.V., Kalinin M.A., Sereda V.A., Churakov A.V., Vatsadze S.Z. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. N 5. P. 1002. doi 10.1007/s11172-021-3180-9
46. Medved'ko A.V., Dalinger A.I., Nuriev V.N., Semashko V.S., Filatov A.V., Ezhov A.A., Churakov A.V., Howard J.A.K., Shiryayev A.A., Baranchikov A.E., Ivanov V.K., Vatsadze S.Z. // Nanomaterials. 2019. Vol. 9. N 1. P. 89. doi 10.3390/nano9010089
47. Антипин И.С., Алфимов М.В., Арсланов В.В., Бурилов В.А., Вацадзе С.З., Волошин Я.З., Волчо К.П., Горбачук В.В., Горбунова Ю.Г., Громов С.П., Дудкин С.В., Зайцев С.Ю., Захарова Л.Я., Зиганшин М.А., Золотухина А.В., Калинина М.А., Каракханов Э.А., Кашапов Р.Р., Койфман О.И., Коновалов А.И., Коренев В.С., Максимов А.Л., Мамардашвили Н.Ж., Мамардашвили Г.М., Мартынов А.Г., Мустафина А.Р., Нугманов Р.И., Овсянников А.С., Падня П.Л., Потапов А.С., Селектор С.Л., Соколов М.Н., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Стужин П.А., Суслов Е.В., Ушаков Е.Н., Федин В.П., Федоренко С.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В., Чвалун С.Н., Цивадзе А.Ю., Штыков С.Н., Шурпик Д.Н., Щербина М.А., Якимова Л.С. // Усп. хим. 2021. Т. 90. № 8. С. 895; Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V., Buriyov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Ya Z., Volcho K.P., Gorbachuk V.V., Gorbunova Yu.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Yu., Zakharova L.Ya., Ziganshin M.A., Zolotukhina A.V., Kalini-na M.A., Karakhanov E.A., Kashapov R.R., Koifman O.I., Konovalov A.I., Korenev V.S., Maksimov A.L., Mamardashvili N.Zh., Mamardashvili G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov AS, Padnya P.L., Potapov A.S., Selektor S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Chvalun S.N., Tsivadze A.Yu., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S. // Russ. Chem. Rev. 2021. Vol. 90. N 8. P. 895. doi 10.1070/RCR5011
48. Vatsadze S.Z., Medved'ko A.V., Bodunov A.A., Lyssenko K.A. // Mendeleev Commun. 2020. Vol. 30. N 3. P. 344. doi 10.1016/j.mencom.2020.05.028
49. Medved'ko A.V., Krut'ko D.P., Gaisen S.V., Churakov A.V., Minyaev M.E., Moiseeva A.A., Lemenovskiy D.A., Yu.H., Wang L., Vatsadze S.Z. // J. Organomet. Chem. 2021. Vol. 949. Paper N 121945. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121945

50. Shcherbakov D., Baev D., Kalinin M., Dalingner A., Chirkova V., Belenkaya S., Khvostov A., Krut'ko D., Medved'ko A., Volosnikova E., Sharlaeva E., Shanshin D., Tolstikova T., Yarovaya O., Maksyutov R., Salakhutdinov N., Vatsadze S. // ACS Med. Chem. Lett. 2022, Vol. 13. N 1. P. 140. doi 10.1021/acsmchemlett.1c00299
51. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
52. 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>
53. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
54. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // J. Comput. Chem. 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
55. 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/>
56. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. Т. 48. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 2. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
57. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
58. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
59. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis and Aminomethylation of 2-Amino-4-(2-chlorophenyl)-6-(dicyanomethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonitrile *N*-Methylmorpholinium Salt

A. O. Kurskova^a, V. V. Dotsenko^{b,c,*}, K. A. Frolov^a, N. A. Aksenov^c, I. V. Aksenova^c,
B. S. Krivokolysko^d, A. A. Peresyphkina^e, E. A. Chigorina^{f,g}, and S. G. Krivokolysko^{a,d}

^a KhimEks Laboratory, V. Dahl Lugansk State University, Lugansk, 91034 Ukraine

^b Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^c North Caucasian Federal University, Stavropol, 355009 Russia

^d Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, 91045 Ukraine

^e Belgorod State National Research University, Belgorod, 308015 Russia

^f National Research Center "Kurchatov Institute" – IREA, Moscow, 107076 Russia

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

*e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Received January 6, 2022; revised February 15, 2022; accepted February 17, 2022

Sequential reaction of 2-chlorobenzaldehyde, cyanothioacetamide, and malononitrile dimer in the presence of an excess of *N*-methylmorpholine resulted in the formation of 2-amino-4-(2-chlorophenyl)-6-(dicyanomethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile. The resulting salt enters the Mannich reaction with primary amines and an excess of formaldehyde to form substituted 2-alkylamino-4-(dicyanomethylene)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-2-en-1,5-dicarbonitriles. Structure of the key compound was confirmed by single crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: cyanothioacetamide, 2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile, aminomethylation, 1,4-dihydropyridines, calculated biological activity

СИНТЕЗ ТРИФЛАТОВ 3-АРИЛ(ПИРИДИН-4-ИЛ)-5-ФЕНИЛ-1-(4-R-ФЕНИЛ)-5,6-ДИГИДРО-1,2,4,5-ТЕТРАЗИНИЯ И 6-АРИЛ(ПИРИДИН-4-ИЛ)-4-ФЕНИЛ-2-(4-R-ФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-1,2,4,5-ТЕТРАЗИНИЛОВ

© 2022 г. С. Г. Кострюков*, А. Ш. Козлов, И. А. Конушкин, А. Ю. Асфандеев, К. В. Саврасов, Н. В. Янцен

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва,
ул. Большевикская 68, Саранск, 430005 Россия
e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Поступило в редакцию 22 января 2022 г.

После доработки 30 марта 2022 г.

Принято к печати 1 апреля 2022 г.

Реакцией фенилгидразонов нитрозамещенных бензальдегидов и 4-пиридинкарбальдегида с солями арендиазония, полученными из *n*-замещенных анилинов, синтезированы соответствующие формазаны. Действием формалина в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ формазаны превращены в соответствующие трифлаты 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния. При действии на соли тетразиния D-глюкозы в слабощелочной среде (NH_4OH) в присутствии кислорода воздуха происходит образование стабильных тетразинильных радикалов. Формазаны, трифлаты тетразиния и тетразинильные радикалы выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы данными элементного анализа, ИК, УФ, ЯМР или ЭПР (радикалы) спектроскопии.

Ключевые слова: формазан, 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразинийтрифлат, 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин, 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразинил, вердазильный радикал, спектроскопия ЭПР

DOI: 10.31857/S0044460X22050079, **EDN:** CJNXRA

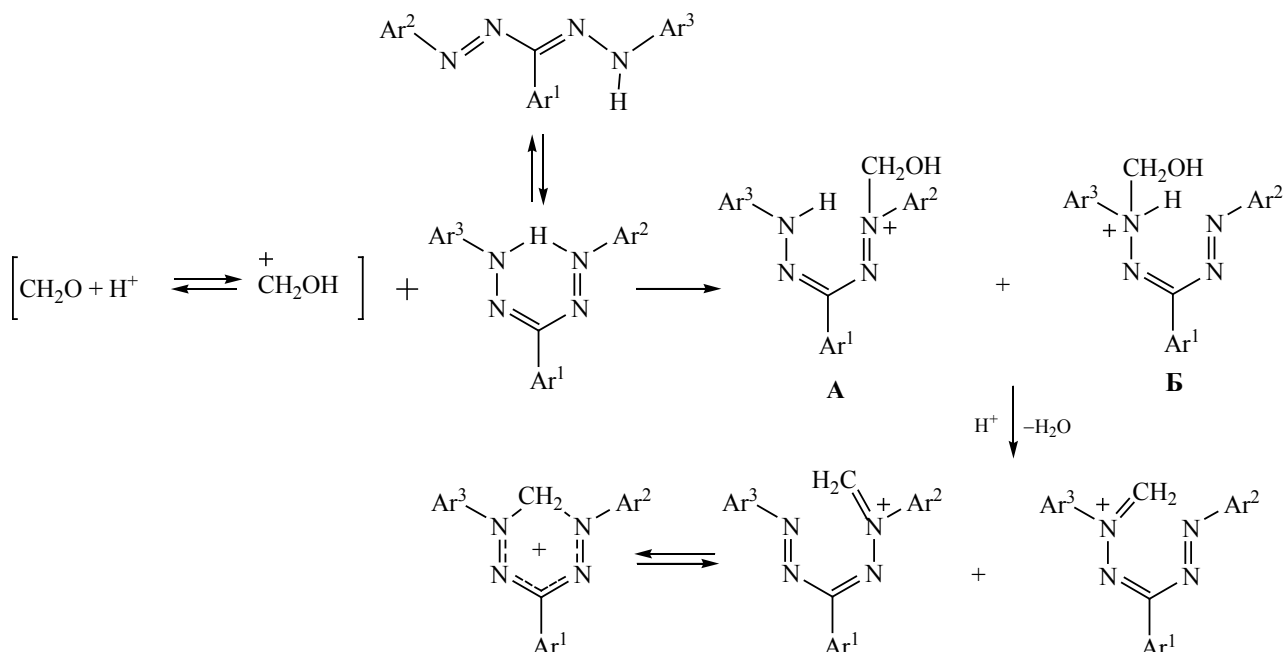
Тетразинильные радикалы (вердазилы), впервые описанные в 1964 г. Куном и Тришманом [1], продолжают привлекать внимание исследователей своей высокой химической стабильностью, структурным разнообразием, магнитными свойствами, способностью образовывать комплексы с металлами и возможностью получения редокс-активных радикальных полимеров и мультиспиновых систем [2–10].

Основным методом получения тетразинильных радикалов, имеющих *sp*³-гибридизованный атом углерода в положении 3, является алкилирование формазанов, образующиеся при этом алкилпроизводные легко циклизуются в 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразины, которые при действии

окислителей [кислорода воздуха, диоксида свинца, хлорного железа или гексацианоферрата(III) калия] превращаются в соответствующие свободные радикалы [1, 2]. Другим удобным способом получения 2,4,6-триарил-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразинилов является взаимодействие соответствующих формазанов с формальдегидом в кислой среде [1, 2, 11, 12]. В этом способе первоначально образуются соли 1,3,5-триарил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния, которые без выделения в индивидуальном виде превращают в тетразинильные радикалы.

Образование тетразинильных радикалов происходит в результате двухстадийного процесса: на первой стадии при действии формальдегида в щелочной среде происходит восстановление со-

Схема 1.



лей тетразиния до соответствующих 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразинов, которые на второй стадии в присутствии кислорода воздуха окисляются до радикалов. Кроме формальдегида в качестве восстановителя можно использовать и другие реагенты: например, трифенилвердазильный радикал образуется в окислительно-восстановительной реакции между перхлоратом 1,3,5-трифенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния и N,N,N',N'-тетраметил-*n*-фенилендиамином [13], солями пространственно-загруженных фенолов [14] или аскорбиновой кислотой [15, 16]. Однако следует отметить, что получение тетразинильных радикалов, содержащих арильные заместители с электроноакцепторными группами (NO_2 , CF_3 и CN), сопряжено с трудностями [12]. Причиной такой аномалии, на наш взгляд, является низкая реакционная способность соответствующих формазапов к циклизации в соли 1,3,5-триарил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния, поскольку электроноакцепторные заместители в положении 1 ослабляют внутримолекулярную водородную связь, тем самым облегчают переход *Z,E*-изомера в *E,E*-изомер, который уже не может циклизироваться. Кроме того, происходит уменьшение нуклеофильности атома азота в положе-

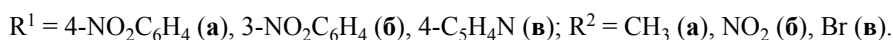
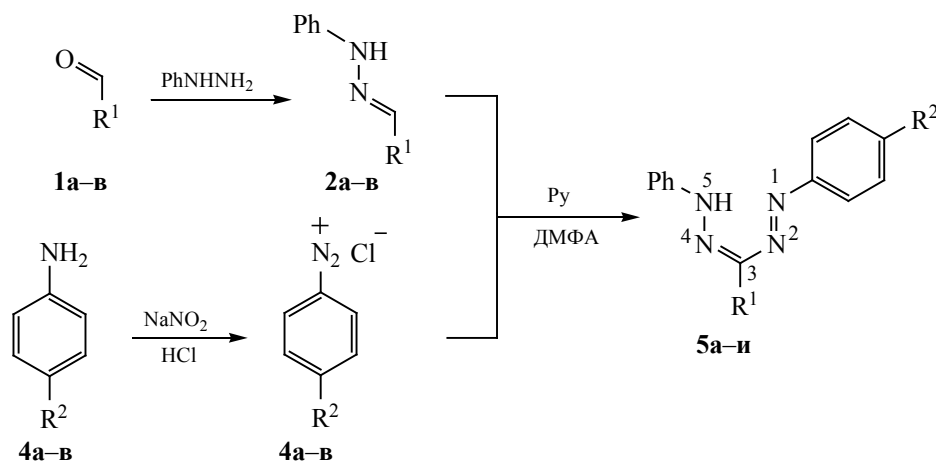
нии 1, что снижает его реакционную способность по отношению к гидроксиметильному катиону. Предполагаемый механизм циклизации 1,3,5-триарилформазапов в соли 1,3,5-триарил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния при действии формальдегида в кислой среде представлен на схеме 1 [15].

Нуклеофильность атома N^5 изначально меньше вследствие смещения электронной плотности по сопряженной системе связей $-\text{N}=\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-$, поэтому реакция с гидроксиметильным катионом по атому N^5 не является доминирующей. Но в тех случаях, когда у атомов N^1 и C^3 имеются электроноакцепторные заместители, вероятность образования катиона **Б** увеличивается. Однако при наличии электроноакцепторных заместителей одновременно у атомов N^1 и N^5 образование аммонийных катионов **А** и **Б** еще более затруднено, вследствие чего циклизация невозможна [12, 14].

Следует ожидать, что более сильная кислота будет облегчать образование гидроксиметильного катиона и дегидратацию аммонийных катионов **А** и **Б**.

Таким образом, целью нашего исследования явилось усовершенствование способа получения

Схема 2.



солей тетразиния и тетразинильных радикалов, включая производные, содержащие электроноакцепторные группы. За основу был взят метод Картицкого [16], в котором HClO_4 была заменена на $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, а L-аскорбиновая кислота – на D-глюкозу. Предполагалось, что использование более сильной трифторметансульфоновой кислоты позволит облегчить образование солей тетразиния, а замена L-аскорбиновой кислоты на D-глюкозу – исключить наличие кислоты в реакционной среде, поскольку тетразинильные радикалы способны реагировать как с сильными, так и со слабыми кислотами [1]; использование такого мягкого восстановителя, как D-глюкоза, позволит избежать дальнейшего восстановления образовавшихся тетразинильных радикалов.

Фенилгидразоны **2a-b** получены конденсацией альдегидов **1a-b** с гидрохлоридом фенилгидразина с выходом 60–90% по литературным методикам, их константы соответствуют литературным данным. Формазаны **5a-i** получали по стандартной процедуре, описанной в работе [11] (схема 2).

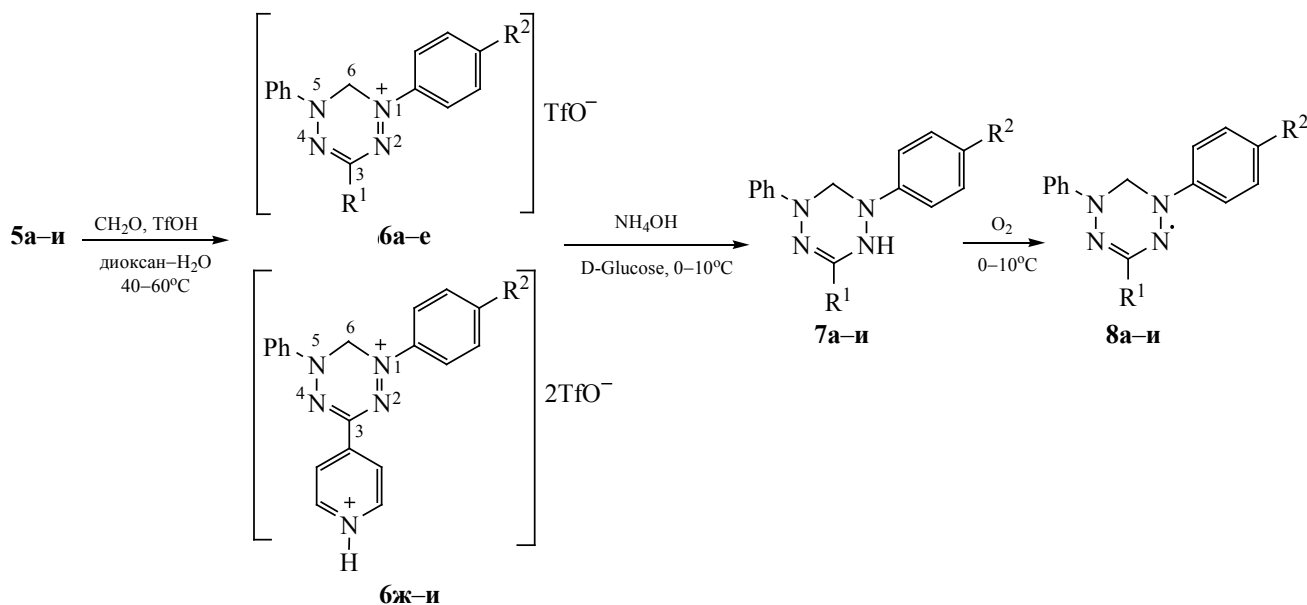
Соединения **5a-i** охарактеризованы данными УФ, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и данными элементного анализа. Во всех формазанах, кроме соединений **5б, д, з** ($R^2 = \text{NO}_2$), имеется внутримолекулярная водородная связь между атомом N^1 и атомом водорода у N^5 , что подтверждается особен-

ностями УФ, ИК и ЯМР ^1H спектров. Так, например, в ИК спектрах на наличие хелатных структур с внутримолекулярной водородной связью указывает полоса поглощения связи $\text{C}=\text{N}$ при $1500\text{--}1510\text{ см}^{-1}$, а также слабая полоса поглощения связи $\text{N}\text{--}\text{H}$ при $3020\text{--}3050\text{ см}^{-1}$ [17, 18]. В спектрах ЯМР ^1H наблюдается сдвиг сигнала группы NH в слабое поле (15–16 м. д.), что также является характерным для хелатных структур [18].

Трифлаты тетразиния **6a-i** получали при обработке формазанов **5a-z** в диоксане формалином в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (схема 3).

Реакцию проводили при 60°C , контролируя ход реакции по исчезновению пятна исходного формазана по ТСХ, а также по изменению окраски реакционной смеси. В большинстве случаев реакция заканчивалась через 5–6 ч, за исключением формазанов **5б, д, з** ($R^2 = \text{NO}_2$), для которых требовалось более продолжительное нагревание в течение 35–48 ч. Трифлаты тетразиния **6a-i** выделены в индивидуальном виде, охарактеризованы методами УФ, ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. По внешнему виду соединения **6a-i** представляют собой глубоко окрашенные кристаллические вещества от темно-фиолетового или темно-синего до почти черного цвета в зависимости от природы заместителя. В УФ спектрах солей **6a-i** имеются три максимума поглощения в интервалах 230–280,

Схема 3.



R¹ = 4-NO₂C₆H₄ (а-в), 3-NO₂C₆H₄ (г-е), 4-C₃H₄N (ж-и); R² = CH₃ (а, г, ж), NO₂ (б, д, з), Br (в, е, и).

390–450 и 540–590 нм. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, характерные для связей C=N (1600–1590 см⁻¹), N=N (1490–1510 см⁻¹) и интенсивные полосы поглощения, характерные для трифлат-аниона: асимметричное колебание связи S=O при 1220–1240 см⁻¹, колебание CF₃-группы при 1160–1170 см⁻¹, симметричное колебание связи S=O при 1020–1050 см⁻¹ и деформационные колебания CF₃-группы 760–770 см⁻¹ [19]. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы ароматических атомов водорода в области 7.34–8.17 м. д., а также синглетный сигнал CH₂-группы фрагмента 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 в области 4.38–4.76 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **6а–и** имеются сигналы ароматических атомов углерода в области 125–143 м. д., сигнал углерода CH₂-группы в области 68.1–70.2 м. д., а также квартетные сигналы трифторметильной группы в области 120–125 м. д. (J ~ 325 Гц).

Тетразинильные радикалы **8а–и** получали без выделения соответствующих трифлатов 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния **6а–и** и 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразинов **7а–и**. Для этого соли тетразиния **6а–и** после экстрагирования из реакци-

онной смеси этилацетатом сразу обрабатывали водным раствором D-глюкозы в присутствии NH₄OH (схема 3). Данная реакция сопровождалась постепенным изменением цвета: в большинстве случаев с темно-фиолетового на изумрудно-зеленый.

Все тетразинильные радикалы **8а–и** были выделены в индивидуальном виде с помощью флэш-хроматографии, охарактеризованы с использованием ИК, УФ и ЭПР спектроскопии. Соединения **8а–и** представляют собой мелко-кристаллические вещества темно-зеленого цвета, кроме динитропроизводных **8б** и **8д**, имеющих темно-коричневую окраску. В ИК спектрах всех тетразинилов **8а–и** присутствует полоса колебаний в области ~1150–1160 нм, характерная для тетразинильного фрагмента [1]. Бензольные растворы радикалов **8а–и** дают устойчивые во времени спектры ЭПР, содержащие 9 широких линий, что обусловлено взаимодействием неспаренного электрона с четырьмя атомами азота тетразинового кольца [1].

Таким образом, реакция 1,3,5-триарилформазанов с формальдегидом в присутствии трифторметансульфоновой кислоты приводит к образованию соответствующих трифла-

тов 3-арил(пиридинил)-5-фенил-1-(4-*R*-фенил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния, из которых при действии D-глюкозы в присутствии NH₄OH и кислорода воздуха получены соответствующие тетразинильные радикалы. Предложенным методом удалось получить соли тетразиния и тетразинильные радикалы с акцепторными ароматическими заместителями у атомов N¹ и C³, которые, как показал анализ литературы, невозможно получить по известным методикам [12].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные реагенты: 4-нитробензальдегид **1a** (99%, CAS 555-16-8), 3-нитробензальдегид **1b** (99%, CAS 99-61-6), 4-пиридинкарбальдегид **1в** (99%, CAS 872-85-5), *n*-толуидин **2a** (99%, CAS 106-49-0), 4-нитроанилин **2b** (99%, CAS 100-01-6), 4-броманилин **2в** (99%, CAS 106-40-1), трифторметансульфоновая кислота (99%, CAS 1493-13-6) (50%), гидрохлорид фенилгидразина (99%, CAS 59-88-1) производства «Sigma-Aldrich», а также водные растворы формальдегида (35%) и гидроксида аммония (25%) (АО «Вектон»). Диоксан, ДМФА, метанол, бензол предварительно очищали перегонкой.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (JEOL Ltd., Япония) при 400 и 100 МГц соответственно с использованием CDCl₃ (**5a–и**) или DMSO-*d*₆ (**6a–з**) в качестве растворителя. ИК спектры получены в таблетках KBr на Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-08 (ООО «Люмэкс», Россия). УФ спектры получены на двухлучевом УФ-ВИД спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu) в метаноле (**5a–и**, **6a–и**) или бензоле (**8a–и**). Спектры ЭПР регистрировали для бензольных растворов на ЭПР-спектрометре PS 100.X (Advanced analytical instruments) при комнатной температуре на частоте 9.3 ГГц. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Vario MICRO (Elementar, Германия). Условия аналитической ТСХ: адсорбент – Sorbfil, элюент – гексан–этилацетат, 3:1, проявление в иодной камере или УФ светом. Флэш-хроматографию проводили на сухой колонке с силикагелем Merck 60 (0.040–0.063 мм⁻¹), элюент – гексан–этилацетат, 10–6:1. Температуры плавления соединений определяли в запаянных стеклянных капиллярах с использованием ана-

лизатора точки плавления MP-50 (Mettler-Toledo, Швейцария).

Фенилгидразоны **2a–в** получали по методике, аналогичной приведенной в работе [11]. Температуры плавления и спектральные характеристики совпадают с литературными данными. Формазаны **5a–и** получали по методике, аналогичной приведенной в работе [11].

3-(4-Нитрофенил)-1-(*n*-толил)-5-фенилформазан (5a) получали из 0.965 г соединения **2a**. Выход 0.942 г (65.7%), т. пл. 185–188°C (ДМФА–пиридин–H₂O) (т. пл. 188–190°C [20]), вещество темно-красного цвета. Спектральные данные идентичны опубликованным ранее [20].

1,3-Бис(4-нитрофенил)-5-фенилформазан (5b) получали из 0.86 г соединения **2a**. Выход 1.12 г (71.8%), т. пл. 237–239°C (разл.) (ДМФА–пиридин–H₂O) (т. пл. 209°C [20]), вещество красно-коричневого цвета. Спектральные данные идентичны опубликованным ранее [20].

1-(4-Бромфенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенилформазан (5в) получали из 0.86 г соединения **2a**. Выход 1.24 г (73.0%), т. пл. 224–226°C (ДМФА–пиридин–H₂O) (т. пл. 228–230°C [21]), вещество темно-красного цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320 (N–H), 3031 (N–H), 1655 (C=C), 1601 (C=N), 1505 о. с [$\nu_{as}(\text{NO}_2)$], 1455 (N=N), 1334 о. с [$\nu_s(\text{NO}_2)$], 1242, 1065, 677 (C–Br). УФ спектр, λ_{max} , нм: 236, 390, 488. Спектр ЯМР ¹H идентичен опубликованному ранее [21]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 114.9 (2C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 124.1 (3C_{Ar}), 124.6 (2C_{Ar}), 126.5 (2C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 132.2 (2C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 148.9 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 155.4 (N=C=N).

3-(3-Нитрофенил)-1-(*n*-толил)-5-фенилформазан (5г) получали из 0.86 г соединения **2b**. Выход 1.026 г (71.4%), т. пл. 155–156°C (ДМФА–пиридин–H₂O), вещество темно-красного цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3322 (N–H), 3040 (N–H), 2944, 1595 с (C=N), 1504 о. с [$\nu_{as}(\text{NO}_2)$], 1450 (N=N), 1333 о. с [$\nu_s(\text{NO}_2)$], 1229, 980. УФ спектр, λ_{max} , нм: 230, 265, 279, 310, 492. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.38 с (3H, CH₃), 6.85 т (1H_{Ar}, *J* 7.1 Гц), 7.23 т (2H_{Ar}, *J* 6.8 Гц), 7.46–7.55 м (4H_{Ar}), 7.77–7.85 м (1H_{Ar}), 7.92–7.99 м (1H_{Ar}), 8.00–8.07 м (1H_{Ar}), 8.35–8.42 м (1H_{Ar}), 8.61 т (1H_{Ar}, *J* 2.1 Гц), 15.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 21.6 (CH₃), 114.9 (2C_{Ar}), 121.2 (C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 123.0 (2C_{Ar}),

125.5 ($2C_{Ar}$), 128.9 ($3C_{Ar}$), 129.2 (C_{Ar}), 129.9 ($2C_{Ar}$), 130.2 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 148.3 (C_{Ar}), 150.1 (C_{Ar}), 155.7 (N=C=N). Найдено, %: C 66.87; H 4.79; N 19.51. $C_{20}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: C 66.84; H 4.77; N 19.49.

3-(3-Нитрофенил)-1-(4-нитрофенил)-5-фенилформазан (5д) получали из 0.86 г соединения **2б**. Выход 1.16 г (74.1%), т. пл. 213–214°C (разл.) (ДМФА–пиридин– H_2O), вещество красно-коричневого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322 (N–H), 3041 (N–H), 1665 (C=C), 1592 (C=N), 1506 о. с [$\nu_{as}(NO_2)$], 1458 (N=N), 1335 о. с [$\nu_s(NO_2)$], 1231, 1108, 854. УФ спектр, λ_{max} , нм: 234, 379, 476. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 6.84 т (1H, H_{Ar} , J 6.8 Гц), 7.23 т ($2H_{Ar}$, J 7.1 Гц), 7.75–7.87 м ($1H_{Ar}$), 7.92–7.99 м ($4H_{Ar}$), 8.01–8.07 м ($1H_{Ar}$), 8.28 д ($2H_{Ar}$, J 7.9 Гц), 8.35–8.41 м ($1H_{Ar}$), 8.62 т ($1H_{Ar}$, J 2.1 Гц), 15.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 114.9 ($2C_{Ar}$), 121.2 (C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 127.8 ($2C_{Ar}$), 128.4 ($2C_{Ar}$), 128.9 (C_{Ar}), 129.0 ($2C_{Ar}$), 129.2 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 147.8 (C_{Ar}), 148.3 (C_{Ar}), 153.1 (C_{Ar}), 158.2 (N=C=N). Найдено, %: C 58.41; H 3.67; N 21.51. $C_{19}H_{14}N_6O_4$. Вычислено, %: C 58.46; H 3.62; N 21.53.

1-(4-Бромфенил)-3-(3-нитрофенил)-5-фенилформазан (5е) получали из 0.86 г соединения **2б**. Выход 1.26 г (74.1%), т. пл. 199–201°C (разл.) (ДМФА–пиридин– H_2O) (т. пл. 176–178°C [22]), вещество темно-красного цвета. УФ спектр, λ_{max} , нм: 235, 389, 492. Спектры ИК и ЯМР 1H идентичны опубликованным ранее [22]. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 114.9 ($2C_{Ar}$), 121.2 (C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 124.1 ($3C_{Ar}$), 128.9 ($3C_{Ar}$), 129.2 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 132.2 ($2C_{Ar}$), 132.6 (C_{Ar}), 143.8 (C_{Ar}), 147.7 (C_{Ar}), 150.8 (C_{Ar}), 154.7 (N=C=N).

3-(Пиридинил-4)-1-(*n*-толил)-5-фенилформазан (5ж) получали из 0.43 г соединения **2в**. Выход 0.78 г (61.8%), т. пл. 175–177°C (ДМФА–пиридин– H_2O) (т. пл. 176–177°C [23]), вещество красно-коричневого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3331 (N–H), 3024 (N–H), 2924, 1641 (C=C), 1590, 1573 (C=N), 1519 с (C=N), 1482, 1454 (N=N), 1236, 1095 с, 794. УФ спектр, λ_{max} , нм: 243, 281, 327, 476. Спектр ЯМР 1H идентичен опубликованному ранее [23]. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 22.1 (CH_3), 114.9 ($2C_{Ar}$), 119.0 ($2C_{Ar}$), 121.6 (C_{Ar}), 123.3 ($2C_{Ar}$), 129.1 ($2C_{Ar}$), 129.9 ($2C_{Ar}$), 138.2 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 149.7 (C_{Ar}), 147.8 (C_{Ar}), 150.8 (C_{Ar}), 159.4 (N=C=N).

1-(4-Нитрофенил)-3-(пиридинил-4)-5-фенилформазан (5з) получали из 0.43 г соединения **2в**. Выход 0.78 г (61.8%), т. пл. 232–235°C (разл.) (ДМФА–пиридин– H_2O) (т. пл. 232–235°C [23]), вещество темно-красного цвета. УФ спектр, λ_{max} , нм: 242, 267, 302, 445. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3334 (N–H), 3028 (N–H), 1641 (C=C), 1590, 1567 (C=N), 1506 о. с [$\nu_{as}(NO_2)$], 1480, 1456 (N=N), 1336 о. с [$\nu_s(NO_2)$], 1236, 1095 с. Спектр ЯМР 1H идентичен опубликованному ранее [23]. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 114.9 ($2C_{Ar}$), 119.0 ($2C_{Ar}$), 121.6 ($2C_{Ar}$), 122.8 ($2C_{Ar}$), 124.8 ($2C_{Ar}$), 129.0 ($2C_{Ar}$), 138.2 (C_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 147.8 (C_{Ar}), 150.9 ($2C_{Ar}$), 155.3 (C_{Ar}), 159.7 (N=C=N).

1-(4-Бромфенил)-3-(пиридинил-4)-5-фенилформазан (5и) получали из 0.43 г соединения **2в**. Выход 0.98 г (64.4%), т. пл. 227–229°C (ДМФА–пиридин– H_2O), вещество темно-красного цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3325 (N–H), 3028 (N–H), 1641 (C=C), 1592, 1565 (C=N), 1520 с (C=N), 1490, 1458 (N=N), 1245, 1099 с, 803, 681 (C–Br). УФ спектр, λ_{max} , нм: 247, 265, 298, 475. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 6.97 т ($1H_{Ar}$, J 6.9 Гц), 7.26 т ($2H_{Ar}$, J 7.1 Гц), 7.70–7.88 м ($6H_{Ar}$), 7.95 д ($2H_{Ar}$, J 7.6 Гц), 8.73 д ($2H_{Ar}$, J 4.4 Гц), 15.22 с (H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 114.9 ($2C_{Ar}$), 119.1 ($2C_{Ar}$), 121.6 (C_{Ar}), 124.1 ($2C_{Ar}$), 124.2 (C_{Ar}), 129.0 ($2C_{Ar}$), 132.2 ($2C_{Ar}$), 136.2 (C_{Ar}), 143.1 (C_{Ar}), 148.1 ($2C_{Ar}$), 150.2 (C_{Ar}), 153.7 (N=C=N). Найдено, %: C 56.83; H 3.70; N 18.44. $C_{18}H_{14}BrN_5$. Вычислено, %: C 56.86; H 3.71; N 18.42.

Общая методика синтеза трифлатов тетразиния ба–и. К перемешиваемому раствору 0.001 моль формазана **5а–и** в 40 мл диоксана добавляли 6 мл формальдегида (37%), затем добавляли 0.4 мл CF_3SO_3H . Реакционную смесь перемешивали при 60°C до полного исчезновения исходного формазана (контроль ТСХ). При этом реакционная смесь меняла свой цвет с темно-вишневого на темно-синий или темно-фиолетовый. По окончании реакции в реакционную смесь добавляли 60 мл этилацетата и промывали охлажденным до 0°C насыщенный раствором хлорида натрия (3×20 мл). Органический слой отделяли и сушили безводным Na_2SO_4 , затем растворитель удаляли в вакууме, а полученный твердый остаток промывали Et_2O .

Трифлат 3-(4-нитрофенил)-1-(*n*-толил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6а) полу-

чали из 0.359 г соединения **5а**. Продолжительность реакции – 5 ч. Выход 0.287 г (55.1%), т. пл. 239–240°C (разл.), вещество темно-синего цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=C), 1585 (C=N), 1504 с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1490 (N=N), 1335 с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1257 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{S=O})]$, 1221, 1168, 1037 с $[\nu_{\text{s}}(\text{S=O})]$, 765 $[\delta(\text{CF}_3)]$, 639 (C–F). УФ спектр, λ_{max} , нм: 273, 405, 567. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.40 с (3H, CH₃), 5.79 с (2H, CH₂), 6.83 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 6.98–7.06 м (1H_{Ar}), 7.32–7.45 м (6H_{Ar}), 8.16 д (2H_{Ar}, J 7.2 Гц), 8.54 д (2H_{Ar}, J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.28 (CH₃), 65.46 (CH₂), 117.2 (2C_{Ar}), 117.8 к (CF₃, J 320.2 Гц), 122.7 (2C_{Ar}), 123.6 (2C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 129.6 (2C_{Ar}), 133.6 (2C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 156.0 (N–C=N). Найдено, %: С 50.69; Н 3.50; N 13.45. C₂₂H₁₈F₃N₅O₅S. Вычислено, %: С 50.67; Н 3.48; N 13.43.

Трифлат 1,3-бис(4-нитрофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6б) получали из 0.390 г соединения **5б**. Продолжительность реакции – 48 ч. Выход 0.331 г (59.9%), т. пл. 222–225°C (разл.), вещество черно-синего цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=C), 1589 (C=N), 1509 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1489 (N=N), 1339 о. с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1267 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{S=O})]$, 1216, 1171, 1039 с $[\nu_{\text{s}}(\text{S=O})]$, 759 $[\delta(\text{CF}_3)]$, 646 (C–F). УФ спектр, λ_{max} , нм: 268, 418, 570. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.74 с (2H, CH₂), 6.88 д (2H_{Ar}, J 7.4 Гц), 6.99–7.06 м (1H_{Ar}), 7.32–7.42 м (4H_{Ar}), 8.17 д (2H_{Ar}, J 7.2 Гц), 8.34 д (2H_{Ar}, J 7.4 Гц), 8.53 д (2H_{Ar}, J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 65.47 (CH₂), 117.5 (2C_{Ar}), 117.9 к (CF₃, J 320.2 Гц), 122.8 (2C_{Ar}), 123.6 (2C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.1 (4C_{Ar}), 129.6 (2C_{Ar}), 137.9 (2C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 149.0 (C_{Ar}), 152.5 (C_{Ar}), 156.0 (N–C=N). Найдено, %: С 45.69; Н 2.76; N 15.26. C₂₁H₁₅F₃N₆O₇S. Вычислено, %: С 45.66; Н 2.74; N 15.21.

Трифлат 1-(4-бромфенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6в) получали из 0.424 г соединения **5в**. Продолжительность реакции – 6 ч. Выход 0.395 г (67.5%), т. пл. 245–246°C (разл.), вещество темно-фиолетового цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=C), 1583 (C=N), 1503 с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1493 (N=N), 1331 с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1265 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{S=O})]$, 1221, 1168, 1035 с $[\nu_{\text{s}}(\text{S=O})]$, 765 $[\delta(\text{CF}_3)]$, 678 (C–Br), 646 (C–F). УФ спектр, λ_{max} , нм: 272, 423, 578. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6),

δ , м. д.: 5.68 с (2H, CH₂), 6.47 д (2H_{Ar}, J 7.4 Гц), 6.98–7.06 м (1H_{Ar}), 7.32–7.41 м (4H_{Ar}), 7.75 д (2H_{Ar}, J 7.4 Гц), 8.16 д (2H_{Ar}, J 7.2 Гц), 8.53 д (2H_{Ar}, J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 65.49 (CH₂), 117.4 (2C_{Ar}), 117.9 к (CF₃, J 320.2 Гц), 123.6 (2C_{Ar}), 124.1 (2C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 128.7 (2C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 129.6 (2C_{Ar}), 133.6 (2C_{Ar}), 136.4 (2C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 146.8 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 156.0 (N–C=N). Найдено, %: С 43.08; Н 2.59; N 11.92. C₂₁H₁₅BrF₃N₅O₅S. Вычислено, %: С 43.02; Н 2.58; N 11.94.

Трифлат 3-(3-нитрофенил)-1-(*n*-толил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6г) получали из 0.359 г соединения **5д**. Продолжительность реакции – 5 ч. Выход 0.287 г (55.1%), т. пл. 239–240°C (разл.), вещество темно-синего цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1651 (C=C), 1592 (C=N), 1508 с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1489 (N=N), 1337 с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1263 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{S=O})]$, 1219, 1167, 1032 с $[\nu_{\text{s}}(\text{S=O})]$, 765 $[\delta(\text{CF}_3)]$, 646 (C–F). УФ спектр, λ_{max} , нм: 270, 393, 559. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.38 с (3H, CH₃), 5.76 с (2H, CH₂), 6.79 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 6.98–7.05 м (1H_{Ar}), 7.31–7.46 м (6H_{Ar}), 7.86–7.96 м (H_{Ar}), 8.31–8.41 м (2H_{Ar}), 8.81 т (H_{Ar}, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.3 (CH₃), 65.5 (CH₂), 117.5 (2C_{Ar}), 117.9 к (CF₃, J 320.2 Гц), 122.2 (C_{Ar}), 122.7 (2C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.5 (2C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 133.7 (2C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 156.0 (N–C=N). Найдено, %: С 50.69; Н 3.50; N 13.45. C₂₂H₁₈F₃N₅O₅S. Вычислено, %: С 50.67; Н 3.48; N 13.43.

Трифлат 3-(3-нитрофенил)-1-(4-нитрофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6д) получали из 0.390 г соединения **5д**. Продолжительность реакции – 48 ч. Выход 0.331 г (59.9%), т. пл. 222–225°C (разл.), вещество черно-синего цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1652 (C=C), 1590 (C=N), 1507 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1492 (N=N), 1335 о. с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1271 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{S=O})]$, 1226, 1179, 1039 с $[\nu_{\text{s}}(\text{S=O})]$, 765 $[\delta(\text{CF}_3)]$, 646 (C–F). УФ спектр, λ_{max} , нм: 274, 408, 566. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.77 с (2H, CH₂), 6.73 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 6.99–7.06 м (1H_{Ar}), 7.32–7.40 м (4H_{Ar}), 7.87–7.95 м (H_{Ar}), 8.30–8.41 м (2H_{Ar}), 8.82 т (H_{Ar}, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 65.5 (CH₂), 117.5 (2C_{Ar}), 117.9 к (CF₃, J 320.2 Гц), 122.1 (C_{Ar}), 122.8 (2C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}),

133.4 (C_{Ar}), 134.9 ($2C_{Ar}$), 145.9 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 152.5 (C_{Ar}), 156.0 (N=C=N). Найдено, %: С 45.69; Н 2.76; N 15.26. $C_{21}H_{15}F_3N_6O_7S$. Вычислено, %: С 45.66; Н 2.74; N 15.21.

Трифлат 1-(4-бромфенил)-3-(3-нитрофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6е) получали из 0.424 г соединения **5е**. Продолжительность реакции – 6 ч. Выход 0.395 г (67.5%), т. пл. 245–246°C (разл.), вещество темно-фиолетового цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=C), 1590 (C=N), 1502 с [$\nu_{as}(NO_2)$], 1495 (N=N), 1332 с [$\nu_s(NO_2)$], 1247 о. с [$\nu_{as}(S=O)$], 1216, 1173, 1034 с [$\nu_s(S=O)$], 761 [$\delta(CF_3)$], 678 (C–Br), 643 (C–F). УФ спектр, λ_{max} , нм: 278, 421, 572. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.76 с (2H, CH_2), 6.65 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 6.98–7.05 м (1H_{Ar}), 7.32–7.40 м (4H_{Ar}), 7.75 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 7.87–7.94 м (H_{Ar}), 8.31–8.40 м (2H_{Ar}), 8.82 т (H_{Ar}, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 65.6 (CH_2), 117.5 ($2C_{Ar}$), 117.8 к (CF_3 , J 320.2 Гц), 122.1 (C_{Ar}), 124.1 ($2C_{Ar}$), 124.9 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.6 ($3C_{Ar}$), 133.4 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 136.3 ($2C_{Ar}$), 145.9 (C_{Ar}), 146.8 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 155.9 (N=C=N). Найдено, %: С 43.08; Н 2.59; N 11.92. $C_{21}H_{15}BrF_3N_5O_5S$. Вычислено, %: С 43.02; Н 2.58; N 11.94.

Бис(трифлат) 3-(пиридиний-1-ил-4)-1-(*n*-толил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6ж) получали из 0.315 г соединения **5ж**. Продолжительность реакции – 10 ч. Выход 0.365 г (58.1%), т. пл. 214–215°C (разл.), вещество черно-синего цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (C=C), 1590 (C=N), 1492 (N=N), 1244 о. с [$\nu_{as}(S=O)$], 1212, 1177, 1036 с [$\nu_s(S=O)$], 766 [$\delta(CF_3)$], 642 (C–F). УФ спектр, λ_{max} , нм: 280, 441, 589. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.36 с (3H, CH_3), 5.77 с (2H, CH_2), 6.71 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 6.97–7.05 м (1H_{Ar}), 7.32–7.44 м (6H_{Ar}), 8.74 д (2H_{Ar}, J 2.0 Гц), 9.49–9.54 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.2 (CH_3), 65.5 (CH_2), 117.5 ($2C_{Ar}$), 117.9 к (2C, CF_3 , J 320.2 Гц), 122.7 ($2C_{Ar}$), 127.8 ($2C_{Ar}$), 128.7 (C_{Ar}), 129.5 ($2C_{Ar}$), 133.6 ($2C_{Ar}$), 135.7 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 143.1 ($2C_{Ar}$), 145.4 (C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 156.6 (N=C=N). Найдено, %: С 42.14; Н 3.07; N 11.19. $C_{22}H_{19}F_6N_5O_6S_2$. Вычислено, %: С 42.11; Н 3.05; N 11.16.

Бис(трифлат) 3-(пиридиний-1-ил-4)-1-(4-нитрофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6з) получали из 0.346 г соединения **5з**. Продолжительность реакции – 48 ч. Выход

0.322 г (48.9%), т. пл. 235–237°C (разл.), вещество черно-фиолетового цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1649 (C=C), 1590 (C=N), 1503 с [$\nu_{as}(NO_2)$], 1488 (N=N), 1332 с [$\nu_s(NO_2)$], 1247 о. с [$\nu_{as}(S=O)$], 1216, 1173, 1034 с [$\nu_s(S=O)$], 761 [$\delta(CF_3)$], 643 (C–F). УФ спектр, λ_{max} , нм: 273, 436, 580. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.76 с (2H, CH_2), 6.72 д (2H_{Ar}, J 7.8 Гц), 6.98–7.06 м (1H_{Ar}), 7.33–7.40 м (4H_{Ar}), 8.35 д (2H_{Ar}, J 7.8 Гц), 8.73 д (2H_{Ar}, J 2.0 Гц), 9.48–9.55 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 65.4 (CH_2), 117.5 ($2C_{Ar}$), 118.0 к (2C, CF_3 , J 320.2 Гц), 122.8 ($2C_{Ar}$), 127.7 ($2C_{Ar}$), 128.7 (C_{Ar}), 129.2 ($2C_{Ar}$), 129.6 ($2C_{Ar}$), 137.2 (C_{Ar}), 143.1 ($2C_{Ar}$), 145.9 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}), 156.6 (N=C=N). Найдено, %: С 38.34; Н 2.47; N 12.78. $C_{21}H_{16}F_6N_6O_8S_2$. Вычислено, %: С 38.30; Н 2.45; N 12.76.

Бис(трифлат) 1-(4-бромфенил)-3-(пиридиний-1-ил-4)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния (6и) получали из 0.380 г соединения **5и**. Продолжительность реакции – 10 ч. Выход 0.405 г (58.5%), т. пл. 251–252°C (разл.), вещество черно-синего цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 1585 (C=N), 1485 (N=N), 1245 о. с [$\nu_{as}(S=O)$], 1220, 1171, 1038 с [$\nu_s(S=O)$], 761 [$\delta(CF_3)$], 677 (C–Br), 643 (C–F). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 5.76 с (2H, CH_2), 6.68 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 6.96–7.06 м (1H_{Ar}), 7.33–7.40 м (4H_{Ar}), 7.76 д (2H_{Ar}, J 8.2 Гц), 8.73 д (2H_{Ar}, J 2.0 Гц), 9.50–9.55 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 65.4 (CH_2), 117.5 ($2C_{Ar}$), 117.9 к (2C, CF_3 , J 320.2 Гц), 124.1 ($2C_{Ar}$), 124.9 (C_{Ar}), 127.8 ($2C_{Ar}$), 128.7 (C_{Ar}), 129.6 ($2C_{Ar}$), 136.3 ($2C_{Ar}$), 137.2 (C_{Ar}), 143.1 ($2C_{Ar}$), 145.9 (C_{Ar}), 146.8 (C_{Ar}), 156.6 (N=C=N). Найдено, %: С 36.47; Н 2.35; N 10.15. $C_{21}H_{16}BrF_6N_5O_6S_2$. Вычислено, %: С 36.43; Н 2.33; N 10.11.

Общая методика синтеза тетразинилов 8а–и. К полученному по предыдущей методике органическому слою при перемешивании и охлаждении ледяной водой добавляли одной порцией раствор 0.9 г (0.005 моль) D-глюкозы в 20 мл H_2O и сразу после этого 3 мл 25%-ного раствора аммиака. Постепенно реакционная смесь изменяла цвет на коричнево-зеленый. Перемешивание продолжали от 15 до 30 мин, контролируя по ТСХ исчезновение трифлата 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния **6а–и**. По окончании реакции органический слой отделяли, промывали ледяной водой (3×20 мл) и сушили

безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя, полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент – гексан–этилацетат, 10–6:1.

6-(4-Нитрофенил)-4-фенил-2-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8а) получали из 0.359 г соединения **5а**. Выход 0.156 г (41.9%), т. пл. 151–152°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2871, 1665 (C=C), 1565 (C=N), 1514 с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1494 (N=N), 1335 с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1267, 1143, 752. УФ спектр, λ_{max} , нм: 285, 337, 419, 717. Спектр ЭПР: g 2.0036, $a_{\text{N-1}}$ 5.65 Г, $a_{\text{N-2}}$ 5.73 Г, $a_{\text{N-4}}$ 6.20 Г, $a_{\text{N-5}}$ 6.34 Г. Найдено, %: С 67.75; Н 4.86; N 18.83. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.73; Н 4.87; N 18.81.

2,6-Бис(4-нитрофенил)-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8б) получали из 0.390 г соединения **5б**. Выход 0.156 г (38.7%), т. пл. 142–144°C (гексан–этилацетат), вещество темно-коричневого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2865, 1590 (C=N), 1512 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1497 (N=N), 1340 о. с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1207, 1153. УФ спектр, λ_{max} , нм: 410, 740. Спектр ЭПР: g 2.0034, $a_{\text{N-1}}$ 5.80 Г, $a_{\text{N-2}}$ 5.29 Г, $a_{\text{N-4}}$ 6.48 Г, $a_{\text{N-5}}$ 6.47 Г. Найдено, %: С 59.58; Н 3.73; N 20.81. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.55; Н 3.75; N 20.83.

2-(4-Бромфенил)-6-(4-нитрофенил)-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8в) получали из 0.424 г соединения **5в**. Выход 0.191 г (43.7%), т. пл. 186–187°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2871, 1665 (C=C), 1565 (C=N), 1514 с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1494 (N=N), 1335 с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1267, 1143, 752, 678 (C–Br). УФ спектр, λ_{max} , нм: 415, 726. Спектр ЭПР: g 2.0035, $a_{\text{N-1}}$ 5.66 Г, $a_{\text{N-2}}$ 5.70 Г, $a_{\text{N-4}}$ 6.22 Г, $a_{\text{N-5}}$ 6.37 Г. Найдено, %: С 54.97; Н 3.45; N 16.04. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 54.94; Н 3.46; N 16.02.

6-(3-Нитрофенил)-4-фенил-2-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8г) получали из 0.359 г соединения **5г**. Выход 0.162 г (43.5%), т. пл. 147–148°C (гексан–этилацетат), вещество темно-зеленого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2869, 1664 (C=C), 1561 (C=N), 1518 с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1490 (N=N), 1338 с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1261, 1139, 756. УФ спектр, λ_{max} , нм: 412, 705. Спектр ЭПР: g 2.0035, $a_{\text{N-1}}$ 5.65 Г, $a_{\text{N-2}}$ 5.75 Г, $a_{\text{N-4}}$ 6.20 Г, $a_{\text{N-5}}$ 6.35 Г. Най-

дено, %: С 67.75; Н 4.86; N 18.83. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.73; Н 4.87; N 18.81.

6-(3-Нитрофенил)-2-(4-нитрофенил)-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8д) получали из 0.390 г соединения **5д**. Выход 0.156 г (38.7%), т. пл. 142–144°C (гексан–этилацетат), вещество темно-коричневого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2869, 1592 (C=N), 1515 о. с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1496 (N=N), 1338 о. с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1205, 1145. УФ спектр, λ_{max} , нм: 410, 740. Спектр ЭПР: g 2.0033, $a_{\text{N-1}}$ 5.81 Г, $a_{\text{N-2}}$ 5.30 Г, $a_{\text{N-4}}$ 6.45 Г, $a_{\text{N-5}}$ 6.49 Г. Найдено, %: С 59.58; Н 3.73; N 20.81. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.55; Н 3.75; N 20.83.

2-(4-Бромфенил)-6-(3-нитрофенил)-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8е) получали из 0.424 г соединения **5е**. Выход 0.191 г (43.7%), т. пл. 186–187°C (гексан–этилацетат), вещество зелено-коричневого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2876, 1658 (C=C), 1561 (C=N), 1516 с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1499 (N=N), 1333 с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1248, 1147, 761, 673 (C–Br). УФ спектр, λ_{max} , нм: 421, 725. Спектр ЭПР: g 2.0035, $a_{\text{N-1}}$ 5.76 Г, $a_{\text{N-2}}$ 5.26 Г, $a_{\text{N-4}}$ 6.47 Г, $a_{\text{N-5}}$ 6.50 Г. Найдено, %: С 54.97; Н 3.45; N 16.04. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 54.94; Н 3.46; N 16.02.

6-(Пиридин-4-ил)-4-фенил-2-(*n*-толил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8ж) получали из 0.315 г соединения **5ж**. Выход 0.162 г (43.5%), т. пл. 139–140°C (гексан–этилацетат), вещество темно-оранжевого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3094, 2864, 1664 (C=C), 1578 (C=N), 1552, 1490 (N=N), 1266, 1141, 753. УФ спектр, λ_{max} , нм: 422, 683. Спектр ЭПР: g 2.0035, $a_{\text{N-1}}$ 5.80 Г, $a_{\text{N-2}}$ 5.30 Г, $a_{\text{N-4}}$ 6.50 Г, $a_{\text{N-5}}$ 6.45 Г. Найдено, %: С 67.75; Н 4.86; N 18.83. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 67.73; Н 4.87; N 18.81.

6-(Пиридин-4-ил)-2-(4-нитрофенил)-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8з) получали из 0.322 г соединения **5з**. Выход 0.156 г (38.7%), т. пл. 146–147°C (гексан–этилацетат), вещество темно-коричневого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2869, 1592 (C=N), 1552, 1517 с $[\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)]$, 1493 (N=N), 1339 с $[\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)]$, 1212, 1142. УФ спектр, λ_{max} , нм: 410, 740. Спектр ЭПР: g 2.0033, $a_{\text{N-1}}$ 5.77 Г, $a_{\text{N-2}}$ 5.28 Г, $a_{\text{N-4}}$ 6.52 Г, $a_{\text{N-5}}$ 6.44 Г. Найдено, %: С 63.52; Н 4.20; N 23.37. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.50; Н 4.21; N 23.39.

2-(4-Бромфенил)-6-(пиридин-4-ил)-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил (8и) получали из 0.380 г соединения **5и**. Выход 0.191 г (43.7%), т. пл. 186–187°C (гексан–этилацетат), вещество зелено-коричневого цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2876, 1658 (C=C), 1592 (C=N), 1555, 1502 (N=N), 1248, 1147, 761, 673 (C–Br). УФ спектр, λ_{max} , нм: 421, 725. Спектр ЭПР: g 2.0034, a_{N-1} 5.81 Г, a_{N-2} 5.34 Г, a_{N-4} 6.49 Г, a_{N-5} 6.40 Г. Найдено, %: С 58.05; Н 3.83; N 17.83. С₁₉H₁₅BrN₅. Вычислено, %: С 58.03; Н 3.84; N 17.81.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кострюков Сергей Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-0836>

Саврасов Константин Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8727-2660>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 121111000064-5) в рамках государственного задания Мордовского национального исследовательского университета им. Н.П. Огарева (создание новых молодежных лабораторий).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuhn R., Trischman H. // *Monatsh. Chem.* 1964. Vol. 95. N 2. P. 457. doi 10.1007/BF00901311
2. Полумбрик О.М. Химия вердазильных радикалов. Киев: Наукова думка, 1984. 252 с.
3. Липунова Г.Н., Федорченко Т.Г., Чупахин О.Н. // *Усп. хим.* 2013. Т. 82. № 8. С. 701; Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Chupakhin O.N. // *Russ. Chem. Rev.* 2013. Vol. 82. N 8. P. 701. doi 10.1070/RC2013v082n08ABEN004341
4. Липунова Г.Н., Федорченко Т.Г., Цмокалюк А.Н., Чупахин О.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. № 7. С. 1203; Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Tsmokalyuk A.N., Chupakhin O.N. // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 7. P. 1203. doi 10.1007/s11172-020-2892-6
5. Miyamoto S., Iwasaki Y., Uemoto N., Hosokoshi Y., Fujiwara H., Shimono S., Yamaguchi H. // *Phys. Rev. Mat.* 2019. Vol. 3. N 6. Article no. 064410. doi 10.1103/PhysRevMaterials.3.064410
6. Brook D.J.R., Fleming C., Chung D., Richardson C., Ponce S., Das R., Srikanth H., Heindl R., Noll B.C. // *Dalton Trans.* 2018. Vol. 47. N 18. P. 6351. doi 10.1039/c8dt00805a
7. Brook D.J.R. // *Comments Inorg. Chem.* 2015. Vol. 35. N 1. P. 1. doi 10.1080/02603594.2014.974805
8. Magnan F., Dhindsa J.S., Anghel M., Bazylewski P., Fanchini G., Gilroy J.B. // *Polymer Chem.* 2021. Vol. 12. N 18. P. 2786. doi 10.1039/d1py00217a
9. Кострюков С.Г., Черняева О.Ю., Танасейчук Б.С., Козлов А.Ш., Пряничникова М.К., Буртасов А.А. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. Т. 69. № 7. С. 1321; Kostryukov S.G., Chernyaeva O.Y., Tanaseichuk B.S., Kozlov A. Sh., Pryanichnikova M.K., Burtasov A.A. // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 7. P. 1321. doi 10.1007/s11172-020-2905-5
10. Tretyakov E.V., Petunin P.V., Zhivetyeva S.I., Gorbunov D.E., Gritsan N.P., Fedin M.V., Stass D.V., Samoilova R.I., Bagryanskaya I.Y., Shundrina I.K., Bogomyakov A.S., Kazantsev M.S., Postnikov P.S., Trusova M.E., Ovcharenko V.I. // *J. Am. Chem. Soc.* 2021. Vol. 143. N 21. P. 8164. doi 10.1021/jacs.1c02938
11. Кострюков С.Г., Баландина А.В., Козлов А.Ш., Крайнов Е.В., Пряничникова М.К., Черняева О.Ю., Ахматова А.А., Люкшина Ю.И. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. № 3. С. 353; Kostryukov S.G., Balandina A.V., Kozlov A.S., Kraynov E.V., Pryanichnikova M.K., Chernyaeva O.Y., Akhmatova A.A., Lukshina Y.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 3. P. 341. doi 10.1134/S1070363220030044
12. Gilroy J.B., McKinnon S.D.J., Koivisto B.D., Hicks R.G. // *Org. Lett.* 2007. Vol. 9. N 23. P. 4837. doi 10.1021/ol702163a
13. Kuhn R., Neugebauer F.A., Trischmann H. // *Monatsh. Chem.* 1966. Vol. 97. N 4. P. 1280. doi 10.1007/BF00903581
14. Полумбрик О.М., Сергучев Ю.А., Василькевич Н.Г. // *ЖОХ.* 1976. Т. 46. № 1. С. 160.
15. Katritzky A.R., Belyakov S.A. // *Synthesis.* 1997. N 1. P. 17. doi 10.1055/s-1997-1516.
16. Katritzky A.R., Belyakov S.A., Denisko O.V., Maran U., Dalal N. S. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 1998. N 3. P. 611. doi 10.1039/a707561h
17. Бузыкин Б.И., Липунова Г.Н., Первова И.Г. Прогресс в химии формазанов. Синтез-свойства-применение. М.: Научный мир, 2009. 295 с.
18. Turkoglu G., Akkoç S. // *J. Mol. Struct.* 2020. Vol. 1211. Article ID 128028. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128028
19. Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрофотометрическая идентификация органических соединений. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.

- 557 с.; Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J. Spectrometric identification of organic compounds. New-York: J. Wiley & Sons Inc., 2005, 512 p.
20. Das P. J., Begum J. // RSC Adv. 2015. N 5. P. 44604. doi 10.1039/c5ra06363a
21. Katritzky A.R., Belyakov S.A., Lam J.N., Durst H.D., Karpenko D.V. // Heterocycles. 1994. Vol. 39. N 1. P. 73. doi 10.3987/com-93-s(b)1
22. Bamoniri A., Mirjalili B.B.F., Moshtael-Arani N. // J. Mol. Catal. (A). 2014. Vol. 393. N 11. P. 272. doi 10.1016/j.molcata.2014.06.024
23. Frolova N.A., Vatsadze S.Z., Vetokhina N.Yu., Zavadnik V.E., Zyk N.V. // Mendeleev Commun. 2006. Vol. 16. N 5. P. 251. doi 10.1070/mc2006v016n05abeh002397

Synthesis of 3-Aryl(pyridin-4-yl)-1-(4-R-phenyl)-5-phenyl-5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium Triflates and 6-Aryl(pyridin-4-yl)-4-phenyl-2-(4-R-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4,5-tetrazinyls

S. G. Kostryukov*, A. Sh. Kozlov, I. A. Konushkin, A. Yu. Asfandeev, K. V. Savrasov, and N. V. Yantsen

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, 430005 Russia

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

Received January 22, 2022; revised March 30, 2022; accepted April 1, 2022

The corresponding formazans were synthesized by the reaction of phenylhydrazones of nitro-substituted benzaldehydes and 4-pyridinecarbaldehyde with arenediazonium salts obtained from *p*-substituted anilines. Formazans were converted into the corresponding 5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium triflates by the action of formalin in the presence of CF₃SO₃H. When tetrazinium salts were treated with D-glucose in a weakly alkaline medium (NH₄OH) in the presence of atmospheric oxygen, stable tetrazinyl radicals were formed. Formazans, tetrazinium triflates, and tetrazinyl radicals were isolated in the individual state and characterized by elemental analysis, IR, UV, NMR, or EPR (radicals) spectroscopy.

Keywords: formazan, 5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium triflate, 1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4,5-tetrazine, 1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4,5-tetrazinyl, verdazyl radical, EPR spectroscopy

СИНТЕЗ КАРБАМОИЛАЗИДОВ И 1-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАЗОЛ-5-ОНОВ ИЗ ИЗОЦИАНАТОВ И NaN_3 В ПРИСУТСТВИИ ZnCl_2

© 2022 г. Е. А. Тищенко, Л. В. Мызников*

*Институт экспериментальной медицины, ул. Академика Павлова 12, Санкт-Петербург, 197376 Россия
e-mail: myznikov_lv@mail.ru

Поступило в редакцию 12 января 2021 г.

После доработки 2 февраля 2022 г.

Принято к печати 4 февраля 2022 г.

Изоцианаты легко вступают во взаимодействие с NaN_3 в присутствии ZnCl_2 в органических растворителях с образованием соответствующих карбамоилазидов. Образование карбамоилазидов проходит за 5–10 мин при комнатной температуре, что позволяет исключить опасность выделения азидоводородной кислоты в ходе синтеза. Полученные карбамоилазиды без выделения могут быть использованы для получения 1-замещенных тетразол-5-онов.

Ключевые слова: изоцианаты, карбамоилазиды, 1-замещенные тетразол-5-оны, азид натрия, хлорид цинка(II)

DOI: 10.31857/S0044460X22050080, **EDN:** CJPAYI

Карбамоилазиды и изомерные им 1-замещенные тетразол-5-оны являются важными интермедиатами в органической химии и строительными блоками для получения лекарственных препаратов. Так, карбамоилазиды могут использоваться в синтезе симметричных и несимметричных мочевины [1], хиначолонов [2] и триазолов [3]. Применение 1-замещенных тетразол-5-онов в большой степени связано с получением биологически активных веществ. Например, используемые на практике быстродействующий анальгетик альфентанил [4] и гербицид фентразамид [5] относятся к производным этих соединений.

Наиболее удобным методом синтеза карбамоилазидов и 1-замещенных тетразол-5-онов является реакция доноров азидов с доступными изоцианатами. В случае карбамоилазидов наиболее мягкие условия обеспечиваются при взаимодействии изоцианатов с азидоводородной кислотой, реакция с которой заканчивается в течение нескольких часов при комнатной температуре [6]. Взрывоопасность и токсичность свободной азидоводородной кис-

лоты препятствуют широкому распространению этого метода, по этой причине в последние годы предложено значительное количество альтернативных способов получения карбамоилазидов. Общей тенденцией стал отказ от использования азидоводородной кислоты в пользу триметилсилилазида [7] и уход от использования изоцианатов в качестве исходных веществ. Так, например, описано получение карбамоилазидов из спиртов [8], альдегидов [9] и некоторых других соединений [7, 10, 11]. Следствием такого подхода стала необходимость применения дорогостоящих, труднодоступных реагентов, высоких или наоборот низких температур, увеличилась продолжительность синтеза.

1-Замещенные тетразол-5-оны обычно получают из изоцианатов при их продолжительном нагревании в присутствии триметилсилилазида или AlCl_3 и избытка NaN_3 [6, 7]. Следует отметить, что длительное нагревание источников азидов, особенно в присутствии следов воды, все равно приводит к выделению свободной азидоводородной кислоты, что снижает ценность указанных методов. В

Схема 1.

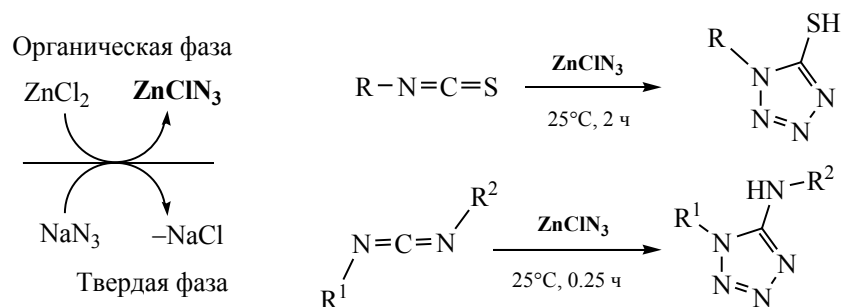
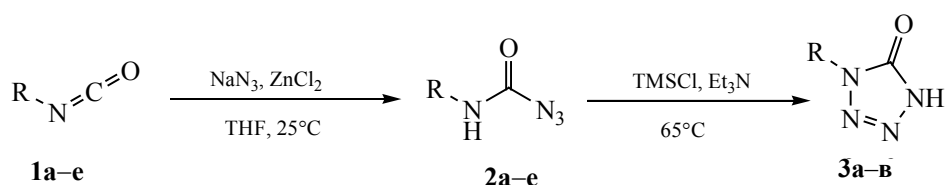


Схема 2.



R = PhNCO (**1a**), CH₂(PhNCO)₂ (**1б**), PhCH₂NCO (**1в**), 4-CH₃OPhNCO (**1г**), 4-ClPhNCO (**1д**), OCN(CH₂)₆NCO (**1е**).

этой связи проблема поиска новых безопасных способов получения карбамоилазидов и 1-замещенных тетразол-5-онов остается актуальной.

В последние годы соединения цинка привлекают значительное внимание как основа для получения комплексных соединений [12, 13], а также как катализаторы в реакциях циклоприсоединения [14, 15]. Изучая реакцию циклоприсоединения NaN₃ к изотиоцианатам и карбодиимидам, мы обнаружили, что значительного сокращения продолжительности и температуры синтеза можно добиться, если проводить реакцию в присутствии солей цинка в среде органических растворителей. При этом соли цинка выступают одновременно в качестве катализатора межфазного переноса и в качестве катализатора циклоприсоединения (схема 1) [16, 17].

Основываясь на полученных результатах, мы предположили, что применение системы NaN₃–ZnCl₂ позволит усовершенствовать синтез карбамоилазидов и 1-замещенных тетразол-5-онов из изотиоцианатов. Действительно, мы нашли, что изотиоцианаты вступают в реакцию с системой NaN₃–ZnCl₂ при комнатной температуре, при этом образуются соответствующие карбамоилазиды (схема 2).

На первом этапе NaN₃ вводится в реакцию с безводным ZnCl₂ при комнатной температуре в безводном ТГФ для образования смешанной соли ZnClN₃, после чего в реакционную массу приливали раствор соответствующего изотиоцианата в ТГФ. Через 5–10 мин следов изотиоцианата в реакционной смеси зафиксировать не удавалось. Карбамоилазиды **2а–е** были выделены с выходами 65–76%. Реакция очень чувствительна к следам воды, в присутствии которой основными продуктами становятся соответствующие симметричные мочевины.

Предварительно полученные карбамоилазиды могут быть использованы для получения 1-замещенных тетразол-5-онов в однореакторном процессе с использованием подхода, предложенного в работе [7]. Для этого в реакционную массу после образования карбамоилазидов добавляли TMSCl и Et₃N и перемешивали при кипении 12 ч (схема 2). 1-Замещенные тетразол-5-оны **3а** и **3б** были выделены с выходами 71 и 65% соответственно. Снижение выхода тетразола **3в** до 39% может быть обусловлено увеличением количества побочных продуктов из-за наличия в исходном субстрате двух изотиоцианатных групп.

Таким образом, применение ZnCl₂ в качестве катализатора в синтезе карбамоилазидов и 1-заме-

щенных тетразол-5-онов из изоцианатов и NaN_3 позволяет отказаться от применения свободной азидоводородной кислоты, значительно снизить опасность ее выделения в ходе реакции, сократить продолжительность и температуру синтеза. Система $\text{NaN}_3\text{--ZnCl}_2$ может рассматриваться как синтетический эквивалент азидоводородной кислоты в синтезе тетразолов из гетерокумуленов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали с помощью спектрометра Shimadzu FTIR-8400S. Элементный анализ проводили на анализаторе LECO CHNS-932. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Температуры плавления определены на столике Кофлера, снабженном микроскопом, со скоростью нагрева 2 град/мин. Чистоту и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Merk Silica gel 60 F254.

Фенилкарбамоил азид (1а). К суспензии 1.64 г (25 ммоль) NaN_3 в 15 мл безводного ТГФ при 20°C добавляли 2.51 г (18 ммоль) ZnCl_2 . Смесь перемешивали 15 мин, затем добавляли раствор 2 г (17 ммоль) фенилизоцианата в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали еще 5 мин, затем выливали в 30 мл воды и подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 1. Полученную суспензию экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), экстракт сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Выход 1.52 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 105–106°C (CCl_4) (т. пл. 108–109°C [7]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3326 (N–H), 2146 (N_3), 1701 (C=O), 1499 (Ph), 1176 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д.: 7.09–7.14 м (1H, Ph), 7.32–7.37 м (2H, Ph), 7.64 д (2H, Ph, J_{HH} 8.0 Гц), 9.20 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_{C} , м. д.: 119.03 (Ph), 123.89 (Ph), 128.9 (Ph), 138.4 (Ph), 153.82 (C=O). Найдено, %: C 52.08; H 3.69; N 34.39. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 51.85; H 3.73; N 34.55.

(Метиленбис[4,1-фенилен])дикарбамоил-азид (1б) получали аналогично из 1.25 г (19 ммоль) NaN_3 , 2.17 г (16 ммоль) ZnCl_2 , 2 г (8 ммоль) дифенилизоцианата, 20 мл ТГФ. Выход

1.3 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 169–172°C (EtOH– H_2O). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3333 (N–H), 2924 (CH_2), 2143 (N_3), 1691 (C=O), 1511 (Ph), 1182 (C–N). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д.: 3.93 с (2H, CH_2), 7.20–7.22 м (4H, Ar), 7.54 д (4H, Ar, J_{HH} 8.0 Гц), 9.16 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_{C} , м. д.: 40.23 (CH_2), 119.19 (Ar), 129.19 (Ar), 136.37 (Ar), 137.21 (Ar), 153.7 (C=O). Найдено, %: C 53.55; H 3.51; N 33.46. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_2$. Вычислено, %: C 53.57; H 3.60; N 33.32.

Бензилкарбамоилазид (1в) получали аналогично из 0.37 г (5.6 ммоль) NaN_3 , 0.56 г (4.1 ммоль) ZnCl_2 , 0.5 г (3.8 ммоль) бензилизоцианата, 10 мл ТГФ. Выход 0.34 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 77–79°C (EtOH– H_2O) (т. пл. 80–81°C [8]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3339 (N–H), 2934 (CH_2), 2163 (N_3), 1679 (C=O), 1528 (Ph), 1184 (C–N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 4.43 д (2H, CH_2 , J_{HH} 6.0 Гц), 7.27–7.39 м (5H, Ar), 9.04 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (CDCl_3): 45.11 (CH_2), 127.56 (Ph), 127.71 (Ph), 127.91 (Ph), 137.28 (Ph), 156.56 (C=O). Найдено, %: C 54.68; H 4.78; N 31.76. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 54.54; H 4.58; N 31.80.

(4-Хлорфенил)карбамоилазид (1г) получали аналогично из 2.22 г (34 ммоль) NaN_3 , 3.41 г (25 ммоль) ZnCl_2 , 3.5 г (23 ммоль) 4-хлорфенилизоцианата, 25 мл ТГФ. Выход 2.5 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 107–108°C (EtOH– H_2O) (т. пл. 104–105°C [9]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3291 (N–H), 2134 (N_3), 1689 (C=O), 1543 (Ph), 1183 (C–N), 826 (C–Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 7.30–7.42 м (4H, Ar), 7.01 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (CDCl_3): 120.50 (Ar), 129.24 (Ar), 129.78 (Ar), 135.48 (Ar), 154.1 (C=O). Найдено, %: C 42.60; H 2.42; N 28.76. $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_4\text{Cl}$. Вычислено, %: C 42.77; H 2.56; N 28.50.

(4-Метоксифенил)карбамоилазид (1д) получали аналогично из 1.63 г (25 ммоль) NaN_3 , 2.5 г (18 ммоль) ZnCl_2 , 2.5 г (17 ммоль) 4-метоксифенилизоцианата, 25 мл ТГФ. Выход 1.62 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 112–114°C (EtOH– H_2O) (т. пл. 114–116°C [9]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3323 (N–H), 2931 (CH_3), 2149 (N_3), 1676 (C=O), 1511 (Ph), 1238 (C–O–C=), 1180 (C–N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 3.82 с (3H, CH_3), 6.83 уш. с (1H, NH), 6.87–6.90 м (2H, Ar), 7.37 д (2H, Ar, J_{HH}

8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (CDCl_3): 55.52 (CH_3), 114.36 (Ar), 121.23 (Ar), 129.89 (Ar), 154.03 (Ar), 156.73 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 49.87; Н 4.01; N 28.93. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 50.00; Н 4.20; N 29.15.

Гексан-1,6-дикарбамоилазид (1e) получали аналогично из 1.86 г (29 ммоль) NaN_3 , 3.23 г (24 ммоль) ZnCl_2 , 2 г (12 ммоль) гексаметилендиизоцианата, 20 мл ТГФ. Выход 1.48 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 112–114°C ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3340 (N–H), 2243 (N_3), 1711 ($\text{C}=\text{O}$), 1128 (C–N), 727 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (ацетон- d_6): 1.35–1.57 м (8H, CH_2), 3.15–3.20 м (4H, CH_2), 7.20 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (ацетон- d_6): 26.08 (CH_2), 29.20 (CH_2), 40.62 (CH_2), 155.66 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 37.92; Н 5.37; N 44.15. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$. Вычислено, %: С 37.79; Н 5.55; N 44.07.

1-Фенил-1,4-дегидро-5H-тетразол-5-он (2a). К суспензии 1.64 г (25 ммоль) NaN_3 в 15 мл безводного ТГФ при 20°C добавляли 2.51 г (18 ммоль) ZnCl_2 . Смесь перемешивали 15 мин и добавляли раствор 2 г (17 ммоль) фенилизоцианата в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали еще 5 мин, затем последовательно при комнатной температуре по каплям добавляли 1.89 мл (15 ммоль) TMSCl и 1.72 мл (12 ммоль) Et_3N в 5 мл ТГФ. Реакционную массу нагревали при кипении в течение 12 ч, после чего выливали в 75 мл H_2O и подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 1. Полученную суспензию экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), экстракт сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Выход 1.22 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 187–193°C ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$) (т. пл. 185–190°C [7]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3328 (N–H), 1648 ($\text{C}=\text{O}$), 1549 ($\text{C}=\text{N}$), 1448 (Ph), 1156 (C–N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (ацетон- d_6): 7.40–7.45 м (1H, Ph), 7.55–7.59 м (2H, Ph), 7.95–7.98 м (2H, Ph), 13.46 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (ацетон- d_6): 119.19 (Ph), 127.41 (Ph), 129.35 (Ph), 134.94 (Ph), 150.00 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 52.03; Н 3.86; N 33.46. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 51.85; Н 3.73; N 34.55.

1-Бензил-1,4-дегидро-5H-тетразол-5-он (2b) получали аналогично из 0.74 г (11 ммоль) NaN_3 , 1.12 г (8 ммоль) ZnCl_2 , 1 г (7.5 ммоль) бензилизоцианата, 25 мл ТГФ, 0.87 мл (7 ммоль) TMSCl ,

0.79 мл (6 ммоль) Et_3N . Выход 0.7 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 142–143°C ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3331 (N–H), 3030 (CH_2), 1627 ($\text{C}=\text{O}$), 1571 ($\text{C}=\text{N}$), 1452 (Ph), 1111 (C–N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($\text{DMCO-}d_6$): 4.25 с (2H, CH_2), 7.20–7.36 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. ($\text{DMCO-}d_6$): 43.31 (CH_2), 127.04 (Ph), 127.45 (Ph), 128.67 (Ph), 141.30 (Ph), 158.53 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 54.65; Н 4.65; N 31.64. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 54.54; Н 4.58; N 31.80.

1,1'-(Метиленбис[4,1-фенилен])бис(1,4-дегидро-5H-тетразол-5-он) (2в) получали аналогично из 1.95 г (30 ммоль) NaN_3 , 3.26 г (24 ммоль) ZnCl_2 , 3 г (12 ммоль) дифенилизоцианата, 40 мл ТГФ, 2.72 мл (21 ммоль) TMSCl , 2.48 мл (18 ммоль) Et_3N . Выход 1.18 г (39%), бесцветные кристаллы, т. пл. 237–240°C ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3034 (N–H), 2777 (CH_2), 1716 ($\text{C}=\text{O}$), 1512 ($\text{C}=\text{N}$), 1427 (Ph), 1152 (C–N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($\text{DMCO-}d_6$): 4.05 с (2H, CH_2), 7.41–7.43 м (2H, Ar), 7.45–7.77 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. ($\text{DMCO-}d_6$): 40.40 (CH_2), 120.35 (Ph), 129.50 (Ph), 132.80 (Ph), 140.96 (Ph), 150.58 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 53.44; Н 3.75; N 33.21. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.58; Н 3.60; N 33.32.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мызников Леонид Витальевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9231-5792>

Тищенко Елизавета Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8609-7610>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Song S., Feng P., Zou M., Jiao N. // Chin. J. Chem. 2017. Vol. 35. N 6. P. 845. doi 10.1002/cjoc.201600914
2. Frost G.B., Mittelstaedt M.N., Douglas C. // J. Chem. Eur. J. 2019. Vol. 25. N 7. P. 1727. doi 10.1002/chem.201805904
3. Haldon E., Alvarez E., Nicasio M.C., Perez P. // J. Chem. Commun. 2014. Vol. 50. N 64. P. 8978. doi 10.1039/c4cc03614j

- Janssens F., Torremans J., Janssen P.A.J. // *J. Med. Chem.* 1986. Vol. 29. N 11. P. 2290. doi 10.1021/jm00161a027
- Toshio G., Koichi M., Fritz M., Seishi I., Katsuaki W. Pat. 5362704A1 (1997). USA.
- Lieber E., Minnis R.L., Rao C.N.R. // *Chem. Rev.* 1965. Vol. 65. N 3. P. 377. doi 10.1021/cr60235a003
- Tsuge O., Urano S., Oe K. // *J. Org. Chem.* 1980. Vol. 45. N 25. P. 5130. doi 10.1021/jo01313a021
- Li X.-Q., Wang W.-K., Han Y.-X., Zhang C. // *Adv. Synth. Catal.* 2010. Vol. 352. N 14–15. P. 2528. doi 10.1002/adsc.201000318
- Wei R., Ge L., Bao H., Liao S., Li Y. // *Synthesis.* 2019. Vol. 51. N 24. P. 4645. doi 10.1055/s-0039-1690683
- García-Egido E., Fernández-Suárez M., Muñoz L. // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. N 7. P. 2909. doi 10.1021/jo702506v
- Feng P., Sun X., Su Y., Li X., Zhang L., Shi X., Jiao N. // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. N 12. P. 3388. doi 10.1021/ol5014476
- Шульгин В.Ф., Кискин М.А., Гусев А.Н., Балуда Ю.И., Рюш И.О. // *Коорд. хим.* 2021. Т. 47. № 5. С. 283. *Shul'gin V.F., Kiskin M.A., Gusev A.N., Baluda Yu.I., Ryush I.O.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2021. Vol. 47. N 5. P. 326. doi 10.1134/S1070328421050079
- Санченко С.А., Санарбаев Е.С., Дубцев Д.Н., Федин В.П. // *Коорд. хим.* 2013. Т. 39. № 8. P. 451; *Sapchenko S.A., Saparbaev E.S., Samsonenko D.G., Dybtsev D.N., Fedin V.P.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2013. Vol. 39. N 8. P. 549. doi 10.1134/S1070328413080071
- Shin M.S., Oh B.J., Ryu J.Y., Park M.H., Kim M., Lee J., Kim Y. // *Polyhedron.* 2017. Vol. 125. P. 101. doi 10.1016/j.poly.2016.10.005
- Demko Z.P., Sharpless K.B. // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66. P. 7945. doi 10.1021/jo010635w
- Мызников Л.В., Ворона С.В., Артамонова Т.В., Зевацкий Ю.Э. // *ЖОХ.* 2017. Т. 87. № 4. С. 597; *Myznikov L.V., Vorona S.V., Artamonova T.V., Zevatskii Y.E.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. N 4. P. 731. doi 10.1134/S1070363217040119
- Vorona S.V., Zevatskii Y.E., Myznikov L.V. // *ChemistrySelect.* 2019. Vol. 4. N 36. P. 10846. doi 10.1002/slct.201903162

Synthesis of Carbamoyl Azides and 1-Substituted Tetrazol-5-ones from Isocyanates and NaN_3 in the Presence of ZnCl_2

E. A. Tishchenko and L. V. Myznikov*

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: myznikov_lv@mail.ru

Received January 12, 2021; revised February 2, 2022; accepted February 4, 2022

Isocyanates readily reacts with NaN_3 in the presence of ZnCl_2 in organic solvents to form the corresponding carbamoyl azides. The formation of carbamoyl azides completed in 5–10 min at room temperature, which prevent the risk of release of hydrogen azide. The obtained carbamoyl azides without isolation can be used for the preparation of 1-substituted tetrazol-5-ones.

Keywords: isocyanates, carbamoyl azides, 1-substituted tetrazol-5-ones, sodium azide, zinc(II) chloride

ПЕРВЫЕ БИСКРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОТИАЗОЛОВ

© 2022 г. И. А. Дорофеев, Л. В. Жилицкая*, Н. О. Ярош

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

Поступило в редакцию 4 февраля 2022 г.

После доработки 20 февраля 2022 г.

Принято к печати 24 февраля 2022 г.

На основе реакции 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола с бис(иодметил)производными дисиланов или силоксанов получены и идентифицированы методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si , УФ спектроскопии ранее неизвестные кремнийорганические производные полииодидов аминотиазолия.

Ключевые слова: аминотиазолы, бис(иодметил)производные дисиланов и силоксанов, силилалкилирование, полииодиды

DOI: 10.31857/S0044460X22050092, **EDN:** CJXVZL

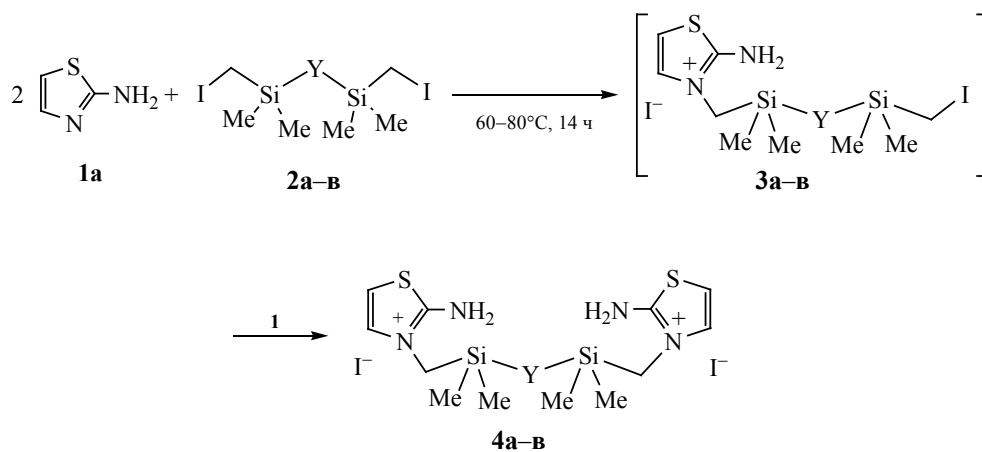
Особое внимание к аминотиазолу и его производным обусловлено их уникальными свойствами, о чем свидетельствует возросшее за последнее время количество публикаций, в том числе обзорных статей [1–3]. Основным направлением применения производных аминотиазола является получение биологически активных соединений. Они демонстрируют ярко выраженные противовирусное [4], противоопухолевое [1, 2, 5], противомикробное и противовоспалительное действие [5, 6], являются компонентами химикатов для сельского хозяйства [5, 8, 9], матриц инертных покрытий [10], адсорбентов тяжелых металлов [11], сенсоров для идентификации металлов [12].

Недавно нами исследовано алкилирование 2-аминотиазола иодкетонами и синтезированы органические соли 2-аминотиазолия [13]. Однако кремнийорганические производные аминотиазолов до сих пор мало изучены. Так, реакцией гексаметилдисилазана с гидроксиметилзамещенными аминотиазолами были получены триметилсилиловые эфиры гидроксилсодержащих производных аминотиазола, а также соль амино(триметилсилилпропил)тиазола, полученная из аминотиазола и (иодпропил)триметилсилана [14]. Интерес

к этим производным аминотиазола в последнее время усилился не только благодаря их биологической активности [15], но и применению как лигандов в промышленных катализаторах полимеризации олефинов, получаемых циклизацией триметил(аминометил)силана с ароматическими тиоцианатами [16]. Сведений об алкилировании аминотиазолов бис(иодметил)производными силанов и силоксанов в отсутствие растворителей в литературе нет; восполнение этого пробела является предметом данного исследования.

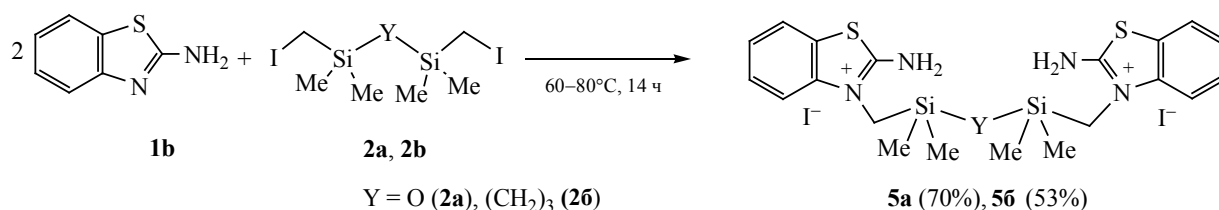
При взаимодействии 2-амино-1,3-тиазола **1a** с 1,3-бис(иодметил)тетраметилдисилоксаном **2a**, 1,3-бис[диметил(иодметил)силил]пропаном **2б**, 1,4-бис[диметил(иодметил)силил]бутаном **2в** при 60–80°C в отсутствие растворителя, основных сред и катализаторов силилалкилирование по данным ЯМР мониторинга (^1H , ^{13}C , ^{29}Si) протекает исключительно по эндоциклическому атому азота с образованием интермедиатов **3a–в**, которые далее выступают в качестве алкилирующих агентов субстрата **1a**, приводя к кремнийорганическим полииодидам 2-аминотиазолия **4a–в** с выходом 55–71 % (схема 1).

Схема 1.



Y = O (**2a**, 71%), (CH₂)₃ (**2б**, 61%), (CH₂)₄ (**2в**, 55%)

Схема 2.



Для установления общности данной реакции мы провели взаимодействие аминобензотиазола **1б** с 1,3-бис(иодметил)тетраметилдисилоксаном **2а** и 1,3-бис[диметил(иодметил)силлил]пропаном **2б**. Реакция соединения **1б** с этими алкилирующими реагентами в тех же условиях привела к кремнийорганическим дииодидам 2-аминобензотиазоля **5а, б** с выходом 70 и 53% соответственно (схема 2). Таким образом, наличие ароматического фрагмента в молекуле **1б** не влияет на направление реакции, ее продолжительность и выход дииодидов аминобензотиазоля.

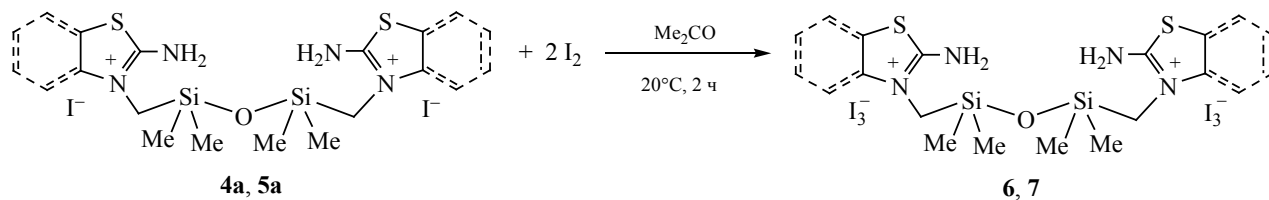
На примере силоксановых производных **4а** и **5а** показана возможность получения полииодидов с двумя трииодид анионами, которые можно отнести к ионным жидкостям нового типа. Для этого мы провели реакцию соединений **4а** и **5а** с эквимольным количеством иода в растворе ацето-

на при комнатной температуре (схема 3). Выходы полииодидов **6** и **7** близки к количественным (90 и 91% соответственно).

Состав и строение соединений **4–7** подтверждены данными элементного анализа, ЯМР ¹H, ¹³C, ²⁹Si и УФ спектроскопии. В УФ спектрах дииодидов **4а–в** и **5а, б** наблюдаются максимумы поглощения в области 194–205 и 240–245 нм, а для гексаииодидов **6** и **7** наблюдаются характерные для аниона I₃⁻ полосы поглощения с максимумами при 278 и 290 и 359 и 361 нм соответственно [17].

Соединения **4а–в** и **5а, б** содержат мощные фармакофорные тиазольные фрагменты, усиленные биогенными элементами, и являются потенциально биологически активными веществами. Согласно прогнозу, выполненному с помощью программы PASS [18], эти соединения могут с хорошей долей вероятности быть ингибиторами

Схема 3.



ферментов, играющих важную роль в бактериальном метаболизме (P_a 0.654–0.741), а также обладать фунгицидной активностью (P_a 0.631–0.657).

Таким образом, на основе реакции 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола с бис(иодметил)производными дисиланов и силоксанов предложен удобный способ получения новых стабильных кремнийорганических 2-аминотиазолиевых солей в отсутствие растворителей, основных сред и катализаторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы коммерческие 2-аминотиазол и 2-аминобензотиазол (Sigma Aldrich). Исходные силаны **2a–в** получены по описанному ранее методу [19, 20].

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si регистрировали в растворах ДМСО- d_6 или $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$ на приборе Bruker DPX-400 с рабочими частотами 400.13 (^1H), 100.61 (^{13}C), 79.5 (^{29}Si) МГц соответственно. Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов дейтерорастворителя. УФ спектры записаны на спектрометре UV-Vis Lambda 35 в MeCN. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Содержание иода определено методом меркуриметрии, содержание кремния — методом сухого сжигания. Температуры плавления определены на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A. Ход реакций контролировали по спектрам ЯМР ^1H , ^{13}C и методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент – ацетон, визуализация хроматограмм парами иода).

Взаимодействие 2-амино-1,3-тиазола 1a и 2-амино-1,3-бензотиазола 1б с (иодметил)производными силоксана и дисиланов 2a–в (общая методика). Смесь 2.00 ммоль аминотиазола **1a**

или **1б** и 1.00 ммоль соединения **2a–в** перемешивали при температуре 60–80°C до полной конверсии алкилирующих реагентов (контроль методом ЯМР ^1H , ^{13}C). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли ацетон, выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

Диодид 3,3'-[(1,1,3,3-тетраметилдисилоксан-1,3-ил)ди(метилен)]бис(2-амино-1,3-тиазолия) (4a). Выход 0.87 г (71%), светло-желтый порошок, т. пл. 232–234°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.06 с (6H, CH₃), 0.12 с (6H, CH₃), 3.66 с (2H, CH₂), 3.84 с (2H, CH₂), 7.00 уш. с (2H, H⁵), 7.24 уш. с (2H, H⁴), 9.48 с (4H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 0.13 (CH₃), 41.79 (CH₂), 108.52 (C⁵), 131.55 (C⁴), 167.30 (C²). Спектр ЯМР ^{29}Si (ДМСО- d_6): δ_{Si} 6.6 м. д. УФ спектр (CH₃CN), λ_{max} , нм: 193, 248. Найдено, %: C 23.22; H 3.94; I 41.11; N 9.08; S 10.47, Si 9.09. C₁₂H₂₄I₂N₄OS₂Si₂. Вычислено, %: C 23.45; H 3.91; I 41.37; N 9.12; S 10.42, Si 9.12.

Диодид 3,3'-{пропан-1,3-диилбис[(диметилсиландиил)метилен]}бис(2-амино-1,3-тиазолия) (4б). Выход 0.78 г (61%), светло-желтый порошок, т. пл. 113–115°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.06 с (12H, CH₃), 0.62 т (4H, SiCH₂CH₂, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 1.21–1.29 м (2H, SiCH₂CH₂, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 3.77 с (4H, CH₂), 7.08 д (2H, H⁵, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 7.30 д (2H, H⁴, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 9.18 с (4H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: –3.47 (CH₃), 17.50 (SiCH₂CH₂), 18.30 (SiCH₂CH₂), 38.42 (NCH₂), 108.70 (C⁵), 130.93 (C⁴), 166.44 (C²). Спектр ЯМР ^{29}Si (ДМСО- d_6): δ_{Si} 4.1 м. д. УФ спектр (CH₃CN), λ_{max} , нм: 194, 245. Найдено, %: C 27.98; H 4.56; I 39.80; N 8.63; S 10.15; Si 8.69. C₁₅H₃₀I₂N₄S₂Si₂. Вычислено, %: C 28.13; H 4.69; I 39.69; N 8.75; S 10.00; Si 8.75.

Диоид 3,3'-{бутан-1,4-диилбис[(диметилсиландиил)метилен]}бис(2-амино-1,3-тиазолия) (4в). Выход 0.72 г (55%), светло-желтый порошок, т. пл. 93–95°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.06 с (12H, CH_3), 0.54–0.63 м (4H, SiCH_2CH_2), 1.19–1.28 м (4H, SiCH_2CH_2), 3.78 с (4H, CH_2), 7.08 д (2H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 4.2 Гц), 7.31 д (2H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 4.2 Гц), 9.16 с (4H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: –4.18 (CH_3), 12.94 (SiCH_2CH_2), 26.45 (SiCH_2CH_2), 40.17 (NCH_2), 107.97 (C^5), 130.42 (C^4), 165.96 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si (ДМСО- d_6): δ_{Si} 4.8 м. д. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 194, 247. Найдено, %: С 28.40; Н 5.02; I 39.78; N 8.36; S 9.72; Si 8.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{N}_4\text{S}_2\text{Si}_2$. Вычислено, %: С 29.36; Н 4.89; I 38.84; N 8.56; S 9.79; Si 8.56.

Диоид 3,3'-[(1,1,3,3-тетраметилдислоксан-1,3-ил)ди(метилен)]бис(2-амино-1,3-бензотиазолия) (5а). Выход 1.00 г (70%), светло-желтый порошок, т. пл. 268–270°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.11 с (12H, CH_3), 3.91 с (4H, CH_2), 7.39 д. д (2, H^6 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 7.53 д. д (2H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.66 д (2H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.96 д (2H, H^7 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 9.98 с (4H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 0.12 (CH_3), 38.98 (CH_2), 114.87 (C^4), 122.74 (C^{7a}), 123.78 (C^7), 125.67 (C^6), 127.99 (C^5), 139.30 (C^{3a}), 166.43 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si (ДМСО- d_6): δ_{Si} 8.8 м. д. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 205, 240. Найдено, %: С 33.63; Н 3.85; I 35.73; N 7.73; S 8.92, Si 7.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{I}_2\text{N}_4\text{OS}_2\text{Si}_2$. Вычислено, %: С 33.61; Н 3.92; I 35.57; N 7.84; S 8.96, Si 7.84.

Диоид 3,3'-{пропан-1,3-диилбис[(диметилсиландиил)метилен]}бис(2-амино-1,3-бензотиазолия) (5б). Выход 0.78 г (53%), светло-желтый порошок, т. пл. 255–257°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.00 с (12H, CH_3), 0.50–0.61 м (4H, SiCH_2CH_2), 0.99–1.08 м (2H, SiCH_2CH_2), 4.00 с (4H, NCH_2), 7.39 д. д (2, H^6 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.3, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 7.52 д. д (2H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 7.68 д (2H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 8.02 д (2H, H^7 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), 9.81 с (4H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: –2.83 (CH_3), 17.51 (SiCH_2CH_2), 18.93 (SiCH_2CH_2), 37.06 (CH_2N), 114.69 (C^4), 122.80 (C^{7a}), 124.18 (C^7), 125.79 (C^6), 127.99 (C^5), 139.13 (C^{3a}), 166.42 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si (ДМСО- d_6): δ_{Si} 4.9 м. д. Найдено, %: С 37.19; Н 4.56; I 34.43; N 7.59; S 8.62. Si 7.58.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{I}_2\text{N}_4\text{S}_2\text{Si}_2$. Вычислено, %: С 37.30; Н 4.59; I 34.32; N 7.57; S 8.65, Si 7.57.

Взаимодействие иодидов 4а и 5а с элементарным иодом (общая методика). Смесь 2.00 ммоль иодида **4а** или **5а** и 4.1 ммоль иода в 5 мл ацетона перемешивали 2–3 ч при комнатной температуре. По окончании реакции соединения **6** и **7** осаждали добавлением 35 мл гексана, промывали от остатка иода гексаном и сушили в вакууме.

Полииодид 3,3'-[(1,1,3,3-тетраметилдислоксан-1,3-ил)ди(метилен)]бис(2-амино-1,3-тиазолия) (6). Выход 2.02 г (90%), красное масло. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д.: 0.15 с (12H, CH_3), 3.71 с (4H, CH_2), 7.06 д (2H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 3.6 Гц), 7.22 д (2H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 3.6 Гц), 9.20 (4H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_{C} , м. д.: –0.47 (CH_3), 40.53 (CH_2), 107.89 (C^5), 130.55 (C^4), 166.42 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si (ацетон- d_6): δ_{Si} 6.2 м. д. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 278, 359. Найдено, %: С 12.79; Н 2.18; I 68.02; N 4.95; S 5.67, Si 4.94. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{I}_6\text{N}_4\text{OS}_2\text{Si}_2$. Вычислено, %: С 12.83; Н 2.14; I 67.91; N 4.99; S 5.70, Si 4.99.

Полииодид 3,3'-[(1,1,3,3-тетраметилдислоксан-1,3-ил)ди(метилен)]бис(2-амино-1,3-бензотиазолия) (7). Выход 2.22 г (91%), красное масло. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д.: 0.04 с, 0.11 с (12H, CH_3), 3.87 с (4H, CH_2), 7.39 д. д (2, H^6 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2, 8.1 Гц), 7.44 д (2H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 7.56 д. д (2H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5, 8.1 Гц), 7.94 д (2H, H^7 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 9.80 с (4H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_{C} , м. д.: 0.19, 0.58 (CH_3), 38.69 (CH_2), 114.83 (C^4), 122.65 (C^{7a}), 124.06 (C^7), 125.86 (C^6), 127.92 (C^5), 139.33 (C^{3a}), 166.66 (C^2). Спектр ЯМР ^{29}Si (ацетон- d_6): δ_{Si} 7.8 м. д. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 290, 361. Найдено, %: С 19.59; Н 2.16; I 62.40; N 4.59; S 5.22; Si 4.55. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{I}_6\text{N}_4\text{OS}_2\text{Si}_2$. Вычислено, %: С 19.64; Н 2.29; I 62.36; N 4.58; S 5.24, Si 4.58.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дорофеев Иван Афанасьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4646-6554>

Жилицкая Лариса Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6076-5924>

Ярош Нина Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-4656>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования выполнены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alizadeh S.R., Hashemi S.M.* // *Med. Chem. Res.* 2021. Vol. 30. P. 771. doi 10.1007/s00044-020-02686-2
2. *Shareef M.A., Devi G.P., Routhu S.R., Kumar C.G., Kamal A., Babu B.N.* // *RSC Med. Chem.* 2020. Vol. 11. P. 1178. doi 10.1039/D0MD00188K
3. *Zhilitskaya L.V., Shainyan B.A., Yarosh N.O.* // *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 2190. doi 10.3390/molecules26082190
4. *Galochkina A.V., Bollikanda R.K., Zarubaev V.V., Tentler D.G., Lavrenteva I.N., Slita A.V., Chirra N., Kantevari S.* // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2019. Vol. 352. e1800225. doi 10.1002/ardp.201800225
5. *Sultanova R.M., Lobov A.N., Shumadalova A.V., Meshcheryakova S.A., Zileeva Z.R., Khusnutdinova N.S., Vakhitov V.A., Vakhitova Y.V.* // *Nat. Prod. Res.* 2021. Vol. 35. P. 1340. doi 10.1080/14786419.2019.1648459
6. *Bala R., Kumari P., Sood S., Kumar V., Singh N., Singh, K.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. P. 2507. <https://doi.org/10.1002/jhet.3282>
7. *Maghraby M.T.-E., Abou-Ghadir O.M.F., Abdel-Moty S.G., Ali A.Y., Salem O.I.A.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2020. Vol. 28. P. 7115403. doi 10.1016/j.bmc.2020.115403
8. *Sever B., Altıntop M.D., Özdemir A., Tabanca N., Estep A.S., Vecnel J.J., Bloomquist J.R.* // *Open Chem.* 2019. Vol. 17. P. 288. doi 10.1515/chem-2019-0027
9. *Che J.-Y., Meng X.-S., Xu X.-Y., Jiang S., Gu Y.-C., Shi D.-Q.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2016. Vol. 53. P. 1494. doi 10.1002/jhet.2453
10. *Elshaarawy R.F.M., Mustafa F.H.A., Sofy A.R., Hmed A.A., Janiak C.* // *J. Environmental Chem. Engineering.* 2019. Vol. 7. P. 102800. doi 10.1016/j.jece.2018.11.044
11. *Wang X., Lv P., Zou H., Li Y., Li X., Liao Y.* // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2016. Vol. 55. P. 4911. doi 10.1021/acs.iecr.5b04630
12. *Xu Y., Yang L., Wang H., Zhang Y., Yang X., Pei M., Zhang G.* // *J. Photochem. Photobiol. (A).* 2020. Vol. 391. P. 112372. doi 10.1016/j.jphotochem.2020.112372
13. *Дорофеев И.А., Жилицкая Л.В., Ярош Н.О.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. С. 1937; *Dorofeev I.A., Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. P. 2447. doi 10.1134/S1070363221120136
14. *Zablotskaya A., Segal I., Germane S., Shestakova I., Domracheva I., Nesterova A., Geronikaki A., Lukevics E.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002. Vol. 38. N 7. P. 859. doi 10.1023/A:1020698107686]
15. *Shinnosuke H., Gen U., Hidekazu W., Kosuke S., Jun S., Emi Y., Kyohei H., Kenichiro T.* Pat. WO 2017099237 A1 20170615 (2017). Japan
16. *Reddel J.C., Senecal T.D., Bailey B.C., Camelio A.M., Mukhopadhyay S., Etienne J.B.* Pat. WO 2020263790 A1 20201230 (2020). США
17. *Reiller P., Mercier-Bion F., Gimenez N., Barre N., Miserque F.* // *Radiochim. Acta.* 2006. Vol. 94. N 9–11. P. 739. doi 10.1524/ract.2006.94.9.739
18. PASS Online. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
19. *Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ларина Л.И., Клыба Л.В.* // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. С. 1229; *Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I., Klyba L.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. P. 1223. doi 10.1134/S1070428016080261
20. *Ярош Н.О., Жилицкая Л.В., Шагун Л.Г., Ларина Л.И., Дорофеев И.А.* // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. С. 1672; *Yarosh N.O., Zhilitskaya L.V., Shagun L.G., Larina L.I., Dorofeev I.A.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. P. 2304. doi 10.1134/S1070363215100151

First Bis-Organosilicon Derivatives of Aminothiazoles

I. A. Dorofeev, L. V. Zhilitskaya*, and N. O. Yarosh

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

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

Received February 4, 2022; revised February 20, 2022; accepted February 24, 2022

New organosilicon 2-aminothiazolium polyiodides were first synthesized by the reaction of 2-aminothiazole or 2-aminobenzothiazole with bis(iodomethyl) derivatives of silanes or siloxanes. Structure of the obtained compounds was proved by ^1H , ^{13}C , ^{29}Si NMR and UV spectroscopy methods.

Keywords: aminothiazoles, bis(iodomethyl) derivatives of disilanes and siloxanes, silylalkylation, polyiodides

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЛИЛСИЛАНОВ С МЕТИЛХЛОРГИДРИДСИЛАНАМИ И СИММЕТРИЧНЫМ ТЕТРАМЕТИЛДИСИЛОКСАНОМ

© 2022 г. В. Г. Лахтин*, Д. А. Ефименко, А. М. Филиппов, И. Б. Сокольская,
А. К. Шестакова, Т. И. Шулятьева, Н. Г. Комаленкова, П. А. Стороженко

Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений,
ш. Энтузиастов 38, Москва, 105118 Россия

*e-mail: vlachtin@rambler.ru

Поступило в редакцию 14 декабря 2021 г.

После доработки 31 января 2022 г.

Принято к печати 2 февраля 2022 г.

Проведены реакции гидросилилирования аллилсиланов R_3SiAl ($R = Cl, Me$) метилхлоргидридсиланами $Me_nCl_{3-n}SiH$ ($n = 0-2$) и симметричным тетраметилдисилоксаном в присутствии катализатора Карstedта. Изменение реакционной способности аллилсиланов аналогично аллилгерманам, за исключением взаимодействия аллилтрихлорсилана с диметилхлорсиланом, возможно, из-за меньшей электроотрицательности группы Cl_3Si по сравнению с группой Cl_3Ge . Аллилсиланы проявляют большую реакционную способность в данных реакциях, чем изоструктурные аллилгерманы. Предложена схема возможного протекания реакций гидросилилирования. Полученные соединения идентифицированы с помощью ЯМР 1H и хромато-масс-спектрометрии.

Ключевые слова: аллилгерман, органохлоргидридсиланы, гидросилилирование, аддукт, катализатор Карstedта, хромато-масс-спектрометрия

DOI: 10.31857/S0044460X22050109, **EDN:** CJZPTF

Недавно опубликованы результаты исследования реакций гидросилилирования аллилгерманов R_3GeAl ($R = Cl, Me$) гидридсиланами $Me_nCl_{3-n}SiH$ ($n = 0-2$) и 1,1,3,3-тетраметилдисилоксаном [1], отмечена потенциальная полезность аддуктов с атомами Si, Ge, C, H в молекулах. Выбор заместителей у атомов кремния и германия сделан с учетом того, чтобы получаемые аддукты – 1,3-бис(силлил/гермил)пропаны – имели активные заместители (Cl) при атомах Si и Ge и могли быть прекурсорами для получения на их основе новых биологически активных соединений, например, аграновой структуры. Продолжая исследования в этом направлении, мы изучили реакции гидросилилирования кремниевых аналогов – аллилсиланов.

Некоторые реакции аллилметилхлорсиланов с гидридсиланами и 1,1,3,3-тетраметилдисилокса-

ном с различным успехом проводились в разных условиях с применением катализаторов Спайера [2–5], Pt/C [6], Карstedта [7], родиевого катализатора [8], перекисей ацетила и бензоила [9–12]. Сообщалось о гидросилилировании метокси- и этоксиаллилсиланов в присутствии катализаторов Спайера и Карstedта [13, 14], а также тетрааллилсилана и аллилтриметилсилана гидридсиланами $HSiMe_2(CH_2Cl)$ и $HSiMe_2(CH_2SPh)$ с использованием платиновых катализаторов Карstedта и $(Bu_4N)_2PtCl_6$ [15–18]. Полученные аддукты использовались для синтеза дендримеров и цирконоценов. Для гидросилилирования применялись и более сложные катализаторы: катионы фосфония с пиридином и перфторфенилом в качестве заместителей при атоме P [19], ненасыщенные 16-электронные гидросилильные комплексы Rh(III)

Таблица 1. Гидросилилирование аллилсиланов **1** и **2**

| № опыта | Исходные реагенты | | Продукт реакции | Время реакции, ч | Мольное соотношение олефин–гидридсилан, | Выход, % |
|---------|-------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------|---|----------|
| 1 | 1 | HSiCl ₃ | 3а | 2 | 1:1.2 | 86 |
| 2 | 1 | MeCl ₂ SiH | 3б | 3 | 1:1.2 | 79 |
| 3 | 1 | Me ₂ ClSiH | 3в | 3 | 1:1.2 | 61 |
| 4 | 2 | HSiCl ₃ | 4а | 6 | 1:1.2 | – |
| 5 | 2 | MeCl ₂ SiH | 4б | 2 | 1:1.2 | 77 |
| 6 | 2 | Me ₂ ClSiH | 4в | 2 | 1:1.2 | 85 |
| 7 | 1 | (HSiMe ₂) ₂ O | 5а | 10 | 1:2 | – |
| 8 | 2 | (HSiMe ₂) ₂ O | 5б | 4 | 1:2 | 84 |

[20, 21]. Сообщалось и о фотокаталитическом гидросилилировании в отсутствие металлов [22].

Влияние заместителей при атоме кремния аллилсиланов на реакционную способность кратной углерод-углеродной связи в реакции гидросилилирования изучалось только в одной работе [2]. В остальных приведенных выше публикациях реакции проводили либо с целью установления принципиальной возможности их реализации, либо для получения конкретного соединения-прекурсора в синтезе более сложных молекул.

Нами проведены реакции аллилсиланов R₃SiAll (R = Me, Cl) с гидридсиланами Me_nCl_{3-n}SiH (n = 0–2) и 1,1,3,3-тетраметилдисилоксаном в тех же условиях (в присутствии катализатора Карstedта, 100°C), что и реакции германиевых аналогов (аллилтрихлор- и аллилтриметилгерманов) с указанными гидридами [1], с целью получения сравнительных данных о реакционной способности исходных реагентов и оценки эффективности каждой из изучаемых реакций, проводимых в одинаковых условиях, а также попытки оценить влияние замены атомов германия на кремний на эффект гиперсопряжения, характерный для аллилпроизвод-

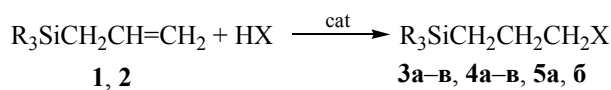
ных, и получения прекурсоров для синтеза новых биологически активных соединений.

Катализатор Карstedта, представляющий собой 2%-ный раствор комплекса Pt⁰ с 1,3-дивинил-1,1,3,3-тетраметилдисилоксаном, Pt₂[(Me₂SiCH=CH₂)₂O]₃, был выбран как один из наиболее доступных и эффективных катализаторов гидросилилирования. Реакции проводили в запаянных ампулах в присутствии катализатора Карstedта при 100°C, мольное соотношение аллилсилан:гидридсилан = 1:1.2 (схема 1). Были получены исключительно γ-аддукты (табл. 1).

Сравнение полученных экспериментальных данных с полученными нами ранее [1] показало, что изменение реакционной способности аллилсиланов во многом аналогично аллилгерманам: реакционная способность аллилсилана **1** снижается при переходе от HSiCl₃ к Me₂ClSiH, а у аллилсилана **2** наоборот – в той же последовательности возрастает, причем взаимодействие аллилтриметилсилана **2**, как и аллилтриметилгермана, с HSiCl₃ полностью отсутствует. Аллилтрихлорсилан **1** так же, как аллилтрихлоргерман, не вступает в реакцию с (HSiMe₂)₂O, но в отличие от AllGeCl₃ легко реагирует с диметилхлорсиланом. Эти факты, а также меньшее время проведения реакций гидросилилирования аллилсиланов и большие выходы аддуктов свидетельствуют о большей реакционной способности аллилсиланов по сравнению с германиевыми аналогами в изучаемых реакциях. Это подтверждается конкурирующими реакциями гидросилилирования аллилсиланов и аллилгерманов (табл. 2).

При гидросилилировании аллилсилана **2** 1,1,3,3-тетраметилдисилоксаном (табл. 1, оп.

Схема 1.



R = Cl, X = SiCl₃ (**3а**), SiMeCl₂ (**3б**), SiMe₂Cl (**3в**), Me₂SiOSiMe₂H (**5а**); R = Me, X = SiCl₃ (**4а**), SiMeCl₂ (**4б**), SiMe₂Cl (**4в**), Me₂SiOSiMe₂H (**5б**).

Таблица 2. Относительная реакционная способность аллилсиланов и аллилгерманов в реакциях с гидросиланами (катализатор Карстедта, 100°C, 2 ч)

| № опыта | Конкурирующие олефины | Гидросилан | Мольное соотношение выходов продуктов гидросилилирования ^a |
|---------|---|-----------------------|---|
| 1 | Cl ₃ SiAl/Cl ₃ GeAl | HSiCl ₃ | 1.82 |
| 2 | Cl ₃ SiAl/Cl ₃ GeAl | HSiMeCl ₂ | 1.51 |
| 3 | Me ₃ SiAl/Me ₃ GeAl | HSiMeCl ₂ | 1.32 |
| 4 | Me ₃ SiAl/Me ₃ GeAl | HSiMe ₂ Cl | 1.25 |

^a Рассчитано методом газожидкостной хроматографии.

№ 8) для увеличения выхода продукта моноприсоединения **5б** реакцию проводили при соотношении реагентов аллилсилан:силоксан = 1:2. При таком соотношении продукт двойного присоединения образуется с незначительным выходом (~12%).

Данные спектров ЯМР ¹H и полученные в условиях электронной ионизации масс-спектры синтезированных соединений приведены в Экспериментальной части. Анализ фрагментации подтверждает строение синтезированных и выде-

ленных методом хроматографирования на колонке соединений. Фрагментация аддукта **3а** приводит к образованию катионов с такими же значениями массы к заряду *m/z*, как и в работе [2], но мы предполагаем, что катионы с *m/z* 139 и 161 имеют другое строение (схема 2).

При фрагментации соединения **3б** (схема 3) происходит прямой разрыв связи между пропан-1,3-дихлорсилилпропильной и метилдихлорсилильной группами

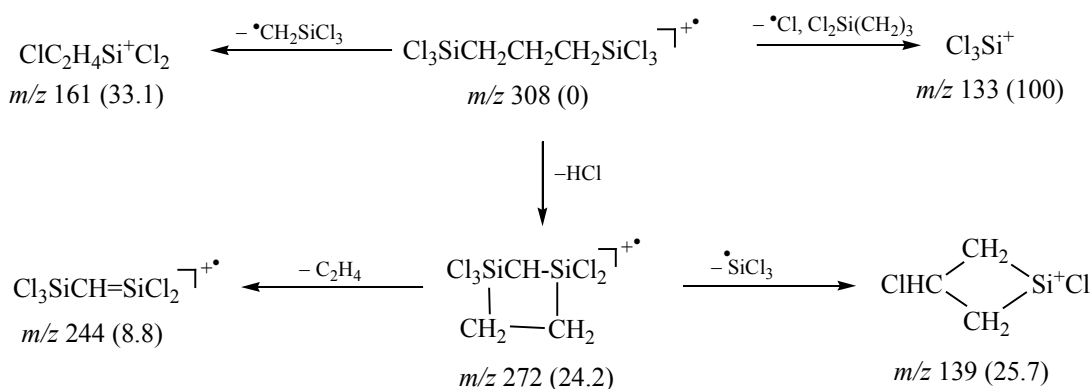
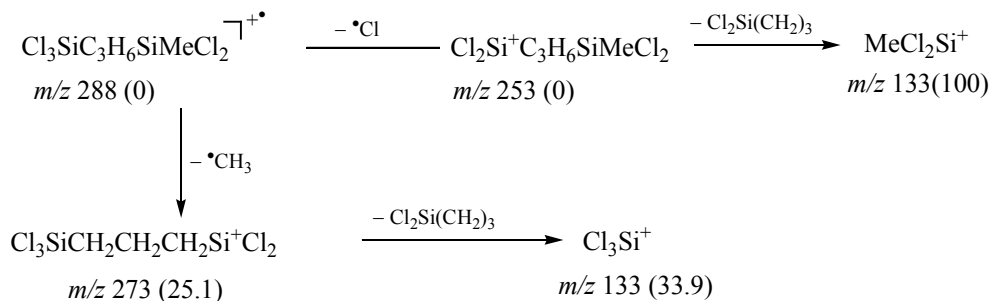
Схема 2.**Схема 3.**

Схема 4.

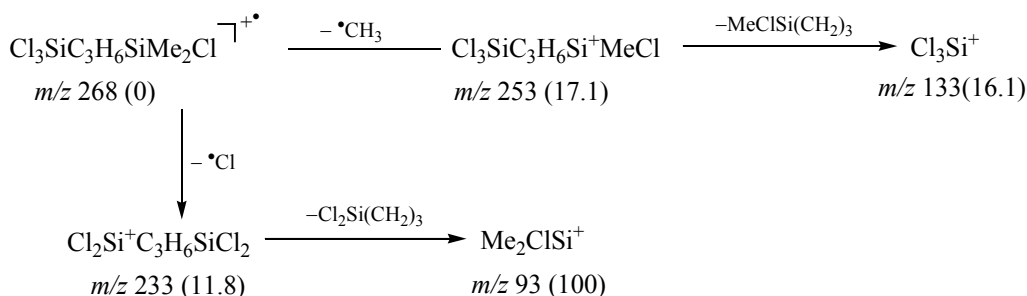


Схема 5.

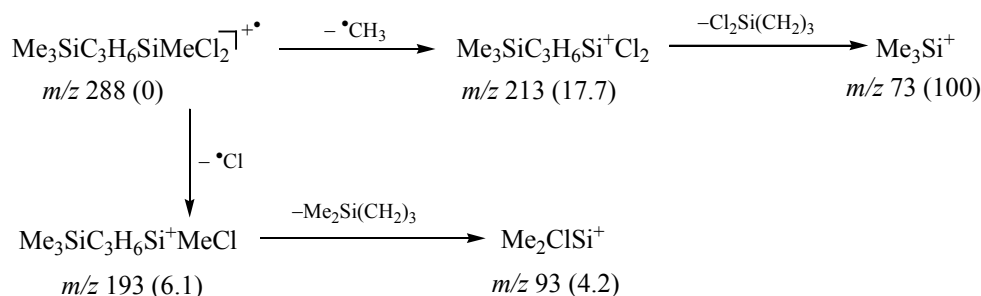
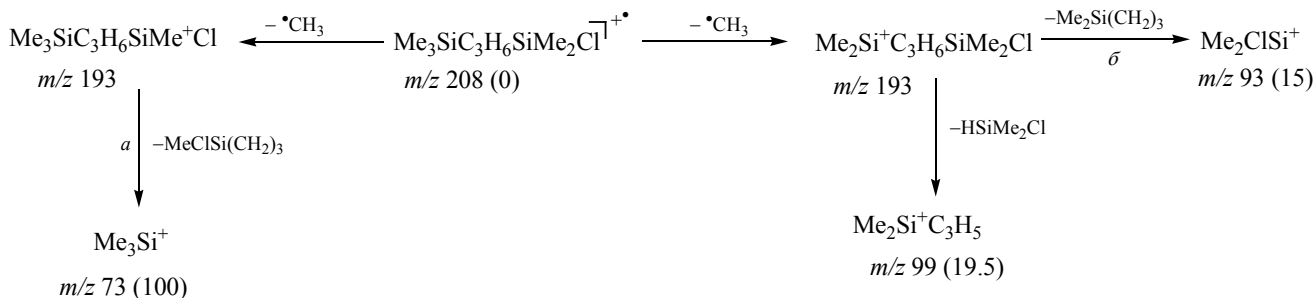


Схема 6.



с образованием катиона максимальной интенсивности MeCl_2Si^+ . Второе, менее интенсивное направление, – выброс метильного радикала $\cdot\text{CH}_3$ и 1,1-дихлорсилациклобутана $\text{Cl}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3$, что приводит к появлению трихлорсилильного катиона Cl_3Si^+ . При фрагментации соединения **3в** (схема 4) за выбросом метильного радикала следует элиминирование 1-метил-1-хлорсилациклобутана $\text{MeClSi}(\text{CH}_2)_3$.

Основное направление фрагментации соединения **4б** (схема 5) – элиминирование метильного

радикала и 1,1-дихлорсилациклобутана с образованием катиона Me_3Si^+ ($m/z\ 73$) максимальной интенсивности. Второе направление проявляется в отрыве радикала $\cdot\text{Cl}$ с образованием катиона, $m/z\ 193$, и элиминировании 1,1-диметилсилациклобутана с образованием катиона $m/z\ 93$.

Фрагментация аддукта **4в** происходит с выбросом $\cdot\text{CH}_3$ от первого или второго атома кремния (схема 6). В обоих случаях образуются катионы с $m/z\ 193$ с локализацией заряда на первом или втором атоме кремния, которые распадаются с элими-

Схема 7.

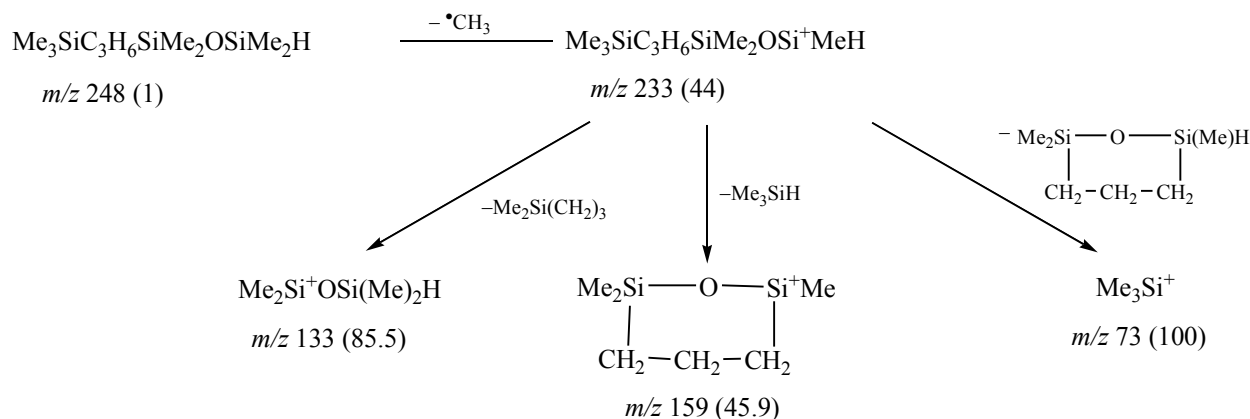
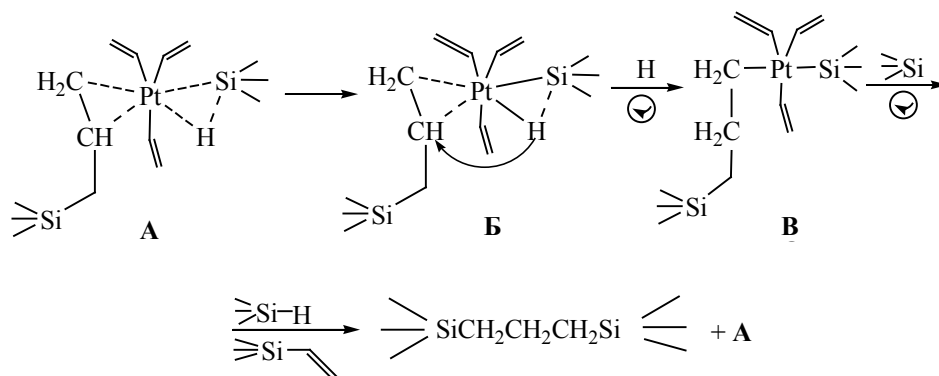


Схема 8.



нированием 1-метил-1-хлорсилациклобутана (а) и 1,1-диметилсилациклобутана (б). Максимальную интенсивность в масс-спектре имеет триметилсил-ил-катион Me_3Si^+ .

Отличительная особенность фрагментации аддукта **5б** (схема 7) – элиминирование циклического нейтрального фрагмента с массой 160 Да и образование циклического катиона с m/z 159.

Во всех полученных соединениях присутствует группа C_3H_6 , которая при фрагментации обуславливает образование силациклобутановых фрагментов с заместителями Me и Cl при атоме кремния или элиминирование этилена при внутримолекулярных перегруппировках в условиях электронной ионизации.

Полученные при гидросилилировании аллилсиланов результаты можно объяснить, рассмотрев

схему 8, аналогичную предложенной нами для реакций с аллилгерманами [1].

На первой стадии происходит образование π -комплекса и активация силана **A**. При этом электрофильный металл координируется к γ -углеродному атому, так как именно на нем сосредоточена максимальная электронная плотность [2, 23], и, в конечном итоге, образуются исключительно γ -аддукты. На следующем этапе на каталитическом центре происходит взаимодействие активированного гидридсилана с координированным олефином, и атом водорода присоединяется к β -атому углерода (**B**→**B**). Реакция протекает легче с увеличением дефицита электронной плотности на атоме углерода и степени гидридности атома водорода в соответствующем гидридсилане. По-видимому, под влиянием электроноакцепторной группы Cl_3Si в молекуле аллилтрихлорсилана (как и группы

Cl_3Ge в аллилтрихлоргермане) электронная плотность связи $\text{C}^\beta=\text{C}^\gamma$ частично смещается к β -атому углерода. Гидридный характер атома водорода в гидридсиланах качественно согласуется с изменением его химического сдвига и увеличивается в ряду HSiCl_3 (6.0 м. д.) \rightarrow HSiMeCl_2 (5.5 м. д.) \rightarrow HSiMe_2Cl (4.8 м. д.). К аллилтрихлоргерману присоединяются только трихлорсилан и метилдихлорсилан, в которых степень гидридности атома водорода наименьшая. У $\text{Me}_2\text{ClSi}^+\text{H}^-$ она повышается настолько, что H^- уже не способен присоединиться к β -атому углерода [1]. Тем не менее, как было указано выше, аллилсилан **1** легко реагирует с Me_2ClSiH , образуя с хорошим выходом аддукт **3в**. Большая реакционная способность аллилтрихлорсилана по сравнению с аллилтрихлоргерманом в реакции с диметилхлорсиланом объясняется, возможно, меньшей электроотрицательностью группы Cl_3Si , чем группы Cl_3Ge . Это подтверждается данными ЯМР ^1H : все химические сдвиги протонов аллильной группы в AllSiCl_3 находятся в более сильном поле по сравнению с аналогичными сигналами в спектрах AllGeCl_3 [AllSiCl_3 (CDCl_3), δ , м. д.: 2.37 м (2H, CH_2), 5.24 м (2H, $=\text{CH}_2$), 5.79 м (1H, $\text{CH}=\text{}$); AllGeCl_3 (CDCl_3), δ , м. д.: 2.89 м (2H, CH_2), 5.35 м (2H, $=\text{CH}_2$), 5.85 м (1H, $\text{CH}=\text{}$)]. Видимо, поэтому группа Cl_3Si в меньшей степени влияет на смещение электронной плотности связи $\text{C}^\beta=\text{C}^\gamma$ к β -атому углерода, и атом водорода гидридсилана $\text{Me}_2\text{ClSi}^+\text{H}^-$ легко присоединяется к нему.

В присутствии в молекуле исходного олефина электронодонорной группы Me_3Si (аллилсилан **2**), по-видимому, не происходит смещения электронной плотности связи $\text{C}^\beta=\text{C}^\gamma$, и на β -углеродном атоме сохраняется ее дефицит. Поэтому в данном случае невозможно присоединение трихлорсилана. Образование аддуктов наблюдается только при взаимодействии с гидридсиланами $\text{MeCl}_2\text{Si}^+\text{H}^-$ и $\text{Me}_2\text{ClSi}^+\text{H}^-$, что характерно и для германиевого аналога.

Результаты, полученные в реакциях аллилсиланов **1** и **2** с симметричным тетраметилдисилоксаном, можно объяснить аналогично.

Таким образом, конечные результаты гидросилилирования зависят главным образом от окружения атомов кремния в исходных реагентах и во

многом аналогичны результатам аналогичных реакций изоструктурных германиевых соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Без дополнительной очистки использовали реагенты: Cl_3SiH (98%, HORS Technologies), Me_2ClSiH (98%, Acros), MeCl_2SiH (98%, Acros), 1,1,3,3-тетраметилдисилоксан (97%, Acros), 2%-ный раствор платина(0)–1,2-дивинил-1,1,3,3-тетраметилдисилоксановый комплекс (катализатор Карстедта, ABCR).

Количественное определение исходных соединений и продуктов реакций проводили методом ГЖХ на приборе Хроматэк-Кристалл 5000.2 в изотермических условиях, температура капиллярной колонки HP-1 ($30 \times 0.32 \times 0.25$) – 110°C , температура испарителя и детектора по теплопроводности – 230°C . Спектры ЯМР ^1H соединений регистрировали на спектрометре Bruker AM-360 с рабочей частотой 360 МГц при 303 К. В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. Для идентификации полученных соединений использовали хромато-масс-спектрометр с ионной ловушкой 240 Ion Trap GC/MS Agilent Technologies и энергией ионизирующих электронов 70 эВ (метод ХМС). Для разделения компонентов использовали капиллярную колонку DB-1 ($25 \text{ м} \times 0.32 \text{ мм} \times 0.25 \text{ мкм}$). Соединения растворяли в гексане. Навеску 3 мг образца растворяли в 1 мл растворителя и с помощью автоматического дозатора вводили 1 мкл пробы в испаритель хроматографа при 240°C . Разделение газового потока составляло 1:30, скорость газа-носителя (гелий марки 6.0) – 1 мл/мин. Анализ начинали при 50°C в изотерме 0.5 мин, затем нагревали до 200°C со скоростью 10 град/мин. Для идентификации исследуемых соединений использовали электронную библиотеку масс-спектров NIST 11 [24].

Аллилтрихлорсилан **1** получали по методике [25], аллилтриметилсилан **2** – по методике [26], но в качестве реактива Гриньяра использовали MeMgCl . Аллилтрихлоргерман получали по методике, подробно изложенной в работе [27]. Аллилтриметилгерман получали по известной методике [28].

Гидросилилирование аллилсиланов. В стеклянную ампулу загружали расчетное количество исходных реагентов в молярном соотношении ре-

агентов аллилсилан–гидридсилан 1:1.2 и каплю катализатора Карстедта. Запаянную ампулу помещали в масляную баню и выдерживали 1–16 ч при 100°C. Затем ампулу вскрывали, реакцию смесь анализировали методом ГЖХ и разгоняли в вакууме. Выделенные продукты реакции идентифицировали методами ЯМР ^1H спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Реакции аллилсиланов с $(\text{HSiMe}_2)_2\text{O}$ проводили по аналогичной методике в соотношении аллилсилан–тетраметилдисулоксан 1:2

Конкурирующие реакции гидросилилирования. В стеклянную ампулу загружали 1.75 г (0.01 моль) аллилтрихлорсилана, 2.20 г (0.01 моль), аллилтрихлоргермана, 0.7 г (0.005) трихлорсилана и каплю катализатора Карстедта. Запаянную ампулу помещали в масляную баню и выдерживали 2 ч при 100°C. Затем ампулу вскрывали, реакцию смесь анализировали методом ГЖХ и рассчитывали соотношение полученных аддуктов.

Остальные конкурирующие реакции проводили аналогично.

1,3-Бис(трихлорсилил)пропан (3а). Выход 86.1%, т. кип. 67–68°C (2 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4747. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.55–1.61 м (4H, CH_2Si), 1.90–1.99 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 (0) $[M]^+$, 272 (24.6) $[M - \text{HCl}]^+$, 244 (8.8) $[272 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 161 (33.0) $[\text{C}_2\text{H}_4\text{SiCl}_3]^+$, 133 (100) $[\text{Cl}_3\text{Si}]^+$.

1-(Метилдихлорсилил)-3-(трихлорсилил)-пропан (3б). Выход 79.2%, т. кип. 85–86°C (5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4700. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.82 с (3H, MeSi), 1.26–1.32 м [2H, $\text{CH}_2(\text{SiMeCl}_2)$], 1.52–1.58 м (2H, CH_2SiCl_3), 1.82–1.92 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 (0) $[M]^+$, 273 (25.1) $[M - \text{Me}]^+$, 133 (33.9) $[\text{Cl}_3\text{Si}]^+$, 113 (100) $[\text{MeCl}_2\text{Si}]^+$.

1-(Диметилхлорсилил)-3-(трихлорсилил)-пропан (3в). Выход 61.0%, т. кип. 73–75°C (5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4685. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.45 с (6H, Me_2Si), 0.97–1.03 м (2H, $\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$), 1.50–1.55 м (2H, CH_2SiCl_3), 1.74–1.80 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (0) $[M]^+$, 253 (17.1) $[M - \text{Me}]^+$, 233 (11.8) $[M - \text{Cl}]^+$, 133 (16.1) $[\text{Cl}_3\text{Si}]^+$, 93 (100) $[\text{Me}_2\text{ClSi}]^+$.

1-(Метилдихлорсилил)-3-(триметилсилл)-пропан (4б). Выход 76.7%, т. кип. 63–64°C

(5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4441. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.02 с (9H, Me_3Si), 0.63–0.68 м (2H, CH_2SiMe_3), 0.78 с (3H, MeSi), 1.17–1.22 м (2H, $\text{CH}_2\text{SiMeCl}_2$), 1.53–1.62 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 228 (0) $[M]^+$, 213 (17.7) $[M - \text{Me}]^+$, 193 (6.1) $[M - \text{Cl}]^+$, 93 (4.2) $[\text{Me}_2\text{ClSi}]^+$, 73 (100) $[\text{Me}_3\text{Si}]^+$.

1-(Диметилхлорсилл)-3-(триметилсилл)-пропан (4в). Выход 84.5%, т. кип. 38–40°C (5–6 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4350. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.01 с (9H, Me_3Si), 0.42 с (6H, Me_2Si), 0.58–0.63 м (2H, CH_2SiMe_3), 0.88–0.93 м [2H, $\text{CH}_2(\text{SiMe}_2\text{Cl})$], 1.44–1.52 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 208 (0) $[M]^+$, 193 (15.3) $[M - \text{CH}_3]^+$, 165 (3.8) $[M - \text{CH}_3\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 100 (12.7) $[\text{Me}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3]^+$, 99 (19.5) $[\text{Me}_2\text{C}_3\text{H}_5\text{Si}]^+$, 93 (15) $[\text{Me}_2\text{ClSi}]^+$, 85 (8.3), 73 (100) $[\text{Me}_3\text{Si}]^+$, 59 (14.8), 45 (9.9).

1-(Тетраметилдисулокси)-3-(триметилсилл)пропан (5б). Выход 81.4%, т. кип. 65–67°C (1–2 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4172. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.02 с (9H, Me_3Si), 0.41 с (6H, Me_2Si), 0.58–0.63 м (2H, CH_2SiMe_3), 0.88–0.93 м [2H, $\text{CH}_2(\text{SiMe}_2\text{Cl})$], 1.44–1.52 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 (1) $[M]^+$, 233 (44) $[M - \text{Me}]^+$, 159 (45.9) $[M - \text{Me} - 74]^+$, 133 (85.5) $[\text{Me}_2\text{SiOSi}(\text{Me})_2\text{H}]^+$.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лахтин В.Г., Ефименко Д.А., Филиппов А.М., Шулятьева Т.И., Сокольская И.Б., Семьяшкина И.А., Комаленкова Н.Г., Стороженко П.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 1. С. 102. doi 10.31857/S0044460X21010108; Lakhtin V.G., Efimenko D.A., Filippov A.M., Shulyatiyeva T.I., Sokolskaya I.B., Semyashkina I.A., Komalenkova N.G., Storozhenko P.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 1. P. 77. doi 10.1134/S1070363221010084
2. Жунь В.И., Цветков А.Л., Бочкарев В.Н., Слюсаренко Т.Ф., Туркельтауб, Г.Н., Шелудяков В.Д. // ЖОХ. 1989. Т. 59. Вып. 2. С. 390; Zhun', V.I., Tsvetkov, A.L., Bochkaev, V.N., Slyusarenko T.F., Turkel'taub G.N., Sheludyakov V.D. // J. Gen. Chem. USSR. 1989. Vol. 59. N 2. P. 344.
3. Hosomi A., Kohra S., Tominaga Y., Inaba M., Sakurai H. // Chem. Pharm. Bull. 1988. Vol. 36. N 7. P. 2342. doi 10.1248/cpb.36.2342

4. Suzuki M., Obayashi T., Saegusa T. // Chem. Commun. 1993. N 8. P. 717. doi 10.1039/c39930000717
5. Irran E., Klare H.F.T., Oestreich M., Koy A., Wang G., Wu Q. // Angew. Chem. 2020. Bd 132. N 26. S. 10609. doi 10.1002/anie.202003799
6. Петров А.Д., Пономаренко В.А., Соколов Б.А., Одабашян Г.В. // Изв. АН СССР. 1957. Вып. 10. С. 1206; Petrov A.D., Ponomarenko V.A., Sokolov B.A., Odabashyan G.V. // Russ. Chem. Bull. 1957. Vol 6. N 10. P. 1230. doi: 10.1007/BF01167392
7. Leatherman M.D., Peng W., Policello G.A., Rajaraman S.K., Wagner R., Xia Z. Pat. US 0269467 (2007).
8. Januszewski R., Grzelak M., Orwat B., Duthiewicz M., Kownachi I. // J. Catalysis. 2020. Vol. 390. P. 103. doi 10.1016/j.jcat.2020.07.015
9. Burkhard C.A., Kriebel R.H. // J. Am. Chem. Soc. 1947. Vol. 69. P. 2687. doi 10.1021/ja01203a039
10. Петров А.Д., Пономаренко В.А. // Докл. АН СССР. 1953. Т. 90. № 3. С. 387.
11. Топчиев А.В., Наметкин Н.С., Чернышева Т.И., Дургарьян С.Г. // Докл. АН СССР. 1956. Т. 110. № 1. С. 97; Topchiev A.V., Nametkin N.S., Chernysheva T.I., Durgaryan S.G. // Doklady Chem. 1956. Vol. 106–111. P. 545.
12. Schmdbauer H., Dorzbach C. // Z. Naturforsch. 1987. Bd 42. N 9. S. 1088. doi 10.1515/znb-1987-0906
13. Dawes S.B., Matthews J.R. Pat. US 207937 (2008).
14. Herrero M., Sevilla R., Casado C.M., Losada J., Garcia-Armada P., Rodrigues-Diegues A., Briones D., Alonso B. // Organometallics. 2013. Vol. 32. N 20. P. 5826. doi 10.1021/om400387c
15. Meijboom R., Hutton A.T., Moss J.R. // Organometallics. 2003. Vol. 22. P. 1811. doi 10.1021/om020799i
16. Meijboom R., Overett M.J., Moss J.R. // J. Organomet. Chem. 2004. Vol. 689. P.987. doi 10.1016/j.jorganchem.2003.11.034
17. Groot D., Reek J.N.H., Kamer P.C.J., Leeuwen P.W.N.M. // Eur. J. Org. Chem. 2002. Vol. 6. P. 1085. doi 10.1002/1099-0690(200203)2002:6<1085::AID-EJOC1085>3.0.CO;2-6
18. Meijboom R. // J. Organomet. Chem. 2010. Vol. 695. N 19–20. P. 2277. doi 10.1016/j.jorganchem.2010.06.011
19. Ryon J.A., Saurabh S.C., Douglas W.S. // Chem. Commun. 2019. Vol. 55. P. 5599. doi 10.1039/c9cc02460c
20. Azpeitia S., Garralda M.A., Huertos M.A. // ChemCatChem. 2017. Vol. 9. P. 1901. doi 10.1002/cctc.201700222
21. Prieto U., Azpeitia S., Sebastian E.S., Freixa Z., Garraida M.A., Huertos M.A. // ChemCatChem. 2021. Vol. 13. N 5. P. 1403. doi 10.1002/cctc.202001699
22. Zhou R., Goh Y.Y., Liu H., Tao H., Li L., Wu J. // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. Vol. 56. P. 16621. doi 10.1002/anie.201711250
23. Deleris G., Pillot J.P., Rayex J.G. // Tetrahedron. 1980. Vol. 36. N 15. P. 2215. doi 10.1016/0040-4020(80)80114-1
24. Электронная библиотека масс-спектров, NIST 11. NIST/EPA/NIH (NIST 11) Mass Spectral Data base. 2011.
25. Furiya N., Sukawa T. // J. Organomet. Chem. 1975. Vol. 96. N 1. P. C1. doi 10.1016/S0022-328X(00)86430-X
26. Burchard C.A. // J. Am. Chem. Soc. 1950. Vol. 72. N 3. P. 1078. doi 10.1021/ja01159a007
27. Наметкин Н.С., Королев В. К., Кузьмин О.В. // Докл. АН СССР. 1972. Т. 205. № 5. С. 1111.
28. Петров А.Д., Миронов В.Ф., Долгий И.Е. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1956. № 9. С. 1146.

Reaction of Allylsilanes with Methylchlorohydride Silanes and Symmetrical Tetramethyldisiloxane

V. G. Lakhtin*, D. A. Efimenko, A. M. Filippov, I. B. Sokolskaya, A. K. Shestakova, T. I. Shulyatieva, N. G. Komalenkova, and P. A. Storozhenko

State Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow, 105118 Russia
**e-mail: vlachtin@rambler.ru*

Received December 14, 2021; revised January 31, 2022; accepted February 2, 2022

The hydrosilylation reactions of allylsilanes R_3SiAl ($R = Cl_3, Me_3$) with methylchlorohydridsilanes $Me_nCl_{3-n}SiH$ ($n = 0-2$) and symmetrical tetramethyldisiloxane in the presence of a Karstedt catalyst were studied. It was found that the change in reactivity for allylsilanes in these reactions has a similar character as for allylgermanes, except for the reaction of allyltrichlorosilane with dimethylchlorosilane, which may be explained by the lower electronegativity of the Cl_3Si group compared to the Cl_3Ge group. Allylsilanes showed greater reactivity in these reactions than isostructured allylgermanes. A scheme of the possible course of the studied reactions was proposed. The synthesized compounds were identified using 1H NMR spectroscopy and chromatography-mass spectrometry.

Keywords: allylsilane, allylgermane, methylchlorohydridesilanes, hydrosilylation, adduct, Karstedt catalyst, chromatography-mass spectrometry

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИПЕПТИДОВ, ВКЛЮЧАЮЩИХ N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОТИРОЗИН

© 2022 г. В. О. Топузян^а, А. А. Оганесян^а, А. Т. Макичян^{а,б,*}, Л. С. Унанян^б

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения

^б Российско-Армянский университет, Ереван, 0051 Армения
*e-mail: ani.makichyan@rau.am

Поступило в редакцию 19 января 2022 г.

После доработки 10 февраля 2022 г.

Принято к печати 17 февраля 2022 г.

Реакция 4-[3-алкокси(5-бром)-4-бензоилоксибензилметилден]-2-фенилоксазол-5(4H)-онон с гидрохлоридами метиловых эфиров аминокислот приводит к метиловым эфирам дипептидов, включающих N,O-дibenzoил- α,β -дегидротирозин. O-Бензоильную группу удаляли N,N-диметилпропан-1,3-диамином. Изучены антирадикальные и антихолинэстеразные свойства синтезированных дипептидов.

Ключевые слова: α,β -дегидропептиды, O-бензоилзащитная группа, оксазол-5(4H)-он, антирадикальная активность, антихолинэстеразная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22050110, **EDN:** SKABBC

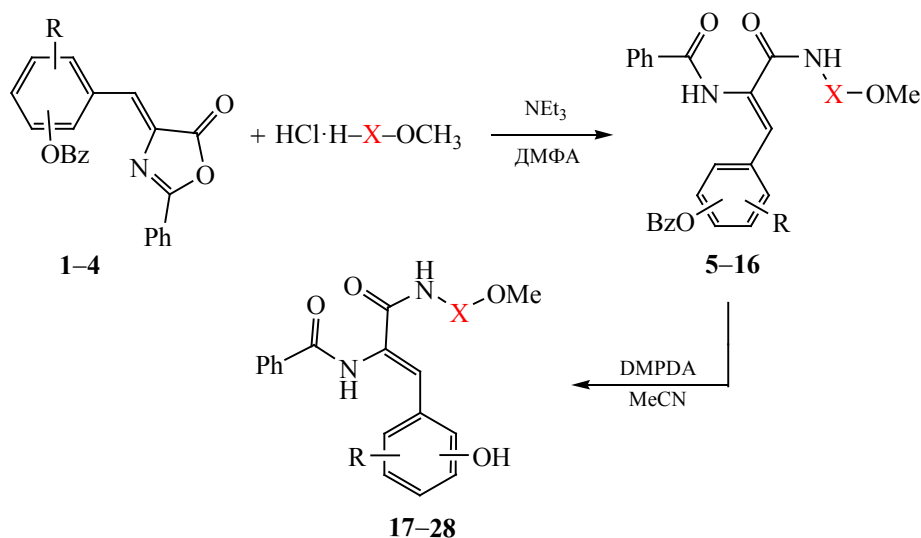
α,β -Дегидропептиды могут использоваться как синтоны для получения гетероциклов, в частности для синтеза азабициклоалканов [1], 7-амино-7,8-дигидро-2H,6H-пиридо[2,1-b][1,3]-тиазин-6-онон [2]. Реакция α,β -дегидропептидов с силилирующими агентами приводит к образованию (Z)-2-арил-4-арилметилден-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-карбоновых кислот [3]. Согласно литературным данным, α,β -дегидропептиды ингибируют пептид-пролил-изомеразу [4], проявляют антивирусный [5, 6], болеутоляющий [7, 8], противовоспалительный [7, 8], антибактериальный [7, 8], антиоксидантный [8], противосудорожный [9, 10] эффекты, а также относятся к антагонистам морфина [9, 10].

С целью изучения антихолинэстеразных и антирадикальных свойств азлактонным методом получены дипептиды, включающие остаток α,β -дегидротирозина (схема 1). Реакция 4-(бензоилоксибензилден)оксазол-5(4H)-онон **1–4** с метиловыми эфирами аминокислот приводит к образо-

ванию O-бензоилзащищенных дипептидов **5–16**. O-Бензоильную группу удаляли двумя эквивалентами N,N-диметилпропан-1,3-диамина (DMPDA) в ацетонитриле при комнатной температуре. В спектрах ЯМР ¹H метиловых эфиров дипептидов **5–28** синглетный сигнал протона винильной группы проявляется при 7.09–7.37 м. д., что свидетельствует об их Z-конфигурации.

Исследования антирадикальных свойств соединений **5–28** проводили спектрофотометрическим методом [11], используя их реакцию со стабильным радикалом – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH^{*}) в метаноле при 25°C, соотношение реагентов 1:1. На основании полученных результатов можно заключить, что O-бензоилзащищенные дипептиды **5–16** по антирадикальным свойствам (ингибирование DPPH^{*} 3–14%) уступают дипептидам **17–28**, в которых отсутствует защитная бензоильная группа (ингибирование DPPH^{*} 49–88%). Сравнительно высокую антирадикальную активность (табл. 1) проявляет метиловый эфир

Схема 1.



4-OBz, R = H, (**1**, **5-7**), 3-OMe (**2**, **8-10**), 3-OEt (**3**, **11-13**); 2-OBz, R = 5-Br (**4**, **14-16**); 4-OH, R = H (**17-19**), 3-OMe (**20-22**), 3-OEt (**23-25**); 2-OH, R = 5-Br (**26-28**); X = Gly (**5**, **8**, **11**, **14**, **17**, **20**, **23**, **26**), β -Ala (**6**, **9**, **12**, **15**, **18**, **21**, **24**, **27**), D,L-Val (**7**, **10**, **13**, **16**, **19**, **22**, **25**, **28**).

(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланина **24** (83.5%).

Антихолинэстеразные свойства пептидов **5-28** определяли по методу [12] по отношению как к ацетилхолинэстеразе (AChE), так и бутирилхо-

линэстеразе (BuChE). На активность вещества (табл. 1) влияют структурные изменения N-концевого аминокислотного остатка и тирозинового остатка. Среди O-бензоилпептидов **5-16** высокую антихолинэстеразную активность по отношению к

Таблица 1. Данные антирадикальных и антихолинэстеразных свойствах пептидов **5-28**

| № | Ингибирование, % | | | № | Ингибирование, % | | |
|-----------|------------------|------|-------|-----------|------------------|------|-------|
| | DPPH* | AChE | BuChE | | DPPH* | AChE | BuChE |
| 5 | 5.2 | 61.5 | 75.9 | 17 | 67.7 | 73.1 | 9.5 |
| 6 | 4.9 | 47 | 55.8 | 18 | 61.1 | 63.6 | 28.3 |
| 7 | 5 | 68.5 | 64.5 | 19 | 77.4 | 84.7 | 62.1 |
| 8 | 7.3 | 71.6 | 77.5 | 20 | 83.0 | 79.4 | 14.5 |
| 9 | 3.2 | 42.6 | 43.0 | 21 | 84.2 | 67.2 | 35.6 |
| 10 | 7.5 | 67.6 | 77.4 | 22 | 88.2 | 67.4 | 57.4 |
| 11 | 5.9 | 83.0 | 67.0 | 23 | 82.3 | 80.4 | 43.2 |
| 12 | 5.3 | 8.3 | 42.0 | 24 | 83.5 | 69.0 | 19.7 |
| 13 | 8.3 | 64.0 | 31.0 | 25 | 82.9 | 71.4 | 80.0 |
| 14 | 3.4 | 43.0 | 75.9 | 26 | 49.0 | 78.8 | 59.3 |
| 15 | 7.7 | 72.2 | 38.3 | 27 | 51.5 | 78.9 | 41.0 |
| 16 | 14.4 | 81.4 | 42.5 | 28 | 74.0 | 71.1 | 85.9 |

обоим ферментам проявляют включающие глицин пептиды (**11** – ингибирование AChE 83%, **8** – ингибирование BuChE – 77%) и соединения с алкокси-группами (MeO или EtO) в тирозиновом остатке. В ряду соединений **17–28** без бензоильной защитной группы выделяются дипептиды **19** (ингибирование AChE – 84%) и **28** (ингибирование BuChE – 86%), включающие валин.

На основе специальных дескрипторов, которые позволяют рассчитать физико-химические и фармакокинетические параметры с использованием платформ SwissADME [13] и ADMETSag [14], получены значения молекулярной массы, которая изменяется в пределах 354–579 г/моль, а также число доноров и акцепторов водородных связей: у соединений **5–7** и **14–16** рассчитано по 2 донора и 6 акцепторов, у соединений **8–13** – по 2 донора и 7 акцепторов, у дипептидов **17–19** и **26–28** – по 3 донора и 5 акцепторов, у соединений **20–25** – по 3 донора и 6 акцепторов. Для предсказания биологической активности рассчитаны значения топологической площади полярной поверхности молекулы (104.73–120.03 TPSA-EI) и липофильности ($\lg P_{ov}$ 0.71–6.06).

Рассчитанные фармакокинетические показатели соединений свидетельствуют о том, что всасываемость через желудочно-кишечный тракт на основе метода оценки проницаемости Эгана [15] высока для всех исследуемых соединений. Что касается перехода через гематоэнцефалический барьер, все соединения показывают отрицательный результат. Коэффициент проницаемости через кожу ($\lg K_p$) изменяется в пределах от –5.54 до –7.96 см/с.

Один из важных критериев, которому соответствуют исследуемые соединения, – это «правила пяти Липински» [16]. Было рассчитано значение биодоступности (0.55) по шкале Abbot (ABS) [17], коэффициент синтетической доступности составил 3.15–4.55 по десятибалльной шкале. Что касается соответствия исследуемых соединений соединению-лидеру, был выявлен отрицательный результат.

Был сделан прогноз возможной токсичности всех соединений. По оценке мутагенности и канцерогенности прогноз отрицателен. По критерию раздражения кожи и глаз у всех исследуемых со-

единений наблюдается отрицательный результат, при этом все они проявляют умеренную гепатотоксичность. Острая оральная токсичность оценена в пределах 0.56–0.75 кг/моль.

По результатам определения экотоксичности, все исследуемые соединения имеют высокое значение коэффициента биоразложения и не являются пестицидами, кроме соединений **7** и **19**, хотя все они могут быть токсичными для рыб, а соединения **7**, **15**, **16**, **19–21**, **23**, **24**, **27**, **28** не токсичны для ракообразных.

По результатам молекулярного докинга выявлено, что все исследуемые соединения входят в активные центры как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы. Для обоих ферментов преобладает электростатический тип взаимодействия с соединениями, отмечены гидрофобные взаимодействия с аминокислотными остатками, формирующими активный центр фермента, а также наблюдается образование водородных связей. Длина водородной связи не превышает 3.4 Å.

Взаимодействие исследуемых соединений в активном центре AChE установлено со следующими аминокислотными остатками (рис. 1, 2): с TRP286 гидрофобной связью связываются все соединения, за исключением дипептидов **8** и **16**; с TYR124 водородной связью связываются дипептиды **5–10**, **12**, **20**, **21**, **23–26**, а с дипептидами **13**, **27** и **28** возникает электростатическое взаимодействие. Водородные связи образуются у соединений **5**, **6**, **8**, **9**, **12**, **13**, **17–19**, **21**, **22**, **25** с TYR337, а у соединений **7**, **10**, **23** возникают гидрофобные связи с TYR337. С TYR341 связываются все соединения как водородной, так и гидрофобной связями, за исключением дипептидов **13** и **16**.

При комплексообразовании с BuChE обнаружены следующие взаимодействия с аминокислотными остатками (рис. 3, 4): гидрофобные взаимодействия с LEU286 проявляют почти все дипептиды, кроме соединений **14**, **18**, **19**, **21**, **24**; с PHE329 также связываются практически все соединения, кроме дипептидов **7**, **13**, **14**, **17**; с TRP82 не взаимодействуют соединения **16**, **17**; с TYR128 образуют водородную связь соединения **18–22**, **24**, **25**, а с TYR332 – дипептиды **5–16**, **19**, **22**, **25**, **28**. Наблюдаются также взаимодействия с аминокислотными остатками GLY116 и GLY117.

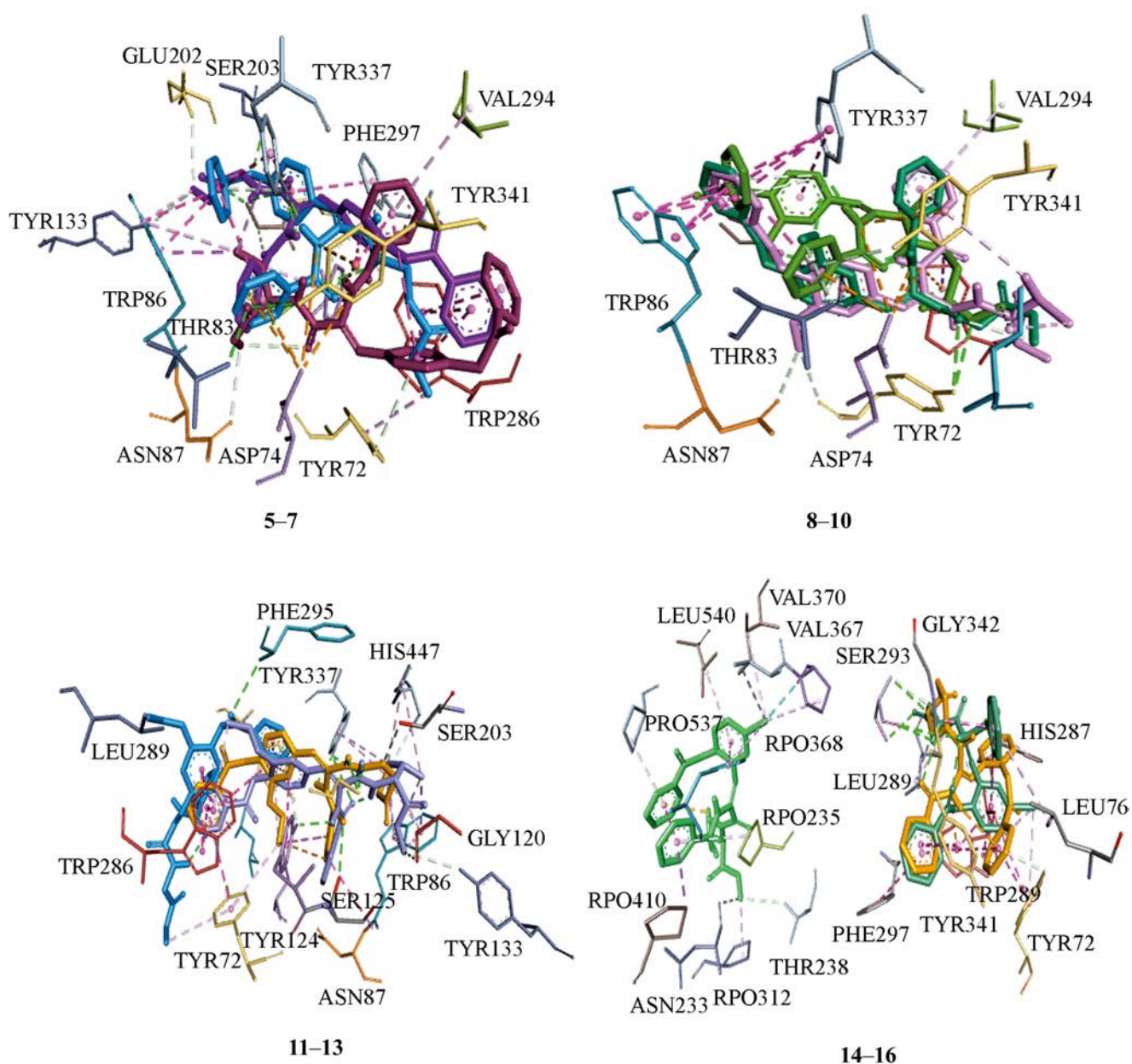


Рис. 1. Взаимодействие соединений 5–16 с активным центром АСhE.

На основании полученных данных были рассчитаны биофизические параметры связывания при комплексообразовании (табл. 2). Соединения **5** и **6** оказались лидерами в исследуемой выборке по аффинности как для АСhE, так и для ВuСhE, при этом максимальные значения наблюдаются для ВuСhE.

Таким образом, показана возможность использования *O*-бензоильной защитной группы для син-

теза α,β -дегидротирозинсодержащих пептидов. Установлено, что дипептиды α,β -дегидротирозина проявляют антихолинэстеразную и антирадикальную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измеряли на приборе Voetus (Германия). ИК спектры снимали в вазелиновом масле на спектрометре Specord M-80.

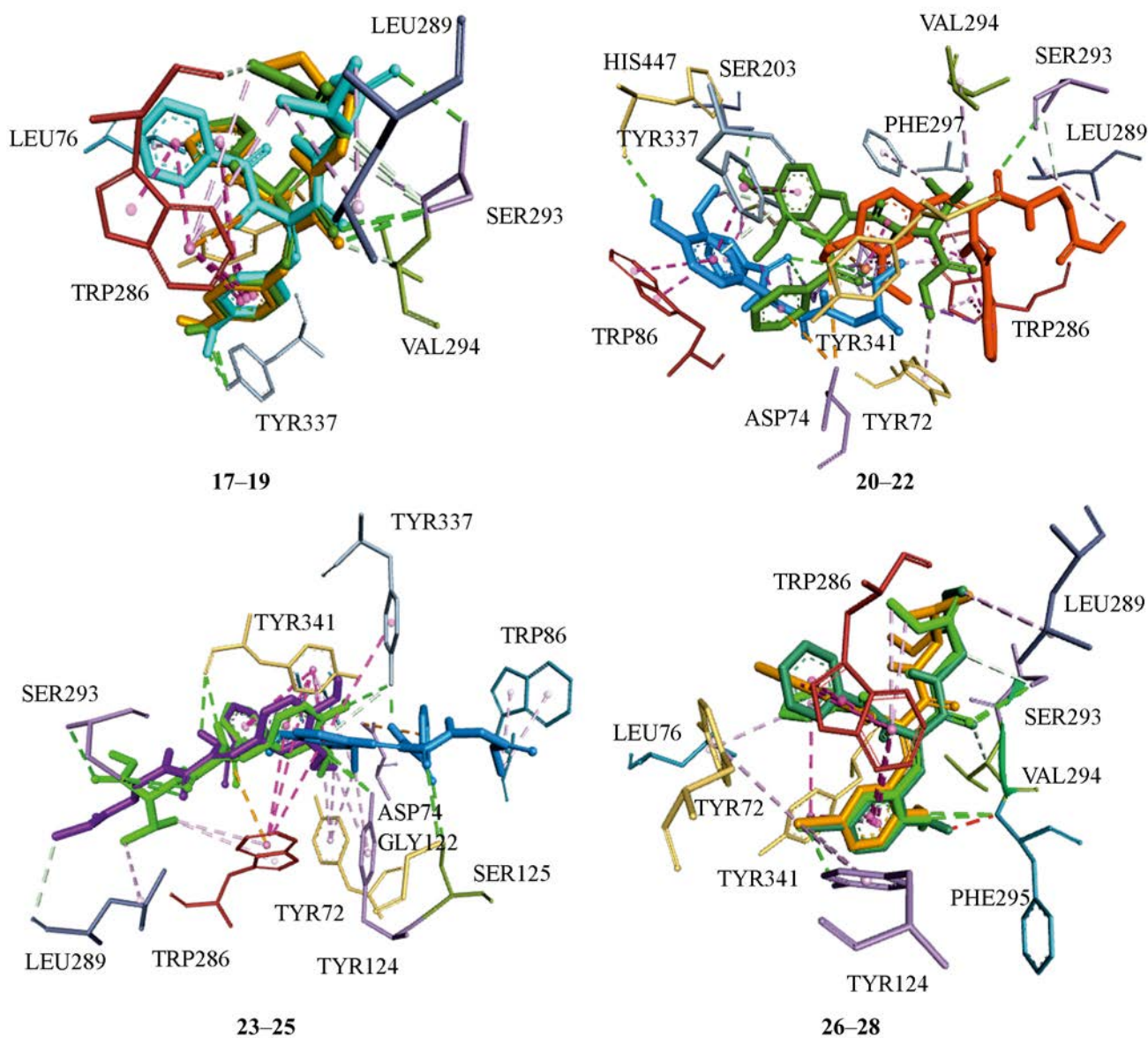


Рис. 2. Взаимодействие соединений 17–28 с активным центром АСhЕ.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов соединений получали на спектрометре Mercury-300 (300 МГц) в $\text{DMSO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroEA3000 CHNS-O. Чистоту полученных соединений определяли методом ТСХ (на пластинах AlugramXtraSILG/UV) в системе растворителей $\text{C}_6\text{H}_6\text{-MeOH-CH}_3\text{COOH}$, 5:2:1, проявление в УФ лучах.

Замещенные 1,3-оксазол-5(4*H*)-оны 1–4 получали по методу [18], метиловые эфиры аминокислот – по методу [19].

Метиловые эфиры N-[2-(бензоиламино)-3-(бензилоксифенил)проп-2-еноил]аминокислот (5–16). К раствору 4 ммоль соответствующего 1,3-оксазол-5(4*H*)-она 1–4 и 4 ммоль гидрохлори-

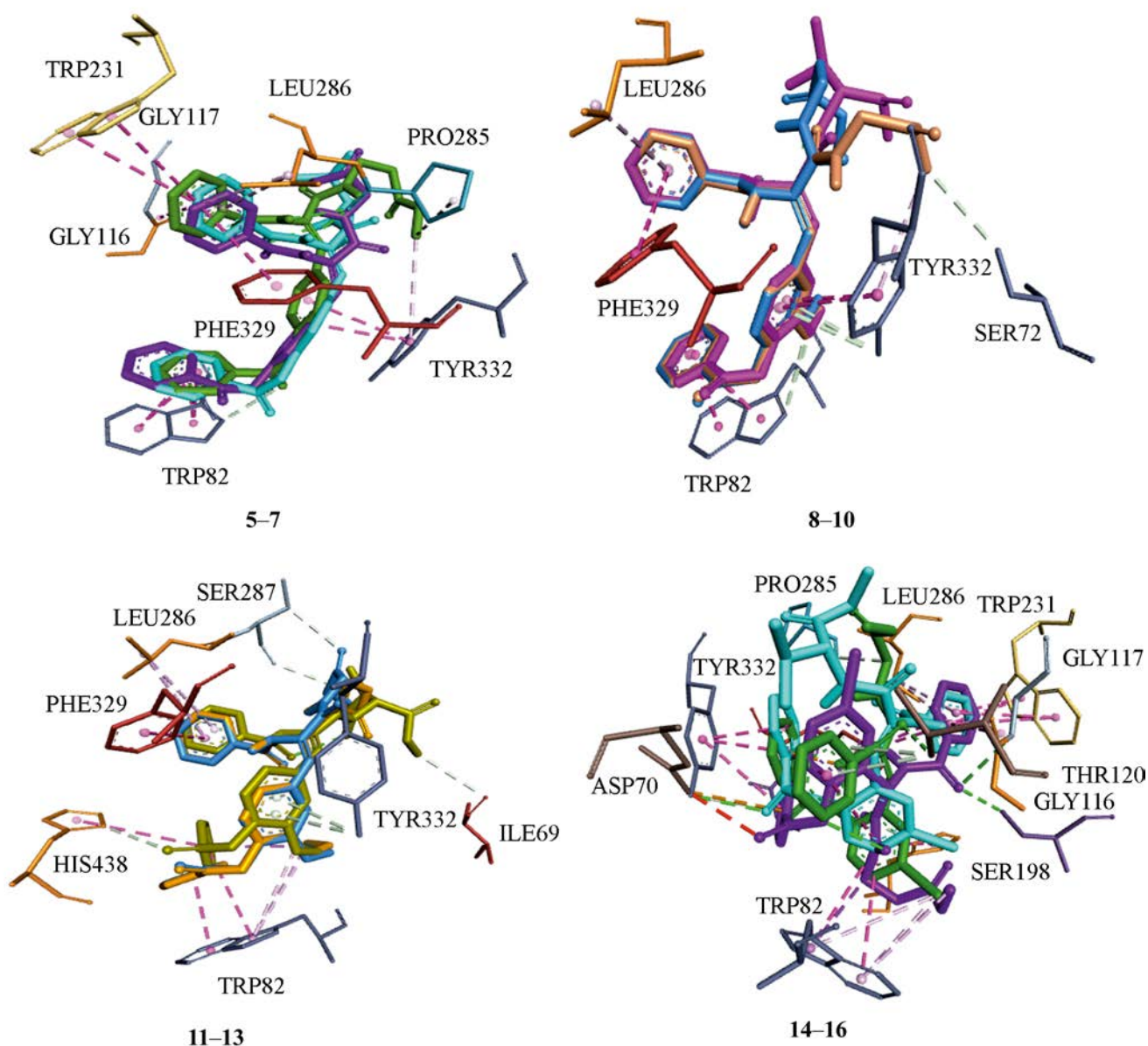


Рис. 3. Взаимодействие соединений 5–16 с активным центром BuChE.

да метилового эфира аминокислоты (глицина, β -аланина, D,L-валина) в 40 мл диметилформамида добавляли 0.57 мл (0.4 г, 9 ммоль) триэтиламина, смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 100 мл разбавленного раствора соляной кислоты (pH \approx 4). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе, перекристаллизовывали из этилацетата.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоплоксифенил)проп-2-енол]глицинат (5). Выход 60%, т. пл. 168–170°C, R_f 0.79. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3285 (N–H), 1732 (C=O, эфир), 1664 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.72 с (3H, OCH₃), 3.95 д (2H, NCH₂, J 5.9 Гц), 7.15–7.22 м (2H, C₆H₄), 7.32 с (1H, CH=C), 7.42–7.57 м (5H, C₆H₅, C₆H₄), 7.62–7.71 м (3H, C₆H₅), 7.98–8.17 м (4H, C₆H₅), 8.30 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 9.83 с (1H, NH). Спектр

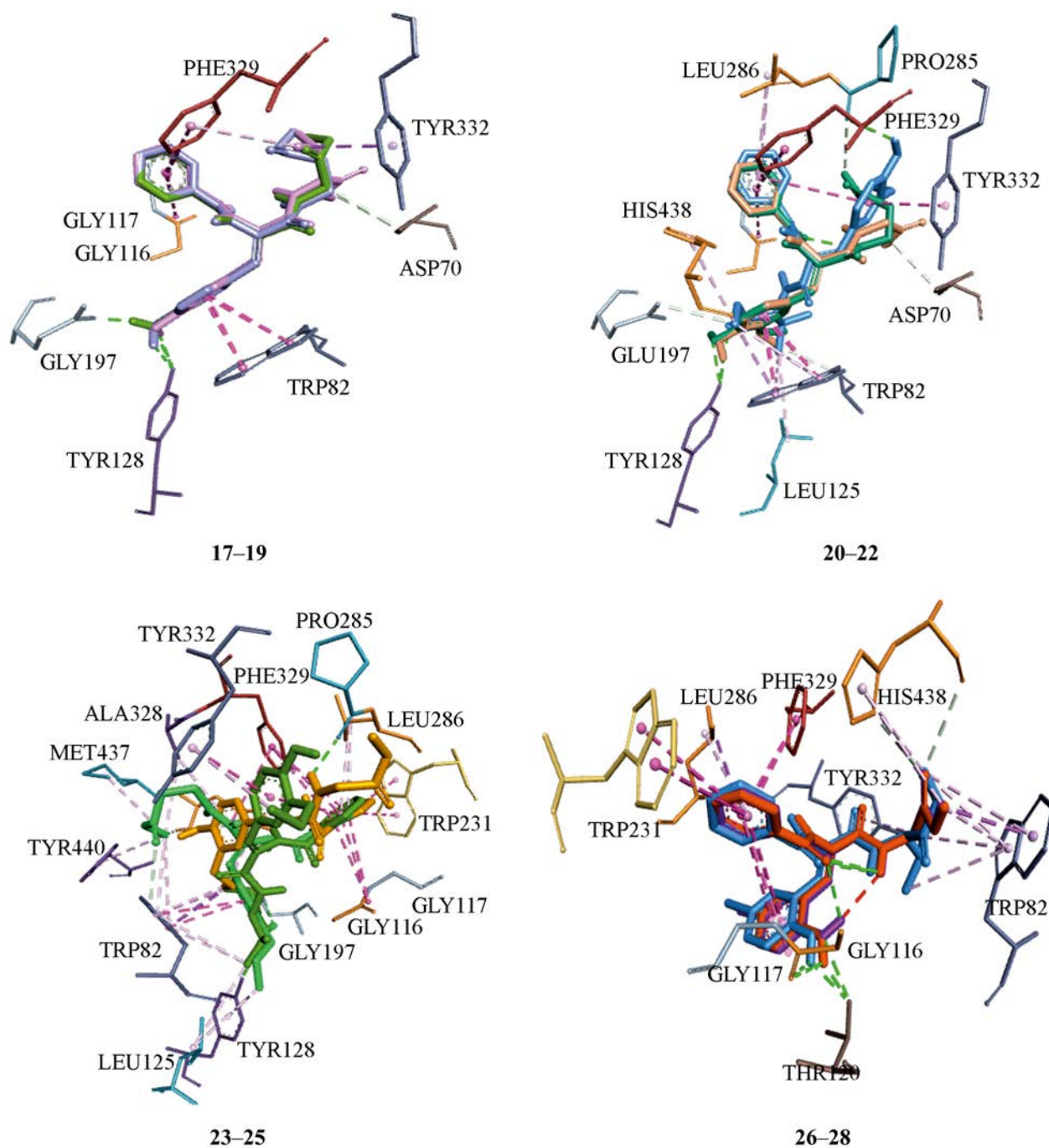


Рис. 4. Взаимодействие соединений 17–28 с активным центром BuChE.

ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 51.1, 121.3, 127.6, 127.8, 128.1, 128.7, 128.8, 129.4, 129.5, 130.2, 131.8, 133.1, 133.5, 150.3, 163.6, 165.0, 169.7. Найдено %, С 67.61; Н 5.34; N 6.61. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 68.11; Н 4.84; N 6.11.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоилоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (6). Выход 87%, т. пл. 114–117° С, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3281 (N–H), 1729 (C=O, эфир), 1678 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.56 т (2H, CH_2CO , J 4.6 Гц), 3.47 к (2H, NCH_2 , J 6.60 Гц), 3.64 с (3H,

Таблица 2. Рассчитанные биофизические параметры (ΔG – энергия связывания, K_c – константа связывания) пептидов 5–28

| № | AChE | | BuChE | | № | AChE | | BuChE | |
|----|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | ΔG , ккал/моль | K_c , моль ⁻¹ | ΔG , ккал/моль | K_c , моль ⁻¹ | | ΔG , ккал/моль | K_c , моль ⁻¹ | ΔG , ккал/моль | K_c , моль ⁻¹ |
| 5 | -9.70 | 1.2×10 ⁷ | -9.99 | 1.9×10 ⁷ | 17 | -7.75 | 4.0×10 ⁵ | -8.72 | 2.0×10 ⁶ |
| 6 | -9.45 | 8.0×10 ⁶ | -9.88 | 1.6×10 ⁷ | 18 | -7.36 | 2.0×10 ⁵ | -8.31 | 1.0×10 ⁶ |
| 7 | -8.77 | 2.0×10 ⁶ | -9.74 | 1.0×10 ⁷ | 19 | -7.51 | 3.0×10 ⁵ | -8.81 | 3.0×10 ⁶ |
| 8 | -8.65 | 2.0×10 ⁶ | -9.89 | 2.0×10 ⁷ | 20 | -7.37 | 2.0×10 ⁵ | -8.43 | 1.0×10 ⁶ |
| 9 | -8.94 | 3.0×10 ⁶ | -9.60 | 1.0×10 ⁷ | 21 | -7.20 | 2.0×10 ⁵ | -8.50 | 2.0×10 ⁶ |
| 10 | -8.85 | 3.0×10 ⁶ | -9.68 | 1.1×10 ⁷ | 22 | -7.70 | 4.0×10 ⁵ | -8.71 | 2.0×10 ⁶ |
| 11 | -8.19 | 9.0×10 ⁵ | -9.70 | 1.2×10 ⁷ | 23 | -6.98 | 1.0×10 ⁵ | -8.27 | 1.0×10 ⁶ |
| 12 | -8.68 | 2.0×10 ⁶ | -9.50 | 8.0×10 ⁶ | 24 | -6.97 | 1.0×10 ⁵ | -8.25 | 1.0×10 ⁶ |
| 13 | -9.10 | 4.0×10 ⁶ | -9.42 | 7.0×10 ⁶ | 25 | -7.32 | 2.0×10 ⁵ | -8.72 | 2.0×10 ⁶ |
| 14 | -7.71 | 4.0×10 ⁵ | -9.10 | 4.0×10 ⁶ | 26 | -7.30 | 2.0×10 ⁵ | -8.22 | 1.0×10 ⁶ |
| 15 | -7.55 | 3.0×10 ⁵ | -9.71 | 1.0×10 ⁷ | 27 | -7.46 | 3.0×10 ⁵ | -8.22 | 1.0×10 ⁶ |
| 16 | -6.80 | 9.0×10 ⁴ | -9.72 | 1.0×10 ⁷ | 28 | -7.34 | 2.0×10 ⁵ | -8.80 | 3.0×10 ⁶ |

OCH₃), 7.17 с (1H, CH=C), 7.15–7.22 м (2H, C₆H₄), 7.41–7.57 м (5H, C₆H₅), 7.60–7.70 м (3H, C₆H₅), 7.98 т (1H, NH, *J* 5.9 Гц), 8.00–8.08 м (2H, C₆H₅), 8.09–8.16 м (2H, C₆H₄), 9.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 33.3, 35.1, 50.7, 121.3, 127.2, 127.6, 127.8, 128.1, 128.8, 129.5, 130.1, 130.2, 130.8, 131.9, 133.1, 133.5, 150.1, 163.7, 164.8, 165.4, 171.2. Найдено %, С 68.43; Н 5.32; N 6.43. C₂₇H₂₄N₂O₆. Вычислено, %: С 68.63; Н 5.12; N 5.93.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоилоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (7). Выход 63%, т. пл. 112–116°C, *R_f* 0.9. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3217 (N–H), 1741 (C=O, эфир), 1685 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.95 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 0.98 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 2.12–2.24 м (1H, CH), 3.72 с (3H, OCH₃), 4.39 к (1H, CH, *J* 4.9 Гц), 7.18–7.25 м (2H, C₆H₄), 7.23 с (1H, CH=C), 7.43–7.59 м (5H, C₆H₅), 7.62–7.72 м (3H, C₆H₅), 7.75–7.82 м (1H, C₆H₅), 8.03 д (1H, NH, *J* 6.9 Гц), 8.10–8.16 м (2H, C₆H₄), 9.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 18.0, 18.8, 30.1, 51.1, 57.4, 121.3, 127.6, 127.7, 128.2, 128.8, 129.5, 129.7, 130.3, 130.9, 131.8, 133.2, 133.4, 150.3, 163.6, 164.8, 165.6, 171.5. Найдено %, С 70.59; Н 5.14; N 6.1. C₂₉H₂₈N₂O₆. Вычислено, %: С 69.59; Н 5.64; N 5.60.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоилокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]глицинат (8). Выход 80%, т. пл. 152–154°C, *R_f* 0.85.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3338 (NH), 1752 (C=O, эфир), 1650 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.58 с (3H, OCH₃), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.95 д (2H, CH₂, *J* 6.5 Гц), 7.06–7.21 м (2H, C₆H₃), 7.36 с (1H, CH=C), 7.39–7.56 м (6H, C₆H₃, C₆H₅), 7.61–7.68 м (1H, C₆H₅), 8.05–8.13 м (4H, C₆H₅), 8.31 т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 9.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 51.1, 54.9, 112.8, 122.3, 127.6, 127.8, 128.1, 128.7, 129.2, 129.4, 129.5, 130.9, 132.8, 132.9, 133.4, 139.5, 150.4, 163.2, 164.9, 165.4, 169.7. Найдено %, С 66.89; Н 4.45; N 6.23. C₂₇H₂₄N₂O₇. Вычислено, %: С 66.39; Н 4.95; N 5.73.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоилокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (9). Выход 71.9%, т. пл. 152–154°C, *R_f* 0.75. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3267 (N–H), 1740 (C=O, эфир), 1688 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.56 т (2H, CH₂CO, *J* 6.9 Гц), 3.47 к (2H, NCH₂, *J* 6.6 Гц), 3.59 с (3H, OCH₃), 7.05–7.19 м (2H, C₆H₃), 7.21 с (1H, CH=C), 7.36–7.56 м (5H, C₆H₅), 7.98 т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 8.02–8.14 м (4H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 33.3, 35.1, 50.7, 54.9, 112.8, 122.1, 122.2, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.7, 129.5, 129.9, 130.9, 132.9, 133.0, 133.4, 139.3, 150.4, 163.2, 164.7, 165.4, 171.2. Найдено %, С 66.42; Н 5.72; N 5.07. C₂₈H₂₆N₂O₇. Вычислено, %: С 66.92; Н 5.22; N 5.57.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензо-

илокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (10). Выход 80.2%, т. пл. 192–194°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3232 (N–H), 1743 (C=O, эфир), 1647 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.96 д. д (6H, CH_3 , J_1 7.1, J_2 7.1 Гц), 2.10–2.25 м (1H, CH), 3.63 с (3H, OCH₃), 3.71 с (3H, OCH₃), 4.39 д. д (1H, CH, J_1 6.3, J_2 6.4 Гц), 7.07–7.23 м (2H, C_6H_3), 7.26 с (1H, CH=C), 7.38–7.57 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.61–7.69 м (1H, C_6H_5), 7.74–7.81 м (1H, C_6H_5), 8.06 д (1H, NH, J 7.3 Гц), 8.09–8.13 м (2H, C_6H_5), 9.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 18.0, 18.8, 30.1, 51.1, 54.9, 57.4, 112.9, 122.2, 122.3, 127.6, 127.7, 128.1, 128.7, 128.9, 129.5, 131.0, 132.8, 132.9, 133.3, 139.5, 150.4, 163.2, 164.8, 165.6, 171.5. Найдено %, С 67.41; Н 5.2; N 5.78. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 67.91; Н 5.70; N 5.28.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензилокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]глицинат (11). Выход 91%, т. пл. 84–86°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (N–H), 1744 (C=O, эфир), 1647 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.79 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 3.96 д (2H, CH_2CO , J 5.8 Гц), 7.06–7.20 м (2H, C_6H_3), 7.36 с (1H, CH=C), 7.37–7.40 м (1H, C_6H_3), 7.43–7.56 м (5H, C_6H_5), 7.59–7.69 м (1H, C_6H_5), 8.04–8.16 м (4H, C_6H_5), 8.30 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 9.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.1, 51.1, 63.4, 113.8, 122.3, 122.5, 127.6, 127.9, 128.1, 128.9, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.7, 132.9, 133.4, 139.9, 149.8, 163.3, 164.9, 165.5, 169.7. Найдено %, С 66.42; Н 5.72; N 5.07. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 66.92; Н 5.22; N 5.57.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензилокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (12). Выход 84%, т. пл. 141–144°C, R_f 0.81. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3197 (N–H), 1741 (C=O, эфир), 1640 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.11 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.56 т (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 3.47 к (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 3.64 с (3H, OCH₃), 3.80 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 7.05–7.16 м (2H, C_6H_3), 7.21 с (1H, CH=C), 7.30–7.37 м (1H, C_6H_3), 7.42–7.57 м (5H, C_6H_5), 7.60–7.68 м (1H, C_6H_5), 7.96 т (1H, NH, J 5.1 Гц), 8.04–8.13 м (4H, C_6H_5), 9.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0, 33.3, 35.1, 50.7, 63.4, 113.7, 122.2, 122.3, 127.5, 127.8, 128.0, 128.1, 128.9, 129.5, 129.9, 130.9, 132.8, 132.9, 133.4, 139.8, 149.7, 163.3, 167.7, 171.2. Найдено %, С 66.93; Н 5.96; N 4.92. $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 67.43;

Н 5.46; N 5.42.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензилокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (13). Выход 88.2%, т. пл. 188–189°C, R_f 0.82. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3221 (N–H), 1745 (C=O, эфир), 1644 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.95 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 0.98 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.13 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.84 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 4.39 д. д (1H, CH, J_1 6.4, J_2 6.4 Гц), 7.07–7.21 м (2H, C_6H_3), 7.25 с (1H, CH=C), 7.34–7.56 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.60–7.68 м (1H, C_6H_5), 7.74 д (1H, NH, J 8.4 Гц), 7.99–8.15 м (4H, C_6H_5), 9.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0, 18.0, 18.8, 30.2, 51.1, 57.3, 63.4, 113.9, 122.2, 122.3, 127.6, 127.7, 128.0, 128.8, 128.9, 129.4, 129.5, 130.9, 132.6, 132.9, 133.3, 139.5, 149.7, 163.2, 164.8, 165.6, 171.5. Найдено %, С 67.87; Н 6.42; N 4.64. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 68.37; Н 5.92; N 5.14.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(2-бензилокси-5-бромфенил)проп-2-еноил]глицинат (14). Выход 100%, т. пл. 92–94°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3234 (N–H), 1739 (C=O, эфир), 1685 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.63 с (3H, OCH₃), 3.89 д (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 7.21 с (1H, CH=C), 7.23–7.27 м (1H, C_6H_3), 7.43–7.62 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.67–7.74 м (1H, C_6H_5), 7.89–8.00 м (3H, C_6H_5), 8.16–8.21 м (2H, C_6H_5), 8.39 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 51.0, 117.9, 120.7, 124.2, 127.6, 127.7, 128.3, 129.2, 129.7, 130.9, 131.4, 131.6, 132.3, 133.4, 133.5, 147.6, 163.4, 164.4, 165.5, 169.5. Найдено %, С 57.61; Н 4.44; Br 14.37; N 4.71. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 58.11; Н 3.94; Br 14.87; N 5.21.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(2-бензилокси-5-бромфенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (15). Выход 60%, т. пл. 166–168°C, R_f 0.88. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3211 (N–H), 1736 (C=O, эфир), 1679 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.48 т (2H, CH_2CO , J 6.0 Гц), 3.40 к (2H, NCH₂, J 6.5 Гц), 3.56 с (3H, OCH₃), 7.09 с (1H, CH=C), 7.17–7.24 м (1H, C_6H_3), 7.40–7.64 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.66–7.75 м (1H, C_6H_5), 7.87–8.05 м (4H, C_6H_5 , NH), 8.14–8.22 м (1H, C_6H_5), 3.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 33.1, 34.9, 50.6, 117.9, 119.1, 124.1, 127.5, 127.7, 128.3, 128.4, 129.7, 130.9, 131.1, 131.6, 132.9, 133.4, 133.5, 147.6, 163.4, 164.0, 165.4, 171.0. Найдено %, С 58.61; Н 4.7; Br 14.99; N 4.58.

$C_{27}H_{23}BrN_2O_6$. Вычислено, %: С 58.81; Н 4.20; Br 14.49; N 5.08.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(2-бензилокси-5-бромфенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (16). Выход 50.4%, т. пл. 162–165°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3245 (N–H), 1742 (C=O, эфир), 1655 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.84 д (2H, CH_3 , J 6.8 Гц), 0.88 д (2H, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.03–2.16 м (1H, CH), 3.62 с (3H, OCH_3), 4.30 д. д (1H, CH, J_1 6.4, J_2 6.3 Гц), 7.12 с (1H, CH=C), 7.20–7.27 м (1H, C_6H_3), 7.42–7.62 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.64–7.73 м (1H, C_6H_5), 7.91–8.02 м (4H, C_6H_5), 8.19 д (1H, NH, J 7.8 Гц), 9.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 17.9, 30.0, 50.9, 57.3, 117.9, 119.6, 124.2, 127.5, 127.6, 128.3, 128.4, 129.2, 129.7, 130.9, 131.3, 131.6, 132.7, 133.3, 133.4, 147.5, 163.4, 164.5, 165.6, 171.3. Найдено %, С 59.91; Н 5.2; Br 13.29; N 5.33. $C_{29}H_{27}BrN_2O_6$. Вычислено, %: С 60.11; Н 4.70; Br 13.79; N 4.83.

Метилвые эфиры (Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(гидроксифенил)проп-2-еноил]пептидов (17–28). К раствору 1 ммоль соответствующего N,O-дбензоилпроизводного **5–16** в 5 мл ацетонитрила добавляли 0.26 мл (0.21 г, 2 ммоль) N,N-диметилпропан-1,3-диамина, смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч к реакционной смеси добавляли 50 мл водного раствора соляной кислоты до pH \approx 2. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-еноил]глицинат (17). Выход 79%, т. пл. 138–141°C, R_f 0.79. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3565 (O–H), 3255 (N–H), 1749 (C=O, эфир), 1644 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.69 с (3H, OCH_3), 3.92 д (2H, NCH_2 , J 5.9 Гц), 6.69–6.75 м (2H, C_6H_4), 7.26 с (1H, CH=C), 7.36–7.42 м (2H, C_6H_4), 7.43–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.98–8.13 м (3H, C_6H_5 , NH), 9.45 с (1H, OH), 9.68 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 51.0, 115.1, 124.6, 125.8, 127.6, 127.8, 130.8, 130.9, 133.7, 158.1, 165.3, 165.4, 169.8. Найдено %, С 64.9; Н 4.62; N 7.41. $C_{19}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: С 64.40; Н 5.12; N 7.91.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (18). Выход 66%, т. пл. 118–121°C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3374 (OH), 3238 (NH), 1736 (C=O, эфир), 1719

(C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.53 т (2H, CH_2CO , J 5.8 Гц), 3.43 к (2H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 3.62 с (3H, OCH_3), 6.67–6.73 м (2H, C_6H_4), 7.11 с (1H, CH=C), 7.34–7.40 м (2H, C_6H_4), 7.42–7.56 м (3H, C_6H_5), 7.75 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 8.00–8.06 м (2H, C_6H_5), 9.41 с (1H, OH), 9.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 33.4, 34.9, 50.7, 115.1, 124.7, 126.6, 127.6, 127.7, 129.3, 130.8, 133.7, 157.9, 165.1, 165.2, 171.2. Найдено %, С 64.71; Н 5.97; N 7.1. $C_{20}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65.21; Н 5.47; N 7.60.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (19). Выход 51%, т. пл. 112–115°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3221 (N–H), 1736 (C=O, эфир), 1646 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.91 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 0.95 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.08–2.21 м (1H, CH), 3.70 с (3H, OCH_3), 4.36 д. д (1H, NCH, J_1 6.0 Гц, J_2 6.1 Гц), 6.67–6.77 м (1H, C_6H_3), 7.18 с (1H, CH=C), 7.36–7.58 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5 , NH), 7.97–8.06 м (2H, C_6H_5), 9.44 с (1H, OH), 9.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 17.9, 18.7, 30.2, 51.0, 57.2, 115.1, 124.5, 125.9, 127.6, 127.7, 130.5, 130.8, 130.9, 133.6, 158.2, 165.1, 165.5, 171.5. Найдено %, С 66.15; Н 6.6; N 6.57. $C_{23}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.10; N 7.07.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]глицинат (20). Выход 55%, т. пл. 183–185°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3349 (O–H), 3310 (N–H), 1717 (C=O, эфир), 1670 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.54 с (3H, OCH_3), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.93 д (2H, NCH_2 , J 5.7 Гц), 6.69–6.77 м (1H, C_6H_3), 6.93–7.02 м (1H, C_6H_3), 7.17–7.23 м (1H, C_6H_3), 7.31 с (1H, CH=C), 7.41–7.58 м (3H, C_6H_5), 8.04–8.21 м (3H, C_6H_5 , NH), 8.92 с (1H, OH), 9.74 с (1H, NH). Найдено %, С 62.99; Н 4.74; N 6.79. $C_{20}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: С 62.49; Н 5.24; N 7.29.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (21). Выход 56%, т. пл. 146–148°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3383 (OH), 3242 (NH), 1734 (C=O, эфир), 1722 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.53 т (2H, CH_2CO , J 6.9 Гц), 3.44 к (2H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 3.55 с (3H, OCH_3), 3.62 с (3H, OCH_3), 6.68–6.75 м (1H, C_6H_3), 6.92–6.99 м (1H, C_6H_3), 7.15–7.19 м (1H, C_6H_3), 7.17 с (1H, CH=C), 7.40–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.78 т (1H, NH, J 6.6 Гц), 7.99–8.13 м (2H, C_6H_5), 8.83 с (1H, OH), 9.66 с (1H, NH). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.8, 33.4, 35.0, 50.7, 54.8, 64.8, 112.4, 114.9, 123.7, 125.1, 126.5, 127.5, 127.7, 129.9, 130.8, 133.6, 146.9, 147.5, 164.9, 165.2, 171.2. Найдено %, С 62.81; Н 6.07; N 6.63. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 63.31; Н 5.57; N 7.03.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (22). Выход 83.3%, т. пл. 151–153°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3529 (O–H), 3216 (N–H), 1747 (C=O, эфир), 1641 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 0.96 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.08–2.22 м (1H, CH), 3.59 с (3H, OCH_3), 3.70 с (3H, OCH_3), 4.38 д. д (1H, NCH, J_1 6.2, J_2 6.1 Гц), 6.70–6.78 м (1H, C_6H_3), 6.96–7.05 м (1H, C_6H_3), 7.17–7.26 м (2H, C_6H_3 , CH=C), 7.41–7.58 м (4H, C_6H_5 , NH), 7.99–8.14 м (2H, C_6H_5), 8.89 с (1H, OH), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.9, 18.8, 30.2, 51.1, 54.8, 57.2, 112.5, 115.0, 123.9, 124.9, 125.9, 127.6, 127.7, 130.9, 133.5, 146.9, 147.7, 165.0, 165.5, 171.5. Найдено %, С 64.28; Н 6.65; N 6.07. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.78; Н 6.15; N 6.57.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]глицинат (23). Выход 52%, т. пл. 136–137°C, R_f 0.83. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (O–H), 3256 (N–H), 1754 (C=O, эфир), 1653 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.19 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.71 к (2H, OCH_2 , J 6.9 Гц), 3.93 д (2H, NCH_2 , J 5.8 Гц), 6.68–6.78 м (1H, C_6H_3), 6.92–7.01 м (1H, C_6H_3), 7.16–7.22 м (1H, C_6H_3), 7.30 с (1H, CH=C), 7.40–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.98–8.18 м (3H, C_6H_5 , NH), 8.78 с (1H, OH), 9.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 51.0, 51.1, 63.3, 87.26, 113.5, 114.9, 124.1, 124.9, 125.6, 127.5, 127.8, 130.8, 131.3, 133.6, 146.1, 147.9, 165.3, 169.8. Найдено %, С 62.81; Н 7.15; N 7.53. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 63.31; Н 5.57; N 7.03.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (24). Выход 75%, т. пл. 163–165°C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3385 (O–H), 3255 (N–H), 1732 (C=O, эфир), 1650 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.53 т (2H, CH_2CO , J 7.2 Гц), 3.44 к (2H, NCH_2 , J 6.2 Гц), 3.62 с (3H, OCH_3), 3.73 к (2H, OCH_2 , J 7.3 Гц), 6.69–6.76 м (1H, C_6H_3), 6.90–6.97 м (1H, C_6H_3), 7.12–7.21 м (2H, C_6H_3 , CH=C), 7.39–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.78 т

(1H, NH, J 5.4 Гц), 7.98–8.14 м (2H, C_6H_5), 8.75 с (1H, OH), 9.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 33.4, 35.1, 50.7, 63.3, 113.5, 114.9, 123.9, 125.1, 126.4, 127.5, 127.7, 129.9, 130.8, 133.6, 146.1, 147.8, 165.0, 165.2, 171.3. Найдено %, С 64.57; Н 5.37; N 6.29. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.07; Н 5.87; N 6.79.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (25). Выход 62%, т. пл. 158–160°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3541 (OH), 3228 (NH), 1750 (C=O, эфир), 1655 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.91 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 0.95 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.08–2.22 м (1H, CH), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.77 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.37 д. д (1H, CH, J_1 5.9, J_2 5.8 Гц), 6.71–6.77 м (1H, C_6H_3), 6.92–7.03 м (1H, C_6H_3), 7.14–7.26 м (2H, C_6H_3 , CH=C), 7.41–7.59 м (4H, C_6H_5), 8.02–8.12 м (2H, C_6H_5 , NH), 8.79 с (1H, OH), 9.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 17.9, 18.8, 30.2, 51.1, 57.2, 63.4, 113.7, 115.1, 124.1, 124.9, 125.9, 127.6, 127.7, 130.9, 131.1, 133.5, 146.2, 148.0, 165.1, 165.5, 171.6. Найдено %, С 64.94; Н 6.91; N 5.86. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.41; N 6.36.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)проп-2-еноил]глицинат (26). Выход 63%, т. пл. 174–177°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (O–H), 3230 (NH), 1746 (C=O, эфир), 1647 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.70 с (3H, OCH_3), 3.94 д (2H, NCH_2 , J 5.8 Гц), 6.83–6.90 м (1H, C_6H_3), 7.37 с (1H, CH=C), 7.41–7.55 м (3H, C_6H_5), 7.59–7.63 м (1H, C_6H_3), 7.91–7.99 м (2H, C_6H_5), 8.27 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 9.71 с (1H, NH), 10.17 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 51.2, 110.1, 117.5, 123.3, 123.4, 127.6, 127.7, 129.6, 130.9, 131.3, 131.6, 133.8, 154.6, 165.1, 165.4, 169.8. Найдено %, С 53.17; Н 4.46; Br 17.94; N 5.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 52.67; Н 3.96; Br 18.44; N 6.47.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (27). Выход 53%, т. пл. 197–200°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3440 (O–H), 3310 (NH), 1725 (C=O, эфир), 1660 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.55 т (2H, CH_2CO , J 6.9 Гц), 3.45 к (2H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 3.63 с (3H, OCH_3), 6.80–6.86 м (1H, C_6H_3), 7.11–7.18 м (2H, C_6H_3 , CH=C), 7.40–7.54 м (3H, C_6H_5), 7.55–7.58 м (1H, C_6H_3), 7.88 т (1H, NH,

J 6.0 Гц), 7.90–8.0 м (2H, C₆H₅), 9.63 с (1H, NH), 10.14 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 33.2, 34.9, 50.7, 110.0, 117.4, 121.5, 123.4, 127.5, 127.6, 129.6, 130.6, 130.8, 131.2, 131.4, 133.7, 154.2, 164.7, 171.2. Найдено %, С 54.21; Н 3.78; Вг 17.36; N 6.76. C₂₀H₁₉BrN₂O₅. Вычислено, %: С 53.71; Н 4.28; Вг 17.86; N 6.26.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (28). Выход 57%, т. пл. 101–103°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3218 (NH, OH), 1736 (C=O, эфир), 1645 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.92 д (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 0.96 д (3H, CH₃, J 6.9 Гц), 2.09–2.23 м (1H, CH), 3.70 с (3H, OCH₃), 4.38 д. д (1H, NCH, J_1 6.4, J_2 6.2 Гц), 6.69–6.81 м (2H, C₆H₃), 7.21 с (1H, CH=C), 7.36–7.59 м (6H, C₆H₃, C₆H₅, NH), 7.98–8.11 м (2H, C₆H₅), 9.49 уш. с (1H, NH), 9.73 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.9, 18.8, 30.3, 51.2, 57.3, 115.3, 124.6, 126.1, 127.6, 127.8, 130.7, 130.9, 131.0, 133.6, 158.3, 165.3, 165.7, 171.6. Найдено %, С 55.18; Н 5.28; Вг 16.38; N 5.49. C₂₂H₂₃BrN₂O₅. Вычислено, %: С 55.59; Н 4.88; Вг 16.81; N 5.89.

Антирадикальные свойства соединений 5–28. Взаимодействие соединений 5–28, а также витамина С и галловой кислоты с DPPH• при 25°C исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре SpecordUV-VIS (Германия) по изменению оптической плотности DPPH• во времени при 520 нм. Исходные концентрации DPPH• 0.025×10⁻⁵ моль/л, соединений 5–28 – 1.25×10⁻⁵ моль/л. К 2.0 мл раствора DPPH• в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл раствора исследуемого вещества в метаноле и после перемешивания измеряли оптическую плотность смеси через 40 мин. Ингибирующую активность соединения определяли по формуле (1).

$$\text{Ингибирование} = \frac{\text{Контроль} - \text{Тест}}{\text{Контроль}} \times 100, \quad (1)$$

где Контроль – поглощение контрольного опыта, Тест – поглощение тестового опыта через 40 мин.

Антихолинэстеразные свойства соединений 5–28. Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [12]. В исследованиях

применяли эритроцитарную АСhE и плазменную BuChE человека. Измерения проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра Specord UV-Vis при 412 нм. В опытах в 2.5 мл конечного объема реакционной среды находились реагенты в следующих количествах: дистиллированная вода 1.25 мл, 0.1 М. фосфатный буфер – 1 мл, pH 7.6±0.1, 0.005 М. раствор 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) – 0.02 мл, 0.005 М. раствор ацетилтиохолина – 0.005 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл, 0.01 М. раствор исследуемого вещества в ДМСО – 0.02 мл. В контрольных опытах раствор фермента и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойную кислоту) инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли ацетилтиохоллин, смесь инкубировали 20 мин при 25°C и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующую активность (%) соединения определяли по формуле (1), результат поглощения тестового опыта был рассмотрен через 20 мин.

Построение молекулярных моделей исследуемых соединений. Трехмерные молекулярные модели были построены с помощью программы ChemOffice версии 13.0 [20]. Минимизацию и стабилизацию полученных трехмерных структур проводили с использованием силовых полей MM2 [21]. Молекулярные модели исследуемых соединений были сохранены в формате *.PDB и *.SMILES. Молекулярные модели ферментов АСhE и BuChE взяты из базы данных RCSB [22].

Докинг-анализ проводили с использованием программных пакетов AutoDockVina и AutoDockTools [23], использовали методику «слепой способ». Статистическая достоверность результатов докинга обеспечена 5-кратной повторяемостью 20 начальных конформаций для каждого соединения с объемом пространственного поиска, не превышающего 27000 Å³. Значение континуума исчислений 500.

Конформационный анализ проводили с использованием программы Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 [24], физико-химические и фармакокинетические параметры исследуемых соединений определяли с использованием онлайн платформы SwissADME [13].

Статистический анализ результатов исследования проводили на основе комплексного применения стандартных статистических методов, включающих вычисления стандартных отклонений, средних значений, стандартных средних ошибок.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Топузьян Виген Оникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1993>

Оганесян Армен Арамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-6800>

Макичян Ани Тиграновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0615-2542>

Унанян Лерник Сурикович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6913-0175>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Manzoni L., Colombo M., Scolastico C. // *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 45. P. 2623. doi 10.1016/j.tetlet.2004.01.126
- Berry J.M., Doyle P.M., Young D.W. // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43. P. 8963. doi 10.1016/S0040-4039(02)02141-X
- Топузьян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. Вып. 9. С. 1355; Топузьян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. N 9. P. 1369. doi 10.1134/S1070428018090178
- Lu K.W.P., Boxer M.B., Davis M.I., Pragani R., Shen M., Simeonov A.M., Wei Sh., Zhou X.Z. *Pat. US* 2013/044747 (WO2013/185055 A1) (2013).
- Gao H., Greene M. L., Gross R.J., Nugent R.A., Pfefferkorn J.A. *Pat. WO* 2004002977 (A1) (2004).
- Pfefferkorn J.A., Nugent R., Gross R.G., Greene M., Mitchell M.A., Reding M.T., Funk L.A., Anderson R., Wells P.A., Shelly J.A., Anstadt R., Finzel B.C., Harris M.S., Kilkuskie R.E., Kopta L.A., Schwende F.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15. P. 2812. doi 10.1016/j.bmcl.2005.03.106
- Haseena banu B., Prasad K.V.S.R.G., Bharathi K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 78. P. 72. doi 10.1016/j.ejmech.2014.03.037
- Rajitha G., Prasad K.V.S.R.G., Bharathi K. // *Asian J. Chem.* 2010. Vol. 22. N 2. P. 1197.
- Топузьян В.О., Несунц Н.С., Мнджоян О.Л., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Е.В., Пароникян Р.В., Чаушян К.А., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // *Хим.-фарм. ж.* 1992. Т. 26. № 7–8. С. 31; Топузьян В.О., Несунц Н.С., Мнджоян О.Л., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Е.В., Пароникян Р.В., Чаушян К.А., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // *Pharm. Chem. J.* 1992. Vol. 26. P. 579. doi 10.1007/BF00777134
- Топузьян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Е.В., Пароникян Р.В., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // *Хим.-фарм. ж.* 1995. Т. 29. № 3. С. 42; Топузьян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Е.В., Пароникян Р.В., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // *Pharm. Chem. J.* 1995. Vol. 29. P. 200. doi 10.1007/BF02219068
- Zhu Q.Y., Hackman R.M., Ensunsa J.L. // *J. Agric. Food Chem.* 2002. Vol. 50. P. 6929. doi 10.1021/jf0206163
- Ellman G., Courtney K., Andres V.Jr, Feather-Stone R. // *Biochem. Pharm.* 1961. Vol. 7. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9
- Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717
- Cheng F., Liu C., Jiang J., Lu W., Li W., Liu G., Zhou W., Huang J., Tang Y. // *PLoS Comput. Biol.* 2012. doi 10.1371/journal.pcbi.1002503
- Egan W.J., Merz Jr K.M., Baldwin J.J. // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43. N 21. P. 3867. doi 10.1021/jm000292e
- Lipinski C. // *Drug Discovery Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
- Martin Y.C. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
- Abdel-Galil E., Moawad E.B., El-Mekabaty A., Said G.E. // *J. Heterocyclic Chem.* 2018. Vol. 55. P. 1092. doi 10.1002/jhet.3139
- Оганесян А.А., Макичян А.Т., Топузьян В.О., Оганесян Н.А. // *Хим. ж. Арм.* 2021. Т. 74 № 4. С. 381.
- Narayanaswamy V.K., Rissdörfer M. and Odhav B. // *Int. J. Theor. Appl. Sci.* 2013. Vol. 5. N 2. P. 43.
- Evans M.J., Moore J.S. // *J. Chem. Educ.* 2011. Vol. 88. P. 764. doi 10.1021/ed100517g
- Burley S.K., Bhikadiya Ch., Bi Ch., Bittrich S., Chen Li, Crichlow G.V., Christie C.H., Dalenberg K.,

- Costanzo L.Di, Duarte J.M., Dutta Sh., Feng Z., Ganesan S., Goodsell D.S., Ghosh S., Green R.K., Guranović V., Guzenko D., Hudson B.P., Lawson C.L., Liang Y., Lowe R., Namkoong H., Peisach E., Persikova I., Randle Ch., Rose A., Rose Y., Sali A., Segura J., Sekharan M., Shao Ch., Tao Y.-P., Voigt M., Westbrook J.D., Young J.Y., Zardecki C., Zhuravleva M. // Nucl. Acids Res. 2021. Vol. 49. P. D437. doi 10.1093/nar/gkaa1038*
23. *Trott O., Olson A.J. // J. Comput. Chem. 2010. Vol. 31. N 2. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334*
24. BIOVIA Discovery Studio. 2017. R2: A comprehensive predictive science application for the Life Sciences. San Diego, USA. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>

Synthesis and Some Pharmacological Properties of *N*-Benzoyl- α,β -dehydrotyrosine-Containing Dipeptides

V. O. Topuzyan^a, A. A. Hovhannisyann^a, A. T. Makichyan^{a,b,*}, and L. S. Hunanyan^b

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

^b *Russian-Armenian University, Yerevan, 0051 Armenia*

**e-mail: ani.makichyan@rau.am*

Received January 19, 2022; revised February 10, 2022; accepted February 17, 2022

The reaction of 2-phenyl-4-(4-benzoyloxyarylidene)-5(4*H*)-oxazolones the corresponding amino acids with hydrochlorides of methyl esters afforded *N,O*-dibenzoyl- α,β -dehydrotyrosylpeptides methyl esters. From the latter, *O*-benzoyl protecting group was removed with 3-(dimethylamino)-1-propylamine. The antiradical and anticholinesterase properties of the synthesized α,β -dehydrotyrosylpeptides were studied.

Keywords: α,β -dehydropeptides, *O*-protecting group, 5(4*H*)-oxazolone, antiradical activity, anticholinesterase activity

МНОГОРАЗОВЫЕ БИМЕТАЛЛИЧЕСКИЕ КАТАЛИЗАТОРЫ НА МОДИФИЦИРОВАННОМ L-ПРОЛИНОМ ОКСИДЕ АЛЮМИНИЯ [Pd–Ni(Co,Cu,Fe)–Pro/Al₂O₃] ДЛЯ РЕАКЦИИ СУЗУКИ В ВОДЕ

© 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 4 января 2022 г.

После доработки 21 января 2022 г.

Принято к печати 23 января 2022 г.

Биметаллические композиты на модифицированном L-пролином оксиде алюминия [Pd–Ni(Co,Cu,Fe)–Pro/Al₂O₃] благодаря синергическому эффекту проявляют высокую каталитическую активность в реакции Сузуки в водных средах, что позволяет уменьшить количество дорогостоящего Pd до 10^{–2} мол%. Новые катализаторы легко регенерируются из реакционной смеси и могут быть использованы повторно до 5 раз без потери активности.

Ключевые слова: L-пролин, палладий, композиты Pd–Ni(Co,Cu,Fe)–Pro/Al₂O₃, реакция Сузуки, водные среды

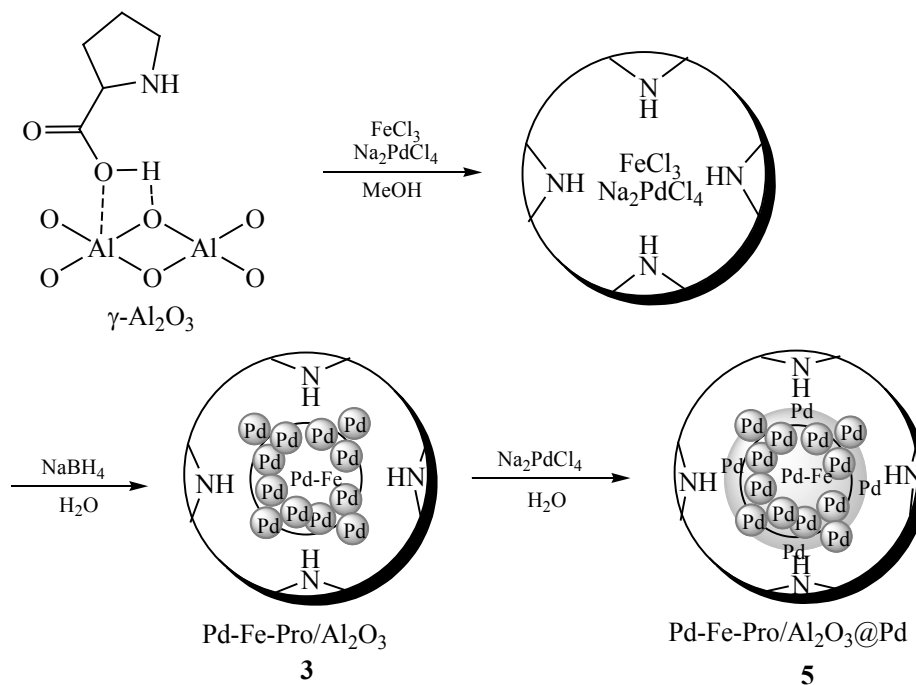
DOI: 10.31857/S0044460X22050122, **EDN:** CKHDKU

Реакция Сузуки – катализируемое палладием взаимодействие арилборных кислот с арилгалогенидами – достаточно универсальный метод построения новой связи углерод–углерод в ряду ароматических соединений, широко применяющийся в тонком органическом синтезе для получения многофункциональных биарильных соединений и их гетероциклических аналогов [1]. Многочисленные примеры использования кросс-сочетания по Сузуки для синтеза новых лекарственных соединений, жидкокристаллических композитов, токопроводящих полимеров, многофункциональных материалов и органических интермедиатов представлены в обзорах [2, 3]. Помимо традиционного трифенилфосфинового лиганда [4] в качестве эффективных лигандов или предшественников катализаторов были предложены электронодонорные стерически затрудненные фосфины [5], оксиды фосфинов [6] и N-палладациклы [7].

Исследования в области катализа реакций кросс-сочетания направлены на разработку более активных палладиевых катализаторов, на детальное изучение механизмов каталитических превращений, на модификацию условий их проведения, установление строения каталитически активных частиц и расширение круга реагентов [8–12].

Создание активных многоразовых гетерогенных катализаторов [13] позволяет заметно снизить расходы на дорогостоящий палладий и уменьшить количество остаточного металла в продуктах кросс-сочетания, что особенно важно при синтезе фармацевтических препаратов. Одно из перспективных решений этой проблемы заключается в разработке би- и полиметаллических катализаторов Pd–M, поскольку благодаря синергическому эффекту, вызванному переносом электронной плотности с электроположительного металла (железо, кобальт, никель и др.) на менее электроположи-

Схема 1.



тельный палладий, могут быть получены эффективные катализаторы с невысоким содержанием дорогостоящего палладия [14]. Подробный анализ проблем и достижений в области гетерогенного катализа полиметаллическими наночастицами переходных металлов представлен в обзорах [15, 16].

В продолжение исследований [17–23] по разработке новых каталитических систем для реакций кросс-сочетания проведено нанесение биметаллических композитов Pd–Ni(Co,Cu,Fe) на модифицированный L-пролином оксид алюминия с целью получения многофазовых катализаторов.

Основная идея создания новых каталитических материалов заключалась в нековалентной модификации оксида алюминия подходящей аминокислотой, которая была бы хорошо растворима в воде и мало растворима в спиртовых растворителях. Имеющиеся в аминокислотах аминогруппы образуют комплексы с переходными металлами, в результате металл-активатор и палладий равномерно распределяются по поверхности носителя, создавая оптимальные условия для формирования высокодисперсных каталитических композитов. В качестве носителя выбрана обычная окись алюми-

ния для хроматографии с размером зерен 0.063–0.2 мм и диаметром пор 9 нм [Merck, Al_2O_3 90, active basic (activity stage I), 135–162 м²/г]. Путем пропитки окиси алюминия насыщенным водным раствором L-пролина (Pro) получен модифицированный пролином носитель $\text{Pro}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (~1.5 ммоль пролина/г). Затем на модифицированный оксид алюминия наносили смеси кристаллогидратов NiCl_2 (CoCl_2 , CuCl_2 или FeCl_3) и Na_2PdCl_4 из растворов в безводном метаноле, в котором пролин мало растворим. При последующем восстановлении гибридных материалов $\text{MCl}_{2(3)}\text{-PdCl}_2\text{-Pro}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{M} = \text{Ni, Co, Cu, Fe}$) избытком боргидрида натрия получены полиметаллические композиты: Pd–Ni–Pro/ Al_2O_3 (1), Pd–Co–Pro/ Al_2O_3 (2), Pd–Fe–Pro/ Al_2O_3 (3) и Pd–Cu–Pro/ Al_2O_3 (4). При обработке тетрачлорпалладатом натрия композита 3, включающего коррозионно неустойчивое железо, получен композит Pd–Fe–Pro/ $\text{Al}_2\text{O}_3@Pd$ (5) с защитным палладиевым покрытием. Схема синтеза нанесенных на оксид алюминия полиметаллических композитов с защитным палладиевым покрытием представлена на примере получения композитов 3 и 5 (схема 1).

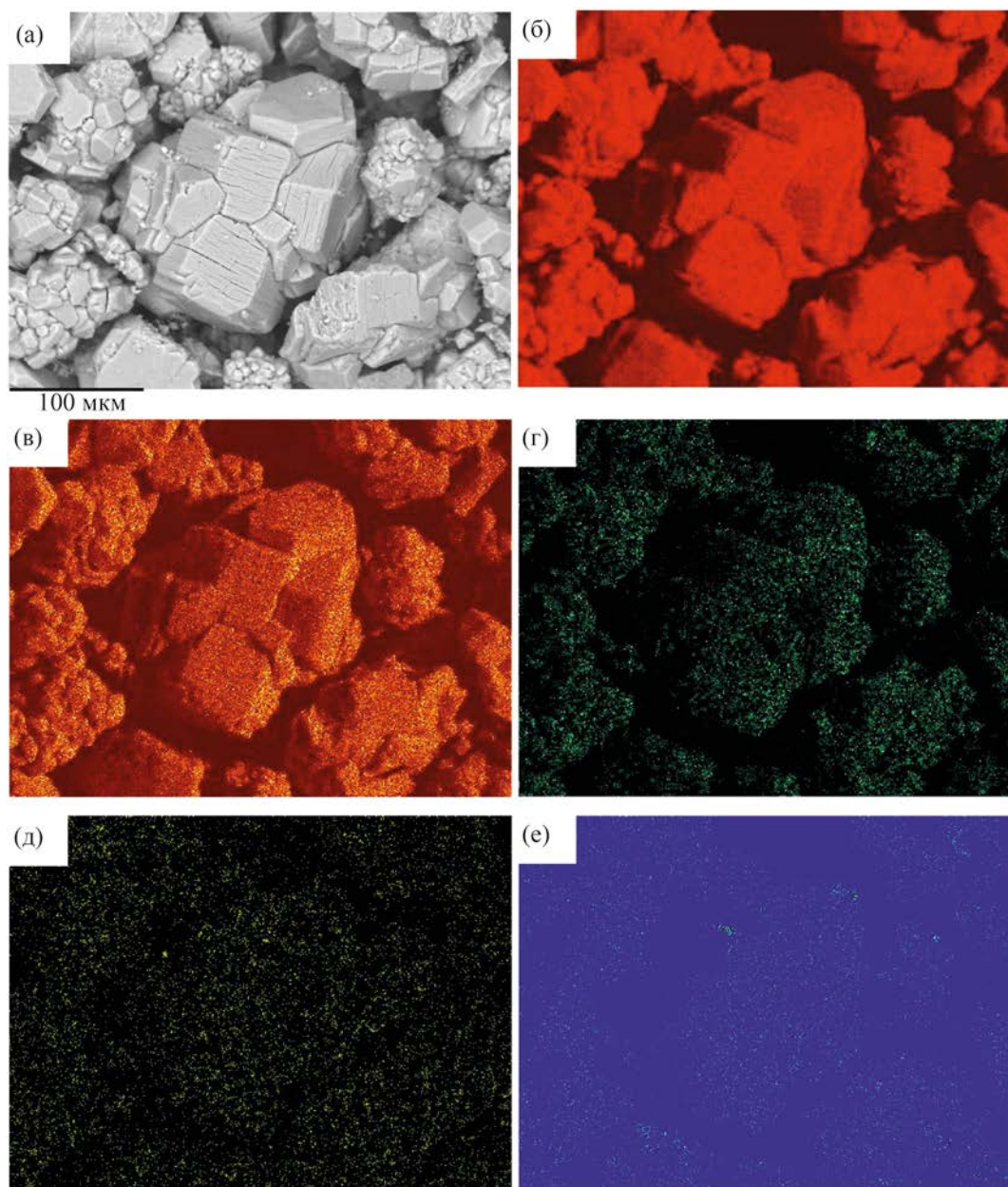
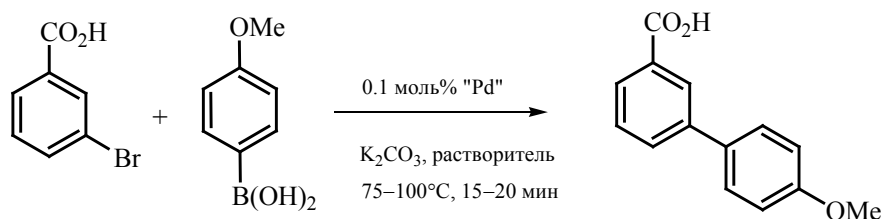


Рис. 1. СЭМ-Микрофотография (масштаб 100 мкм) композита Pd–Fe–Pro/Al₂O₃@Pd **5** (а) с картами распределения элементов: алюминия (б), кислорода (в), азота (г), железа (д) и палладия (е).

По данным атомно-абсорбционного анализа, в композитах **1–4** находится по ~ 0.1 ммоль Pd/г и по ~ 0.8 ммоль металлов-активаторов/г, в композите (**5**) – ~ 0.3 ммоль Pd/г и ~ 0.6 ммоль Fe/г. Для сравнения каталитической активности аналогичным образом из Na₂PdCl₄ и пролина был получен композит Pd–Pro/Al₂O₃ **6** с таким же количеством палладия

(0.1 ммоль/г), как в биметаллических композитах. По данным СЭМ-микроскопии и ЭДС, композиты **1–6** характеризуются равномерным распределением палладия, железа, кобальта, никеля и пролина. На рис. 1 представлены микрофотографии композита Pd–Fe–Pro/Al₂O₃@Pd **5** с картами распределения элементов. Из представленных данных видно,

Схема 2.



"Pd": Pd-Fe(Co,Cu,Ni)-Pro/Al₂O₃

что в дополнительно палладированном образце **5** палладий равномерно распределен по поверхности полиметаллического композита.

Испытание каталитической активности и проверка возможности регенерации полученных полиметаллических композитов проведены на модельной реакции 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой в водном метаноле (1:1) и в воде (схема 2). Все эксперименты выполнены в присутствии композитов Pd–Ni(Co,Cu,Fe)–Pro/Al₂O₃ композитов (0.1 мол% Pd) при температуре кипения растворителей на воздухе.

Как видно из результатов, представленных в табл. 1, активность всех катализаторов в водном метаноле и в воде очень высокая, и природа второго металла-активатора (Co, Cu, Ni, Fe) мало влияет

на выход продукта кросс-сочетания – 4'-метоксифенил-3-карбоновой кислоты (оп. № 1–10). Следует отметить, что в присутствии катализатора Pd–Fe–Pro/Al₂O₃ **3** реакционная смесь постепенно приобретала светло-оранжевую окраску, обусловленную образованием гидроксида железа(III) вследствие коррозионной неустойчивости железа в водно-основной среде. Анализ реакционных смесей методом атомно-абсорбционной спектроскопии после завершения реакций и отделения катализатора центрифугированием не выявил присутствия палладия в растворе на уровне чувствительности метода (~1 м. д.). Полученный в отсутствие более электроположительного металла монометаллический катализатор Pd–Pro/Al₂O₃ **6** проявляет заметно меньшую активность: в воде при 100°C за 20 мин выход продукта кросс-соче-

Таблица 1. Катализ полиметаллическими композитами Pd–Ni(Co,Cu,Fe)–Pro/Al₂O₃ реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой^a

| № опыта | Катализатор | T, °C | Время, мин | Выход, % ^b |
|---------|---|-------|------------|-----------------------|
| 1 | Pd–Ni–Pro/Al ₂ O ₃ (1) | 75 | 20 | 96 (100) |
| 2 | | 100 | 15 | 97 |
| 3 | Pd–Co–Pro/Al ₂ O ₃ (2) | 75 | 20 | 96 |
| 4 | | 100 | 15 | 98 (100) |
| 5 | Pd–Fe–Pro/Al ₂ O ₃ (3) | 75 | 20 | 95 |
| 6 | | 100 | 15 | 96 |
| 7 | Pd–Cu–Pro/Al ₂ O ₃ (4) | 75 | 20 | 94 |
| 8 | | 100 | 15 | 96 |
| 9 | Pd–Fe–Pro/Al ₂ O ₃ @Pd (5) | 75 | 20 | 97 |
| 10 | | 100 | 15 | 98 (100) |
| 11 | Pd–Pro/Al ₂ O ₃ 6 | 100 | 20 | 61 |

^a 1 ммоль AgBr, 1.2 ммоль AgB(OH)₂, 2.5 ммоль K₂CO₃, 0.1 мол% Pd (10 мг **1–4**, **6**, 3.3 мг **5**), 5 мл растворителя, кипячение.

^b Препаративные выходы 4'-метоксифенил-3-карбоновой кислоты. В скобках даны выходы, по данным ЯМР ¹H.

Таблица 2. Активность катализаторов **2**, **4**, **5** после рециклизации (5 циклов)

| Катализатор | Выход 4'-метоксибифенил-3-карбоновой кислоты, % | | | | |
|-------------|---|----|----|----|----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2 | MeOH–H ₂ O, 75°C, 20 мин | | | | |
| | 98 | 96 | 97 | 98 | 97 |
| 4 | H ₂ O, 100°C, 15 мин | | | | |
| | 96 | 96 | 95 | 97 | 94 |
| 5 | H ₂ O, 100°C, 15 мин | | | | |
| | 98 | 98 | 96 | 98 | 97 (100) |

тания составил 61% (ср. опыты № 10 и 11). Активность нанесенных на мезопористый оксидный носитель биметаллических палладиевых катализаторов заметно превышает активность ранее полученных магнитных полиметаллических композитов Pd–Fe–Co–Ni [24]. Катализаторы легко выделяются из реакционных смесей простым фильтрованием или центрифугированием (3000 об/мин, 5 мин).

Катализаторы **2**, **4** и **5** проявили высокую каталитическую эффективность [TON (число оборотов катализатора) до 10^3 , TOF (частота оборотов катализатора) до $4 \cdot 10^3 \text{ ч}^{-1}$] в 5 рециклах без потери активности в водном метаноле и в воде (табл. 2). Эти результаты можно объяснить достаточно прочным связыванием палладия с поверхностью металл(Ni,Co,Cu,Fe)-оксидного(Al_2O_3) носителя в полученных в присутствии пролина биметаллических композитах; только незначительная часть нанесенного палладия, обладающего высокой, благодаря синергическому эффекту, реакционной способностью в реакции окислительного присоединения, принимает участие в катализе за счет обратимого перехода в раствор. В итоге катализатор сохраняет свой состав и активность. На рис. 2 приведены СЭМ-микротографии композита **5** после 5 рециклов. Из сравнения данных, представленных на рис. 1 и 2, можно сделать вывод о сохранении морфологии катализатора и дисперсности нанесенного палладия.

Очень высокая активность нанесенных биметаллических палладиевых катализаторов, практически количественные выходы и применение воды или водного метанола в качестве реакционной среды позволяют полностью исключить хромато-

графические методы очистки продукта кросс-сочетания, максимально упростить процедуру выделения и сделать процесс кросс-сочетания экологически безопасными. Для выделения аналитически чистых образцов реакционную смесь после завершения реакции разбавляли водой, фильтровали, затем добавляли 10–15 об% этилового спирта, нагревали практически до кипения и медленно подкисляли 5%-ной HCl при перемешивании. После охлаждения получили мелкокристаллический, хорошо фильтрующийся осадок бифенилкарбоновой кислоты. По данным атомно-абсорбционной спектроскопии, количество остаточного палладия в выделенных образцах бифенилкарбоновой кислоты менее 1 м. д.

Синтетические возможности разработанных катализаторов демонстрируются примером синтеза лекарственной субстанции дифлунизала (схема 3). Из 2,4-дифторфенилборной кислоты и 5-иодсалициловой кислоты при катализе композитом **5** (0.01 мол% Pd) в воде при 100°C за 5 мин с количественным выходом была получена 4-гидрокси(2',4'-дифтор)бифенил-3-карбоновая кислота (дифлунизал) – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство с анальгетическим и жаропонижающим эффектом. Дифлунизал примерно в 20 раз эффективнее в тесте на гиперчувствительность и в 9 раз эффективнее при лечении адьювантного артрита, чем аспирин [25].

Известный метод получения этого соединения [26] основан на проведении реакции в воде в строго инертной атмосфере при катализе комплексом палладия (2 мол%) с фосфиновым лигандом *t*-Bu-Amphos – [2-(ди-*трет*-бутилфосфино)этил]триметиламмонийхлоридом (20°C, 8 ч, выход 95%).

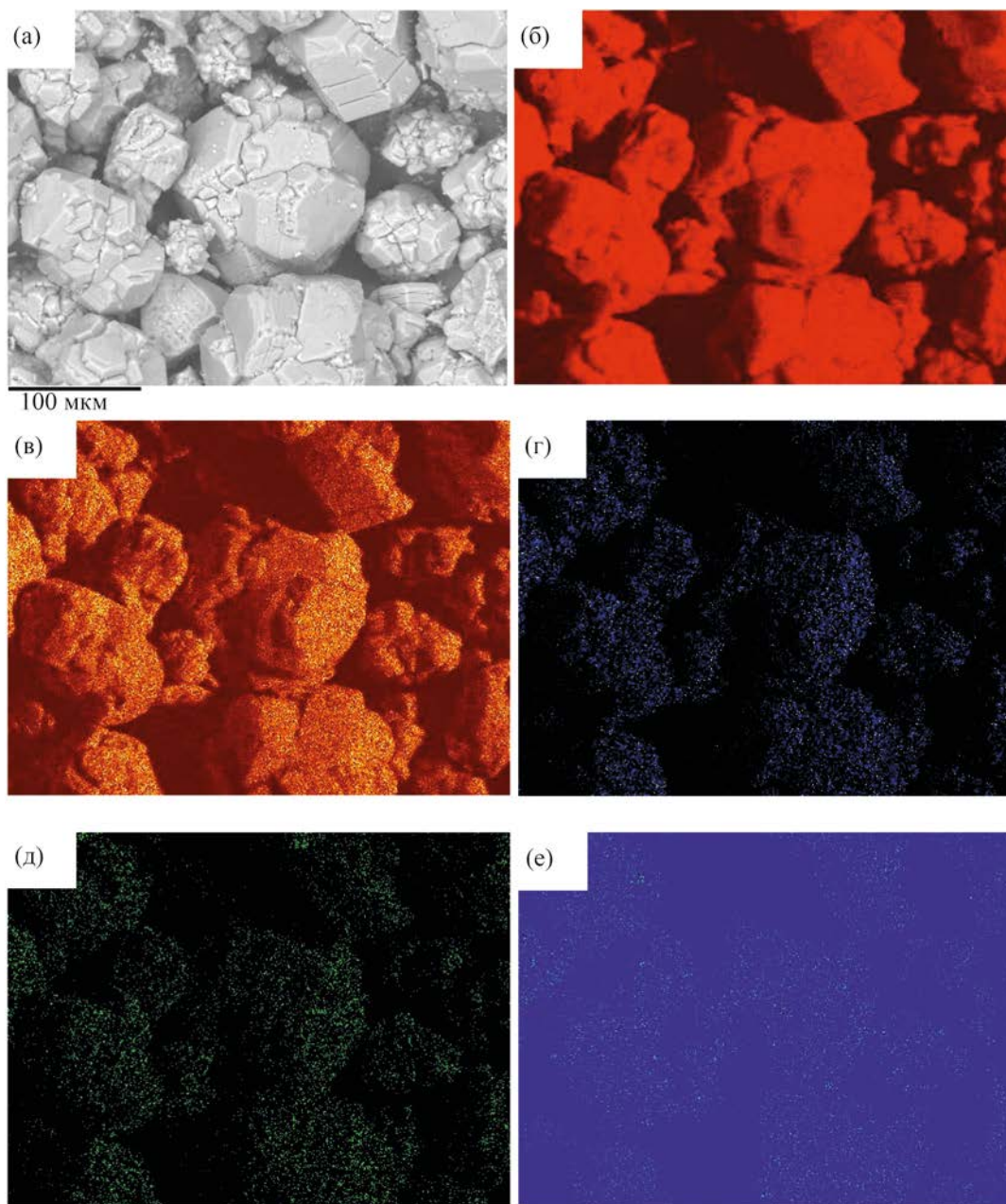


Рис. 2. СЭМ-Микрофотография (масштаб 100 мкм) регенерированного после 5 рециклов композита $\text{Pd-Fe-Pro/Al}_2\text{O}_3\text{@Pd}$ **5** (а) с картами распределения элементов: алюминия (б), кислорода (в), азота (г), железа (д) и палладия (е).

Полученные биметаллические катализаторы обладают настолько высокой активностью и устойчивостью, что вместо арилбромидов и иодидов в ряде случаев могут использоваться более дешевые арилхлориды (схема 4).

Реакция 2-хлорпиридин-3-амина с фуран-2-ил-борной кислотой при катализе композитом **5**

(0.1 мол% Pd) в 20%-ном водном растворе ионной жидкости (Bu_4NOAc) протекает за 30 мин и приводит к 2-(фуран-2-ил)пиридин-3-амину практически с количественным выходом. Необходимость проведения реакции в присутствии ионной жидкости обусловлена низкой растворимостью 2-хлорпиридин-3-амина в воде в отличие от галогенобензойных кислот (табл. 1). В безводном диоксане

Схема 3.

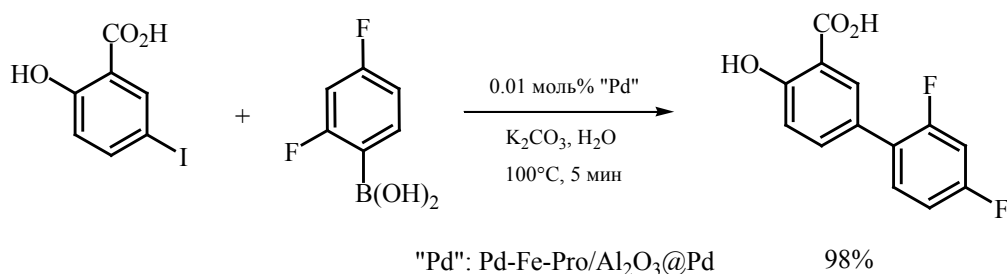
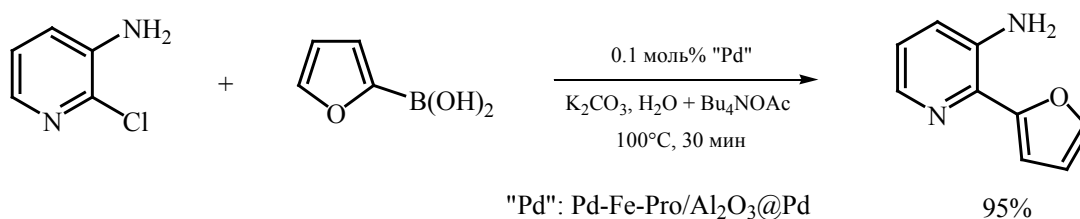


Схема 4.



при катализе 3 мол% Pd[P(*t*-Bu)₃]₂ для завершения этой реакции необходимо кипячение реакционной смеси в течение 18 ч с двукратным избытком фуран-2-илборной кислоты; выход 2-(фуран-2-ил)-пиридин-3-амин составил 88% [27].

Таким образом, впервые разработаны перспективные и очень активные в катализе реакции Сузуки биметаллические (Pd–металл) катализаторы, нанесенные на модифицированный пролином оксид алюминия. В присутствии полученных катализаторов реакции протекают практически с количественными выходами, что максимально упрощает выделение продуктов реакций кросс-сочетания. Разработанные каталитические материалы Pd–Ni(Co,Cu,Fe)–Pro/Al₂O₃ легко регенерируются из реакционной смеси и могут быть использованы повторно до 5 раз без потери активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 в ДМСО-*d*₆ или CDCl₃. Химические сдвиги определены относительно остаточных сигналов растворителя. Масс-спектры записаны на приборе Agilent 6890N, оборудованном капиллярной колонкой Agilent HP-5ms (30 м ×

0.25 мм × 0.25 мкм) и детектором Agilent 5975C inert MSD, ионизация электронным ударом с энергией электронов 70 эВ (температура испарителя – 250°C). Элементный анализ проводили на элементном CHNS-анализаторе vario Micro cube. Количество палладия в полиметаллических композициях и в продуктах кросс-сочетания определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрометре АО Аквилон МГА-915. Микрофотографии СЭМ получены на сканирующем электронном микроскопе Zeiss LEO EVO 50 XVP, оборудованном анализатором Oxford Instruments EDX INCA Energy 350. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄. Температуры плавления определяли на приборе Кофлера.

Реагенты и растворители фирм «Aldrich», «Acros Organics» и «Merck» использовали без дополнительной очистки.

Композиты Pd–M(Ni,Co,Fe,Cu)–Pro/Al₂O₃. К 10 г Al₂O₃, предварительно высушенной при 150°C в течение 2 ч, прибавляли раствор 15 ммоль L-пролина в 10 мл воды. Образовавшуюся суспензию перемешивали ~1 ч при 80°C при атмосферном давлении на роторном испарителе до полного испарения воды и сушили 1 ч при 90°C. К образцам

модифицированной пролином окиси алюминия (1 г) прибавляли растворы 0.8 ммоль кристаллогидратов NiCl_2 (CoCl_2 , FeCl_3 или CuCl_2) и 0.1 ммоль Na_2PdCl_4 в 5 мл безводного метанола. Образовавшиеся суспензии перемешивали ~1 ч при 60°C при атмосферном давлении на роторном испарителе до полного испарения метанола и сушили 1 ч при 60°C. Получали образцы зеленого (никель), розового (кобальт), оранжевого (железо) и синего (медь) цвета. К каждому образцу в атмосфере аргона прибавляли по 2 мл воды, 0.2 мл метанола и при перемешивании – раствор 4 ммоль NaBH_4 в 2 мл воды. Все образцы при добавлении раствора восстановителя практически мгновенно окрашивались в темно-серый цвет. После окончания выделения водорода (~30 мин) образцы промывали водой, ацетоном, диэтиловым эфиром и сушили 1 ч при 80°C. Получали биметаллические композиты $\text{Pd-Ni-Pro/Al}_2\text{O}_3$ (**1**), $\text{Pd-Co-Pro/Al}_2\text{O}_3$ (**2**), $\text{Pd-Fe-Pro/Al}_2\text{O}_3$ (**3**) и $\text{Pd-Cu-Pro/Al}_2\text{O}_3$ (**4**).

0.1 г образца **3** в 2 мл воды для повышения устойчивости обрабатывали при перемешивании 0.2 мл 0.1 М. водного раствора Na_2PdCl_4 (0.02 ммоль), перемешивание продолжали до полного обесцвечивания раствора Na_2PdCl_4 . Раствор декантировали, остаток промывали последовательно водой, ацетоном, диэтиловым эфиром и сушили 1 ч при 80°C. Получали образец композита $\text{Pd-Fe-Pro/Al}_2\text{O}_3@Pd$ (**5**) с дополнительным палладиевым покрытием. Аналогичным образом из Na_2PdCl_4 и пролина был получен композит $\text{Pd-Pro/Al}_2\text{O}_3$ **6** с таким же количеством палладия, как и в биметаллических композитах.

Реакция Сузуки при катализе композитами $\text{Pd-M(Ni,Co,Fe,Cu)-Pro/Al}_2\text{O}_3$ (общая методика). К смеси 1.20 ммоль арилборной кислоты, 1.00 ммоль арилбромида и 0.35 г (2.50 ммоль) K_2CO_3 в 5 мл H_2O (или 50%-ного водного метанола) добавляли катализатор (10 мг **1–4**, **6**, 3.3 мг **5**, 0.1 мол% Pd). Реактор помещали в предварительно нагретую до 120°C (для реакций в водном метаноле) или до 160°C (для реакций в воде) силиконовую баню, реакционную смесь интенсивно перемешивали 15–20 мин при кипении (выходы продукта кросс-сочетания указаны в табл. 1). Ход реакций контролировали методом ТСХ (элюент – гексан– Et_2O , 3:1) с применением калибровочных растворов соответствующего биарила и арилбро-

мида (при мольном соотношении 1:1 и 9:1). После завершения реакции катализатор отделяли центрифугированием (3000 об/мин) и после промывания водой и этанолом использовали повторно. Центрифугат разбавляли водой, фильтровали, добавляли 10–15 об% этилового спирта, нагревали до ~50°C и при перемешивании медленно подкисляли 5%-ной HCl до pH 2–3. В итоге формировались хорошо фильтрующиеся осадки, и без применения хроматографических методов были получены аналитически чистые образцы продукта кросс-сочетания. Выход в оп. № 1, 4, 10 (табл. 1) определяли также методом ЯМР ^1H при использовании тетрахлорэтана (0.5 ммоль) в качестве внутреннего стандарта.

4'-Метоксибифенил-3-карбоновая кислота.

Выход 0.224 г (98%) (оп. № 10), белый кристаллический порошок, т. пл. 203.6–204°C (т. пл. 202–203°C [28]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 3.83 с (3H, MeO), 7.05 д. д (2H, $\text{H}^{3',5'}$, J 6.8, 2.1 Гц), 7.56 т (1H_{Ar} , J 7.7 Гц), 7.66 д. д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, J 6.8, 2.1 Гц), 7.83–7.94 м (2H_{Ar}), 8.11 д. д (1H, H^4 , J 7.8, 2.0 Гц), 13.12 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.2 (MeO), 114.5 ($\text{C}^{3',5'}$), 126.8 (C^5), 127.5 (C^2), 127.9 ($\text{C}^{2',6'}$), 129.2 (C^6), 130.6 (C^4), 131.45 (C^3), 131.57 (C^1), 140.2 (C^1), 159.2 (C^4), 167.3 (COOH). Найдено, %: C 73.59; H 5.39. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.67; H 5.30.

4-Гидрокси-(2',4'-дифтор)бифенил-3-карбоновая кислота.

Выход 0.245 г (98%), белый кристаллический порошок, т. пл. 212–213°C (т. пл. 210–211°C [25]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 7.06 д (1H, H^5 , J 8.8 Гц), 7.16 д. д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 8.1, 8.1, 2.2 Гц), 7.33 д. д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 9.9, 9.9, 2.2 Гц), 7.56 д. д (1H, $\text{H}^{6'}$, J 15.4, 8.8 Гц), 7.66 д (1H, H^6 , J 8.1 Гц), 7.91 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 105.1 д. д ($\text{C}^{3'}$, J_{CF} 27.1, 25.8 Гц), 112.1 д. д ($\text{C}^{5'}$, J_{CF} 20.8, 2.8 Гц); 113.2 (C^3); 117.6 (C^5); 123.7 д. д ($\text{C}^{1'}$, J_{CF} 12.5, 4.2 Гц); 125.1 (C^1), 130.3 д (C^2 , J_{CF} 2.8 Гц), 131.5 д. д ($\text{C}^{6'}$, J_{CF} 9.7, J_{CF} 4.2 Гц), 135.8 д (C^6 , J_{CF} 2.8 Гц), 158.9 д. д ($\text{C}^{2'}$, J_{CF} 226.1, 12.5 Гц), 160.7 (C^4), 161.8 д. д ($\text{C}^{4'}$, J_{CF} 224.7, 12.5 Гц), 171.6 (COOH). Найдено, %: C 62.36; H 3.27. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.41; H 3.22. F 15.19; O 19.18.

2-(Фуран-2-ил)пиридин-3-амин [14].

Выход 0.152 г (95%), светло-желтое масло. Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.52 уш. с (2H , NH_2), 6.56 д. д (1H , H^4 фуран, J 3.4, 1.8 Гц), 6.97 д (1H , H^3 фуран, J 3.3 Гц), 7.02 д. д (1H , H^4 , J 9.4, J 1.9 Гц), 7.17 д. д (1H , H^5 , J 9.4, 4.2 Гц), 7.40 д (1H , H^5 фуран, J 1.8 Гц), 7.91 д. д (1H , H^6 , J 4.2, 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 107.8 (C^3 фуран), 110.5 (C^4 фуран), 122.3 (C^4), 123.6 (C^5), 138.5 (C^2), 139.7 (C^3), 141.9 (C^5 фуран), 142.7 (C^6), 151.2 (C^2 фуран). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 160 (100) $[\text{M}]^+$, 131 (62), 104 (17). Найдено, %: С 67.40; Н 5.12; N 17.41. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.49; Н 5.03; N 17.49.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-08-00413).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Suzuki A.* // *J. Organomet. Chem.* 1999. Vol. 576. P. 147. doi 10.1016/S0022-328X(98)01055-9
- Barnard C.* // *Platinum Met. Rev.* 2008. Vol. 52. P. 110. doi 10.1595/147106708x298287
- Sain S., Jain S., Srivastava M., Vishwakarma R., Dwivedi J.* // *Curr. Org. Synth.* 2019. Vol. 16. P. 1105. doi 10.2174/1570179416666191104093533
- Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A.* // *Synth. Commun.* 1981. Vol. 11. P. 513. doi 10.1080/00397918108063618
- Littke A.F., Fu G.C.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998. Vol. 37. P. 3387. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19981231)37:24<3387:AID-ANIE3387>3.0.CO;2-P
- Li G.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001. Vol. 40. P. 1513. doi 10.1002/1521-3773(20010417)40:8<1513:AID-ANIE1513>3.0.CO;2-C
- Palladacycles: Catalysis and Beyond / Eds A.R. Kapdi, D. Mait.* Amsterdam: Elsevier, 2019. 413 p. doi 10.1016/C2017-0-03671-6
- Асаченко А.Ф., Топчий М.А., Зелинский Г.Е., Лимарев 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
- 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
- Soltani S., Montazeri N., Heravi M.M., Zeydi M.M.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56. P. 884. doi 10.1134/S1070428020050231
- 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
- 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
- Vasquez-Céspedes S., Betori R.C., Cismesia M.A., Kirsch J.K., Yang Q.* // *Org. Proc. Res. Dev.* 2021. Vol. 25. P. 740. doi 10.1021/acs.oprd.1c00041
- 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., Alexeev R.S., Potkin V.I.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. P. 508. doi 10.1007/s10593-019-02492-8
- Rai R.K., Tyagi D., Gupta K., Singh S.K.* // *Catal. Sci. Technol.* 2016. Vol. 6. P. 3341. doi 10.1039/C5CY02225H
- Chopani S.M.H., Asadi S., Herav M.M.* // *Curr. Org. Chem.* 2020. Vol. 24. P. 2216. doi 10.2174/1385272824999200914111559
- Акишина Е.А., Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Алексеев Р.С., Бумагин Н.А., Поткин В.И.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. С. 1512; *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
- 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
- Sokolov V.I., Rakov E.G., Bumagin N.A., Vinogradov M.G.* // *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures.* 2010. Vol. 18. P. 558. doi 10.1080/1536383X.2010.488077
- Bumagin N.A., Gulevich Y.V., Beletskaya I.P.* // *J. Organomet. Chem.* 1985. Vol. 285. P. 415. doi 10.1016/0022-328X(85)87385-X
- Бумагин Н.А., Калиновский И.О., Пономарев А.Б., Белецкая И.П.* // *Докл. АН СССР.* 1982. Т. 265.

- C. 1138; *Bumagin N.A., Kalinovsky I.O., Ponomarev A.B., Beletskaya I.P.* // Dokl. Akad. Nauk SSSR (Doklady Chem.). 1982. Vol. 265. P. 262.
22. *Кашин А.Н., Бумагина И.Г., Бумагин Н.А., Белецкая И.П.* // ЖОрХ. 1981. Т. 17. С 21; *Kashin A.N., Bumagina I.G., Bumagin N.A., Beletskaya I.P.* // Russ. J. Org. Chem. 1981. Vol. 17. P. 18.
23. *Кашин А.Н., Бумагина И.Г., Бумагин Н.А., Бакунин В.Н., Белецкая И.П.* // ЖОрХ. 1981. Т. 17. С 905; *Kashin A.N., Bumagina I.G., Bumagin N.A., Bakunin V.N., Beletskaya I.P.* // Russ. J. Org. Chem. 1981. Vol. 17. P. 789.
24. *Бумагин Н.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 70. С. 1483; *Bumagin N.A.* // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 1483. doi 10.1007/s11172-021-3243-y
25. *Hannah J., Ruyle W.V., Jones H., Matzuk K.W., Kelly K.W., Witzel B.E., Holtz W.J., Houser R.A., Shen T.Y., Sarett L.H., Lotti V.J., Risley E.A., Van Arman C.G., Winter C.A.* // J. Med. Chem. 1978. Vol. 21. P. 1093. doi 10.1021/jm00209a001
26. *De Vasher R.B., Moore L.R., Shaughnessy K.H.* // J. Org. Chem. 2004. Vol. 69. P. 7919. doi 10.1021/jo048910c
27. *Read M.L., Krapp A., Miranda P.O., Gundersen L.-L.* // Tetrahedron. 2012. Vol. 68. P. 1869. doi 10.1016/j.tet.2011.12.079
28. *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. P. 490. doi 10.1021/jo202077v

Reusable Proline-Containing Bimetallic Pd–Ni(Co, Cu, Fe)–Pro/Al₂O₃ Catalysts for Suzuki Reaction in Water

N. A. Bumagin*

Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

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

Received January 4, 2022; revised January 21, 2022; accepted January 23, 2022

Bimetallic proline-containing composites Pd–Ni(Co, Cu, Fe)–Pro/Al₂O₃, due to the synergistic effect, exhibit high catalytic activity in the Suzuki reaction in aqueous media, which makes it possible to reduce the amount of expensive Pd to 10^{–2} mol%. New catalysts are easily regenerated from the reaction mixture and can be reused up to 5 times without losing activity.

Keywords: proline, palladium, Pd–Ni(Co, Cu, Fe)–Pro/Al₂O₃ composites, Suzuki reaction, aqueous media

СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ И ИОНОХРОМНЫЕ СВОЙСТВА АЗОМЕНИМИН-КУМАРИНОВЫХ КОНЪЮГАТОВ

© 2022 г. О. Г. Николаева^а, О. С. Попова^а, И. В. Дубоносова^а, О. Ю. Карлутова^а, А. Д. Дубоносов^{б,*}, В. А. Брень^а, В. И. Минкин^а

^а Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

^б Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук, пр. Чехова 41, Ростов-на-Дону, 344006 Россия

*e-mail: aled@ipoc.sfedu.ru

Поступило в редакцию 27 января 2022 г.

После доработки 27 января 2022 г.

Принято к печати 17 февраля 2022 г.

Впервые синтезированы азометинимин-кумариновые моно- и бисконъюгаты – полифункциональные хромогенные и флуорогенные системы для детектирования фторид-, ацетат-, дигидрофосфат- и цианид-анионов, а также катионов *d*-металлов (Zn^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} и Cu^{2+}) за счет проявления ионохромных эффектов (naked-eye effects) и разгорания/тушения исходной ESIPT-эмиссии с аномальным сдвигом Стокса. Моноконъюгат на основе 6,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-8-карбальдегида может быть использован для селективного обнаружения анионов CN^- в присутствии ионов-конкурентов (F^- , AsO^- , $H_2PO_4^-$, Cl^- , NO_3^- и HSO_4^-). Он проявляет селективную активность по отношению к катионам Hg^{2+} в присутствии ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и Pb^{2+} .

Ключевые слова: азометинимины, кумарины, ионохромный эффект (naked-eye effect), флуоресценция

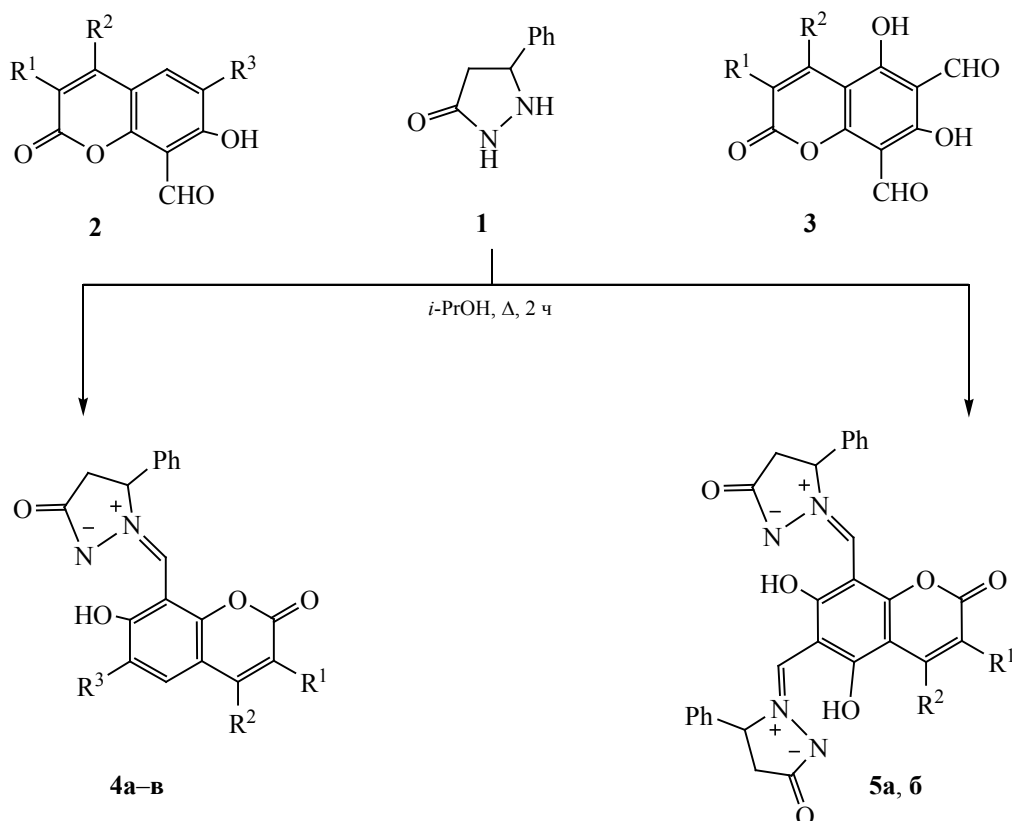
DOI: 10.31857/S0044460X22050134, **EDN:** CKLCHP

Высокая реакционная способность азометиниминов благодаря присутствию в молекулах полярного фрагмента $N^--N^+=C$ играет важную роль в получении различных конденсированных гетероциклов [1–5]. Продукты циклоприсоединения с аннелированным пиразолидиновым циклом применяются в качестве полифункциональных биологически активных соединений, анти-ВИЧ агентов, ингибиторов NO-синтазы, антидиабетических препаратов [6–8]. Азометинимины на основе пиразолидин-3-она при облучении УФ светом демонстрируют отрицательный фотохромизм вследствие внутримолекулярной фотоциклизации в диазиридины, а также способны к проявлению ионохромных хемосенсорных свойств [9–11].

Кумарин (2*H*-хромен-2-он) представляет собой один из наиболее универсальных каркасов для создания флуоресцентных, ионохромных и сенсорных систем [12–14]. На основе замещенных кумаринов получены противогрибковые, противовоспалительные и противовирусные лекарственные препараты [15, 16]. Проявление флуоресценции в видимой области спектра обуславливает применение производных кумаринов в лазерных красителях, светоизлучающих устройствах и фотоэлементах [17–20]. Сведения о системах, включающих одновременно азометиниминный и кумариновый фрагменты, отсутствуют.

С целью получения новых полифункциональных хромогенных и флуорогенных хемосенсоров

Схема 1.



$R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$ (**4a**), $R^1 + R^2 = \text{C}_4\text{H}_4, R^3 = \text{H}$ (**4b**), $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{OH}$ (**4в**), $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$ (**5a**), $R^1 + R^2 = \text{C}_4\text{H}_4$ (**5b**).

для детектирования катионов и анионов мы синтезировали азометинимин-кумариновые конъюгаты **4** и **5** (схема 1). Соединения **4a–в** и **5a, б** получают с умеренными выходами при конденсации 5-фенилпиразолидин-3-она **1** с формил- или диформилкумаринами **2** и **3** в пропан-2-оле.

Структура полученных соединений подтверждена данными ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК спектрах конъюгатов **4, 5** присутствуют полосы валентных колебаний карбонильных групп пиранонового фрагмента при $1724\text{--}1759 \text{ см}^{-1}$ и 5-фенилпиразолидин-3-онового фрагмента при $1673\text{--}1703 \text{ см}^{-1}$. Полосы колебаний групп $\text{C}=\text{N}$ наблюдаются в области $1603\text{--}1620 \text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4, 5** проявляются сигналы протонов исходных кумаринов и син-

глетные сигналы групп CH и OH при $7.77\text{--}7.92$ и $13.28\text{--}16.78$ м. д. соответственно.

В электронных спектрах поглощения конъюгатов **4a, б** и **5a** в ацетонитриле присутствуют длинноволновые максимумы при $324\text{--}360 \text{ нм}$ с широким плечом при $389\text{--}420 \text{ нм}$ (табл. 1). В спектрах бензо[*c*]аннелированных соединений **4в** и **5б** длинноволновое плечо отсутствует.

Азометинимин-кумариновые конъюгаты **4, 5** проявляют характерную ESIPT-флуоресценцию (Excited-State Intramolecular Proton Transfer) [21–23] в области $469\text{--}540 \text{ нм}$ с аномальной величиной сдвига Стокса (ACC), достигающей 7750 см^{-1} (табл. 1, рис. 1, кривая 1'). ACC-Эмиссия обусловлена быстрым внутримолекулярным $\text{O} \rightarrow \text{N}$ переносом протона в синглетном возбужденном состоянии [11], однако в данном случае

Таблица 1. Поглощение и флуоресценция конъюгатов **4а–в** и **5а, б** в ацетонитриле ($c 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л)

| № | λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹) | $\lambda_{\text{фл}}$, нм (I , отн. ед.) | Сдвиг Стокса, $\Delta\nu_{\text{фл}}$ (см ⁻¹) |
|-----------|---|--|---|
| 4а | 266 (9200), 324 (24000), 389 пл (5600) | 540 (400) | 7200 |
| 4б | 289 (26400), 336 (26000), 400 пл (5000) | 538 (350) | 6400 |
| 4в | 274 (25200), 344 (26400) | 469 (95) | 7750 |
| 5а | 290 (15300), 340 (38100), 420 пл (21200) | 530 (40) | 5950 |
| 5б | 276 (32000), 360 (29200) | 480 (50) | 4950 |

внутримолекулярная водородная связь $\text{OH} \cdots \text{N}$ реализуется в необычном семичленном квазицикле, хотя большинство известных ESIPT-систем имеют шестичленные или пятичленные циклы с водородной связью. Перекрытие полос поглощения и эмиссия практически отсутствует, а спектры возбуждения флуоресценции хорошо совпадают с их спектрами поглощения.

Хромогенная и флуорогенная активность моно(**4**) и бисконъюгатов (**5**) с одной или двумя пиразолидиновыми группами исследовалась по отношению к анионам и катионам d-металлов по данным спектров поглощения и флуоресценции [24–27]. Моноконъюгаты **4а, б** в ацетонитриле практически индифферентны к добавлению перхлоратов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Pb^{2+} , однако в присутствии тетрабутиламмо-

ниевых солей ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$: $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{CN}, \text{SCN}, \text{AcO}, \text{NO}_3, \text{HSO}_4, \text{H}_2\text{PO}_4$) наблюдается naked-eye эффект с изменением бесцветной окраски раствора на желтую, вызванный появлением новых длинноволновых максимумов поглощения в видимой области спектра в присутствии анионов F^- , AcO^- , H_2PO_4^- и CN^- (рис. 1).

Фторид- и ацетат-анионы образуют координационные связи с атомами водорода группы OH (вплоть до полного отрыва протона фторид-анионом) [28–30]. Появление новых длинноволновых максимумов (рис. 1, кривые 2, 3) сопровождается значительным уменьшением интенсивности эмиссии (рис. 1, кривые 2', 3') вследствие существенного ингибирования ESIPT-процесса. По данным спектрофотометрического титрования и метода изомольных серий, соединения **4а, б** образуют с ани-

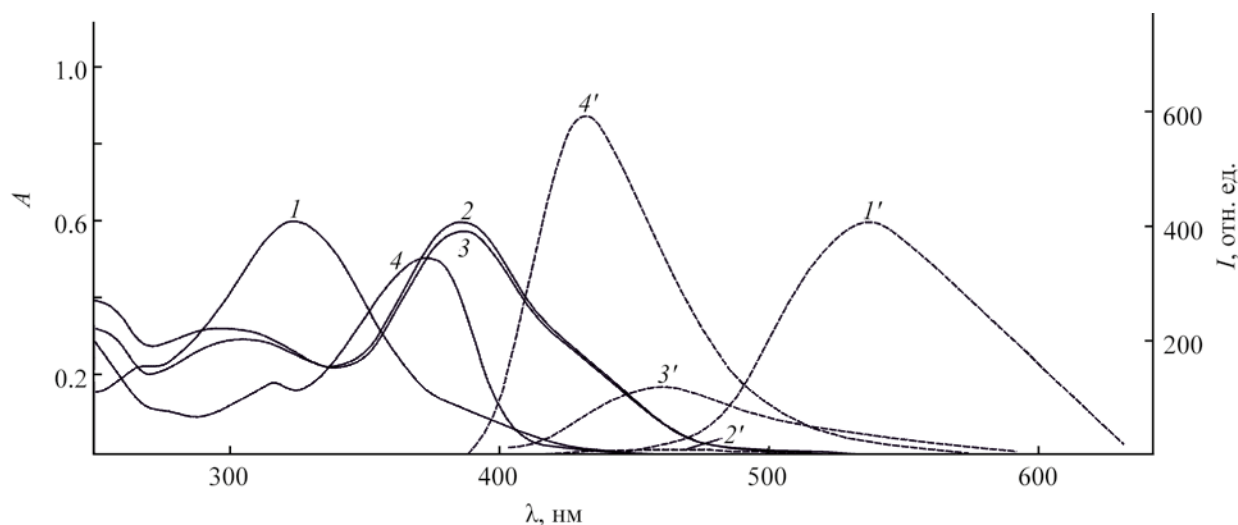
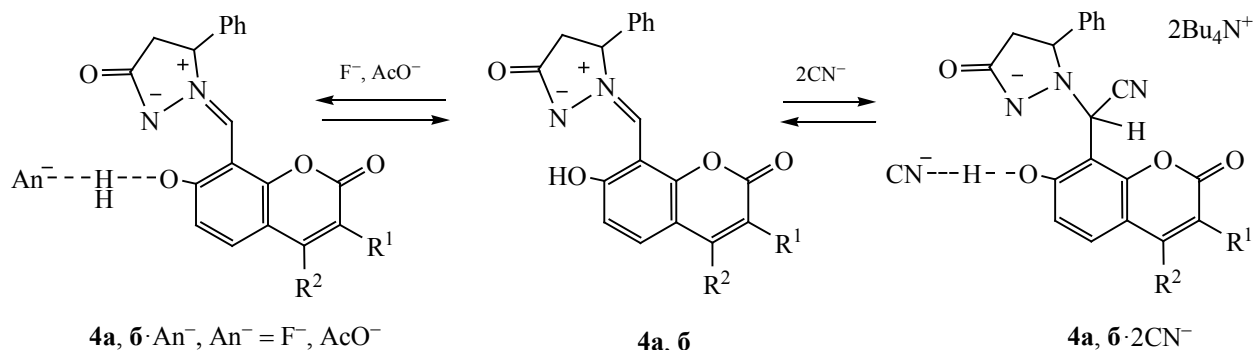


Рис. 1. Спектры поглощения и флуоресценции конъюгата **4а** в ацетонитриле ($c 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л) до ($1, 1'$, $\lambda_{\text{возб}} 325$ нм) и после прибавления анионов F^- ($2, 2'$, $\lambda_{\text{возб}} 460$ нм), AcO^- ($3, 3'$, $\lambda_{\text{возб}} 460$ нм) и CN^- ($4, 4'$, $\lambda_{\text{возб}} 375$ нм) ($c_{\text{MeCN}} 5.0 \times 10^{-5}$ моль/л).

Схема 2.



онами F^{-} и AcO^{-} комплексы состава 1:1 (рис. 2а), а с цианид-анионами – комплексы состава 1:2 (рис. 2б).

Эти данные в сочетании с более коротковолновым поглощением комплексов соединений **4а**, **6** с ионами CN^{-} и существенным разгоранием исходной эмиссии (рис. 1, кривые 4, 4') позволяют предположить иной механизм детектирования цианид-анионов, включающий, вероятно, ковалентное присоединение цианогруппы по связи $C=N$ [31, 32] (схема 2).

Для подтверждения предполагаемого механизма связывания анионов было проведено более детальное исследование взаимодействия конъюгата **4а** с анионами F^{-} и CN^{-} методом ЯМР 1H в CD_3CN . В присутствии фторид-аниона наблюдается почти

полное исчезновение сигнала протона группы OH при 13.74 м. д., однако сигналы протонов кумаринового фрагмента практически не изменяются. Напротив, цианид-анион вызывает не только исчезновение сигнала OH , но и значительный сдвиг дублетных сигналов кумариновых протонов H^5 и H^6 в сильное поле, что подтверждает образование ковалентной связи между ионом CN^{-} и атомом углерода двойной связи $C=N^{+}$ (схема 2) [31, 32].

Азотетинимин-кумариновый конъюгат **4в** на основе 6,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-карбальдегида в отличие от соединений **4а**, **6** способен к селективному детектированию анионов CN^{-} даже в присутствии целого ряда конкурирующих ионов (F^{-} , AcO^{-} , $H_2PO_4^{-}$, Cl^{-} , NO_3^{-} и HSO_4^{-}). Кроме того, он проявляет селективную активность по отношению к катионам Hg^{2+} (рис. 3).

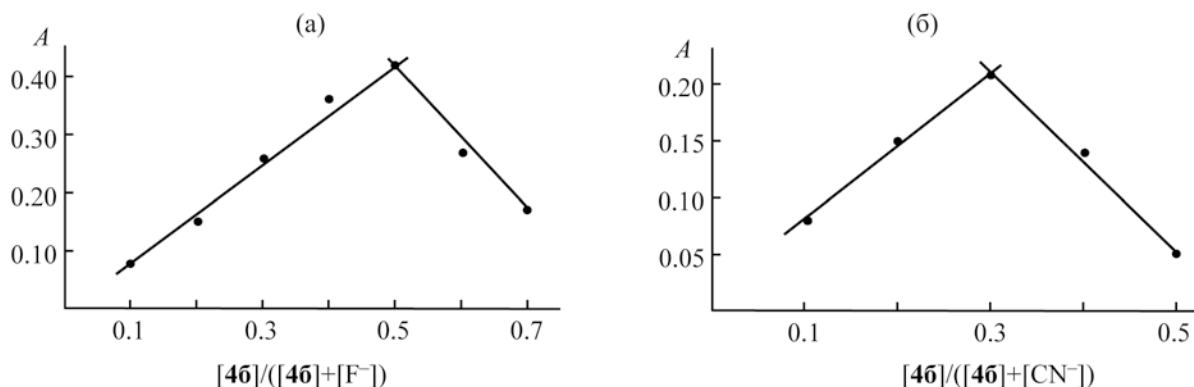
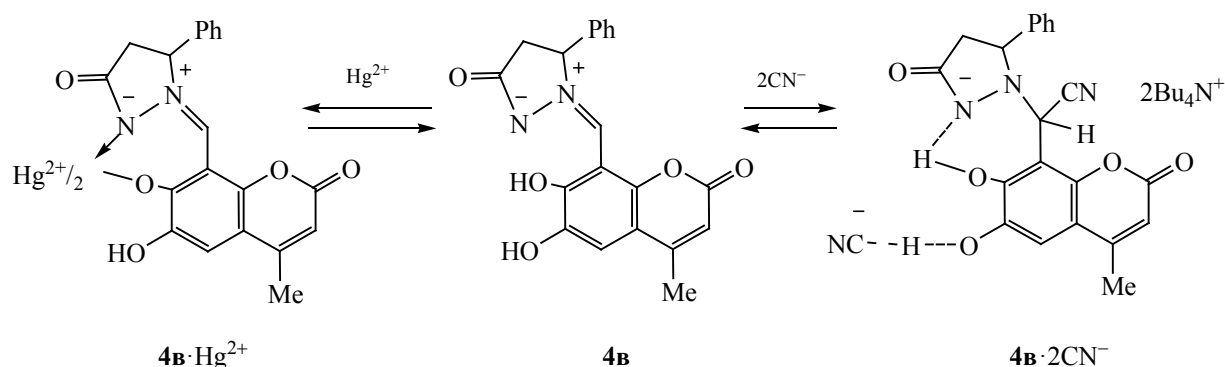


Рис. 2. Графики Джоба в ацетонитриле на длинах волн поглощения 390 нм (а) и 370 нм (б), отражающие взаимодействие конъюгата **4б** с ионами F^{-} и CN^{-} соответственно. Суммарные концентрации $[4b]+[F^{-}]$ и $[4b]+[CN^{-}]$ равны 2.5×10^{-5} моль/л.

Схема 3.



Образование комплекса соединения **4в** с цианид-анионами вызывает отчетливый ионохромный эффект (naked-eye effect [26]), сопровождающийся изменением бесцветной окраски в ацетонитриле на желтую и появлением нового длинноволнового максимума поглощения при 487 нм. По данным метода изомолярных серий, образуется комплекс состава 1:2, однако в данном случае ион CN^- образует координационную связь с группой OH , не вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь (схема 3).

Это подтверждается как данными квантово-химических расчетов методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) с учетом сольватации (CH_3CN) близкого по структуре соединения [33], так и малым

по сравнению с конъюгатами **4а**, **б** гипсофлорным смещением полосы исходной АСС-эмиссии [$\Delta\lambda = 24$ нм (**в**) и ~ 110 нм (**а**, **б**)] с одновременным значительным увеличением ее интенсивности (рис. 3, кривая 2').

Катионы Hg^{2+} в присутствии ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Pb^{2+} (в виде перхлоратов/ацетатов) селективно взаимодействуют с конъюгатом **4в** в ацетонитриле и проявляют различимый невооруженным глазом ионохромный эффект, связанный с желтым окрашиванием бесцветного раствора. При этом происходит замещение атома водорода гидроксильной группы с полным ингибированием исходной АСС-флуоресценции (рис. 3, кривые 3 и 3', схема 3). Катионы

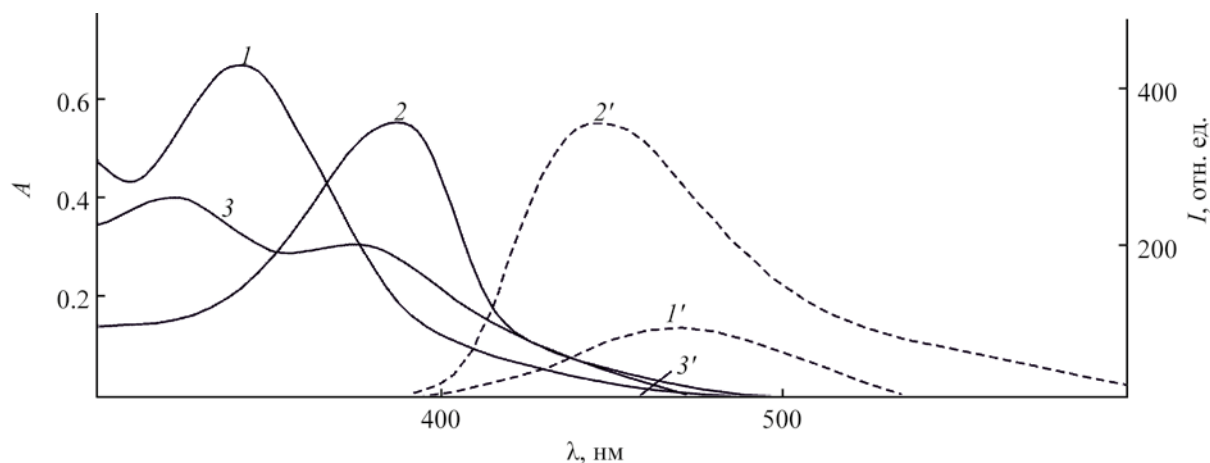


Рис. 3. Спектры поглощения и флуоресценции конъюгата **4в** в ацетонитриле ($c 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л) до (*1, 1'*, $\lambda_{\text{возб}}$ 325 нм) и после прибавления анионов CN^- (*2, 2'*, $\lambda_{\text{возб}}$ 390 нм) и катионов Hg^{2+} (*3, 3'*, $\lambda_{\text{возб}}$ 380 нм) ($c 5.0 \times 10^{-5}$ моль/л).

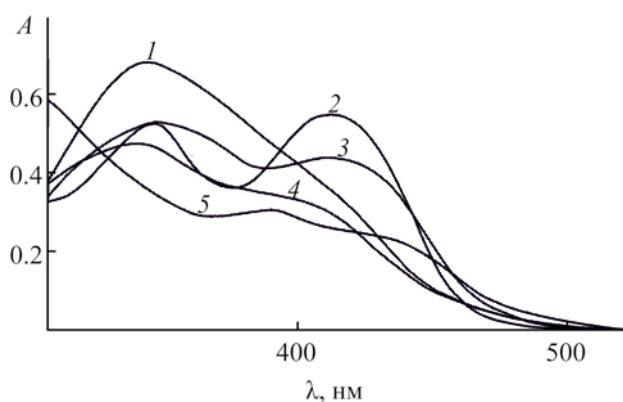


Рис. 4. Спектры поглощения бисконъюгата **5a** в ацетонитриле ($c 1.7 \times 10^{-5}$ моль/л) до (1) и после прибавления катионов Zn^{2+} (2), Pb^{2+} (3), Hg^{2+} (4) и Cu^{2+} (5) ($c_{кат} 3.5 \times 10^{-5}$ моль/л).

прочих металлов оказывают незначительное влияние на характер абсорбции и эмиссии.

Бисконъюгаты **5a**, **б** с двумя пиразолидиновыми группами не проявляют селективных ионохромных свойств и реагируют на группу катионов d -металлов Zn^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} и Cu^{2+} (рис. 4), а также на анионы F^- , CN^- , AcO^- и $H_2PO_4^-$ (рис. 5).

Характер ионохромных и флуоресцентных изменений в спектрах бисконъюгатов **5a**, **б** при образовании комплексов с ионами принципиально не отличается от описанного выше для моноконъюгатов. Катионы d -металлов вызывают желтое окра-

шивание бесцветных растворов соединений **5a**, **б** в ацетонитриле (рис. 4). Одновременно происходит полное тушение исходной АСС-флуоресценции, что свидетельствует о замещении атома водорода группы OH . Анионы F^- , AcO^- и $H_2PO_4^-$ образуют ярко-желтые комплексы по механизму образования координационных связей с гидроксильными группами, а ион CN^- , по-видимому, дополнительно образует ковалентные связи с группой $C=N^+$. В последнем случае наблюдается разгорание новой интенсивной флуоресценции в области 480 нм (рис. 5, кривая 5').

Таким образом, синтезированы новые азометинимин-кумариновые моно- и бисконъюгаты, представляющие собой полифункциональные ионохромные флуоресцентные системы, пригодные для детектирования фторид-, ацетат-, дигидрофосфат- и цианид-анионов, а также катионов d -металлов – Zn^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} и Cu^{2+} . Моноконъюгат на основе 6,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-карбальдегида способен к селективному обнаружению анионов CN^- в присутствии ионов-конкурентов F^- , AcO^- , $H_2PO_4^-$, Cl^- , NO_3^- и HSO_4^- . Кроме того, он проявляет селективную активность по отношению к катионам Hg^{2+} в присутствии катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и Pb^{2+} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H регистрировали на спектрометре Unity-300 (Varian, 300 МГц) в $DMCO-d_6$.

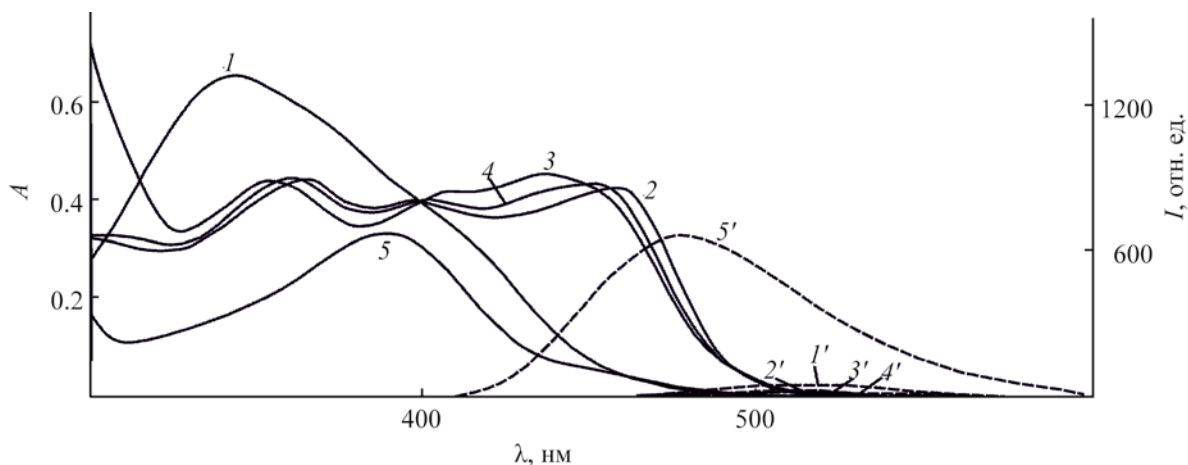


Рис. 5. Спектры поглощения и флуоресценции бисконъюгата **5a** в ацетонитриле ($c 1.7 \times 10^{-5}$ моль/л) до (1, 1', $\lambda_{возб} 415$ нм) и после прибавления анионов F^- (2, 2', $\lambda_{возб} 480$ нм), AcO^- (3, 3', $\lambda_{возб} 480$ нм), $H_2PO_4^-$ (4, 4', $\lambda_{возб} 480$ нм) и CN^- (5, 5', $\lambda_{возб} 385$ нм) ($c_{MeCN} 3.5 \times 10^{-5}$ моль/л).

В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы протонов дейтерорастворителя. Колебательные спектры записывали на приборе Excalibur 3100 FT-IR. Электронные спектры поглощения снимали на спектрофотометре Varian Cary 100. Спектры люминесценции измеряли на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse. Для приготовления растворов использовали ацетонитрил спектральной чистоты, перхлораты или ацетаты *d*-металлов и тетрабутиламмониевые соли (Aldrich). Температуру плавления измеряли в стеклянных капиллярах на приборе ПТП-М. Элементный анализ выполняли классическим методом [34]. Экспериментальные данные получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования Южного федерального университета «Молекулярная спектроскопия».

Азометинимин-кумариновые конъюгаты (4а–в, 5а, б). К раствору 1 ммоль формилкумарина **2а–в** или диформилкумарина **3а, б** в *i*-PrOH, ДМФА или в смеси *i*-PrOH–ДМФА добавляли раствор 1 ммоль (0.16 г) 5-фенилпиразолидин-3-она **1** в 5 мл *i*-PrOH (**2а–в**) или 2 ммоль (0.32 г) 5-фенилпиразолидин-3-она **1** в 10 мл *i*-PrOH (**3а, б**) и кипятили 2 ч. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

(2Z)-2-[(7-Гидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)метилен]-5-оксо-3-фенилпиразолидин-2-ий-1-ид (4а). Использовали раствор 1 ммоль (0.204 г) 7-гидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-карбальдегида **2а** в 15 мл *i*-PrOH. Выход 0.16 г (47%), желто-оранжевый порошок, т. пл. 255–257°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3090, 3059, 2954, 2923, 2854, 1732, 1673, 1620, 1590, 1574. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.34 д (3H, Me, J 0.7 Гц), 2.76 д. д (1H, H⁴, J 16.7, 4.9 Гц), 3.39 д. д (1H, H^{4'}, J 16.7, 9.7 Гц), 6.16 д (1H, H³_{кумарин}, J 1.0 Гц), 6.19 д. д (1H, H⁵, J 4.7, 5.1 Гц), 6.83 д (1H, H⁶_{кумарин}, J 8.9 Гц), 7.42–7.52 м (5H_{Ar}), 7.77 с (1H, CH), 7.78 д (1H, H⁵_{кумарин}, J 8.9 Гц), 13.74 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 181.85 (C³), 153.19 (C^{2'}), 147.60 (C³), 139.13 (C⁷), 138.75 (C^{5'}), 129.38 (C⁸H, C¹²H), 129.08 (C¹⁰H), 126.76 (C⁹H, C¹¹H), 126.69 (C⁶), 119.10 (C^{6'}), 116.01 (C¹), 108.79 (C^{4'}), 72.90 (C⁵), 56.59 (CH₃), 38.28 (C⁴). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 252.7 (N¹), 266.3 (N²). Найдено, %: С 69.05; Н 4.56; N 8.12. C₂₀H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: С 68.96; Н 4.63; N 8.04.

(2Z)-2-[(3-Гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-4-ил)метилен]-5-оксо-3-фенилпиразолидин-2-ий-1-ид (4б). Использовали раствор 1 ммоль (0.228 г) 3-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-4-карбальдегида **2б** в 25 мл смеси *i*-PrOH–ДМФА, 1:1. Выход 0.15 г (38%), светло-желтый порошок, т. пл. 265–267°C (*i*-PrOH–ДМФА, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3090, 3042, 2956, 2924, 2853, 1739, 1693, 1682, 1614, 1569. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.76 д. д (1H, H⁴, J 16.5, 4.8 Гц), 3.39 д. д (1H, H^{4'}, J 16.8, 6.9 Гц), 6.23 д. д (1H, H⁵, J 4.8, 4.8 Гц), 6.92 д (1H, H⁸_{кумарин}, J 9.0 Гц), 7.42–7.52 м (5H_{Ar}), 7.58 т (1H, H²_{кумарин}, J 7.8, 8.4 Гц), 7.85 с (1H, CH), 7.89 т (1H, H¹_{кумарин}, J 7.8, 7.5 Гц), 8.15 д (1H, H³_{кумарин}, J 8.1 Гц), 8.29 д (1H, H¹⁰_{кумарин}, J 7.8 Гц), 8.42 д (1H, H⁹_{кумарин}, J 9.0 Гц), 13.74 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 71.95; Н 4.26; N 7.32. C₂₃H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: С 71.87; Н 4.20; N 7.29.

(2Z)-2-[(6,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-ил)метилен]-5-оксо-3-фенилпиразолидин-2-ий-1-ид (4в). Использовали раствор 1 ммоль (0.220 г) 6,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-карбальдегида **2в** в 30 мл *i*-PrOH. Выход 0.13 г (37%), желтый порошок, т. пл. 298–300°C (ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3350, 3090, 3066, 2953, 2925, 2854, 1724, 1676, 1624, 1566. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.32 д (3H, Me, J 0.7 Гц), 2.79 д. д (1H, H⁴, J 16.9, 4.8 Гц), 3.42 д. д (1H, H^{4'}, J 16.8, 9.6 Гц), 6.16 д (1H, H³_{кумарин}, J 1.2 Гц), 6.19 д. д (1H, H⁵, J 4.7, 4.7 Гц), 7.23 с (1H, CH), 7.43–7.53 м (5H_{Ar}), 7.56 д (1H, H⁵_{кумарин}, J 1.2 Гц), 9.27 уш. с (1H, OH), 14.36 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 65.89; Н 4.38; N 7.63. C₂₀H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: С 65.93; Н 4.43; N 7.69.

(2Z,2'Z)-2,2'-[(5,7-Дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-6,8-диил)диметилен]бис(5-оксо-3-фенилпиразолидин-2-ий-1-ид) (5а). Использовали раствор 1 ммоль (0.248 г) 5,7-дигидрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-6,8-дикарбальдегида **3а** в 10 мл *i*-PrOH. Выход 0.25 г (47%), зеленовато-желтый порошок, т. пл. 300–302°C (ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3488, 3070, 3034, 2954, 2925, 2854, 1748, 1703, 1605, 1538. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.48 с (3H, Me), 2.87 д. д (2H, H⁴, H^{4'}, J 17.1, 5.3 Гц), 3.44 д. д (2H, H⁴, H^{4'}, J 17.1, 9.8 Гц), 5.84 д (1H, H³_{кумарин}, J 1.2 Гц), 6.07 д. д (2H, H⁵, H^{5'}, J 5.3, 5.3 Гц), 7.43–7.56 м

(10H_{Ar}), 7.67 д (1H, CH, *J* 1.0 Гц), 7.86 с (1H, CH, *J* 1.0 Гц), 16.58 уш. с (1H, OH), 16.66 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 67.23; Н 4.60; N 10.51. C₃₇H₂₄N₄O₆. Вычислено, %: С 67.16; Н 4.51; N 10.44.

(2*Z*,2'*Z*)-2,2'-[(1,3-Дигидрокси-6-оксо-6*H*-бензо[с]хромен-2,4-дил)диметилиден]бис-(5-оксо-3-фенилпиразолидин-2-ий-1-ид) (56). Использовали раствор 1 ммоль (0.284 г) 1,3-дигидрокси-6-оксо-6*H*-бензо[с]хромен-2,4-дикарбальдегида в 25 мл смеси *i*-PrOH–DMФА, 1:2. Выход 0.27 г (47%), желтый порошок, т. пл. 298–300°C (DMФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3444, 2954, 2923, 2854, 1759, 1698, 1603, 1587. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.48 с (3H, Me), 2.76 д. д (2H, H⁴, H^{4'}, *J* 17.0, 5.1 Гц), 3.49 д. д (2H, H⁴, H^{4'}, *J* 17.1, 9.6 Гц), 6.10 д. д (2H, H⁵, H^{5'}, *J* 4.8, 5.3 Гц), 7.44–7.60 м (11H, 10H_{Ar}, H²_{кумарин}), 7.73 с (1H, CH), 7.77 т (1H, H¹_{кумарин}, *J* 8.4, 8.7 Гц), 7.92 с (1H, CH), 8.07 д (1H, H³_{кумарин}, *J* 7.8 Гц), 9.26 д (1H, H¹⁰_{кумарин}, *J* 8.7 Гц), 16.43 уш. с (1H, OH), 16.78 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 69.31; Н 4.28; N 9.76. C₃₃H₂₄N₄O₆. Вычислено, %: С 69.22; Н 4.22; N 9.79.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Николаева Ольга Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1032-7237>

Попова Оксана Станиславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5481-6572>

Дубоносова Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3368-5259>

Карлутова Ольга Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3290-101X>

Дубоносов Александр Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-2271>

Брень Владимир Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3192-6204>

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0019), а также в рамках реализации государственного задания

Южного научного центра РАН № 122020100282-6, А.Д. Дубоносов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Deepthi A., Thomas N.V., Sruthi S.L.* // New J. Chem. 2021. Vol. 45. N 20. P. 8847. doi 10.1039/D1NJ01090E
2. *Wu M.C., Xia P.J., Hu Y.Z., Ye Z.P., Chen K., Xiang H.Y., Yang H.* // Tetrahedron. 2021. Vol. 83. Article 131992. doi 10.1016/j.tet.2021.131992
3. *Nájera C., Sansano J.M., Yus M.* // Org. Biomol. Chem. 2015. Vol. 13. P. 8596. doi 10.1039/C5OB01086A
4. *Belskaya N.P., Bakulev V.A., Fan Z.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. P. 627. doi 10.1007/s10593-016-1943-2
5. *Mei G.J., Zhu Z.Q., Zhao J.J., Bian C.Y., Chen J., Chen R.W., Shi F.* // Chem. Commun. 2017. Vol. 53. P. 2768. doi 10.1039/C6CC09775H
6. *Panfil I., Urbaczzyk-Lipkowska Z., Suwicska K., Solecka J., Chmielewski M.* // Tetrahedron. 2002. Vol. 58. P. 1199. doi 10.1016/S0040-4020(01)01195-4
7. *Volpe C., Meninno S., Capobianco A., Vigliotta G., Lattanzi A.* // Adv. Synth. Catal. 2019. Vol. 361. P. 1018. doi 10.1002/adsc.201801567
8. *Bugarinović J.P., Pešić M.S., Minić A., Katanić J., Ilić-Komatina D., Pejović A., Mihailović V., Stevanović D., Nastasijević B., Damljanović I.* // J. Inorg. Biochem. 2018. Vol. 189. P. 134. doi 10.1016/j.jinorgbio.2018.09.015
9. *Kuzmin M.G., Kozmenko M.V.* Organic Photochromes / Ed. A.V. Eltsov. New-York; London: Plenum Press, 1990. P. 245.
10. *Брень В.А., Попова О.С., Толпыгин И.Е., Черноиванов В.А., Ревинский Ю.В., Дубоносов А.Д.* // Изв. АН. Сер. хим. 2015. Т. 64. № 3. С. 668; *Bren V.A., Popova O.S., Tolpygin I.E., Chernoiivanov V.A., Revinskii Yu.V., Dubonosov A.D.* // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. N 3. P. 668. doi 10.1007/s11172-015-0916-4
11. *Bren V.A., Dubonosov A.D., Popova O.S., Revinskii Yu.V., Tikhomirova K.S., Minkin V.I.* // Int. J. Photoenergy. 2018. Vol. 2018. Article 9746534. doi 10.1155/2018/9746534
12. *Dubonosov A.D., Bren V.A.* In: Fluorescence Methods for Investigation of Living Cells and Microorganisms / Ed. N. Grigoryeva. London: IntechOpen, 2020. P. 353.
13. *Nikolaeva O.G., Shepelenko E.N., Tikhomirova K.S., Revinskii Yu.V., Dubonosov A.D., Bren V.A., Minkin V.I.* //

- Mendelev Commun. 2016. Vol. 26. N 5. P. 402. doi 10.1016/j.mencom.2016.09.012
14. Cao D., Liu Z., Verwilt P., Koo S., Jangjili P., Kim J.S., Lin W. // Chem. Rev. 2019. Vol. 119. N 18. P. 10403. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00145
 15. Anamika U.D., Ekta J.N., Sharma S. // Curr. Org. Chem. 2019. Vol. 22. N 26. P. 2509. doi 10.2174/1385272822666181029102140
 16. Calcio Gaudino E., Tagliapietra S., Martina K., Palmisano G., Cravotto G. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 46394. doi 10.1039/C6RA07071J
 17. Yamaji M., Hakoda Y., Okamoto H., Tani F. // Photochem. Photobiol. Sci. 2017. Vol. 12. N 4. P. 555. doi 10.1039/c6pp00399k
 18. Al-Masoudi N.A., Al-Salihi N.J., Marich Y.A., Markus T. // J. Fluoresc. 2015. Vol. 25. N 6. P. 1847. doi 10.1007/s10895-015-1677-z
 19. Wang Z.S., Cui Y., Hara K., Dan-oh Y., Kasada C., Shinpo A. // Adv. Mater. 2007. Vol. 19. N 8. P. 1138–1141. doi 10.1002/adma.200601020
 20. Krzeszewski M., Vakuliuk O., Gryko D.T. // Eur. J. Org. Chem. 2013. Vol. 2013. N 25. P. 5631. doi 10.1002/ejoc.201300374
 21. Kwon J.E., Park S.Y. // Adv. Mater. 2011. Vol. 23. N 32. P. 3615. doi 10.1002/adma.201102046
 22. Zhao J., Ji S., Chen Y., Guo H., Yang P. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2002. Vol. 14. P. 8803. doi 10.1039/C2CP23144A
 23. Li Y., Bai X., Liang R., Zhang X., Nguyen Y.H., VanVeller B., Du L., Phillips D.L. // J. Phys. Chem. B. 2021. Vol. 125. N 47. P. 12981. doi 10.1021/acs.jpcc.1c05798
 24. Udhayakumari D. // Spectrochim. Acta (A). 2020. Vol. 228. Article 117817. doi 10.1016/j.saa.2019.117817
 25. Wang F., Wang L., Chen X., Yoon J. // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. N 13. P. 4312. doi 10.1039/c4cs00008k
 26. Kaur B., Kaur N., Kumar S. // Coord. Chem. Rev. 2018. Vol. 358. P. 13. doi 10.1016/j.ccr.2017.12.002
 27. Kaur N., Kaur G., Fegade U.A., Singh A., Sahoo S.K., Kuwar A.S., Singh N. // Trends Anal. Chem. 2017. Vol. 95. P. 86. doi 10.1016/j.trac.2017.08.00
 28. Yeap G.Y., Hrishikesan T., Chan Y.H., Mahmood W.A.K. // J. Fluoresc. 2017. Vol. 27. N 1. P. 105. doi 10.1007/s10895-016-1938-5
 29. Zhao L.Y., Wang G.K., Chen J.H., Zhang L.M., Liu B., Zhang J.F., Zhao Q.H., Zhou Y. // J. Fluorine Chem. 2014. Vol. 158. P. 53. doi 10.1016/j.jfluchem.2013.11.002
 30. Liu F., Fan C, Tu Y., Pu S. // RSC Adv. 2018. Vol. 8. P. 31113. doi 10.1039/c8ra05439h
 31. Aydiner B., Sahin O., Cakmaz D., Kaplan G., Kaya K., Ozmen Ozdemir U., Seferoglu N., Seferoglu Z. // New J. Chem. 2020. Vol. 44. P. 19155. doi 10.1039/d0nj03003a
 32. Lee H.J., Park S.J., Sin H.J., Na Y.J., Kim C. // New J. Chem. 2015. Vol. 39. P. 3900. doi 10.1039/c5nj00169b
 33. Popova O.S., Revinskii Yu.V., Tkachev V.V., Utenyshev A.N., Karlutova O.Yu., Starikov A.G., Dubonosov A.D., Bren V.A., Aldoshin S.M., Minkin V.I. // J. Mol. Struct. 2020. Vol. 1199. Article 127013. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127013
 34. Гельман Н.Э., Терентьева Н.А., Шанина Г.М., Купаренко Л.М., Резл В. Методы количественного органического элементного микроанализа. М.: Химия, 1987.

Spectral-Luminescent and Ionochromic Properties of Azomethine Imine-Coumarin Conjugates

O. G. Nikolaeva^a, O. S. Popova^a, I. V. Dubonosova^a, O. Yu. Karlutova^a, A. D. Dubonosov^{b,*}, V. A. Bren^a, and V. I. Minkin^a

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

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

*e-mail: aled@ipoc.sfedu.ru

Received January 27, 2022; revised January 27, 2022; accepted February 17, 2022

Azomethine imine-coumarin mono- and bis-conjugates were synthesized for the first time. The compounds obtained represent multifunctional chromogenic and fluorescent compounds capable of detecting fluoride, acetate, dihydrophosphate and cyanide anions, as well as *d*-metal cations Zn²⁺, Pb²⁺, Hg²⁺ and Cu²⁺ due to naked eye effects) and enhancing/quenching of initial ES IPT emission with anomalous Stokes shift. A monoconjugate based on 6,7-dihydroxy-4-methyl-2-oxo-2*H*-chromen-8-carbaldehyde is capable of selective detection of CN⁻ anions in the presence of competing ions F⁻, AcO⁻, H₂PO₄⁻, Cl⁻, NO₃⁻ and HSO₄⁻. It exhibits selective sensor activity for Mg²⁺ cations in the presence of Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Ba²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, Cd²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ and Pb²⁺ ions.

Keywords: azomethine imines, coumarins, ionochromism, naked-eye effect, fluorescence

СИНТЕЗ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ АЛЬДОЗ С ГИДРАЗИДОМ ЛИПОЕВОЙ (ТИОКТОВОЙ) КИСЛОТЫ И ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

© 2022 г. А. Ю. Ершов^{a,*}, А. А. Мартыненко^a, И. В. Лагода^b, А. А. Батыренко^b,
И. С. Драчев^b, Е. А. Якунчикова^b, Е. И. Федорос^c, С. С. Круглов^c,
М. А. Копаница^d, А. В. Якиманский^a

^a Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
Большой пр. В. О. 31, Санкт-Петербург, 199004 Россия

^b Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны России, Санкт-Петербург, 195043 Россия

^c Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова
Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, 197758 Россия

^d Рязанский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова
Министерства здравоохранения России, Рязань, 390026 Россия

*e-mail: ershov305@mail.ru

Поступило в Редакцию 14 января 2022 г.

После доработки 23 января 2022 г.

Принято к печати 25 января 2022 г.

Методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C изучено строение неизвестных ранее 2-[5-(1,2-дитиолан-3-ил)-пентаноил]гидразонов альдоз – продуктов конденсации серии моносахаридов (L-фукозы, L-рамнозы, D-маннозы, D-галактозы, N-ацетиламино-D-глюкозы и N-ацетиламино-D-маннозы) с гидразидом липоевой кислоты. Полученные соединения находятся в растворе в ДМСО- d_6 в виде таутомерной смеси открытой гидразонной и циклической пиранозной форм. Открытая гидразонная форма представлена набором сопоставимых количеств Z',E'-конформационных изомеров, различающихся расположением заместителей при амидной связи C–N. На основе 2-[5-(1,2-дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразонов альдоз разработан метод синтеза гликонаночастиц золота со средним диаметром частиц 23–28 нм и низким значением индекса полидисперсности. Полученные гликонаночастицы золота увеличивают эффективность лучевой терапии экспериментальной карциномы Эрлиха.

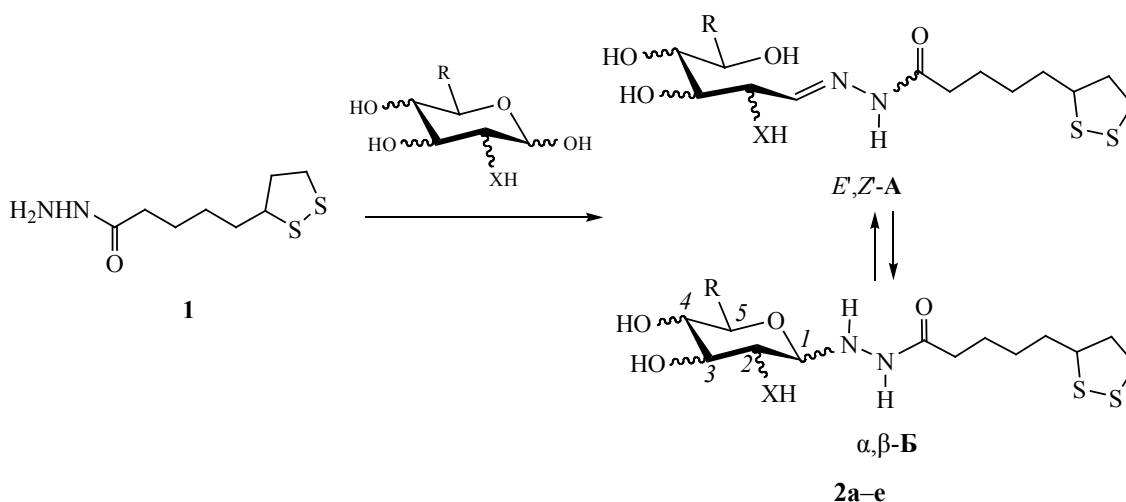
Ключевые слова: липовый гидразид, S-замещенные ацилгидразоны сахаров, гликонаночастицы золота, лучевая терапия, радиосенсибилизация, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22050146, **EDN:** CKLGS1

Гликонаночастицы благородных металлов – продукты взаимодействия тиолсодержащих производных сахаров с коллоидными растворами серебра или золота – широко применяются в фармакологии и медицине как при изучении их соб-

ственной биологической активности, так и при использовании подобных супрамолекулярных систем для целевой доставки лекарственного вещества в определенную ткань или клетку живого организма [1–8].

Схема 1.



R = CH₃, X = O, L-фукоза (**a**), L-рамноза (**б**); R = CH₂OH, X = O, D-манноза (**в**), D-галактоза (**г**); R = CH₂OH, X = NCOCH₃, N-ацетиламино-D-глюкоза (**д**), N-ацетиламино-D-манноза (**е**).

Ранее нами был предложен одностадийный метод синтеза S-замещенных ацилгидразонов углеводов, основанный на прямом взаимодействии природных моно- и дисахаридов с гидразидами тиолокислот, а также были получены гликонаночастицы золота на их основе [9–11]. Предложенный метод не предполагает предварительной защиты гидроксильных групп исходного углевода, что в значительной степени упрощает синтез S-замещенных производных сахаров и гликонаночастиц на их основе.

Нами изучены строение продуктов конденсации гидразида липоевой кислоты с природными моносахаридами: L-фукозой, L-рамнозой, D-маннозой, D-галактозой, N-ацетиламино-D-глюкозой и N-ацетиламино-D-маннозой – и возможность их использования в качестве лигандов для получения гликонаночастиц золота, обладающих широким спектром биологической активности.

Выбор исходных альдоз в качестве объектов исследования при взаимодействии с гидразидом липоевой кислоты **1** обусловлен их преимущественным присутствием в составе N- и O-терминальных фрагментов лектинов, находящихся на клеточной поверхности и отвечающих за узнавание и связывание клеткой гликонаночастиц золота [12].

Гидразид липоевой кислоты **1** получен с выходом 85% по известной методике [13] (схема 1); его

физико-химические и спектральные характеристики полностью соответствовали литературным данным. 2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразоны альдоз **2a-e** получали с выходом 60–85% по разработанной нами ранее методике [14, 15] при кипячении эквимольных количеств исходного гидразида **1** и соответствующего моносахарида в этаноле в течение 8–10 ч.

Гидразоны **2a-e** представляют собой потенциальные таутомерные системы, способные существовать в виде линейной гидразонной формы **A** и/или циклической пиранозной формы **B**. Относительная интенсивность сигналов, приписываемых формам **A** и **B** в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C, изменяется со временем; через 48 ч эти изменения прекращались, что указывает на достижение равновесного состояния. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **2a-e**, снятых сразу после растворения в ДМСО-*d*₆, интенсивность сигналов, приписываемых пиранозной форме **B**, была значительно выше, чем в спектрах, зарегистрированных после установления равновесия **A** = **B**. Следовательно, в кристаллическом состоянии соединения **2a-e** существуют в пиранозной форме **B**, а в растворе они частично превращаются в линейную форму **A**.

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **2a-e** в ДМСО-*d*₆ наблюдаются два набора резонансных сигналов, соответствующих двум стереоизомерам

Таблица 1. Данные о таутомерном составе соединений **2a–e** в ДМСО-*d*₆ через 48 ч после растворения

| Соединение | Содержание, % | | | |
|------------|----------------------|----------------------|-----------|-----------|
| | форма <i>E,E'</i> -А | форма <i>E,Z'</i> -А | форма α-Б | форма β-Б |
| 2a | 25 | 25 | 10 | 40 |
| 2б | 20 | 20 | 15 | 45 |
| 2в | 35 | 30 | 15 | 20 |
| 2г | 25 | 20 | 10 | 45 |
| 2д | 10 | 10 | – | 80 |
| 2e | 15 | 15 | 70 | – |

линейной формы **A** (табл. 1). Наблюдаемое удвоение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C исследуемых соединений обусловлено присутствием *Z',E'*-конформеров линейной формы **A**, различающихся расположением заместителей при амидной связи C–N.

Отнесение сигналов к *E,E'*- и *E,Z'*-конформерам линейной формы **A** основано на известном различии в положении химических сдвигов атомов углерода связей C=N и C=O в спектрах ЯМР ¹³C; сигналы *E'*-конформера этих групп располагаются в области 145 и 170 м. д., тогда как для *Z'*-конформера эти сигналы лежат при 150 и 160 м. д. соответственно [15].

Аналогичное удвоение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C большинства соединений **2a–e** фиксируется и для циклической формы **B**. Наблюдаемое удвоение сигналов обусловлено α,β-конфигурационной изомерией при аномерном атоме углерода C¹ пиранозной формы. Дублетному сигналу H¹, находящемуся в более сильном поле и имеющему большую величину КССВ (*J* 8.0–9.0 Гц), следует приписать β-конфигурацию. Сигнал атома H¹ α-изомера обнаруживается в более слабых полях и имеет меньшую величину КССВ (*J* 4.0–4.5 Гц). Обратное расположение сигналов, как правило, наблюдается для атома C¹ соединений **2a–e** в спектрах ЯМР ¹³C: 85–88 (α-изомер) и 90–95 м. д. (β-изомер).

Поскольку количество линейной формы **A** в растворе в ДМСО-*d*₆ для соединений **2a–e** не превышает 50%, название 2-[5-(1,2-дитиолан-3-ил)-пентаноил]гидразон для подобных систем носит условный характер.

Соединения **2a–e** использованы в качестве лигандов для получения гликонаночастиц золота.

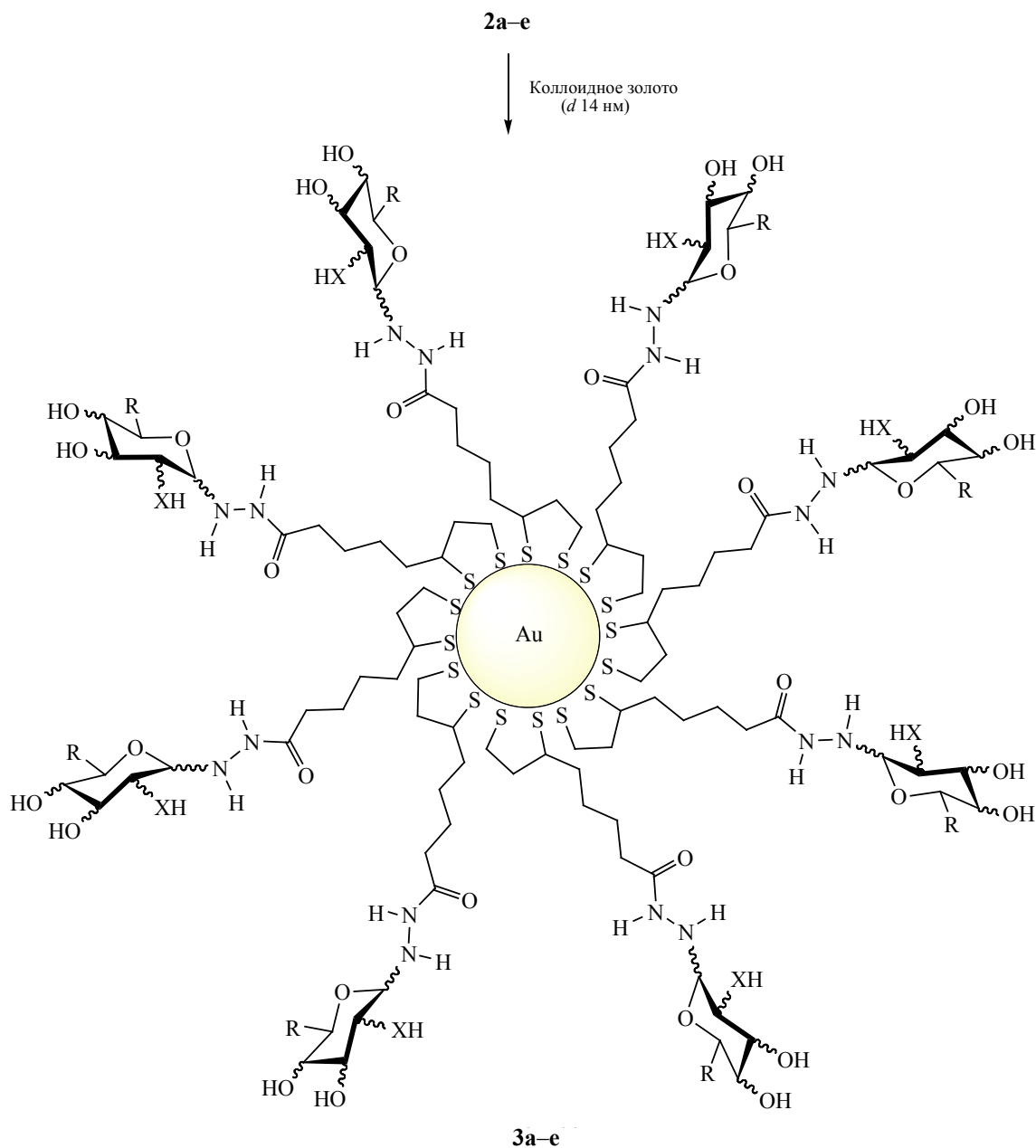
Для предотвращения агрегации гликонаночастиц Au **3a–e** в реакционную смесь в качестве стабилизатора добавляли додецилсульфат натрия в количестве 10 мас% от суммарной массы исходных гликолигандов. Образование гликонаночастиц Au **3a–e** начиналось через несколько часов после смешивания растворов соединений **2a–e** с коллоидным золотом. Об этом можно судить визуально по переходу окраски раствора от темно-красной в пурпурную, завершающегося через 48–72 ч (схема 2). Возможность участия гидразонной формы **A** во взаимодействии с коллоидным золотом следует исключить из рассмотрения, поскольку в спектрах ЯМР ¹H гликонаночастиц Au **3a–e** отсутствовал сигнал азометиновых протонов при 7.5–8.0 м. д., а в спектрах ЯМР ¹³C отсутствовали слабополюные сигналы при 145–150 м. д. (C=N), характерные для этой формы.

Общепринятый механизм образования наночастиц золота на основе липоевой (тиоктовой) кислоты и ее производных предполагает окислительно-восстановительное раскрытие 1,2-дитиолоанового цикла с последующим образованием двух связей S–Au в расчете на одну молекулу лиганда [16–18].

Для изучения физико-химических параметров синтезированных гликонаночастиц Au **3a–e** использованы методы электронной спектроскопии, динамического светорассеяния (ДРС) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) (рис. 1, 2). В электронных спектрах гликонаночастиц Au наблюдается плазмонное поглощение, максимум которого находится в диапазоне 523–528 нм (табл. 2).

Противоопухолевую активность гликонаночастиц Au **3a–e** определяли на модели лучевой тера-

Схема 2.



R = CH₃, X = O, L-фукоза (а), L-рамноза (б); R = CH₂OH, X = O, D-манноза (в), D-галактоза (г); R = CH₂OH, X = NCOCH₃, N-ацетиламино-D-глюкоза (д), N-ацетиламино-D-манноза (е).

пии злокачественной опухоли Эрлиха. Мышам линии Balb/c подкожно перевивали клетки солидной карциномы Эрлиха по общепринятой методике [19]. Через 14 сут из перевитых клеток формировался подкожный опухолевый узел объемом до 2–

3 см³. Модель лучевой противоопухолевой терапии состояла в однократном гамма-облучении животных в дозе 2 Гр и времени экспозиции 5 мин. Радиозащитную активность гликонаночастиц Au **3a-e** оценивали при введении препаратов за 24 ч

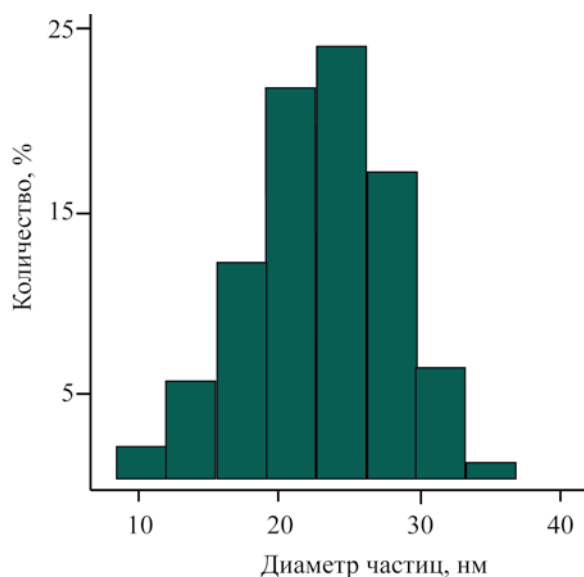


Рис. 1. Распределение размера гликонаночастиц золота на основе D-галактозы **3г** по диаметрам.

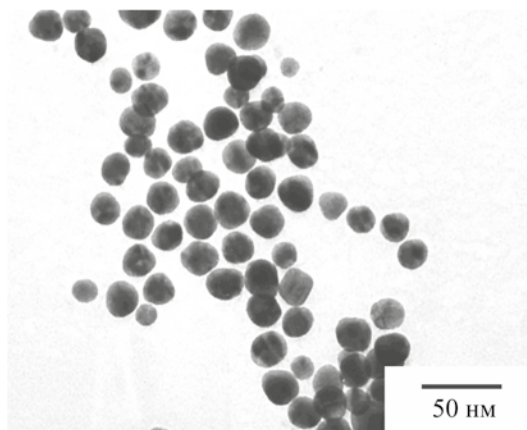


Рис. 2. ПЭМ-Фотография гликонаночастиц золота на основе D-галактозы **3г**.

до облучения. В качестве контролируемых параметров использовали выживаемость мышей через 21 и 28 сут после облучения, среднюю продолжительность жизни, а также динамику роста опухолевого узла.

Внутрибрюшинное введение 0.2 мл раствора гликонаночастиц Au **3а–е** способствовало вы-

живанию и существенному увеличению средней продолжительности жизни экспериментальных животных в экспериментах с облучением и без облучения (табл. 3). Комбинированное воздействие гликонаночастиц Au и гамма-облучения приводило к уменьшению объема опухолевого узла на четвертые сутки и к торможению роста опу-

Таблица 2. Данные о размерах, полидисперсности и световому поглощению водных растворов наночастиц золота **3а–е** (через 72 ч после приготовления)

| Наночастицы золота | Средний диаметр, нм | Индекс полидисперсности | λ_{\max} , нм |
|--------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| 3а | 26 | 0.22 | 525 |
| 3б | 23 | 0.21 | 523 |
| 3в | 26 | 0.24 | 524 |
| 3г | 24 | 0.30 | 523 |
| 3д | 28 | 0.22 | 528 |
| 3е | 24 | 0.26 | 526 |

Таблица 3. Данные о выживаемости и средней продолжительности жизни мышей линии Balb/c при различных вариантах противоопухолевой терапии гликонаночастиц золота (Au) на основе D-галактозы **3г**

| Экспериментальная группа | Выживаемость, % | | Средняя продолжительность жизни, сут |
|--------------------------|-----------------|--------|--------------------------------------|
| | 21 сут | 28 сут | |
| Контроль (опухоль) | 0 | 0 | 12±1 |
| Опухоль + облучение | 13±12 | 0 | 16±2 |
| Опухоль + Au | 100±12 | 50±18 | 26±4 |
| Опухоль + Au + облучение | 50±14 | 38±17 | 22±6 |

Таблица 4. Влияние гликонаночастиц золота **3г** на динамику роста опухолевого узла перевитой опухоли Эрлиха у мышей линии Balb/c при общем равномерном гамма-облучении в дозе 2 Гр

| Срок после облучения, сут | Объем опухолевого узла в группе, см ³ (% к исходному) | | |
|---------------------------|--|-------------|---------------------------------|
| | контроль (опухоль) | облучение | гликонаночастицы Au + облучение |
| 0 | 2±0.2 (100) | 2±0.3 (100) | 3±0.2 (100) |
| 4 | 5±0.4 (250) | 3±0.2 (150) | 2±0.2 (66) |
| 7 | 5±0.7 (250) | 4±0.3 (200) | 4±0.2 (133) |
| 11 | 6±0.3 (300) | 5±0.5 (250) | 4±0.2 (133) |
| 15 | Гибель | 6±0.5 (300) | 6±0.3 (200) |
| 21 | Гибель | Гибель | 8±0.9 (266) |

холи в последующие сутки наблюдения по сравнению с контролем и с группой больных животных, подвергшихся только лучевому воздействию (табл. 4). Выживаемость экспериментальных животных связана с торможением опухолевого роста, так как гликонаночастицы золота выступают в качестве радиосенсибилизаторов при лучевом воздействии на раковую опухоль.

В области практического использования полученных соединений перспективным представляется изучение возможности биомедицинского применения комбинации гликонаночастица–гликолиганд в радиационной онкологии, принимая во внимание обнаруженную нами ранее радиозащитную активность S-замещенных лигандов – продуктов конденсации альдоз с гидразидами сульфанилзамещенных карбоновых кислот [20]. Эффективность такой системы при лучевой терапии [21–26] может быть обусловлена комбинированными свойствами ее компонентов: гликонаночастицы золота избирательно воздействуют на раковые клетки, а S-замещенные гликолиганды защищают здоровые клетки от негативного лучевого воздействия.

Другое направление применения полученных соединений – это включение противоопухолевого препарата в состав гликонаночастицы благородного металла качестве солиганда. Такие супрамолекулярные объекты способны моделировать поверхность раковой клетки и комплементарно взаимодействовать с клеточными рецепторами (лектинами), обеспечивая целевую доставку иммобилизованного препарата в пораженный орган или ткань живого организма [27–29]. К ним относятся препараты, способные связываться с антиапоптотическим протеином Bcl-2 [30–32], ин-

гибирующие ряд важных ферментативных систем, например, β-трансформирующий ростовой фактор [33, 34], беспрепятственно проходящие гематоэнцефалический барьер [35, 36] и др. Это направление будет предметом наших дальнейших исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ полученных соединений проводили на анализаторе Hewlett-Packard 185B. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AV-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно. Таутомерный состав соединений **2а–е** определяли интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ¹H. Погрешность измерений ±5%. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – бензол–ацетон, 4:1. Электронные спектры поглощения гликонаночастиц Au **3а–е** регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 в диапазоне длин волн 300–750 нм в кварцевой кювете толщиной 1 см. Диаметр и индекс полидисперсности полученных гликонаночастиц Au **3а–е** определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе Malvern Zetasizer Nano-ZS с длиной волны лазерного излучения 633 нм. Для определения морфологии гликонаночастиц Au **3а–е** использовали метод просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе Jeol JEM 100 S.

Для синтеза соединений **1–3** использовали рацемическую смесь 3*R,S*-изомеров липоевой кислоты фирмы «Sigma Aldrich» чистотой 98%.

Гидразид липоевой кислоты (1) получен по методике [13]. Выход 80%, т. пл. 64–67°C (т. пл. 66–68°C [13]). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ,

м. д.: 1.33 м (2H, CH₂), 1.50 м (2H, CH₂), 1.52–1.64 м (2H, CH₂), 1.86 м (1H, CH₂), 2.01 т (2H, CH₂, *J* 7.5 Гц), 2.39 м (1H, CH₂), 3.58 м (1H, CH), 4.54 уш. с (2H, NH₂), 8.93 уш. с (1H, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 25.06 (CH₂), 28.39 (CH₂), 33.32 (CH₂), 34.18 (CH₂), 38.17 (CH₂), 39.98 (CH₂), 56.20 (CH), 171.52 (C=O). Найдено, %: С 43.66; Н 7.27; N 17.65. C₈H₁₆N₂OС₂. Вычислено, %: С 43.60; Н 7.32; N 12.71.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразоны альдоз (2а–е). Раствор 1.10 г (5 ммоль) гидразида липоевой кислоты **1** и 5 ммоль соответствующего моносахарида в 50 мл EtOH кипятили 8–10 ч. После отгонки растворителя при пониженном давлении к остатку добавляли 50 мл ацетона. Светло-коричневые кристаллы отфильтровывали, сушили в вакууме и хранили в эксикаторе над P₂O₅.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон L-фукозы (2а). Выход 65%, т. пл. 141–143°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 25%), 1.10 д (0.75H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.36 м (0.5H, CH₂), 1.53 м (0.5H, CH₂), 1.65–1.87 м (1H, 2CH₂), 2.08 м (0.5H, CH₂), 2.42 м (0.5H, CH₂), 3.61 м (0.25H, CH), 7.35 д (0.25H, HC=N, *J* 6.5 Гц), 10.83 уш. с (0.25H, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер, 25%), 1.10 д (0.75H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.36 м (0.5H, CH₂), 1.53 м (0.5H, CH₂), 1.65–1.87 м (1H, 2CH₂), 2.08 м (0.5H, CH₂), 2.42 м (0.5H, CH₂), 3.61 м (0.25H, CH), 7.49 д (0.25H, HC=N, *J* 6.0 Гц), 10.98 уш. с (0.25H, NHCO); изомер α-Б (10%), 1.09 д (0.3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.36 м (0.2H, CH₂), 1.53 м (0.2H, CH₂), 1.65–1.87 м (0.4H, 2CH₂), 2.08 м (0.2H, CH₂), 2.42 м (0.2H, CH₂), 3.61 м (0.1H, CH), 4.13 д (0.1H, H¹, *J* 3.5 Гц), 9.34 уш. с (0.1H, NHCO); изомер β-Б (40%), 1.09 д (1.2H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.36 м (0.8H, CH₂), 1.53 м (0.8H, CH₂), 1.65–1.87 м (1.6H, 2CH₂), 1.87 м (1.6H, 2CH₂), 2.08 м (0.8H, CH₂), 2.42 м (0.8H, CH₂), 3.61 м (0.4H, CH), 3.87 д (0.4H, H¹, *J* 8.0 Гц), 9.41 уш. с (0.4H, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 16.37 (CH₃), 24.01 (CH₂), 28.42 (CH₂), 33.96 (CH₂), 34.31 (CH₂), 38.27 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.27 (CH), 66.23 (C⁵), 69.74 (C⁴), 71.58 (C²), 71.91 (C³), 148.89 (C=N), 174.00 (C=O); форма А (*E,Z'*-изомер), 16.84 (CH₃), 24.01 (CH₂), 28.42 (CH₂), 33.96 (CH₂), 34.31 (CH₂), 38.27 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.27 (CH), 65.19 (C⁵), 69.74 (C⁴), 71.36 (C²), 71.91 (C³), 151.81 (C=N), 168.36 (C=O); изомер α-Б, 19.88 (CH₃),

24.87 (CH₂), 28.29 (CH₂), 33.04 (CH₂), 34.19 (CH₂), 38.22 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.22 (CH), 67.35 (C⁵), 69.63 (C⁴), 71.83 (C²), 72.53 (C³), 86.27 (C¹), 171.39 (C=O), изомер β-Б, 20.09 (CH₃), 24.87 (CH₂), 28.29 (CH₂), 33.04 (CH₂), 34.19 (CH₂), 38.22 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.22 (CH), 67.88 (C⁵), 70.33 (C⁴), 72.89 (C³), 73.57 (C²), 91.59 (C¹), 172.35 (C=O). Найдено, %: С 45.80; Н 7.21; N 7.59. C₁₄H₂₆N₂O₅S₂. Вычислено, %: С 45.88; Н 7.15; N 7.64.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон L-рамнозы (2б). Выход 60%, т. пл. 118–120°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 20%), 1.10 д (0.6H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.34 м (0.6H, CH₂), 1.52 м (0.6H, CH₂), 1.65–1.85 м (1.2H, 2CH₂), 2.03 м (0.6H, CH₂), 2.40 м (0.6H, CH₂S), 4.11 м (0.2H, CH), 7.26 д (0.2H, HC=N, *J* 6.0 Гц), 10.84 уш. с (0.2H, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер, 20%), 1.10 д (0.6H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.34 м (0.6H, CH₂), 1.52 м (0.6H, CH₂), 1.65–1.85 м (1.2H, 2CH₂), 2.03 м (0.6H, CH₂), 2.40 м (0.6H, CH₂S), 4.11 м (0.2H, CH), 7.39 д (0.2H, HC=N, *J* 6.5 Гц), 11.01 уш. с (0.2H, NHCO); изомер α-Б (15%), 1.13 д (0.45H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.34 м (0.3H, CH₂), 1.52 м (0.3H, CH₂), 1.65–1.85 м (0.6H, 2CH₂), 2.03 м (0.3H, CH₂), 2.40 м (0.3H, CH₂S), 4.11 м (0.15H, CH), 5.12 д (0.15H, H¹, *J* 5.0 Гц), 9.14 уш. с (0.15H, NHCO); изомер β-Б (45%), 1.13 д (1.35H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.34 м (0.9H, CH₂), 1.52 м (0.9H, CH₂), 1.65–1.85 м (1.8H, 2CH₂), 2.03 м (0.9H, CH₂), 2.40 м (0.9H, CH₂S), 3.93 д (0.45H, H¹, *J* 8.5 Гц), 4.11 м (0.45H, CH), 9.24 с (0.45H, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 18.17 (CH₃), 24.90 (CH₂), 28.44 (CH₂), 31.71 (CH₂), 34.34 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.21 (CH), 66.27 (C⁵), 70.71 (C³), 71.78 (C²), 73.41 (C⁴), 148.54 (C=N), 173.96 (C=O); форма А (*E,Z'*-изомер), 18.17 (CH₃), 24.90 (CH₂), 28.44 (CH₂), 31.71 (CH₂), 34.34 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.21 (CH), 66.29 (C⁵), 70.62 (C³), 72.68 (C²), 73.42 (C⁴), 151.21 (C=N), 168.33 (C=O); изомер α-Б, 20.90 (CH₃), 25.10 (CH₂), 28.19 (CH₂), 33.37 (CH₂), 34.18 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.28 (CH), 68.24 (C⁵), 69.38 (C³), 70.18 (C²), 71.13 (C⁴), 89.05 (C¹), 169.73 (C=O), изомер β-Б, 20.90 (CH₃), 25.10 (CH₂), 28.19 (CH₂), 33.37 (CH₂), 34.18 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.28 (CH), 67.80 (C⁵), 72.18 (C⁴), 73.16 (C²), 74.10 (C³), 87.98 (C¹), 171.39 (C=O). Найдено, %: С 45.93; Н 7.07; N 7.60. C₁₄H₂₆N₂O₅S₂. Вычислено, %: С 45.88; Н 7.15; N 7.64.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон D-маннозы (2в). Выход 65%, т. пл. 138–141°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 35%), 1.35 м (0.7H, CH_2), 1.54 м (0.7H, CH_2), 1.66–1.85 м (1.4H, 2CH_2), 2.12 т (0.7H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.7H, CH_2), 3.98 м (0.35H, CH), 7.26 д (0.35H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.5 Гц), 10.84 уш. с (0.35H, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер, 30%), 1.35 м (0.6H, CH_2), 1.54 м (0.6H, CH_2), 1.66–1.85 м (1.2H, 2CH_2), 2.12 т (0.6H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.6H, CH_2), 3.98 м (0.3H, CH), 7.39 д (0.3H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 11.00 уш. с (0.3H, NHCO); изомер α -Б (15%), 1.35 м (0.3H, CH_2), 1.54 м (0.3H, CH_2), 1.66–1.85 м (0.6H, 2CH_2), 2.12 т (0.3H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.3H, CH_2), 3.98 м (0.15H, CH), 4.87 д (0.15H, H^1 , J 3.5 Гц), 9.14 уш. с (0.15H, NHCO); изомер β -Б (20%), 1.35 м (0.4H, CH_2), 1.54 м (0.4H, CH_2), 1.66–1.85 м (0.8H, 2CH_2), 2.12 т (0.2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.2H, CH_2), 3.95 д (0.2H, H^1 , J 8.0 Гц), 3.98 м (0.2H, CH), 9.06 уш. с (0.2H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 24.90 (CH_2), 28.63 (CH_2), 30.84 (CH_2), 34.36 (CH_2), 38.27 (CH_2), 40.08 (CH_2), 56.30 (CH), 63.92 (C^6), 69.45 (C^4), 70.40 (C^2), 70.80 (C^3), 71.24 (C^5), 148.59 (C=N), 174.01 (C=O); форма А (*E,Z'*-изомер), 24.90 (CH_2), 28.63 (CH_2), 30.84 (CH_2), 34.36 (CH_2), 38.27 (CH_2), 40.08 (CH_2), 56.30 (CH), 63.92 (C^6), 69.49 (C^4), 70.46 (C^2), 70.86 (C^3), 71.28 (C^5), 151.25 (C=N), 168.39 (C=O); изомер α -Б, 24.03 (CH_2), 28.36 (CH_2), 31.73 (CH_2), 34.28 (CH_2), 38.27 (CH_2), 40.08 (CH_2), 56.25 (CH), 61.61 (C^6), 67.67 (C^4), 70.03 (C^3), 71.40 (C^2), 71.74 (C^5), 88.09 (C^1), 170.22 (C=O); изомер β -Б, 24.03 (CH_2), 28.36 (CH_2), 31.73 (CH_2), 34.28 (CH_2), 38.27 (CH_2), 40.08 (CH_2), 56.25 (CH), 61.68 (C^6), 67.52 (C^4), 71.55 (C^2), 73.29 (C^3), 78.26 (C^5), 94.12 (C^1), 171.56 (C=O). Найдено, %: C 44.03; H 6.80; N 7.28. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 43.96; H 6.85; N 7.32.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон D-галактозы (2г). Выход 75%, т. пл. 142–144°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 25%), 1.35 м (0.5H, CH_2), 1.51 м (0.5H, CH_2), 1.65–1.86 м (1H, 2CH_2), 2.16 т (0.5H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.43 м (0.5H, CH_2), 3.91 м (0.25H, CH), 7.36 д (0.25H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 10.84 уш. с (0.25H, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер), 1.35 м (0.4H, CH_2), 1.51 м (0.4H, CH_2), 1.65–1.86 м (0.8H, 2CH_2), 2.16 т (0.4H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.43 м (0.4H, CH_2), 3.91 м

(0.2H, CH), 7.49 д (0.2H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 10.98 уш. с (0.2H, NHCO); изомер α -Б (10%), 1.35 м (0.2H, CH_2), 1.51 м (0.2H, CH_2), 1.65–1.86 м (0.4H, 2CH_2), 2.16 т (0.2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.43 м (0.2H, CH_2), 3.91 м (0.1H, CH), 4.49 д (0.1H, H^1 , J 4.0 Гц), 9.28 уш. с (0.1H, NHCO); изомер β -Б (45%), 1.35 м (0.9H, CH_2), 1.51 м (0.9H, CH_2), 1.65–1.86 м (1.8H, 2CH_2), 2.16 т (0.9H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.43 м (0.9H, CH_2), 3.53 д (0.45H, H^1 , J 8.0 Гц), 3.91 м (0.45H, CH), 9.40 уш. с (0.45H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 24.03 (CH_2), 28.45 (CH_2), 30.84 (CH_2), 34.34 (CH_2), 38.26 (CH_2), 40.06 (CH_2), 56.30 (CH), 60.54 (C^6), 69.10 (C^4), 69.84 (C^2), 72.23 (C^3), 73.49 (C^5), 148.95 (C=N), 174.03 (C=O); форма А (*E,Z'*-изомер), 24.03 (CH_2), 28.45 (CH_2), 30.84 (CH_2), 34.34 (CH_2), 38.26 (CH_2), 40.06 (CH_2), 56.30 (CH), 60.54 (C^6), 69.17 (C^4), 69.28 (C^2), 72.23 (C^3), 73.49 (C^5), 151.89 (C=N), 168.40 (C=O); изомер α -Б, 24.90 (CH_2), 28.30 (CH_2), 31.70 (CH_2), 34.19 (CH_2), 38.26 (CH_2), 40.06 (CH_2), 56.22 (CH), 63.10 (C^6), 68.41 (C^4), 70.40 (C^2), 70.67 (C^3), 72.24 (C^5), 88.64 (C^1), 171.05 (C=O); изомер β -Б, 24.90 (CH_2), 28.30 (CH_2), 31.70 (CH_2), 34.19 (CH_2), 38.26 (CH_2), 40.06 (CH_2), 56.22 (CH), 63.18 (C^6), 68.31 (C^4), 70.22 (C^2), 72.40 (C^3), 76.72 (C^5), 91.77 (C^1), 172.29 (C=O). Найдено, %: C 43.91; H 6.91; N 7.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 43.96; H 6.85; N 7.32.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон N-ацетиламино-D-глюкозы (2д). Выход 80%, т. пл. 158–161°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 10%), 1.37 м (0.2H, CH_2), 1.54 м (0.2H, CH_2), 1.67 м (0.2H, CH_2), 1.89 с (0.3H, CH_3), 2.19 т (0.2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.4H, 2CH_2), 4.34 м (0.1H, CH), 7.24 д (0.1H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 10.85 уш. с (0.1H, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер, 10%), 1.37 м (0.2H, CH_2), 1.54 м (0.2H, CH_2), 1.67 м (0.2H, CH_2), 1.89 с (0.3H, CH_3), 2.19 т (0.2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.4H, 2CH_2), 4.34 м (0.1H, CH), 7.36 д (0.1H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 11.01 уш. с (0.1H, NHCO); изомер β -Б (80%), 1.37 м (1.6H, CH_2), 1.54 м (1.6H, CH_2), 1.67 м (1.6H, CH_2), 1.82 с (2.4H, CH_3), 2.19 т (1.6H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (3.2H, 2CH_2), 3.61 д (0.8H, H^1 , J 8.0 Гц), 4.34 м (0.8H, CH), 9.89 уш. с (0.8H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 22.78 (CH_3), 24.04 (CH_2), 28.46 (CH_2), 30.79 (CH_2), 34.27 (CH_2), 38.21 (CH_2), 40.02 (CH_2), 56.14 (C^2),

56.25 (CH), 61.29 (C⁶), 70.86 (C⁴), 74.46 (C³), 77.56 (C⁵), 149.68 (C=N), 169.43 (C=O), 174.29 (C=O); форма **A** (*E,Z'*-изомер), 22.78 (CH₂), 24.04 (CH₂), 28.46 (CH₂), 30.79 (CH₂), 34.27 (CH₂), 38.21 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.19 (C²), 56.25 (CH), 61.29 (C⁶), 70.06 (C⁴), 74.46 (C³), 77.56 (C⁵), 154.68 (C=N), 168.45 (C=O); 169.43 (C=O); изомер β -**B**, 23.08 (CH₃), 24.04 (CH₂), 28.30 (CH₂), 30.79 (CH₂), 33.74 (CH₂), 38.21 (CH₂), 40.02 (CH₂), 54.39 (C²), 56.25 (CH), 61.25 (C⁶), 70.57 (C⁴), 71.27 (C⁵), 72.15 (C³), 90.69 (C¹), 169.43 (C=O), 170.90 (C=O). Найдено, %: C 45.30; H 6.98; N 9.86. C₁₆H₂₉N₃O₆S₂. Вычислено, %: C 45.37; H 6.90; N 9.92.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон N-ацетиламино-D-маннозы (2e). Выход 60%, т. пл. 129–131°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма **A** (*E,E'*-изомер, 15%), 1.35 м (0.3H, CH₂), 1.54 м (0.3H, CH₂), 1.65 м (0.3H, CH₂), 1.89 с (0.45H, CH₃), 2.18 т (0.3H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 2.39 м (0.6H, 2CH₂), 4.36 м (0.15H, CH), 7.36 д (0.15H, HC=N, *J* 5.5 Гц), 10.86 уш. с (0.15H, NHCO); форма **A** (*E,Z'*-изомер, 15%), 1.35 м (0.3H, CH₂), 1.54 м (0.3H, CH₂), 1.65 м (0.3H, CH₂), 1.89 с (0.45H, CH₃), 2.18 т (0.3H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 2.39 м (0.6H, 2CH₂), 4.36 м (0.15H, CH), 7.55 д (0.15H, HC=N, *J* 5.5 Гц), 11.05 уш. с (0.15H, NHCO); изомер α -**B** (70%), 1.35 м (1.4H, CH₂), 1.54 м (1.4H, CH₂), 1.65 м (1.4H, CH₂), 1.89 с (2.1H, CH₃), 2.18 т (1.4H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 2.39 м (2.8H, 2CH₂), 4.36 м (0.7H, CH), 4.59 д (0.7H, H¹, *J* 4.5 Гц), 9.14 уш. с (0.7H, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: форма **A** (*E,E'*-изомер), 23.01 (CH₃), 24.04 (CH₂), 28.46 (CH₂), 30.79 (CH₂), 34.27 (CH₂), 38.21 (CH₂), 40.02 (CH₂), 52.53 (C²), 56.22 (CH), 63.68 (C⁶), 71.04 (C⁴), 72.16 (C³), 72.62 (C⁵), 145.62 (C=N), 169.95 (C=O), 174.09 (C=O); форма **A** (*E,Z'*-изомер), 23.01 (CH₃), 24.04 (CH₂), 28.46 (CH₂), 30.79 (CH₂), 34.27 (CH₂), 38.21 (CH₂), 40.02 (CH₂), 52.53 (C²), 56.22 (CH), 63.68 (C⁶), 70.26 (C⁴), 72.16 (C³), 72.62 (C⁵), 149.06 (C=N), 168.31 (C=O); 169.95 (C=O); изомер α -**B**, 22.83 (CH₃), 24.09 (CH₂), 28.32 (CH₂), 30.81 (CH₂), 34.26 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.05 (CH₂), 52.34 (C²), 56.22 (CH), 61.60 (C⁶), 68.38 (C⁴), 70.17 (C³), 72.94 (C⁵), 92.79 (C¹), 169.95 (C=O), 171.32 (C=O). Найдено, %: C 45.43; H 6.86; N 10.01. C₁₆H₂₉N₃O₆S₂. Вычислено, %: C 45.37; H 6.90; N 9.92.

Раствор коллоидного золота. К 200 мл 2.5×10⁻⁴ М. раствора H₂NaAuCl₄ при кипячении и интен-

сивном перемешивании добавляли горячий раствор 0.075 г двухводного цитрата натрия в 10 мл H₂O. После появления ярко-красного окрашивания смесь кипятили при перемешивании 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и использовали в синтезе гликонаночастиц Au **3a-e**. Судя по данным динамического светорассеяния и электронной спектроскопии (λ_{max} 523 нм), в растворе находилась основная фракция коллоидного золота с диаметром частиц 14.0±1 нм.

Гликонаночастицы золота (3a-e). К 10 мл раствора коллоидного золота при перемешивании добавляли 2.5×10⁻⁵ моль соединения **2a-e**, 2–3 мг додецилсульфата Na в 1 мл ДМСО и выдерживали 48–72 ч при 25°C. Протекание реакции контролировали с использованием методов ДРС, ПЭМ и электронной спектроскопии.

Изучение противоопухолевой активности гликонаночастиц Au **3a-e** проводили в Государственном научно-исследовательском испытательном институте военной медицины Министерства обороны РФ и Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения РФ. Развернутые результаты этих исследований будут представлены в виде отдельных публикаций в специализированных журналах.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ершов Андрей Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2266-4380>

Мартыненко Александр Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0951-1451>

Лагода Игорь Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3906-2909>

Батыренко Алина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-3650>

Федорос Елена Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>

Круглов Степан Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-4637>

Якиманский Александр Вадимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8770-1453>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kang B., Opatz T., Landfester K., Wurm F.R. // Chem. Soc. Rev. 2015. Vol. 44. P. 8301. doi 10.1039/C5CS00092K
2. Carbohydrate nanotechnology / Ed. K.J. Stine. New Jersey: John Wiley & Sons, 2016. 470 p. doi 10.1002/9781118860212.ch3
3. Glycochemical synthesis: strategies and applications / Eds S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2016. 576 p. doi 10.1002/9781119006435.ch16
4. Engineered carbohydrate-based materials for biomedical applications: polymers, surfaces, dendrimers, nanoparticles, and Hydrogels / Ed. R. Narain. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011. 424p. doi 10.1002/9780470944349.ch6
5. Self-Assembled Monolayers of carbohydrate derivatives on gold surfaces. In: Carbohydrate / Eds M. Caliskan, I.H. Kavakli, G.C. Oz. Istanbul: InTech Publisher, 2017. 164 p. doi 10.5772/66194.
6. Nanobiomaterials in cancer therapy: applications of nanobiomaterials / Ed. A. Grumezescu. Oxford: Elsevier Science Publishing Co Inc., 2016. 588 p. doi 10.1016/B978-0-323-42863-7.00002-5
7. Федотчева Т.А., Оленин А.Ю., Старостин К.М., Лисичкин Г.В., Банин В.В., Шимановский Н.Л. // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. № 4. С. 11; Fedotcheva T.A., Olenin A.Yu., Starostin K. M., Lisichkin G.V., Banin V.V., Shimanovskii N.L. // Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49. N 4. P. 220. doi 10.1007/s11094-015-1260-6
8. Tran Q.H., Nguyen V.Q., Le A.T. // Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol. 2013. Vol. 4. 033001. doi 10.1088/2043-6262/4/3/033001
9. Васильева М.Ю., Еришов А.Ю., Байгильдин В.А., Шабсельс Б.М., Лагода И.В., Якиманский А.В. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 1027; Vasileva M.Yu., Ershov A.Yu., Baygildin V.A., Shabsels B.M., Lagoda I.V., Yakimansky A. V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1205. doi 10.1134/S1070363218060257
10. Еришов А.Ю., Васильева М.Ю., Лагода И.В., Якиманский А.В. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 1020; Ershov A.Yu., Vasileva M.Yu., Lagoda I.V., Yakimansky A. V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1199. doi 10.1134/S1070363218060245
11. Еришов А.Ю., Васильева М.Ю., Лагода И.В., Байгильдин В.А., Наследов Д.Г., Кулешова Л.Ю., Якиманский А.В. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 1. С. 108; Ershov A. Yu., Vasileva M.Yu., Lagoda I.V., Baygildin V.A., Nasledov D.G., Kuleshova L.Yu., Yakimansky A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 1. P. 103. doi 10.1134/S1070363218010164
12. Coulibaly F.S., Youan B.B.C. // AIMS Mol. Sci. 2017. Vol. 4. N 1. P. 1. doi 10.3934/molsci.2017.1.1
13. Koufaki M., Kiziridi C., Alexi X., Alexis M.N. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 6432. doi 10.1016/j.bmc.2009.07.010
14. Еришов А.Ю., Лагода И.В., Якимович С.И., Зерова И.В., Пакальнис В.В., Шаманин В.В. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 10. С. 1503; Ershov A.Yu., Lagoda I.V., Yakimovich S.I., Zerova I.V. Pakal'nis V.V., Shamanin V.V. // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. N 10. P. 1488. doi 10.1134/S107042800910011X
15. Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Lagoda I.V., Kopanitsa M.A., Yakimansky A.V. // Chem. Select. 2019. Vol. 44. P. 12938. doi 10.1002/slct.201902942
16. Jin Z., Sugiyama Y., Zhang C., Palui G., Xin Y., Du L., Sisi Wang S., Dridi N., Mattoussi H. // Chem. Mater. 2020. Vol. 32. N 17. P. 7469. doi 10.1021/acs.chemmater.0c02482
17. Shinchi H., Yamaguchi, T., Moroishi T., Yuki M., Wakao M., Hayashi T., Carson D.A., Suda Y. // Bioconjugate Chem. 2019. Vol. 30. N 11. P. 2811. doi 10.1021/acs.bioconjchem.9b0056
18. Shinchi H., Yuki M., Yamauchi T., Niimura M., Wakao M., Cottam H.B., Hayashi T., Carson D.A., Moroishi T., Suda Y. // ACS Appl. Bio. Mater. 2021. Vol. 4. N 3. P. 2732. doi 10.1021/acsabm.0c01639
19. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Справочник по экспериментальной терапии опухолей. СПб: Репринт, 2008. 36 с.
20. Лагода И.В., Якунчикова Е.А., Драчев И.С., Гребенюк А.Н., Мартыненко А.А., Кулешова Л.Ю., Копаница М.А., Еришов А.Ю. // Радиацион. биол. радиоэкол. 2020. Т. 60. № 3. С. 291. doi 10.31857/S0869803120020071
21. Laprise-Pelletier M., Simão T., Fortin M.-A. // Adv. Health. Mat. 2018. P. 1701460. doi 10.1002/adhm.201701460
22. Miladi I., Alric C., Dufort S., Mowat P., Dutour A., Mandon C., Laurent G., Bräuer-Krisch E., Herath N., Coll J.-L., Dutreix M., Lux F., Bazzi R., Billotey C., Janier M., Perriat P., Le Duc G., Roux S., Tillement O. // Small. 2014. Vol. 10. N 6. P. 1116. doi 10.1002/sml.201302303
23. Chen Y., Yang J., Fu S., Wu J. // Inter. J. Nanomed. 2020. Vol. 15. P. 9407. doi 10.2147/ijn.s272902
24. Ngwa W., Kumar R., Sridhar S., Korideck H., Zygmanski P., Cormack R.A., Berbeco R., Makrigiorgos G.M. // Nanomedicine. 2014. Vol. 9. N 7. P. 1063. doi 10.2217/nmm.14.55
25. Antosh M.P., Wijesinghe D.D., Shrestha S., Lanou R., Huang Y.H., Hasselbacher T., Fox D., Neretti N., Sun S., Katenka N., Cooper L.N., Andreev O.A.,

- Reshetnyak Y.K.* // Proc. Nat. Acad. Sci. 2015. Vol. 112. N 17. P. 5372. doi 10.1073/pnas.1501628112
26. *Hernando P.J., Dedola S., Marin M.J., Field R.A.* // Front. Chem. 2021. Vol. 9. P. 668509. doi 10.3389/fchem.2021.668509
27. *Manzari M.T., Shamay Y., Kiguchi H., Rosen N., Scaltriti M., Heller D.A.* // Nat. Rev. Mat. 2021. Vol. 6. N 4. P. 351. doi 10.1038/s41578-020-00269-6
28. *Jain S., Saxena N., Sharma M.K., Chatterjee S.* // Mat. Today: Proc. 2020. Vol. 31. N 4. doi 10.1016/j.matpr.2020.06.602
29. *Khan H., Mirzaei H.R., Amiri A., Kupeli Akkol E., Ashhad Haleemi S.M., Mirzaei H.* // Sem. Can. Biol. 2019. Vol. 69. N 2. P. 24. doi 10.1016/j.semcancer.2019.12.004
30. *Romeo R., Carnovale C., Giofrè S., Monciino G., Chiacchio M., Sanfilippo C., Macchi B.* // Molecules. 2014. Vol. 19. N 9. P. 14406. doi 10.3390/molecules190914406
31. *Billard C.* // Mol. Cancer Ther. 2013. Vol. 12. N 9. P. 1691. doi 10.1158/1535-7163.mct-13-0058
32. *Castro A.C., Holson E.B., Hopkins B.T., Koney N.O., Snyder D.A., Tibbitts T.T.* Pat. US 7842815 B2 (2010).
33. *Perfezou M., Turner A., Merkoci A.* // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. P. 2606. doi 10.1039/C1CS15134G
34. *Love J.C., Estroff L.A., Kriebel J.K., Nuzzo R.G., Whitesides G.M.* // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 1103. doi 10.1021/cr0300789
35. *Аляутдин Р.Н., Кройтер Й., Харкевич Д.А.* // Эксп. клинич. фарм. 2003. Т. 66. № 2. С. 65. doi 10.30906/0869-2092-2003-66-2-65-68
36. *Olivier J.-C.* // NeuroRX. 2005. Vol. 2. N 1. P. 108. doi 10.1602/neurorx.2.1.108

Synthesis and Radio-Oncological Efficiency of Gold Glyco-Nanoparticles Based on the Aldose Condensation Products with Lipoic (Thioctic) Hydrazide

A. Yu. Ershov^{a,*}, A. A. Martynenkov^a, I. V. Lagoda^b, A. A. Batyrenko^b, I. S. Drachev^b, E. A. Yakunchikova^b, E. I. Fedoros^c, S. S. Kruglov^c, M. A. Kopanitsa^d, and A. V. Yakimansky^a

^a Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199004 Russia

^b State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043 Russia

^c N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, 197758 Russia

^d I.P. Pavlov Ryazan Medical University, Ryazan, 390026 Russia

*e-mail: ershov305@mail.ru

Received January 14, 2022; revised January 23, 2022; accepted January 25, 2022

Structure of previously unknown aldose 1,2-dithiolan-3-pentanoyl hydrazones – condensation products of a series of monosaccharides (L-fucose, L-rhamnose, D-mannose, D-galactose, N-acetylamino-D-glucose and N-acetylamino-D-mannose) with lipoic acid hydrazide was studied by spectral methods. It was shown that all the obtained compounds exist in DMSO-*d*₆ solution as a tautomeric mixture of open hydrazone and cyclic pyranose forms. The linear hydrazone form is represented by a set of *Z',E'*-conformational isomers, differing in the arrangement of substituents relative to the C–N amide bond, in comparable amounts. On the basis of the indicated aldose 1,2-dithiolan-3-pentanoyl hydrazones, a method for the synthesis of gold glyconanoparticles with an average particle diameter of 23–28 nm and a low value of the polydispersity index has been developed. It was shown that individual aldose 1,2-dithiolan-3-pentanoyl hydrazones have a significant radioprotective effect, and glyconanoparticles based on them increase the effectiveness of radiation therapy for Ehrlich's carcinoma.

Keywords: lipoic hydrazide, thiolated sugars, gold glyco-nanoparticles, radiation therapy, antitumor activity

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ ЗОЛОТА

$[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}][\text{Au}(\text{CN})_2\text{Br}_2]$, $[\text{Ph}_4\text{Sb} \cdot (\text{DMSO}-\text{O})][\text{Au}(\text{CN})_2\text{Br}_2]$ И $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{H})(\text{COOMe})\text{Au}(\text{CN})_2\text{Cl}$

© 2022 г. Д. П. Шевченко*, В. В. Шарутин, О. К. Шарутина

Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет),
пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия
*e-mail: Shepher56@gmail.com

Поступило в Редакцию 6 января 2022 г.
После доработки 20 января 2022 г.
Принято к печати 23 января 2022 г.

Взаимодействие дибромдицианоурата калия с бромидом (3-бромпропил)трифенилфосфония и тетрафенилстибония приводит к новым ионным комплексам золота $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}][\text{Au}(\text{CN})_2\text{Br}_2]$ и $[\text{Ph}_4\text{Sb} \cdot (\text{DMSO}-\text{O})][\text{Au}(\text{CN})_2\text{Br}_2]$. Из дихлордицианоурата калия и (метоксикарбонил)трифенилфосфонийметанида в ацетонитриле получен новый илидный комплекс $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{H})(\text{COOMe})\text{Au}(\text{CN})_2\text{Cl}$. Строение полученных соединений установлено методом РСА.

Ключевые слова: дигалогенодицианоураты калия, соли органилтрифенилфосфония, соли тетрафенилстибония, илиды трифенилфосфония

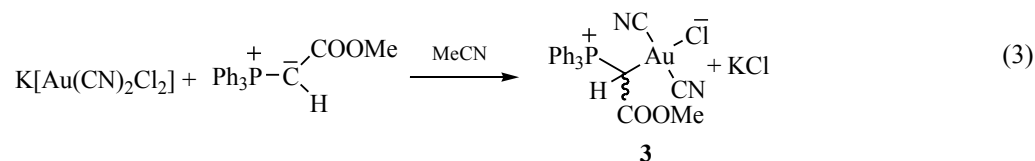
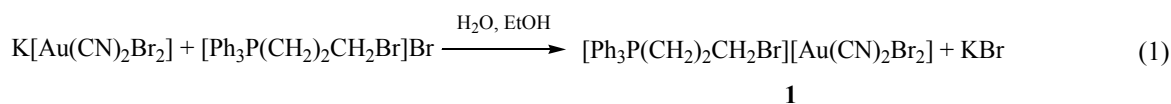
DOI: 10.31857/S0044460X22050158, **EDN:** CKRUPZ

Исследование металлоорганических соединений актуально как с теоретической, так и с практической точки зрения. Комплексы переходных металлов, в частности золота, с цианидными лигандами обладают такими свойствами как магнетизм [1–4], люминесценция [4–8], вапохромизм [9–11], двойное лучепреломление [12–15], отрицательный коэффициент термического расширения [16, 17] и противораковая активность [18]. Многообразие физико-химических свойств, а также возможность их регулирования путем структурной модификации (варьирование вспомогательных лигандов, противоионов и др.) позволяет использовать комплексы золота с цианидными лигандами в качестве магнитных и OLED-материалов, сенсоров летучих органических веществ или строительных блоков в супрамолекулярной архитектуре.

Нами продолжено изучение особенностей строения новых соединений золота(III) с цианид-

ными лигандами [19–23]. При взаимодействии водных растворов дибромдицианоурата калия с бромидом (3-бромпропил)трифенилфосфония и тетрафенилстибония (1:1 мольн.) после перекристаллизации из этанола или из ДМСО были выделены оранжевые кристаллы комплексов $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}][\text{Au}(\text{CN})_2\text{Br}_2]$ (**1**) и $[\text{Ph}_4\text{Sb} \cdot (\text{DMSO}-\text{O})][\text{Au}(\text{CN})_2\text{Br}_2]$ (**2**) [реакции (1), (2)]. Реакция (3) дихлордицианоурата калия и (метоксикарбонил)трифенилфосфонийметанида в ацетонитриле приводит к комплексу $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{H})(\text{COOMe})\text{Au}(\text{CN})_2\text{Cl}$ (**3**), выделенному в виде неокрашенных кристаллов.

В ИК спектрах соединений **1–3** присутствуют характерные для связей $\text{C}\equiv\text{N}$ полосы малой интенсивности при 2167, 2201 (**1**), 2168 (**2**) и 2203 (**3**) cm^{-1} . В спектре комплекса **2**, наблюдается смещение полосы поглощения связи $\text{S}=\text{O}$ (995 cm^{-1}) в длинноволновую область по сравнению с несвязанным



ДМСО (1055 cm^{-1}), что типично для подобных комплексов с координацией растворителя к атому сурьмы через атом кислорода [24, 25].

По данным РСА, соединения **1** и **2** имеют ионное строение. В кристаллических ячейках комплексов присутствуют катионы $[\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}]^+$ (**1**) с мало искаженной тетраэдрической координацией атомов фосфора и катионы $[\text{Ph}_4\text{Sb} \cdot (\text{DMSO}-\text{O})]^+$ (**2**) с сильно искаженной тригонально-бипирамидальной координацией атома сурьмы, обусловленной взаимодействием с атомом сурьмы молекулы ДМСО, а также плоско-квадратные анионы $[\text{Au}(\text{CN})_2\text{Br}_2]^-$ (рис. 1, 2; табл. 1).

Углы СРС в катионе **1** варьируются в интервале $107.99(18)$ – $110.54(19)^\circ$; расстояния Р–С изменяют-

ся в пределах $1.791(4)$ – $1.812(4) \text{ \AA}$, а связь Р–С_{Алк} имеет максимальную длину.

В катионе комплекса **2** псевдоаксиальный угол OSbC составляет 178.6° ; псевдоэкваториальные углы CSbC находятся в интервале $110.04(17)$ – $121.77(18)^\circ$. Связи Sb–C_{экр} [$2.088(5)$ – $2.095(5) \text{ \AA}$] несколько короче расстояния Sb–C_{акс} [$2.127(5) \text{ \AA}$] и близки к сумме ковалентных радиусов атомов сурьмы и sp^2 -углерода (2.12 \AA [26]). Из-за искажения координационного полиэдра атом сурьмы выходит из псевдоэкваториальной плоскости [C₃] в сторону атома C²¹ на 0.42 \AA . Расстояние Sb⋯O=S [$2.576(4) \text{ \AA}$] превышает сумму ковалентных радиусов атомов сурьмы и кислорода (2.05 \AA [26]), но меньше суммы их ван-дер-ваальсовых радиусов (3.58 \AA [27]).

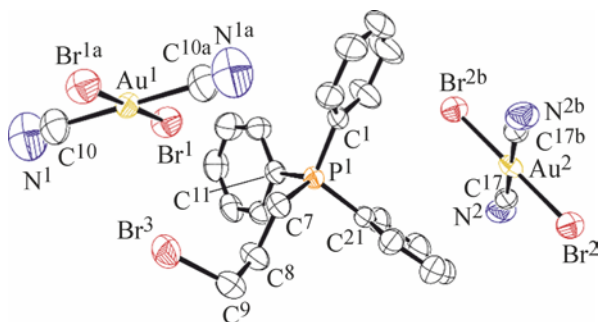


Рис. 1. Общий вид молекулы комплекса **1** в кристалле (атомы водорода не показаны).

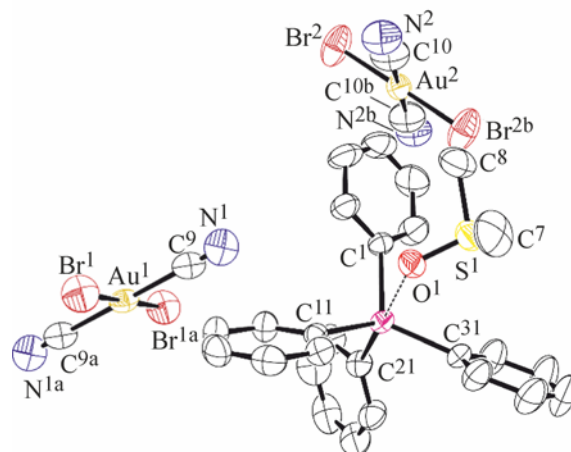


Рис. 2. Общий вид молекулы комплекса **2** в кристалле (атомы водорода не показаны).

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры комплексов 1–3

| Параметр | 1 | 2 | 3 |
|--|---|---|---|
| <i>M</i> | 793.08 | 917.10 | 618.79 |
| Сингония | Триклинная | Триклинная | Триклинная |
| Пространственная группа | <i>P</i> -1 | <i>P</i> -1 | <i>P</i> -1 |
| <i>a</i> , Å | 9.768(6) | 9.727(14) | 9.858(14) |
| <i>b</i> , Å | 9.995(6) | 11.697(12) | 9.91(2) |
| <i>c</i> , Å | 15.193(9) | 13.948(15) | 13.39(2) |
| α, град | 96.15(4) | 73.49(3) | 98.06(9) |
| β, град | 106.52(2) | 83.01(5) | 100.70(5) |
| γ, град | 112.22(2) | 85.13(5) | 112.34(6) |
| <i>V</i> , Å ³ | 1277.4(14) | 1508(3) | 1156(3) |
| <i>Z</i> | 2 | 2 | 2 |
| <i>d</i> _{выч} , г/см ³ | 2.062 | 2.020 | 1.777 |
| μ, мм ⁻¹ | 10.526 | 8.496 | 6.566 |
| <i>F</i> (000) | 744.0 | 864.0 | 596.0 |
| Размер кристалла, мм | 0.38 × 0.3 × 0.26 | 0.49 × 0.31 × 0.16 | 0.61 × 0.48 × 0.22 |
| 2θ, град | 5.764–56.998 | 6.126–56.994 | 6.264–56.994 |
| Интервалы индексов отражений | –13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, –13 ≤ <i>k</i> ≤ 13, –20 ≤ <i>l</i> ≤ 20 | –13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, –15 ≤ <i>k</i> ≤ 15, –18 ≤ <i>l</i> ≤ 18 | –13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, –13 ≤ <i>k</i> ≤ 13, –17 ≤ <i>l</i> ≤ 17 |
| Число рефлексов: | 70857 | 73739 | 26445 |
| измеренных | 6463 | 7620 | 5815 |
| независимых с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>) | (0.0500) | (0.0567) | (0.0577) |
| Переменных уточнения | 275 | 347 | 273 |
| GOOF | 1.018 | 1.030 | 1.070 |
| <i>R</i> -Факторы по <i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²) | <i>R</i> ₁ 0.0276, <i>wR</i> ₂ 0.0652 | <i>R</i> ₁ 0.0344, <i>wR</i> ₂ 0.0767 | <i>R</i> ₁ 0.0415, <i>wR</i> ₂ 0.0968 |
| <i>R</i> -Факторы по всем отражениям | <i>R</i> ₁ 0.0396, <i>wR</i> ₂ 0.0699 | <i>R</i> ₁ 0.0494, <i>wR</i> ₂ 0.0830 | <i>R</i> ₁ 0.0553, <i>wR</i> ₂ 0.1055 |
| Остаточная электронная плотность (max/min), e/Å ³ | 1.07/–1.03 | 1.25/–1.38 | 2.36/–2.62 |

В centrosимметричных дибромдицианоауратных анионах комплексов **1** и **2** *транс*-углы SAuC и BrAuBr равны 180°; *цис*-углы SAuBr изменяются в пределах 87.65(17)–92.35(17)° (**1**) и 86.0(5)–94.0(5)° (**2**). Длины связей Au–C [2.107(7), 2.148(6) Å (**1**) и 1.992(4), 2.084(8) Å (**2**)] неравнозначны и отличаются как в меньшую, так и в большую сторону от суммы ковалентных радиусов атомов золота и *sp*-углерода (2.05 Å [26]). В свою очередь, связи Au–Br [2.4244(17), 2.4365(14) Å (**1**) и 2.415(2), 2.397(3) Å (**2**)] короче суммы ковалентных радиусов атомов золота и брома (2.56 Å [26]).

Строение комплекса **3** аналогично строению ранее полученного соединения Ph₃PC(H)(CN)AuCl₃ [18]. Координация атомов фосфора и золота тетраэдрическая и плоско-квадратная соответствен-

но; атомы хлора и третичного атома углерода находятся в *транс*-положении относительно атома золота (рис. 3).

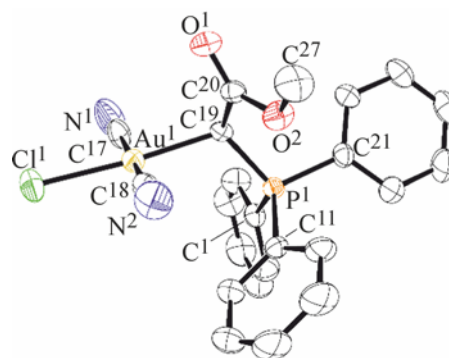


Рис. 3. Общий вид молекулы комплекса **3** в кристалле (атомы водорода не показаны).

Таблица 2. Избранные геометрические параметры структур 1–3

| Связь | d , Å | Угол | ω , град |
|---|------------|---|-----------------|
| 1 | | | |
| Au ¹ –Br ¹ | 2.4365(14) | Br ¹ Au ¹ Br ^{1a} | 180.0 |
| Au ² –Br ² | 2.4244(17) | Br ² Au ² Br ^{2a} | 180.0 |
| Au ¹ –C ⁹ | 2.107(7) | C ¹⁰ Au ¹ Br ^{1a} | 92.35(17) |
| Au ² –C ¹⁷ | 2.148(6) | C ^{10a} Au ¹ Br ^{1a} | 87.65(17) |
| P ¹ –C ¹ | 1.801(4) | C ¹⁷ Au ² Br ² | 87.99(13) |
| P ¹ –C ⁷ | 1.812(4) | C ^{17b} Au ² Br ² | 92.01(14) |
| P ¹ –C ¹¹ | 1.801(4) | C ¹ P ¹ C ¹¹ | 107.99(18) |
| P ¹ –C ²¹ | 1.791(4) | C ²¹ P ¹ C ¹ | 110.54(19) |
| Br ³ –C ⁹ | 1.945(5) | C ⁸ C ⁹ Br ³ | 113.9(4) |
| Преобразования симметрии: ^a – x , 1– y , 2– z ; ^b 1– x , – y , 1– z | | | |
| 2 | | | |
| Au ¹ –Br ¹ | 2.415(2) | Br ^{1a} Au ¹ Br ¹ | 179.999(18) |
| Au ² –Br ² | 2.397(3) | Br ^{2b} Au ² Br ² | 180.0 |
| Au ¹ –C ⁹ | 2.034(7) | C ⁹ Au ¹ Br ¹ | 91.07(17) |
| Au ² –C ¹⁰ | 2.112(7) | C ^{9a} Au ¹ Br ¹ | 88.93(17) |
| Sb ¹ –C ¹¹ | 2.092(4) | C ¹⁰ Au ² Br ² | 94.0(5) |
| Sb ¹ –C ³¹ | 2.088(5) | C ^{10b} Au ² Br ² | 86.0(5) |
| Sb ¹ –C ²¹ | 2.127(5) | C ³¹ Sb ¹ C ²¹ | 100.4(2) |
| Sb ¹ –C ¹ | 2.095(5) | C ³¹ Sb ¹ C ¹¹ | 121.77(18) |
| Sb ¹ …O ¹ | 2.576(4) | O ¹ Sb ¹ C ²¹ | 178.6(1) |
| S ¹ –O ¹ | 1.508(3) | O ¹ S ¹ C ⁸ | 106.9(3) |
| | | C ⁸ S ¹ C ⁷ | 98.0(4) |
| Преобразования симметрии: ^a 3– x , 1– y , 1– z ; ^b 3– x , 2– y , 2– z | | | |
| 3 | | | |
| Au ¹ –Cl ¹ | 2.316(3) | C ¹⁹ Au ¹ Cl ¹ | 175.47(15) |
| Au ¹ –C ¹⁷ | 2.021(8) | C ¹⁸ Au ¹ C ¹⁷ | 177.2(3) |
| Au ¹ –C ¹⁸ | 2.019(7) | C ¹⁷ Au ¹ C ¹⁹ | 90.7(3) |
| Au ¹ –C ¹⁹ | 2.109(6) | C ¹⁷ Au ¹ Cl ¹ | 88.9(2) |
| P ¹ –C ¹ | 1.811(6) | C ¹⁸ Au ¹ C ¹⁹ | 90.2(2) |
| P ¹ –C ¹¹ | 1.793(6) | C ¹⁸ Au ¹ Cl ¹ | 90.0(2) |
| P ¹ –C ¹⁹ | 1.800(6) | P ¹ C ¹⁹ Au ¹ | 115.1(3) |
| P ¹ –C ²¹ | 1.797(6) | C ²⁰ C ¹⁹ Au ¹ | 104.5(4) |
| C ¹⁹ –C ²⁰ | 1.511(8) | C ²⁰ C ¹⁹ P ¹ | 117.1(4) |
| O ¹ –C ²⁰ | 1.204(7) | C ²¹ P ¹ C ¹ | 106.1(3) |
| | | C ¹¹ P ¹ C ¹⁹ | 112.2(3) |

Углы СРС в комплексе **3** изменяются в интервале 106.1(3)–112.2(3)° и незначительно отличаются от аналогичных углов в (3-бромпропил)трифенилфосфониевом катионе комплекса **1**; углы PC¹⁹Au, C²⁰C¹⁹Au и C²⁰C¹⁹P – 115.1(3), 104.5(4) и 117.1(4)° соответственно. Длина связи P–C¹⁹ [1.800(6) Å] имеет промежуточное значение по сравнению с длинами связей P–C_{Ph} [1.793(6)–1.811(6) Å]. *транс*-Углы C¹⁸AuC¹⁷ и C¹⁹AuCl – 177.2(3) и 175.47(15)°

соответственно; *цис*-углы – 90.7(3), 90.2(2)° (C_{CN}AuC¹⁹) и 88.9(2), 90.0(2)° (C_{CN}AuCl). Расстояния Au–C_{CN} [2.021(8), 2.019(7) Å] практически не отличаются от аналогичных длин связей в комплексах **1** и **2**; расстояния Au–Cl [2.316(3) Å] и Au–C¹⁹ (2.109(6) Å) меньше сумм ковалентных радиусов атомов золота и хлора (2.38 Å), а также золота и sp³-углерода (2.12 Å) [26]). В известном комплексе Ph₃PC(H)(CN)AuCl₃ аналогичные длины связей

имеют близкие значения $\{\text{Au}-\text{Cl} \ 2.3095(13) \ \text{\AA}, \text{Au}-\text{C}(\text{H}) \ 2.083(4) \ \text{\AA} [18]\}$.

В кристаллах комплексов **1–3** не обнаружены взаимодействия $\text{Hg}\cdots\text{Hg}$ или $\text{Au}\cdots\text{Hg}$, наблюдаемые в некоторых ранее полученных дигалогенодицианоуратных комплексах [12, 17, 19, 28, 29]. Структурная организация молекул в кристаллах комплексов обусловлена лишь системой водородных связей $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}\equiv\text{C}$ [2.67 \AA (**1**), 2.54 \AA (**2**), 2.58–2.67 \AA (**3**)], $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ [2.35 \AA (**3**)] и $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Hg}-\text{Au}$ [2.92 \AA (**1**), 2.86 \AA (**3**)]. В кристаллах комплексов **1** и **2** присутствуют дополнительные $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$ -взаимодействия [30] с расстояниями от атомов водорода до плоскостей соответствующих бензольных колец 2.74 и 2.85 \AA соответственно.

Таким образом, при взаимодействии дибромдицианоурата калия с бромидом (3-бромпропил)трифенилфосфония и тетрафенилстибония получены новые ионные цианогалогенидные комплексы золота – дибромдицианоураты (3-бромпропил)трифенилфосфония и тетрафенил(О-диметилсульфоксид)стибония с мономерными катионами и анионами, а в реакции дибромдицианоурата калия с (метоксикарбонил)трифенилфосфонийметанидом синтезирован новый цианогалогенидный комплекс с илидным лигандом – (метоксикарбонилметил)трифенилфосфонийдицианозолота хлорид.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **1–3** записывали на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S в таблетках KBr в области 4000–400 cm^{-1} . Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе Carlo Erba CHNS-O EA 1108.

РСА кристаллов комплексов **1–3** проводили на дифрактометре Bruker D8 QUEST ($\text{MoK}\alpha$ -излучение, λ 0.71073 \AA , графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [31]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены по программам SHELXL/PC [32] и OLEX2 [33]. Структуры определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для не водородных атомов. Полные таблицы коор-

динат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных [CCDC 2074516 (**1**), 2074514 (**2**), 2074513 (**3**)].

Для синтеза комплексов использовали коммерчески доступные органилтрифенилфосфониевые соли фирмы «Alfa Aesar» и растворители; бромид тетрафенилстибония, дигалогенодицианоураты калия и (метоксикарбонил)трифенилфосфонийметанид получали по известным методикам [29, 34–36].

(3-Бромпропил)трифенилфосфония дибромдицианоурат (1). К раствору 0.1 г (0.22 ммоль) дибромдицианоурата калия в 10 мл воды прибавляли при перемешивании водный раствор 0.102 г (0.22 ммоль) бромида (3-бромпропил)трифенилфосфония. Образовавшийся светло-оранжевый осадок отфильтровывали, дважды промывали водой порциями по 5 мл, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.155 г (88%), оранжевые кристаллы, т. пл. 120 $^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3065, 2943, 2905, 2210, 2168, 1585, 1483, 1437, 1427, 1398, 1335, 1319, 1304, 1240, 1179, 1165, 1109, 1074, 1047, 997, 988, 930, 849, 779, 748, 733, 723, 708, 689, 561, 530, 507, 496, 449, 428. Найдено, %: С 34.75; Н 2.71. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{PBr}_3\text{Au}$. Вычислено, %: С 34.83; Н 2.67.

Комплекс **2** синтезировали по аналогичной методике, перекристаллизовывали из ДМСО.

Тетрафенил(О-диметилсульфоксид)стибония дибромдицианоурат (2). Выход 84%, оранжевые кристаллы, т. пл. 94 $^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3067, 3011, 2918, 2168, 1481, 1435, 1414, 1400, 1335, 1315, 1298, 1184, 1070, 1020, 995, 968, 939, 914, 739, 729, 714, 687, 662, 459, 444, 428. Найдено, %: С 36.56; Н 2.89. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OSBr}_2\text{SbAu}$. Вычислено, %: С 36.67; Н 2.86.

(Метоксикарбонилметил)трифенилфосфонийдицианозолота хлорид (3). К раствору 0.1 г (0.28 ммоль) дихлордицианоурата калия в 10 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 0.094 г (0.28 ммоль) (метоксикарбонил)метанида трифенилфосфония и фильтровали. После испарения растворителя из фильтрата получали 0.135 г (78%) бесцветных кристаллов с т. пл. 128 $^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3059, 3024, 2930, 2866, 2257, 2156, 2143, 1587, 1483, 1439, 1395, 1339,

1317, 1250, 1186, 1113, 997, 843, 756, 743, 723, 689, 547, 500, 428. Найдено, %: С 44.53; Н 3.14. $C_{23}H_{19}N_2O_2PClAu$. Вычислено, %: С 44.64; Н 3.10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевченко Дмитрий Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2239-7593>

Шарутин Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Palacios M.A., Díaz-Ortega I.F., Nojiri H., Suturina E.A., Ozerov M., Krzystek J., Colacio E.* // *Inorg. Chem. Front.* 2020. Vol. 7. N 23. P. 4611. doi 10.1039/D0QI00996B
2. *Geisheimer A.R., Huang W., Pacradouni V., Sabok-Sayr S.A., Sonier J.E., Leznoff D.B.* // *Dalton Trans.* 2011. Vol. 40. N 29. P. 7505. doi 10.1039/C0DT01546F
3. *Lefebvre J., Callaghan F., Katz M.J., Sonier J.E., Leznoff D.B.* // *Chem. Eur. J.* 2006. Vol. 12. N 26. P. 6748. doi 10.1002/chem.200600303
4. *Kumar K., Stefańczyk O., Chorazy S., Nakabayashi K., Sieklucka B., Ohkoshi S.* // *Inorg. Chem.* 2019. Vol. 58. N 9. P. 5677. doi 10.1021/acs.inorgchem.8b03634
5. *Nicholas A.D., Bullard R.M., Pike R.D., Patterson H.H.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2019. Vol. 2019. N 7. P. 956. doi 10.1002/ejic.201801407
6. *Belyaev A., Eskelinen T., Dau T.M., Ershova Y.Yu., Tunik S.P., Melnikov A.S., Hirva P., Koshevoy I.O.* // *Chem. Eur. J.* 2017. Vol. 24. N 6. P. 1404. doi 10.1002/chem.201704642
7. *Yamagishi A., Kawasaki T., Hiruma K., Sato H., Kitazawa T.* // *Dalton Trans.* 2016. Vol. 45. N 18. P. 7823. doi 10.1039/C6DT00537C
8. *Ovens J.S., Christensen P.R., Leznoff D.B.* // *Chem. Eur. J.* 2016. Vol. 22. N 24. P. 8234. doi 10.1002/chem.201505075
9. *Varju B.R., Ovens J.S., Leznoff D.B.* // *Chem. Commun.* 2017. Vol. 53. N 48. P. 6500. doi 10.1039/C7CC03428H
10. *Lefebvre J., Korčok J.L., Katz M.J., Leznoff D.B.* // *Sensors.* 2012. Vol. 12. N 3. P. 3669. doi 10.3390/s120303669
11. *Ovens J.S., Leznoff D.B.* // *Chem. Mater.* 2015. Vol. 27. N 5. P. 1465. doi 10.1021/cm502998w
12. *Ovens J.S., Geisheimer A.R., Bokov A.A., Ye Z.-G., Leznoff D.B.* // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49. N 20. P. 9609. doi 10.1021/ic101357y
13. *Katz M.J., Leznoff D.B.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131. N 51. P. 18435. doi 10.1021/ja907519c
14. *Thompson J.R., Goodman-Rendall K.A.S., Leznoff D.B.* // *Polyhedron.* 2016. Vol. 108. P. 93. doi 10.1016/j.poly.2015.12.026
15. *Thompson J.R., Katz M.J., Williams V.E., Leznoff D.B.* // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54. N 13. P. 6462. doi 10.1021/acs.inorgchem.5b00749
16. *Ovens J.S., Leznoff D.B.* // *Inorg. Chem.* 2017. Vol. 56. N 13. P. 7332. doi 10.1021/acs.inorgchem.6b03153
17. *Ovens J.S., Leznoff D.B.* // *CrystEngComm.* 2018. Vol. 20. N 13. P. 1769. doi 10.1039/C7CE02167D
18. *Johnson A., Marzo I., Gimeno M.C.* // *Chem. Eur. J.* 2018. Vol. 24. N 45. P. 11693. doi 10.1002/chem.201801600
19. *Шевченко Д.П., Хабина А.Е., Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчурина В.С., Ельцов О.С.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. № 10. С. 1946; *Shevchenko D.P., Khabina A.E., Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurina V.S., Eltsov O.S.* // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. N 10. P. 1946. doi 10.1007/s11172-020-2975-4
20. *Шарутин В.В., Шарутина О.К., Ефремов А.Н., Ельцов О.С.* // *Коорд. химия.* 2020. Т. 46. № 9. С. 554. doi 10.31857/S0132344X20090030; *Sharutin V.V., Sharutina O.K., Efremov A.N., Eltsov O.S.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2020. Vol. 46. N 9. P. 631. doi 10.1134/S1070328420090031
21. *Шарутин В.В., Шарутина О.К., Тарасова Н.М., Ефремов А.Н., Ельцов О.С.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. № 10. С. 1892; *Sharutin V.V., Sharutina O.K., Tarasova N.M., Efremov A.N., Eltsov O.S.* // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 10. P. 1892. doi 10.1007/s11172-020-2975-4
22. *Шевченко Д.П., Хабина А.Е.* // *Вест. Южно-Уральск. гос. унив. Сер. хим.* 2021. Т. 13. Вып. 3. С. 22. doi 10.14529/chem210303
23. *Шарутин В.В., Шарутина О.К., Тарасова Н.М., Ефремов А.Н.* // *ЖНХ.* 2020. Т. 65. Вып. 2. С. 171. doi 10.31857/S0044457X20020154; *Sharutin V.V., Sharutina O.K., Tarasova N.M., Efremov A.N.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. Vol. 65. N 2. P. 169. doi 10.1134/S0036023620020151
24. *Преч Э., Бюльманн Ф., Аффельтер К.* Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 438 с.
25. *Кукушкин Ю.Н.* Химия координационных соединений. М.: ВШ, 1985. С. 162.
26. *Cordero B., Gómez V., Platero-Prats A.E., Revés M., Echeverría J., Cremades E., Barragán F., Aalva-*

- rez S. // Dalton Trans. 2008. N 21. P. 2832. doi 10.1039/B801115J
27. Mantina M., Chamberlin A.C., Valero R., Cramer C.J., Truhlar D.G. // J. Phys. Chem. (A). 2009. Vol. 113. N 19. P. 5806. doi 10.1021/jp8111556
28. Ovens J.S., Truong K.N., Leznoff D.B. // Inorg. Chim. Acta. 2013. Vol. 403. P. 127. doi 10.1016/j.ica.2013.02.011
29. Ovens J.S., Truong K.N., Leznoff D.B. // Dalton Trans. 2012. Vol. 41. N 4. P. 1345. doi 10.1039/C1DT11741F
30. Nishio M. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2011. N 13. P. 13873. doi 10.1039/C1CP20404A
31. SMART and SAINT-Plus. Version 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 1998.
32. SHELXTL/PC. Version 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA, 1998.
33. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
34. Smith J.M., Jones L.H., Kressin I.K., Penneman R.A. // Inorg. Chem. 1965. Vol. 4. N 3. P. 369. doi 10.1021/ic50025a024
35. Кочешков К.А., Сколдинов А.П., Землянский Н.Н. Методы элементоорганической химии. Сурьма, Висмут. М.: Наука, 1976. С. 287.
36. Johnson A. Doctoral Thesis (Chem.). Zaragoza, 2018. 401 p.

Synthesis and Structure of Gold Complexes

[Ph₃P(CH₂)₂CH₂Br][Au(CN)₂Br₂], [Ph₄Sb·(DMSO-*O*)] [Au(CN)₂Br₂], and Ph₃PC(H)(COOMe)Au(CN)₂Cl

D. P. Shevchenko*, V. V. Sharutin, and O. K. Sharutina

National Research South Ural State University, Chelyabinsk, 454080 Russia

*e-mail: Shepher56@gmail.com

Received January 6, 2022; revised January 20, 2022; accepted January 23, 2022

By the interaction of potassium dibromodicyanoaurate with (3-bromopropyl)triphenylphosphonium and tetraphenylstibonium bromides novel ionic gold complexes [Ph₃P(CH₂)₂CH₂Br][Au(CN)₂Br₂] and [Ph₄Sb·(DMSO-*O*)] [Au(CN)₂Br₂] were obtained. A new ylide complex Ph₃PC(H)(COOMe)Au(CN)₂Cl was synthesized from potassium dichlorodicyanoaurate and triphenylphosphonium(methoxycarbonyl)methanide in acetonitrile. The structure of the obtained compounds was studied by X-ray diffraction analysis method.

Keywords: potassium dihalodicyanoaurates, organyltriphenylphosphonium salts, tetraphenylstibonium salts, triphenylphosphonium ylides

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ИОНОВ НИКЕЛЯ(II) И МЕДИ(II) С 4,4'-БИПИРИДИНОМ В НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

© 2022 г. Н. А. Богачев, М. М. Жеребцова, В. Г. Носов, К. А. Подрядова,
М. Ю. Скрипкин, А. С. Мерещенко*

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Поступило в редакцию 31 декабря 2021 г.
После доработки 7 февраля 2022 г.
Принято к печати 10 февраля 2022 г.

Методом электронной спектроскопии изучено комплексообразование ионов никеля(II) и меди(II) с 4,4'-бипиридином в безводных растворителях: диметилсульфоксиде, диметилформамиде, диметилацетамиде, ацетонитриле, этаноле и метаноле. Рассчитаны константы устойчивости образующихся комплексов.

Ключевые слова: комплексообразование, 4,4'-бипиридин, кобальт, никель, медь, безводные растворители, электронная спектроскопия

DOI: 10.31857/S0044460X2205016X, **EDN:** CKVOSE

Металлорганические каркасные структуры – это координационные полимеры, структура которых построена из ионов металлов (или металлосодержащих кластеров), связанных органическими лигандами-линкерами по донорно-акцепторному механизму [1, 2]. Пористая структура и сорбционные свойства металлорганических каркасных соединений обуславливают их использование в очистке, разделении и хранении газов и топлива, а также при создании гетерогенных катализаторов и в разработке сенсорных материалов [3–5].

Условия синтеза, в том числе температура и выбор растворителя, составляющего жидкую среду для сольвотермального синтеза, существенно влияют на топологию структуры каркасных соединений [6, 7]. Выбор растворителя напрямую зависит от его полярности и донорно-акцепторных свойств. В жидкофазном синтезе металлорганических каркасных соединений наиболее часто используют диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, ацетонитрил, этанол и

метанол [8]. Исследование влияния растворителей на структуру и размеры каркасных соединений – важная задача для материаловедения, так как подробный механизм и кинетика образования металлорганических каркасных соединений до сих пор малоизучены.

Ранее была исследована первая стадия формирования каркасных соединений в безводных растворителях из ионов кобальта(II) и бидентатного линкера – 4,4'-бипиридина (4,4'-bipy) [9–11]. В продолжение работы [9] методом электронной спектроскопии поглощения растворов нами изучено комплексообразование ионов меди(II), никеля(II) с 4,4'-бипиридином. Посредством хемометрической обработки результатов с использованием программы ReactLab Equilibria рассчитаны константы устойчивости соответствующих комплексов в безводных растворителях: ДМСО, диметилацетамиде, ДМФА, этаноле и метаноле.

Спектры поглощения комплексов меди(II) с 4,4'-бипиридином представлены на рис. 1. В из-

ученных растворителях наиболее вероятно образование гексакоординированных комплексов меди(II), в которых локальная симметрия иона меди(II) соответствует искаженному октаэдру. В спектрах поглощения наблюдается широкая полоса $d-d$ -перехода между электронными состояниями E_g и T_{2g} . Вследствие ян-теллеровского искажения наблюдается дальнейшее расщепление уровней E_g и T_{2g} , что приводит к спектральному уширению и асимметричной форме полосы $d-d$ -перехода в спектре поглощения. В отсутствие 4,4'-бипиридина в растворах существуют только сольватоккомплексы меди(II) $[Cu(Solv)_6]^{2+}$, спектры поглощения которых представлены на рис. 1а. В диметилацетамиде максимум поглощения сольватоккомплекса находится при 865 нм, в диметилсульфоксиде – при 845 нм, в диметилформамиде – при 810 нм.

В присутствии 4,4'-бипиридина в растворах протекает реакция комплексообразования иона меди с 4,4'-бипиридином. В диметилацетамиде, диметилсульфоксиде и диметилформамиде образуются комплексы $[Cu(4,4'-bipy)(Solv)_x]^{2+}$ (рис. 1б). 4,4'-Бипиридин за счет комбинации выраженных σ -донорных и π -акцепторных свойств – лиганд более сильного поля, чем молекулы использованных растворителей [12], поэтому при переходе от сольватированных ионов к комплексу с соотношением медь:4,4'-бипиридин = 1:1 наблюдается гипсохромный сдвиг максимума поглощения. Максимумы поглощения комплексов $[Cu(4,4'-bipy)(Solv)_x]^{2+}$ наблюдаются при 750 нм в диметилацетамиде, при 720 нм в диметилсульфоксиде и при 670 нм в диметилформамиде.

В диметилацетамиде (DMA) протекает реакция комплексообразования меди с 4,4'-бипиридином по второй ступени с образованием комплекса $[Cu(4,4'-bipy)_2(DMA)_y]^{2+}$, и в спектре поглощения

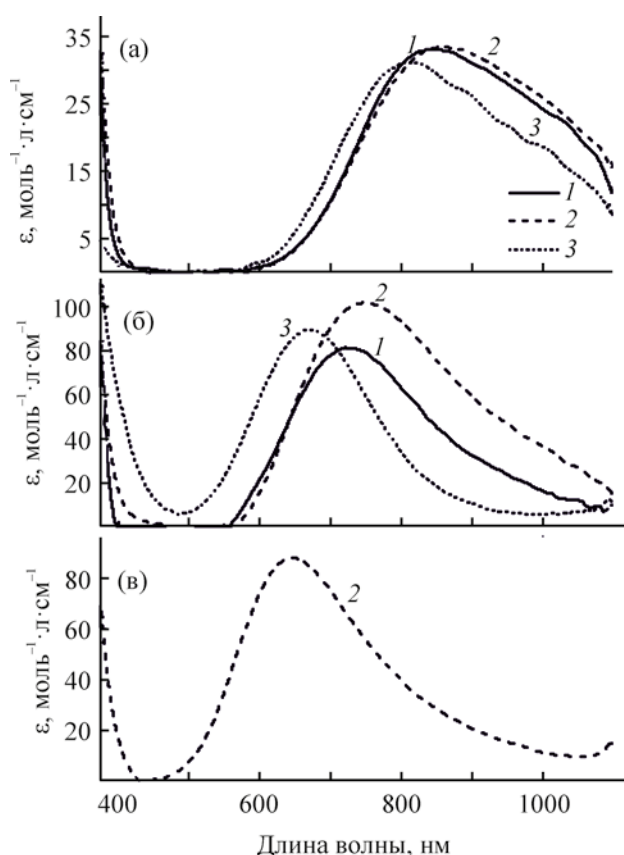


Рис. 1. Электронные спектры поглощения сольватоккомплексов $[Cu(Solv)_6]^{2+}$ (а) и комплексов меди(II) с 4,4'-бипиридином $[Cu(4,4'-bipy)(Solv)_x]^{2+}$ (б) и $[Cu(4,4'-bipy)_2(Solv)_y]^{2+}$ (в) в диметилсульфоксиде (1), диметилацетамиде (2) и диметилформамиде (3) по данным хемометрической обработки данных (программа ReactLab Equilibria).

наблюдается гипсохромный сдвиг максимума поглощения до 645 нм за счет σ -донорных и π -акцепторных свойств 4,4'-бипиридина (рис 1в).

На рис. 2 представлены спектры поглощения комплексов никеля(II) с 4,4'-бипиридином. Две полосы поглощения соответствуют переходам

Таблица 1. Максимумы полос поглощения (нм) сольватоккомплексов никеля(II) в диметилацетамиде, диметилсульфоксиде, метаноле, этаноле и диметилформамиде

| λ_{max} | Диметилацетамид | ДМСО | ДМФА | Метанол | Этанол |
|--------------------------|-----------------|-------|------|---------|--------|
| $\lambda_1(^3A_2-^3T_2)$ | >1100 | >1100 | 1071 | 1053 | 1053 |
| $\lambda_2(^3A_2-^3T_2)$ | >1100 | >1100 | 1088 | 1077 | 1078 |
| $\lambda_1(^3A_2-^3T_1)$ | 789 | 776 | 671 | 664 | 664 |
| $\lambda_2(^3A_2-^3T_1)$ | 837 | 830 | 736 | 733 | 728 |

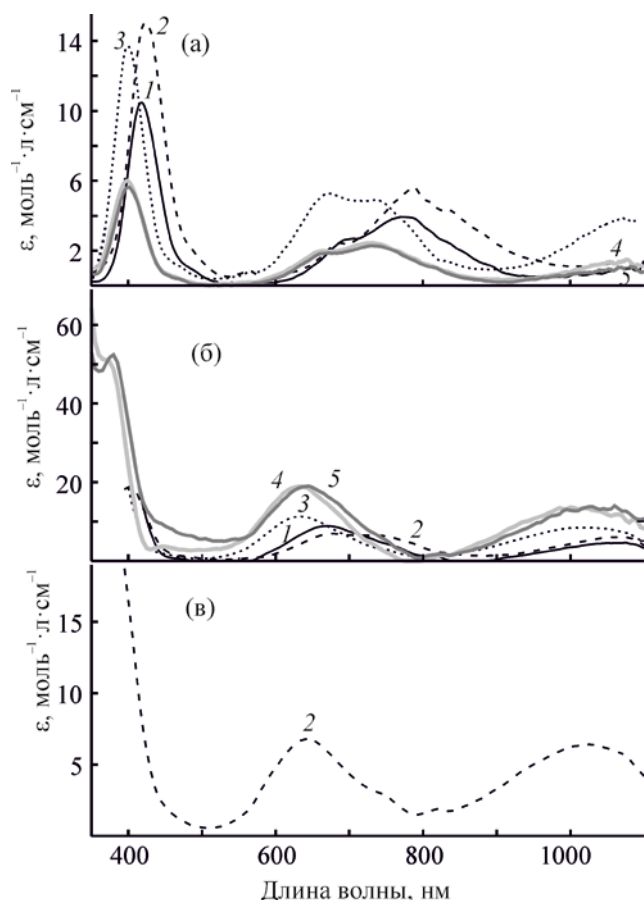


Рис. 2. Электронные спектры поглощения сольваток комплексов $[\text{Ni}(\text{Solv})_n]^{2+}$ (а) и комплексов никеля(II) с 4,4'-бипиридином $[\text{Ni}(4,4'\text{-bipy})(\text{Solv})_x]^{2+}$ (б) и $[\text{Ni}(4,4'\text{-bipy})_2(\text{Solv})_y]^{2+}$ (в) в диметилсульфоксиде (1), диметилацетамиде (2), диметилформамиде (3), этаноле (4) и метаноле (5) по данным хемометрической обработки данных (программа ReactLab Equilibria).

с уровня 3A_2 на уровни 3T_2 и 3T_1 . В отсутствие 4,4'-бипиридина в растворах присутствуют только сольваток комплексы никеля(II) $[\text{Ni}(\text{Solv})_n]^{2+}$ ($n = 4-6$), спектры поглощения которых представлены на рис. 2а. Полосы поглощения асимметричны вследствие суперпозиции нескольких

составляющих, что может быть связано либо с искажением структуры комплексов, либо с существованием двух форм комплексов с разными координационными числами. Существенное различие положения $d-d$ -полос сольваток комплексов свидетельствует в пользу второй гипотезы: для никеля характерно равновесие между комплексами с координационными числами 6 и 4 [13, 14]. В связи с этим можно предположить, что в растворах присутствуют два вида комплексов 1 и 2, и у комплекса 2 координационное число ниже, так как расщепление кристаллическим полем меньше. У двух присутствующих в растворе комплексов различные энергии уровней 3T_2 и 3T_1 , в результате чего на спектре поглощения наблюдаются два максимума поглощения для каждого перехода.

В табл. 1 приведены длины волн максимумов поглощения сольваток комплексов никеля(II) в использованных безводных растворителях. В присутствии 4,4'-бипиридина в безводных растворителях никель(II), как и медь(II), образует комплекс с соотношением никель:4,4'-бипиридин = 1:1. Спектры поглощения образующегося комплекса представлены на рис. 2б. При переходе от сольватированных ионов никеля(II) к комплексу (1:1), как и в случае меди, происходит гипсохромный сдвиг максимума поглощения за счет σ -донорных и π -акцепторных свойств 4,4'-бипиридина. В табл. 2 приведены максимумы поглощения комплекса $[\text{Ni}(4,4'\text{-bipy})(\text{Solv})_x]$. Метанол выделяется из ряда растворителей немного более высокими длинами волн электронных переходов по сравнению с ожидаемыми. Вероятно, в метаноле образуется комплекс с иным координационным числом или полиэдром, чем в остальных растворителях.

В диметилацетамиде также возможно комплексообразование никеля с 4,4'-бипиридином по второй ступени с образованием комплекса $[\text{Ni}(4,4'\text{-bipy})_2(\text{DMA})_y]^{2+}$, и в спектре поглоще-

Таблица 2. Максимумы полос поглощения (нм) $[\text{Ni}(4,4'\text{-bipy})(\text{Solv})_x]^{2+}$ в диметилацетамиде, диметилсульфоксиде, метаноле, этаноле и диметилформамиде

| λ_{max} | Диметилацетамид | ДМСО | ДМФА | Метанол | Этанол |
|--|-----------------|-------|-------|---------|--------|
| $\lambda_1({}^3A_2 \rightarrow {}^3T_2)$ | 1075 | 1073 | 1023 | 1041 | 1006 |
| $\lambda_2({}^3A_2 \rightarrow {}^3T_2)$ | >1100 | >1100 | >1100 | >1100 | >1100 |
| $\lambda_1({}^3A_2 \rightarrow {}^3T_1)$ | 682 | 673 | 633 | 643 | 632 |
| $\lambda_2({}^3A_2 \rightarrow {}^3T_1)$ | 742 | 755 | 743 | 741 | 726 |

Таблица 3. Константы образования комплексов меди(II), кобальта(II) и никеля(II) с 4,4'-бипиридином в безводных растворителях при 25°C

| Растворитель | Cu ²⁺ | | Ni ²⁺ | | Co ²⁺ |
|-------------------|------------------|-----------|------------------|------------|------------------|
| | β_1 | β_2 | β_1 | β_2 | β_1 |
| Диметилсульфоксид | 14±2 | – | 10.3±0.2 | – | 1.52±0.02 |
| Диметилацетамид | 83±5 | 2100±100 | 570±40 | 21000±2000 | 2.04±0.01 |
| Диметилформамид | 9±2 | – | 21.8±0.4 | – | 3.03±0.05 |
| Этанол | – | – | 4.7±0.3 | – | 3.28±0.02 |
| Метанол | – | – | 3.2±0.8 | – | – |

Таблица 4. Свойства некоторых безводных растворителей

| Растворитель | D_N , ккал/моль | A_N | ϵ |
|-------------------|-------------------|-------|------------|
| Диметилсульфоксид | 29.8 | 19.3 | 46.7 |
| Диметилацетамид | 27.8 | 13.6 | 37.8 |
| Диметилформамид | 26.6 | 16.0 | 36.7 |
| Этанол | 19.2 | 37.9 | 24.3 |
| Метанол | 19.0 | 41.5 | 32.6 |

ния (рис. 2в) наблюдается гипсохромный сдвиг максимумов поглощения: $\lambda(^3A_2-^3T_2) = 1027$ нм, $\lambda(^3A_2-T_1) = 645$ нм.

Константы устойчивости комплексов бипиридина с ионами Co²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺ в безводных растворителях (табл. 3) рассчитаны в программе ReactLab Equilibria, значения констант для кобальта привлечены для сравнения из работы [9]. В исследуемых системах существует конкуренция за положение лигандов в координационной сфере ионов металлов между бипиридином и молекулами растворителя, поэтому на константы устойчивости оказывает влияние не только природа металлоцентра, но и физико-химическая природа растворителей. Все растворители, указанные в табл. 3, как основания Льюиса образуют связь ион металла–лиганд в сольвокомплексах меди(II), никеля(II) и кобальта(II) через атом кислорода.

Из-за различия полярности и акцепторных свойств растворителей необходимо отдельно рассматривать комплексообразование в системах с метанолом и этанолом и в системах с растворителями-амидами и диметилсульфоксидом. Спирты – протондонорные растворители, в которых электроноакцепторные свойства выражены сильнее, чем в апротонных диметилацетамиде, ДМФА и ДМСО.

Последние, в свою очередь, проявляют более высокие электронодонорные свойства по сравнению со спиртами благодаря двойной связи у донорного атома кислорода. Указанные факты, а также различия в полярности растворителей можно охарактеризовать с помощью донорных и акцепторных чисел, а также относительной диэлектрической проницаемости (табл. 4) [15, 16].

Для спиртовых систем с ионами никеля(II) и бипиридина константа диссоциации комплекса зависит от полярности растворителя: чем выше относительная диэлектрическая проницаемость растворителя, тем ниже константа устойчивости комплексов. Такая зависимость в большей степени характерна для заряженных лигандов, а для неполярного и не имеющего заряда бипиридина между относительной диэлектрической проницаемостью и константами устойчивости существует, вероятно, незначительная корреляция. Константы устойчивости комплексов никеля(II) с бипиридином в метаноле и этаноле близки (практически совпадают в пределах погрешности эксперимента). Небольшое различие констант обусловлено различием в полярности растворителей: устойчивость комплекса Ni²⁺–4,4'-bipy выше в менее полярном этаноле.

Изменение констант устойчивости комплексов никеля(II) и кобальта(II), в этаноле происходит в соответствии с изменением плотности заряда на ионе: отношение заряда к радиусу больше у иона никеля, поэтому комплекс бипиридина с никелем в этаноле более устойчив, чем с кобальтом.

Анализ констант устойчивости комплексов с другими растворителями удобно проводить для отдельных групп, образованных, в одном случае, системами, в которых варьируется металлоцентр, во втором случае, системами, в которых изменяется растворитель. В первой группе комплексов обнаруживается подобие изменения констант устойчивости: константы изменяются при переходе от ионов никеля и меди к кобальту: $(\text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}) > \text{Co}^{2+}$. Такая последовательность в изменении констант ожидаема и находится в соответствии с известным рядом устойчивости Ирвинга–Уильямса для двухвалентных ионов и О-донорных лигандов. Анализ констант устойчивости комплексов с различными растворителями, но с одинаковыми ионами металлов, не обнаруживает явной зависимости порядка изменения констант от природы растворителя. Вероятно, для выявления этой связи необходимо более детальное изучение внутрисферного взаимодействия лигандов: влияния донорно-акцепторных свойств растворителей на вклады σ -донорных и π -акцепторных взаимодействий ион металла–4,4'-бипиридин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

При проведении экспериментов использовали 4,4'-бипиридин (>98%, Sigma-Aldrich), перхлорат меди(II) гексагидрат (>98%, Sigma-Aldrich), перхлорат никеля(II) гексагидрат (>98%, Sigma-Aldrich), диметилсульфоксид (ХЧ, Ленреактив), диметилформамид (ХЧ, Ленреактив), диметилацетамид (ХЧ, Невареактив) этанол (ХЧ, Ленреактив), метанол (ХЧ, Ленреактив); растворы с одинаковыми концентрациями перхлората меди(II) (10 ммоль/л) или никеля(II) (20 ммоль/л) и с различными концентрациями 4,4'-бипиридина (0–200 ммоль/л).

Рабочие растворы готовили из концентрированных растворов перхлората меди(II), перхлората никеля(II) и 4,4'-бипиридина. Концентрацию ионов меди(II) и никеля(II) в исходных концентри-

рованных растворах определяли методом комплексометрического титрования с Трилоном Б (аммиачный буфер, индикатор – мурексид). Исходные концентрированные растворы 4,4'-бипиридина заданных концентраций готовили весовым методом. Измерения проводили при 25°C в течение 5 мин после приготовления растворов во избежание полимеризации (образования металлоорганических каркасных структур).

Спектры поглощения регистрировали на прецизионном спектрофотометре марки СФ-2000 в стеклянных кюветках (1 и 3 см). Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения ReactLab Equilibria.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богачев Никита Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9495-0669>

Подрядова Кристина Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8663-0024>

Скрипкин Михаил Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9841-150X>

Мерещенко Андрей Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9390-1446>

Жеребцова Марианна Михайловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5556-7002>

Носов Виктор Геннадиевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9817-0048>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Нанотехнологии», «Оптические и лазерные методы исследования вещества» и ««Термогравиметрические и калориметрические методы исследования»», «Криогенный отдел», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Вычислительный центр», «Магнитно-резонансные методы исследования».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-70025 «Стабильность»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dinca M., Gabbaï F.P., Long J.R.* // *Organometallics*. 2019. Vol. 38. N 18. P. 3389. doi 10.1021/acs.organomet.9b00539
2. *Li J.-R., Sculley J., Zhou H.-C.* // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 869. doi 10.1021/cr200190s
3. *Furukawa H., Cordova K.E., O'Keefe M., Yaghi O.M.* // *Science*. 2013. Vol. 341. N 6149. doi 10.1126/science.1230444
4. *Das S., Maloth S., Pal S.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2011. N 27. P. 4270. doi 10.1002/ejic.201100355
5. *Czaja A.U., Trukhan N., Müller U.* // *Chem. Soc. Rev.* 2009. Vol. 38. P. 1284. doi 10.1039/b804680h
6. *Niu Y.-F., Cui L.-T., Han J., Zhao X.-L.* // *J. Solid State Chem.* 2016. Vol. 241. P.18. doi 10.1016/j.jssc.2016.05.024
7. *Safaei M., Foroughi M.M., Ebrahimpoor N., Jahani S., Omid A., Khatami M.* // *Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 118. P. 401. doi 10.1016/j.trac.2019.06.007
8. *Seetharaj R., Vandana P.V., Arya P., Mathew S.* // *Arabian J. Chem.* 2016. Vol. 12. N 3. P. 295. doi 10.1016/j.arabjc.2016.01.003
9. *Жеребцова М.М., Богачев Н.А., Скрипкин М.Ю., Мерещенко А.С.* // *ЖОХ*. 2021. Т. 91. Вып. 9. С. 1474; *Zherebtsova M.M., Bogachev N.A., Skripkin M.Y., Mereshchenko A.S.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 9. P. 1794. doi 10.1134/S1070363221090206
10. *Manna K., Zhang T., Greene F.X., Lin W.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137. N 7. P. 2665. doi 10.1021/ja512478y
11. *Hu D.-X., Chen P.-K., Luo F., Xue L., Che Y., Zheng J.-M.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2007. Vol. 360. P. 4077. doi 10.1016/j.ica.2007.03.038
12. *Baker A.T.* // *J. Chem. Educ.* 1998. Vol. 75. N 1. P. 98. doi 10.1021/ed075p98
13. *Du M., Jiang X.J., Zhao X.J.* // *Inorg. Chem.* 2007. Vol. 46. N 10. P. 3984. doi 10.1021/ic062098+
14. *Sone K., Fukuda Y.* *Inorganic Thermochromism*. Berlin: Springer, 1987. Vol. 10. P. 43. doi 10.1007/978-3-642-51017-5_3
15. *Mayer Ü., Gutmann V., Gerger W.* // *Monatsh. Chem.* 1975. Vol. 106. P. 1235. doi 10.1007/BF00913599
16. *Yizhak M.* *Ions in solution and their solvation*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2015. P. 82.

Complex Formation of Nickel(II) and Copper(II) Ions with 4,4'-Bipyridine in Non-Aqueous Solvents

N. A. Bogachev, M. M. Zherebtsova, V. G. Nosov, K. A. Podryadova,
M. Yu. Skripkin, and A. S. Mereshchenko*

St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia
*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Received December 31, 2021; revised February 7, 2022; accepted February 10, 2022

The complex formation of nickel(II) and copper(II) ions with 4,4'-bipyridine in non-aqueous solvents such as dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide, acetonitrile, ethanol and methanol has been studied by electron spectroscopy. The stability constants of the resulting complexes were calculated.

Keywords: complex formation, 4,4'-bipyridine, cobalt, nickel, copper, non-aqueous solvents, electronic absorption spectroscopy

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ АРЕНСУЛЬФОНАТОВ ТЕТРА(*n*-ТОЛИЛ)СУРЬМЫ

© 2022 г. В. В. Шарутин*, О. К. Шарутина

Национальный исследовательский Южно-Уральский государственный университет,
пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия
*e-mail: sharutin50@mail.ru

Поступило в редакцию 19 января 2022 г.

После доработки 29 января 2022 г.

Принято к печати 31 января 2022 г.

Взаимодействие эквимольных количеств пента(*n*-толил)сурьмы с 3,4-диметилбензолсульфоновой, 2,4-диметилбензолсульфоновой и 2-сульфобензойной кислотами в бензоле приводит к аренсульфонатам тетра(*n*-толил)сурьмы $p\text{-Tol}_4\text{SbOSO}_2\text{R}$ ($\text{R} = 3,4\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2,4\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2\text{-COOH-C}_6\text{H}_4$), особенности строения которых установлены методом РСА. В кристаллах диметилпроизводных атомы сурьмы имеют сильно искаженную тригонально-бипирамидальную координацию, в аксиальных положениях находятся атомы кислорода сульфогрупп, в карбоксипроизводном координация атома сурьмы искаженная тетраэдрическая, анион координируется к металлу атомом кислорода карбонильной группы.

Ключевые слова: аренсульфонаты тетра(*n*-толил)сурьмы, аренсульфоновые кислоты, сурьмаорганические соединения, рентгеноструктурный анализ

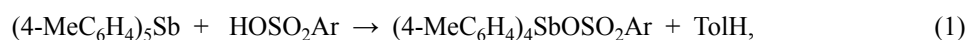
DOI: 10.31857/S0044460X22050171, **EDN:** SKYRTA

Органические соединения сурьмы применяются в самых разнообразных областях практической деятельности: в качестве лекарственных препаратов, биоцидов, фунгицидов, в качестве реагентов и компонентов каталитических систем при полимеризации, в тонком органическом синтезе, в качестве антиоксидантов и др. [1]. Несмотря на то, что соединения сурьмы достаточно токсичны, они широко используются в терапии в качестве противопаразитарных средств, особенно при лечении лейшманиоза [2]. Некоторые органические производные сурьмы обладают биологической активностью [3–5], проявляют антибактериальную [6–8] и противоопухолевую активность [9–14], поэтому синтез и исследование строения неизвестных ранее органических производных сурьмы – актуальная задача.

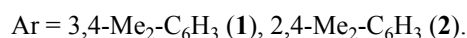
Аренсульфонаты тетраарилсурьмы относятся к немногим водорастворимым органическим соединениям сурьмы. В основе одного из эффективных

способов их получения лежит реакция пентаарилсурьмы с кислотой [1, 15, 16]. Нами установлено, что реакции пента(*n*-толил)сурьмы с 3,4-диметилбензолсульфоновой и 2,4-диметилбензолсульфоновой кислотами в бензоле приводят к образованию аренсульфонатов тетра(*n*-толил)сурьмы **1**, **2** с выходом до 81% (1). Аналогичная реакция пента(*n*-толил)сурьмы с 2-сульфобензойной кислотой также протекает по сульфонатной группе с образованием аренсульфоната тетра(*n*-толил)сурьмы **3** (2). Как отмечалось ранее, в реакциях пентафенилсурьмы с сульфосалициловой кислотой в зависимости от соотношения реагентов и условий могут принимать участие и сульфо- и карбоксильная группы [17].

Соединения **1–3** – бесцветные кристаллические вещества, устойчивые к действию влаги и кислорода воздуха, хорошо растворимые в ароматических углеводородах, хлороформе, тетрагидрофуране и нерастворимые в алифатических углеводородах.



1, 2



3

В ИК спектрах соединений **1–3** наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 480 см⁻¹ (484, 484, 482 см⁻¹ соответственно), характерные для валентных колебаний связи Sb–C. Полоса поглощения, соответствующая колебаниям связей C=O (1680 см⁻¹) в спектре соединения **3**, сдвигается в низкочастотную область спектра по сравнению с этой же полосой поглощения соответствующей

шей карбоновой кислоты (1722 см⁻¹) [18]. Полосы поглощения при 1591, 1493, 1449 см⁻¹ (**1**); 1593, 1495, 1447 см⁻¹ (**2**); 1591, 1494, 1447 см⁻¹ (**3**) характеризуют валентные колебания углеродного скелета арильных колец. Валентным колебаниям связей C_{Ar}–H принадлежат полосы поглощения средней интенсивности при 3015 (**1**), 3017 (**2**), 3019 (**3**) см⁻¹, а внеплоскостным деформационным колебаниям

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структур **1–3**

| Параметр | Значение | | |
|--|--|--|--|
| | 1 | 2 | 3 |
| <i>M</i> | 1342.93 | 1342.93 | 687.42 |
| Сингония | Моноклинная | Моноклинная | Триклинная |
| Пространственная группа | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> | <i>C</i> <i>c</i> | <i>P</i> <i>T</i> |
| <i>a</i> , Å | 9.902(3) | 34.04(2) | 10.546(8) |
| <i>b</i> , Å | 19.381(9) | 10.100(7) | 10.872(10) |
| <i>c</i> , Å | 33.732(11) | 19.073(15) | 14.785(12) |
| α, град | 90.00 | 90.00 | 94.83(4) |
| β, град | 90.074(15) | 92.27(4) | 103.41(3) |
| γ, град | 90.00 | 90.00 | 101.73(3) |
| <i>V</i> , Å ³ | 6474(2) | 6553(8) | 1599(2) |
| <i>Z</i> | 4 | 4 | 2 |
| <i>d</i> _{выч.} , г/см ³ | 1.378 | 1.361 | 1.428 |
| μ, мм ⁻¹ | 0.950 | 0.938 | 0.968 |
| <i>F</i> (000) | 2752.0 | 2752.0 | 700.0 |
| Размер кристалла, мм | 0.45 × 0.21 × 0.07 | 0.42 × 0.17 × 0.1 | 0.46 × 0.3 × 0.1 |
| Область сбора данных по 2θ, град | 5.868 – 54.558 | 5.86 – 56.48 | 5.54 – 54.46 |
| Интервалы индексов отражений | –12 ≤ <i>h</i> ≤ 12, –24 ≤ <i>k</i> ≤ 24, –37 ≤ <i>l</i> ≤ 43 | –44 ≤ <i>h</i> ≤ 45, –13 ≤ <i>k</i> ≤ 13, –25 ≤ <i>l</i> ≤ 25 | –13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, –13 ≤ <i>k</i> ≤ 13, –18 ≤ <i>l</i> ≤ 19 |
| Измерено отражений | 135206 | 116743 | 51454 |
| Независимых отражений | 14396 (<i>R</i> _{int} 0.0531) | 15911 (<i>R</i> _{int} 0.0575) | 7091 (<i>R</i> _{int} 0.0616) |
| Отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>) | 9857 | 13892 | 6289 |
| Переменных уточнения | 754 | 751 | 384 |
| GOOF | 1.149 | 1.047 | 1.071 |
| <i>R</i> -Факторы по <i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²) | <i>R</i> ₁ 0.0670, <i>wR</i> ₂ 0.1430 | <i>R</i> ₁ 0.0343, <i>wR</i> ₂ 0.0764 | <i>R</i> ₁ 0.0318, <i>wR</i> ₂ 0.0737 |
| <i>R</i> -Факторы по всем отражениям | <i>R</i> ₁ 0.1027, <i>wR</i> ₂ 0.1552 | <i>R</i> ₁ 0.0460, <i>wR</i> ₂ 0.0811 | <i>R</i> ₁ 0.0391, <i>wR</i> ₂ 0.0771 |
| Остаточная электронная плотность (min/max), e/Å ³ | 0.98/–1.07 | 0.65/–0.55 | 0.63/–0.83 |

Таблица 2. Основные длины связей и валентные углы в структурах 1–3

| Связь | Длина, Å | Угол | ω, град | Связь | Длина, Å | Угол | ω, град |
|----------------------------------|----------|---|------------|----------------------------------|----------|---|------------|
| 1 | | | | | | | |
| Sb ¹ –O ¹ | 2.396(5) | C ³¹ Sb ¹ O ¹ | 176.0(2) | Sb ² –C ⁸¹ | 2.157(6) | C ⁸¹ Sb ² O ⁴ | 175.7(2) |
| Sb ¹ –C ³¹ | 2.150(6) | C ¹ Sb ¹ O ¹ | 80.1(2) | Sb ² –C ⁵¹ | 2.112(6) | C ⁵¹ Sb ² C ⁷¹ | 118.5(2) |
| Sb ¹ –C ¹ | 2.107(6) | C ¹ Sb ¹ C ³¹ | 96.8(2) | Sb ² –C ⁶¹ | 2.110(6) | C ⁶¹ Sb ² C ⁵¹ | 118.4(2) |
| Sb ¹ –C ²¹ | 2.120(6) | C ¹ Sb ¹ C ²¹ | 118.2(2) | Sb ² –C ⁷¹ | 2.112(4) | C ⁶¹ Sb ² C ⁷¹ | 115.6(2) |
| Sb ¹ –C ¹¹ | 2.105(5) | C ¹¹ Sb ¹ C ¹ | 118.5(2) | S ¹ –O ¹ | 1.464(5) | C ⁷¹ Sb ² O ⁴ | 82.2(2) |
| Sb ² –O ⁴ | 2.398(5) | C ¹¹ Sb ¹ C ²¹ | 115.6(2) | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| Sb ¹ –O ¹ | 2.425(3) | C ³¹ Sb ¹ O ¹ | 178.59(13) | Sb ² –O ⁴ | 2.537(3) | C ⁸¹ Sb ² O ⁴ | 177.84(12) |
| Sb ¹ –C ¹¹ | 2.135(4) | C ²¹ Sb ¹ C ¹¹ | 115.76(15) | Sb ² –C ⁷¹ | 2.121(4) | C ⁶¹ Sb ² C ⁷¹ | 119.09(14) |
| Sb ¹ –C ²¹ | 2.124(4) | C ¹ Sb ¹ C ¹¹ | 120.49(14) | Sb ² –C ⁶¹ | 2.118(4) | C ⁵¹ Sb ² C ⁷¹ | 116.56(15) |
| Sb ¹ –C ¹ | 2.117(4) | C ¹ Sb ¹ C ²¹ | 117.72(14) | Sb ² –C ⁵¹ | 2.100(3) | C ⁵¹ Sb ² C ⁶¹ | 115.82(15) |
| Sb ¹ –C ³¹ | 2.154(4) | C ¹¹ Sb ¹ C ³¹ | 98.55(15) | Sb ² –C ⁸¹ | 2.144(4) | C ⁵¹ Sb ² C ⁸¹ | 98.30(14) |
| 3 | | | | | | | |
| Sb ¹ –C ²¹ | 2.103(3) | C ¹ Sb ¹ O ⁴ | 178.14(9) | S ¹ –O ² | 1.454(3) | C ³¹ Sb ¹ C ¹ | 103.08(11) |
| Sb ¹ –C ¹ | 2.116(3) | C ²¹ Sb ¹ C ¹ | 102.57(10) | S ¹ –O ³ | 1.476(3) | O ¹ S ¹ O ² | 116.7(2) |
| Sb ¹ –C ¹¹ | 2.099(3) | C ²¹ Sb ¹ C ³¹ | 116.22(10) | S ¹ –C ⁴¹ | 1.794(3) | O ¹ S ¹ O ³ | 111.5(2) |
| Sb ¹ –C ³¹ | 2.106(3) | C ¹¹ Sb ¹ C ²¹ | 112.19(10) | O ⁴ –C ⁴⁷ | 1.211(4) | O ¹ S ¹ C ⁴¹ | 107.36(17) |
| Sb ¹ …O ⁴ | 2.813(7) | C ¹¹ Sb ¹ C ¹ | 105.53(11) | O ¹⁴ –C ¹⁷ | 1.526(5) | O ² S ¹ O ³ | 111.60(18) |
| S ¹ –O ¹ | 1.431(3) | C ¹¹ Sb ¹ C ³¹ | 115.26(11) | | | | |

этих же связей – высокоинтенсивные полосы при 791, 794, 795 см⁻¹. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения валентных колебаний метильных групп при 2918 (**1**), 2918 (**2**), 2918 (**3**) см⁻¹. В ИК спектрах аренсульфонатов тетра(*n*-толил)су-

рьмы **1–3** присутствуют интенсивные полосы поглощения в области 1000–1280 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям групп SO₂, причем в ИК спектре соединения (**3**) эти полосы (1281, 1161, 1070 см⁻¹) смещаются в более высокочастотную область спектра относительно аналогичных полос в ИК спектрах соединений **1** и **2** (1003–1159 см⁻¹).

По данным PCA (табл. 1, 2), в кристаллах соединений **1** и **2** присутствуют по два типа кристаллографически независимых структурных единиц (**A**, **B**), в которых атом металла связан с одним из атомов кислорода сульфатной группы (рис. 1, 2). Атомы сурьмы в кристаллах соединений **1** и **2** имеют искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с атомом кислорода сульфогруппы в аксиальном положении. Расстояния Sb–O составляют 2.396(5), 2.398(5) и 2.425(3), 2.537(3) Å, что значительно больше суммы ковалентных радиусов атомов-партнеров (2.14 Å [19]), но меньше суммы их ван-дер-ваальсовых радиусов (3.7 Å [20]). Аксиальные углы CSbO в молекулах **1** (**A** и **B**) – 176.0(2) и 175.7(2)°, в молекулах **2** (**A** и **B**) – 178.6(1) и 177.8(1)°. Суммы углов CSbC в экваториальных

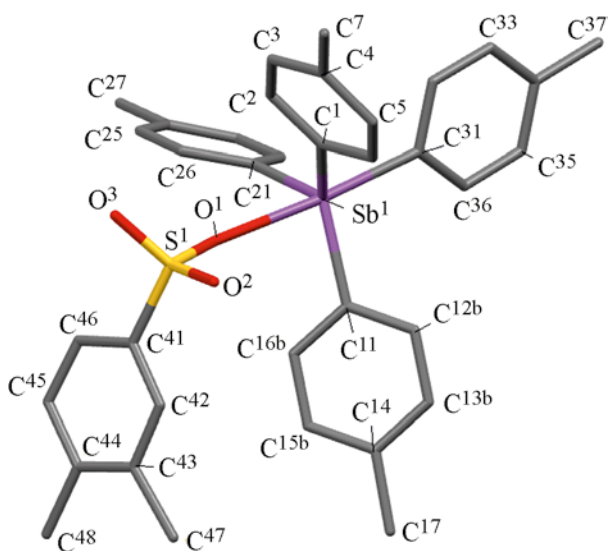


Рис. 1. Общий вид молекулы **A** соединения **1** в кристалле (атомы водорода не показаны).

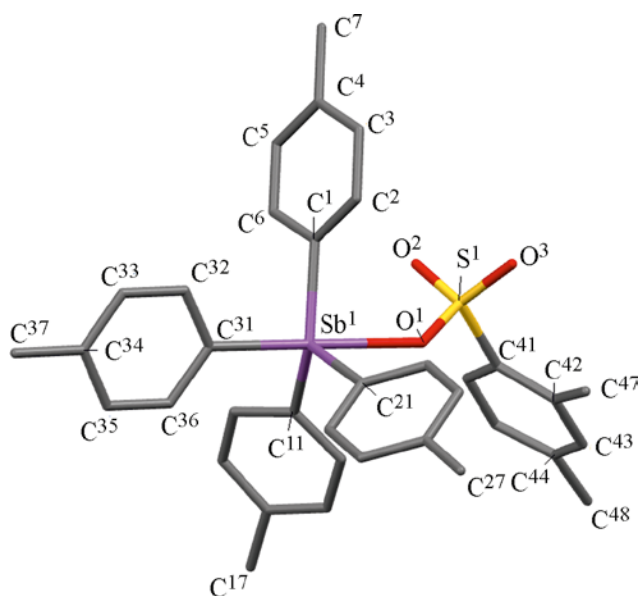


Рис. 2. Общий вид молекулы **A** соединения **2** в кристалле (атомы водорода не показаны).

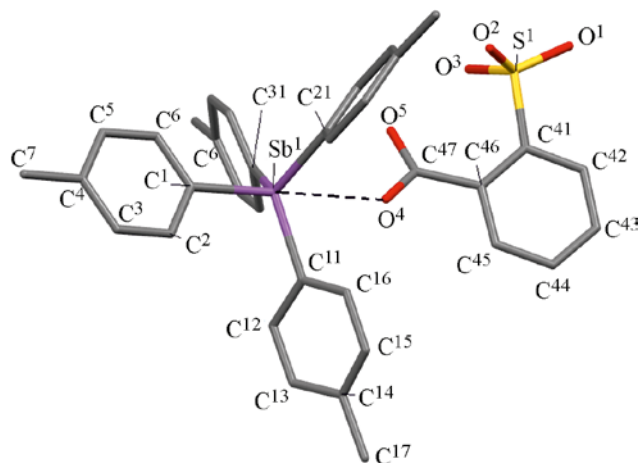


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **3** в кристалле (атомы водорода не показаны).

плоскостях составляют $352.3(2)$ (**1A**), $352.5(2)^\circ$ (**1B**); $354.0(2)^\circ$ (**2A**), $351.5(2)^\circ$ (**2B**). Расстояния Sb–C_{экв} изменяются в интервалах $2.105(5)$ – $2.120(6)$ Å, $2.110(6)$ – $2.112(6)$ Å (**1A** и **1B**); $2.117(4)$ – $2.135(4)$ Å, $2.100(3)$ – $2.121(4)$ Å (**2A** и **2B**), при этом расстояния Sb–C_{акс} [$2.150(6)$, $2.157(6)$ Å; $2.154(4)$, $2.144(4)$ Å в молекулах **1** и **2** соответственно] длиннее, чем Sb–C_{экв}, как и для большинства подобных соединений сурьмы [21].

В каждой из сульфогрупп одно из расстояний S–O [S¹–O¹ – $1.464(5)$ Å (**1A**), $1.476(3)$ Å (**2A**) и S²–O⁴ – $1.464(5)$ Å (**1B**), $1.472(3)$ Å (**2B**)] больше двух других [$1.425(5)$, $1.434(5)$; $1.417(5)$, $1.427(5)$ Å (**1**) и $1.420(5)$, $1.437(4)$; $1.430(3)$, $1.456(4)$ Å (**2**)], что обусловлено координацией атомов кислорода к атому сурьмы.

Кристалл соединения **3** состоит из катионов [*p*-Tol₄Sb]⁺ и анионов [(2-НООС)C₆H₄SO₃][–], причем координация аниона к атому металла осуществляется через карбонильный атом кислорода (расстояние Sb⋯O=C $2.813(7)$ Å) (рис. 3). В отличие от соединений **1** и **2** координация атома сурьмы в молекуле **3** приближается к тетраэдрической: углы CSbC изменяются в интервале $102.6(1)$ – $116.2(1)^\circ$, расстояние Sb¹–C¹ ($2.116(3)$ Å) лишь немного превосходит три других [$2.099(3)$, $2.103(3)$, $2.106(3)$ Å].

В карбоксильной группе длины связей C⁴⁷–O⁴ [$1.211(4)$ Å] и C⁴⁷–O⁵ [$1.315(4)$ Å] попадают в интервалы значений двойных и ординарных связей для карбоновых кислот [22]. В свободной сульфогруппе одна из связей S=O [S¹–O³ $1.476(3)$ Å] длиннее двух других [$1.431(3)$, $1.454(3)$ Å], что обусловлено образованием внутримолекулярной водородной связи O³⋯H⁵–O⁵.

Таким образом, взаимодействие пента(*n*-толил)сурьмы с 3,4-диметилбензолсульфоновой и 2,4-диметилбензолсульфоновой кислотами в бензоле приводит к аренсульфонатам тетра(*n*-толил)сурьмы, имеющим тригонально-бипирамидальное строение с сульфогруппой в аксиальном положении. Аналогичная реакция пента(*n*-толил)сурьмы с (2-сульфо)бензойной кислотой сопровождается образованием ионного комплекса [*p*-Tol₄Sb]⁺[(2-НООС)C₆H₄SO₃][–], в котором анионы координируются к атому металла карбонильным атомом кислорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu в таблетках KBr. Для PCA использовали автоматический четырехкружный дифрактометр D8 QUEST Bruker (графитовый мо-

нохроматор) при 293 К. Сбор, редактирование данных, уточнение параметров элементарной ячейки, учет поглощения, определение и уточнение структур проведены по программам [23–25]. Структуры **1–3** определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структур **1–3** приведены в табл. 1. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных [CCDC 2123242 (**1**), 2124971 (**2**), 2123243 (**3**)]

3,4-Диметилбензолсульфонат тетра(*n*-толил)сурьмы (1**)** получали по методике [15]. Выход 78%, бесцветные кристаллы, т. пл. 136°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3015, 2918, 2864, 1591, 1493, 1449, 1395, 1314, 1256, 1211, 1192, 1151, 1132, 1099, 1067, 1020, 993, 802, 681, 598, 484. Найдено, %: С 64.28; Н 5.60. $\text{C}_{72}\text{H}_{74}\text{O}_6\text{S}_2\text{Sb}_2$. Вычислено, %: С 64.34; Н 5.51.

Соединения **2** и **3** синтезировали аналогично.

2,4-Диметилбензолсульфонат тетра(*n*-толил)сурьмы (2**)**. Выход 81%, бесцветные кристаллы, т. пл. 143°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3017, 2918, 2864, 1593, 1495, 1447, 1395, 1314, 1263, 1234, 1186, 1159, 1056, 1038, 1003, 984, 804, 679, 577, 585, 484. Найдено, %: С 64.25; Н 5.58. $\text{C}_{72}\text{H}_{74}\text{O}_6\text{S}_2\text{Sb}_2$. Вычислено, %: С 64.34; Н 5.51.

(2-Карбокси)бензолсульфонат тетра(*n*-толил)сурьмы (3**)**. Выход 80%, бесцветные кристаллы, т. пл. 113°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3019, 2918, 2868, 1680, 1591, 1566, 1495, 1449, 1396, 1317, 1281, 1201, 1213, 1190, 1181, 1140, 1126, 1070, 1015, 997, 795, 754, 729, 700, 617, 684, 569, 525, 482. Найдено, %: С 61.04; Н 4.87. $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{SSb}$. Вычислено, %: С 61.10; Н 4.80.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарутин Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шарутин В.В., Поддельский А.И., Шарутина О.К. // Коорд. хим. 2020. Т. 46. № 10. С. 579; *Sharutin V.V., Poddel'sky A.I., Sharutina O.K.* // Russ. J. Coord. Chem. 2020. Vol. 46. N 10. P. 663. doi 10.1134/S1070328420100012
2. Mishra J., Saxena A., Singh S. // *Curr. Med. Chem.* 2007. Vol. 14. P. 1153. doi 10.2174/092986707780362862
3. Mushtaq R., Rauf M.K., Bond M., Badshah A., Nadhman A., Yasinzai M., Tahir M.N. // *Appl. Organomet. Chem.* 2016. Vol. 30. P. 465. doi 10.1002/aoc.3456
4. Saleem L., Altaf A.A., Badshah A., Rauf M.K. // *Inorg. Chim. Acta.* 2018. Vol. 474. P. 148. doi 10.1016/j.ica.2018.01.036
5. Oliveira L.G., Silva M.M., Paula F.C.S., Pereira-Maia E.C., Donnici C.L., Simone C.A., Frézard F., Silva Júnior E.N., Demicheli C. // *Molecules.* 2011. Vol. 16. P. 10314. doi 10.3390/molecules161210314
6. Islam A., Da Silva J.G., Berbet F.M., Da Silva S.M., Rodrigues B.L., Beraldo H., Melo M.N., Frézard F., Demicheli C. // *Molecules.* 2014. Vol. 19. P. 6009. doi 10.3390/molecules19056009
7. Mushtaq R., Rauf M.K., Bolte M., Nadhman A., Badshah A., Tahir M.N., Yasinzai M., Khan K.M. // *Appl. Organomet. Chem.* 2017. Vol. 31. P. e3606. doi 10.1002/aoc.3606
8. Yu L., Ma Y.-Q., Liu R.-C., Wang G.-C., Li J.-S., Du G.-H., Hu J.-J. // *Polyhedron.* 2004. Vol. 23. P. 823. doi 10.1016/j.poly.2003.12.002
9. Wang F., Yin H., Yue C., Cheng S., Hong M. // *J. Organomet. Chem.* 2013. Vol. 738. P. 35. doi 10.1016/j.jorganchem.2013.03.046
10. Islam A., Rodrigues B.L., Marzano I.M., Perreira-Maia E.C., Dittz D., Paz M.T., Muhammad L., Frezard I.F., Demicheli C. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 109. P. 254. doi 10.1016/j.ejmech.2016.01.003
11. Iftikhar T., Rauf M.K., Sarwar S., Badshah A., Waseem D., Nawaz M., Amjad T., Khalid K., Khan M., Khan G.M. // *J. Organomet. Chem.* 2017. Vol. 851. P. 89. doi 10.1016/j.jorganchem.2017.09.002
12. Jiang J., Yin H., Wang D., Han Z., Wang F., Cheng S., Hong M. // *Dalton Trans.* 2013. Vol. 42. P. 8563. doi 10.1039/C3DT50221J
13. Yu L., Ma Y.-Q., Wang G.-C., Li J.-S. // *Heteroatom Chem.* 2004. Vol. 15. P. 32. doi 10.1002/hc.10208
14. Polychronis N.M., Banti C.N., Raptopoulou C.P., Psycharis V., Kourkoumelis N., Hadjikakou S.K. // *Inorg. Chim. Acta.* 2019. Vol. 489. P. 39. doi 10.1016/j.ica.2019.02.004
15. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчурина В.С. // *ЖНХ.* 2013. Т. 58. № 11. С. 1454; *Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S.* // *Russ. J. Inorg.*

- Chem. 2013. Vol. 58. N 11. S. 1302. doi 10.1134/S0036023613110181
16. Шарутина О.К. // Вестн. ЮУрГУ. Сер. «Химия». 2022. Т. 14. № 1. С. 62. doi 10.14529/chem200404
 17. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Панова Л.П., Бельский В.К. // Коорд. хим. 1997. Т. 23. № 7. С. 513.
 18. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. М.: МГУ, 2012. 55 с.
 19. Cordero B., Gómez V., Platero-Prats A.E., Revés M., Echeverría J., Cremades E., Barragan F., Alvarez S. // Dalton Trans. 2008. P. 2832. doi 10.1039/b801115j
 20. Mantina M., Chamberlin A.C., Valero R., Cramer C.J., Truhlar D.G. // J. Phys. Chem. (A). 2009. Vol. 113. P. 5806. doi 10.1021/jp8111556
 21. Cambridge Crystallographic Data Center. 2020. <http://www.ccdc.cam.ac.uk>
 22. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. II. 1987. N 12. P. S1. doi org/10.1039/P298700000S1
 23. SMART and SAINT-Plus. Version 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 1998.
 24. SHELXTL/PC. Version 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison: (WI, USA), 1998.
 25. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis and Structure of Tetra(*p*-tolyl)antimony Arenesulfonates

V. V. Sharutin* and O. K. Sharutina

National Research South Ural State University, Chelyabinsk, 454080 Russia

*e-mail: sharutin50@mail.ru

Received January 19, 2022; revised January 29, 2022; accepted January 31, 2022

The reaction of equimolar amounts of penta(*p*-tolyl)antimony with 3,4-dimethylbenzenesulfonic, 2,4-dimethylbenzenesulfonic and 2-sulfobenzoic acids in benzene leads to tetra(*p*-tolyl)antimony arenesulfonates $p\text{-Tol}_4\text{SbOSO}_2\text{R}$ [R = C₆H₃Me₂-3,4, C₆H₃Me₂-2,4, C₆H₄C(O)OH-2], the structural features of which were established by single crystal X-ray diffraction method. In crystals of dimethyl derivatives, antimony atoms have a strongly distorted trigonal-bipyramidal coordination, oxygen atoms of sulfo groups are in the axial positions, in the carboxy derivative the coordination of the antimony atom is distorted tetrahedral, the anion is coordinated to the metal by the oxygen atom of the carbonyl group.

Keywords: tetra(*p*-tolyl)antimony arenesulfonates, arenesulfonic acids, organoantimony compounds, X-ray diffraction analysis

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СВОЙСТВ АМИНОПОЛИФОСФОНАТОВ КАК ХИМИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ С САМАРИЕМ-153

© 2022 г. Г. Е. Кодина^а, А. Я. Марук^б, О. Е. Клементьева^а, Ю. А. Митрофанов^{а*},
А. О. Малышева^а, А. С. Лунёв^а, К. А. Лунёва^а, Г. С. Цебрикова^б,
В. Е. Баулин^с, В. В. Рагулин^с

^а Государственный научный центр Российской Федерации «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», Живописная ул. 46, Москва, 123098 Россия

^б Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

^с Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

*e-mail: mitrofanoff.yura@yandex.ru

Поступило в редакцию 3 декабря 2021 г.

После доработки 20 марта 2022 г.

Принято к печати 24 марта 2022 г.

Проведено сравнительное исследование условий комплексообразования группы лигандов, содержащих фосфоновые группировки (ациклических и цикленсодержащих), с самарием-153, предложены методы контроля радиохимической чистоты образующихся комплексов и установлен характер их биологического поведения. Отмечено, что основным критерием в выборе соединения радионуклида в качестве активной фармацевтической субстанции для создания радиофармацевтического лекарственного препарата является его биологическое поведение.

Ключевые слова: радиофармацевтический препарат, радионуклидная терапия, самарий-153, полифосфонаты, биораспределение

DOI: 10.31857/S0044460X22050183, **EDN:** CLAEZN

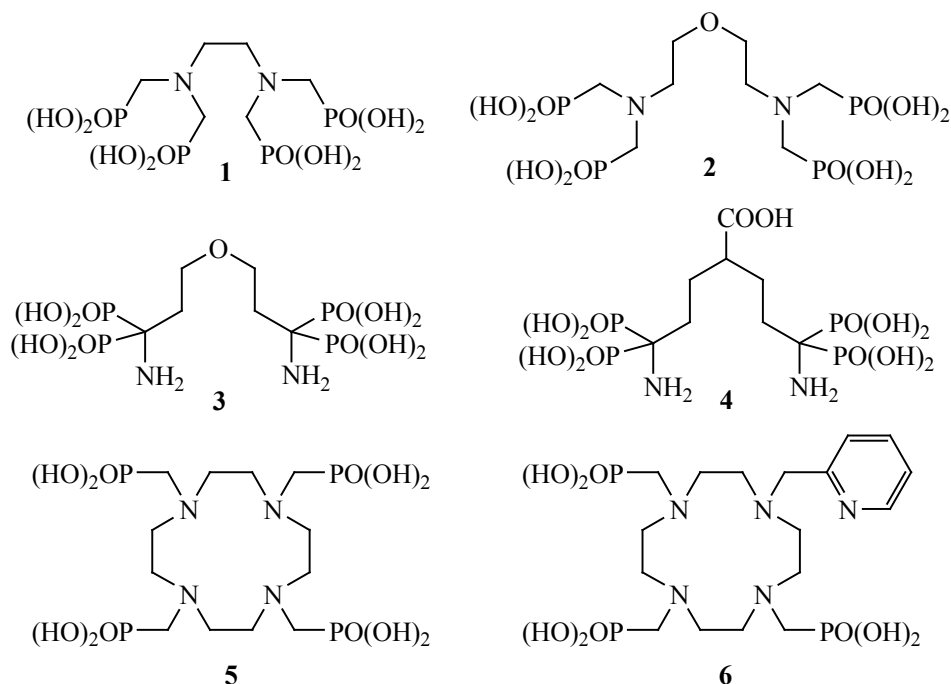
Системная радионуклидная терапия болевого синдрома при метастатическом поражении скелета с использованием радиофармацевтических препаратов стронция-89 и самария-153 хорошо известна и успешно применяется уже почти тридцать лет. Стронций-82 используют в виде изотонического раствора стронция [⁸⁹Sr] хлорида (Metastron[®]), а радиофармацевтические препараты самария-153, способного гидролизиться в области физиологически приемлемых значений pH раствора, получают в виде комплексных соединений с лигандами, содержащими аминотетрафосфоновые фрагменты.

Период полураспада радионуклида самарий-153 $T_{1/2}$ 46.3 ч. Наряду с β^- -излучением (E_{β}^{\max}

0.81 МэВ) в схеме распада радионуклида имеются γ -кванты (E_{γ} 103 кэВ), что позволяет проводить визуализацию распределения радиофармпрепарата в период лечения [1]. Самарий-153 получают облучением в ядерном реакторе обогащенного (до 99%) самария-152.

Препарат Quadramet[®], основой которого является комплекс самария-153 с этилендиаминтетраметиленфосфонатом (1, ЭДТФ) (схема 1), был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) к медицинскому применению в конце 1990 годов [2] и до настоящего времени успешно применяется в онкологической клинике во многих

Схема 1.



странах мира при лечении рака легких, предстательной железы, молочной железы, остеосаркомы и некоторых других [3–6]. В России с 2001 г. выпускаются радиофармацевтические препараты «Самарий, ^{153}Sm оксабифор», на основе окса-бис(этиленнитрило)тетраметилефосфоновой кислоты **2** (схема 1), который также до настоящего времени успешно применяется в медицинских организациях нашей страны и некоторых государствах СНГ [7–10].

Известно, что в последние годы наблюдается рост онкологической заболеваемости [11] и, соответственно, увеличение частоты случаев метастазирования в скелет. Это, по данным маркетинговых исследований [12], стимулирует некоторый рост применения технологий радионуклидной терапии для обезболивания при метастазах в скелет в целом, и на основе радиофармацевтические препараты самария-153 в частности, где к 2024 г. прогнозируется увеличение спроса примерно на 10% по сравнению с 2019 г. При этом, несмотря на повсеместное применение этого радионуклида практически в виде единственного препарата, в оригинальной литературе постоянно появляются сведения о результатах исследования других ком-

плексов самария-153, в том числе как основы остеотропных радиофармацевтические препараты. Хорошие результаты были получены [13–18] для соединений, содержащих циклический хелатор ДОТА [1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(метилефосфоновою кислоту)], в котором карбоксильные группы заменены фосфоновыми (**5**, схема 1). Однако получение комплексов радионуклидов с ДОТА-содержащими лигандами связано, по данным некоторых исследований, с необходимостью нагревания реакционной смеси в течение определенного времени (20–30 мин при 75–95°C [17, 18]), в то время как ациклические полифосфонаты способны к образованию комплексов при комнатной температуре.

При исследовании взаимодействия стабильного самария с ациклическими лигандами **2** и **3** (схема 1) методом ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P [19] было сделано предположение о перспективности применения нового лиганда **3** для получения остеотропных радиофармацевтических препаратов самария-153. Поскольку комплексы галлия-68 с цикленсодержащими лигандами **5** и **6** обладают остеотропными свойствами [20], то изучение комплексов этих лигандов с самарием-153 также

Таблица 1. Хроматографические системы, использованные для анализа препаратов самария-153

| № | Неподвижная фаза | Подвижная фаза | R_f | | | | | |
|---|------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | | $[^{153}\text{Sm}]\text{SmCl}_3$ | $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-2}$ | $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-3}$ | $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-4}$ | $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ | $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$ |
| 1 | Whatman № 2 | H ₂ O–EtOH–Py, 4:2:1 | 0 | 0.95±0.05 | 0.4±0.4 | 0.4±0.4 | – | – |
| 2 | Целлюлоза ^a | 2.4% HCl–ацетон–Насас, 0.8:7:0.5 | 0.0±0.1 | 0.0±0.1 | 0.0±0.1 | 0.0±0.1 | – | – |
| 3 | Whatman № 2 | 0.1 об% TFA в смеси H ₂ O–MeCN, 1:1 | 0.7±0.2 | 0.1±0.1 | 0.0±0.1 | 0.0±0.1 | – | – |
| 4 | iTLC-SG ^b | H ₂ O–EtOH–Py, 4:1:2 | 0.1±0.1 | 0.95±0.05 | 0.7±0.3 | 0.95±0.05 | 0.95±0.05 | 0.95±0.05 |
| 5 | iTLC-SG ^b | 10% AcONH _{4aq} –MeOH, 1:1 | 0.9±0.1 | 0.25±0.15 | 0.2±0.2 | 0.2±0.2 | 0.5±0.2 | 0.5±0.2 |

^a Целлюлоза на алюминиевой подложке (105574, Merck KGaA, Германия).

^b Полоски стекловолкна, импрегнированного силикагелем (Agilent Technologies, Inc., США).

представляет интерес. В настоящей работе проведено сравнительное исследование условий комплексообразования группы лигандов, содержащих фосфонные группировки, с самарием-153 и биологического поведения полученных комплексов.

Оценка радиохимической чистоты и стабильности препаратов с ациклическими лигандами. Система № 1 (табл. 1) в течение многих лет применяется для определения радиохимической чистоты препарата «Самарий, ¹⁵³Sm оксабифор» [7] и препаратов самария-153 с ЭДФ [21–26], однако анализ в данной системе занимает продолжительное время (до 120 мин) и для его выполнения требуется наличие свежеперегнанного пиридина. Система № 2 была использована ранее [27] для оценки радиохимической чистоты [⁶⁸Ga]Ga-3: свободный ⁶⁸Ga (в ионной форме) в данной системе движется с фронтом, в то время как комплекс с **3** остается на старте. В отношении комплексов изучаемых соединений с ¹⁵³Sm данная система оказалась неприменима, так как активность ¹⁵³Sm остается на старте хроматограммы независимо от его химической формы. Система № 3 также была выбрана исходя из результатов экспериментов с [⁶⁸Ga]Ga-4 [27]: R_f свободного ⁶⁸Ga составляет 0.85±0.05, а комплекса с лигандом **4** – 0.0±0.1. В данной системе хроматографическое поведение

¹⁵³Sm (как в ионной форме, так и комплексов) было аналогично: самарий-153, связанный с фосфонатами (включая [¹⁵³Sm]Sm-2), воспроизводимо остается на старте хроматограммы, а хлорид самария-153 продвигается с фронтом растворителя в виде достаточно узкого пика. Однако в сравнении с хроматограммами препаратов ⁶⁸Ga наблюдаемые пики были асимметричны и уширены. Помимо этого, анализ в данной системе занимает большее время в сравнении с анализами в системах с использованием полосок стекловолкна, импрегнированного силикагелем (iTLC-SG): 30–40 мин против 5–10 мин соответственно. Поэтому в настоящей работе для анализа радиохимической чистоты препаратов ¹⁵³Sm как с ациклическими, так и с циклическими лигандами были использованы системы № 4 и 5. Отмечено, что при получении комплексов самария-153 с ациклическими лигандами нагревание реакционной смеси не требуется.

Система № 4 аналогична системе № 1, упомянутой ранее. Основное отличие заключается в использовании iTLC-SG вместо хроматографической бумаги и некотором изменении объемного соотношения используемых растворителей. Данные модификации позволили сократить время анализа с 2.5 ч до 15–20 мин с сохранением характерных черт получаемых хроматограмм: несвязанный са-

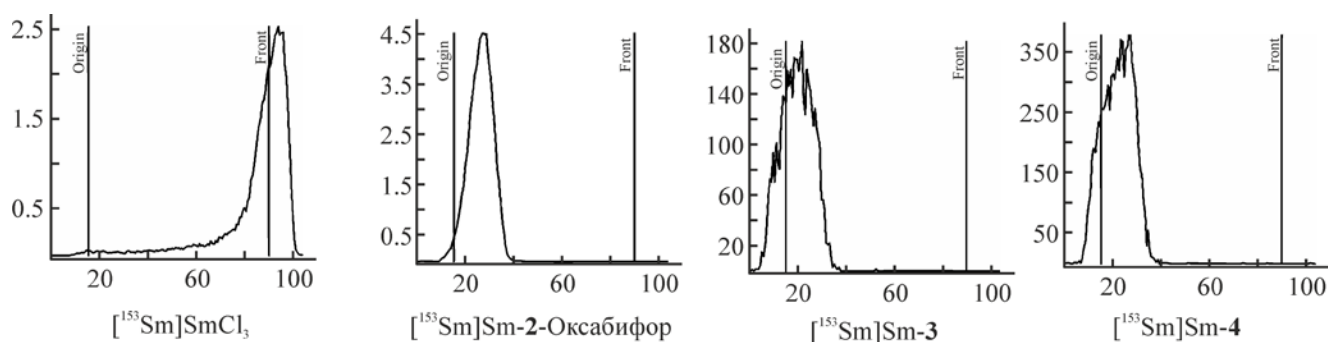


Рис. 1. Вид хроматограмм в системе № 5: iTLC-SG/10% AcONH₄-метанол, 1:1. [¹⁵³Sm]Sm-2-Оксабифор.

марий-153 остается на старте хроматограммы, в то время как комплексы с изучаемыми лигандами в основном движутся с фронтом растворителя.

Система № 5 была выбрана на основе литературных данных об аналогичных системах. Так, например, в работах [21–26, 28] при использовании системы iTLC-SG (или Whatman № 2) 10% AcONH₄:метанол = 1:1 для контроля качества исходного раствора самария-153 хлорида показано, что вся активность остается на старте хроматограммы. Также данная система используется для оценки количества несвязанного в целевой

комплексе ⁶⁸Ga, который в условиях анализа подвергается гидролизу и остается на старте хроматограммы [29]. Логично ожидать гидролиза самария в присутствии ацетата аммония (для системы № 5 pH элюента ~7), однако в наших экспериментах этого не наблюдалось (рис. 1).

Радиохимическая чистота полученных препаратов самария-153 с лигандами 3 и 4 (с c_{3/4} 50 мМ.) оставалась на уровне не ниже 95% в течение 7 сут после получения. Анализ смесей препаратов с сывороткой крови в соотношении 1:1 не выявил значимых изменений в величине радиохимической чистоты.

Интересно, что при проведении «ДТПА-челленджа» [30] вид хроматограмм препаратов, содержащих [¹⁵³Sm]Sm-3 и [¹⁵³Sm]Sm-4, после добавления диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА), количество которой при этом равно количеству лиганда в препарате, не меняется в течение 4 ч, а [¹⁵³Sm]Sm-2 подвергается полному перелигандированию с образованием комплексов [¹⁵³Sm]Sm-ДТПА практически мгновенно.

Исследования препаратов с более низкими концентрациями лигандов (с добавлением 200 мМ. ацетата натрия в качестве буферного агента, рис. 2) показали, что радиохимическая чистота выше 90% достигается в препарате [¹⁵³Sm]Sm-4 при концентрации лиганда ≥ 5 мМ., в то время как для [¹⁵³Sm]Sm-3 концентрация лиганда должна составлять ≥ 10 мМ. Но при этом [¹⁵³Sm]Sm-4 сохраняется в неизменном виде в смеси с сывороткой только при конечной концентрации 4 10 мМ. в смеси.

Исследование комплексообразования самария с цикленсодержащими лигандами при

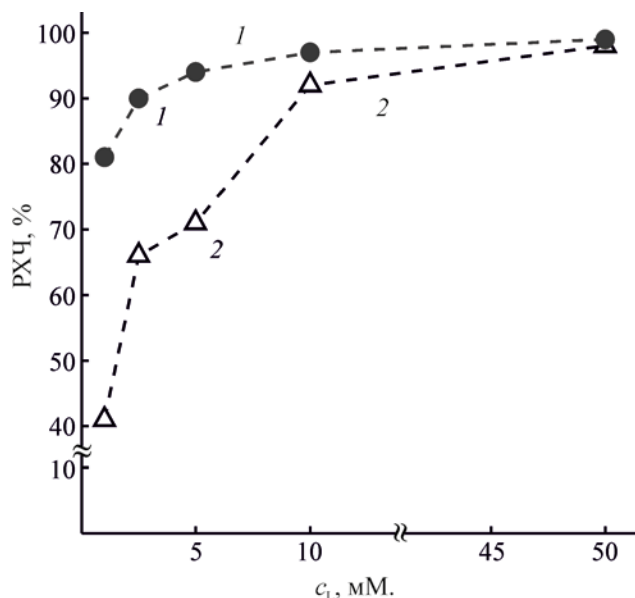
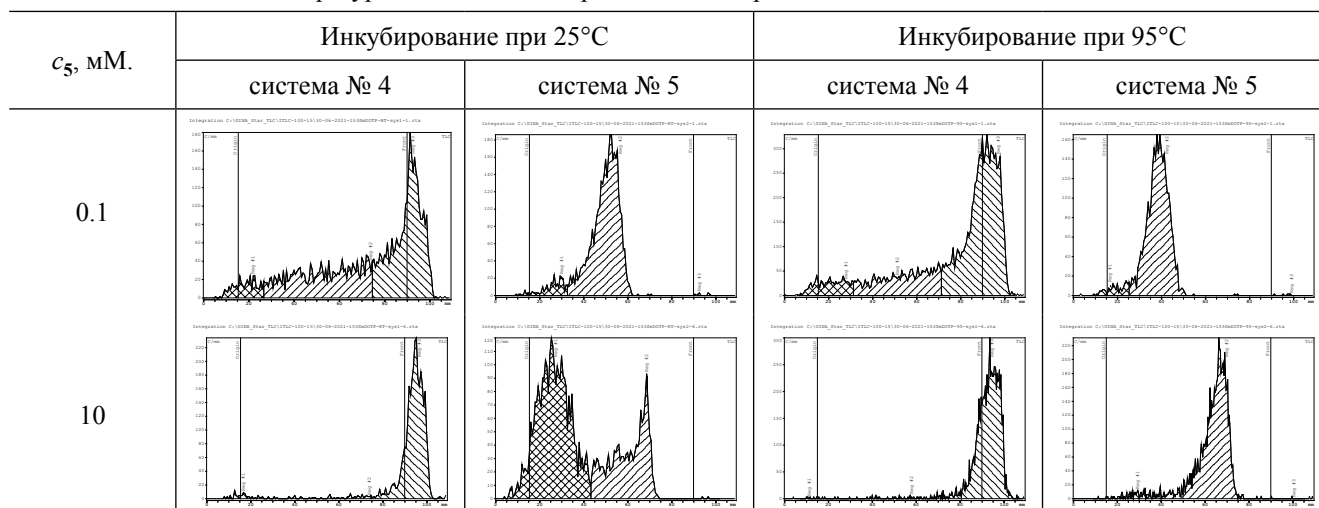


Рис. 2. Зависимости радиохимической чистоты (РХЧ, %) комплексов [¹⁵³Sm]Sm-4 (1) и [¹⁵³Sm]Sm-3 (2) от концентрации лиганда (pH 5.5±0.5, концентрация ацетата – 0.2 М.).

Таблица 2. Влияние температуры на комплексообразование самария-153 с лигандом **5**

различных условиях. При исследовании связывания ^{153}Sm с лигандом **5** в системе № 5 наблюдали появление второго пика на хроматограммах, что, вероятно, связано с образованием двух форм комплекса: первая, основная, характеризуется фактором удерживания $R_f \approx 0.5$, а вторая – $R_f \approx 0.2$. Согласно результатам анализа в этой системе, при 25°C и концентрации лиганда **5** 0.1 мМ. более 90% самария-153 связывается с лигандом. При этом в системе № 4 практически вся активность наблюдается на фронте хроматограммы, что говорит в пользу предположения об образовании двух форм комплекса.

При увеличении температуры до 95°C содержание формы комплекса с $R_f \approx 0.2$ становится незначительным и на хроматограммах в системе № 5 наблюдается единственный пик с $R_f \approx 0.5$. Однако при дальнейшем выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре в образце с концентрацией лиганда 10 мМ. наблюдается постепенный обратный переход комплекса из одной формы в другую, и тем интенсивнее, чем выше концентрация лиганда и ниже рН (см. ниже) (25°C, система № 5, табл. 2). Аналогично в образце с c_5 1 мМ. спустя 2 сут образуется вторая форма, но в количестве лишь около 8%. При этом согласно результатам анализа в системе № 4, более 95% самария-153 находится в связанном с лигандом **5** состоянии (табл. 3).

При низких концентрациях лиганда **5** (≤ 0.5 мМ.) в системе № 4 наблюдается уширение тыльной стороны пика с $R_f \approx 1$ и применимость данного метода для оценки радиохимической чистоты становится сомнительной. Совокупность результатов ТСХ-анализа в системах № 4 и 5 говорит о высокой хелатирующей способности лиганда **5** по отношению к ^{153}Sm , и для связывания более 90% радионуклида достаточно $c_5 \geq 2$ и ≥ 0.5 мМ. при 25 и 95°C соответственно. Наличие двух пиков на хроматограммах комплекса ^{153}Sm с

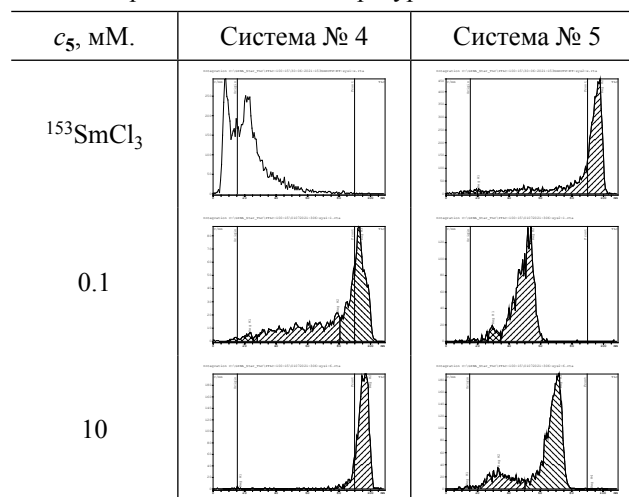
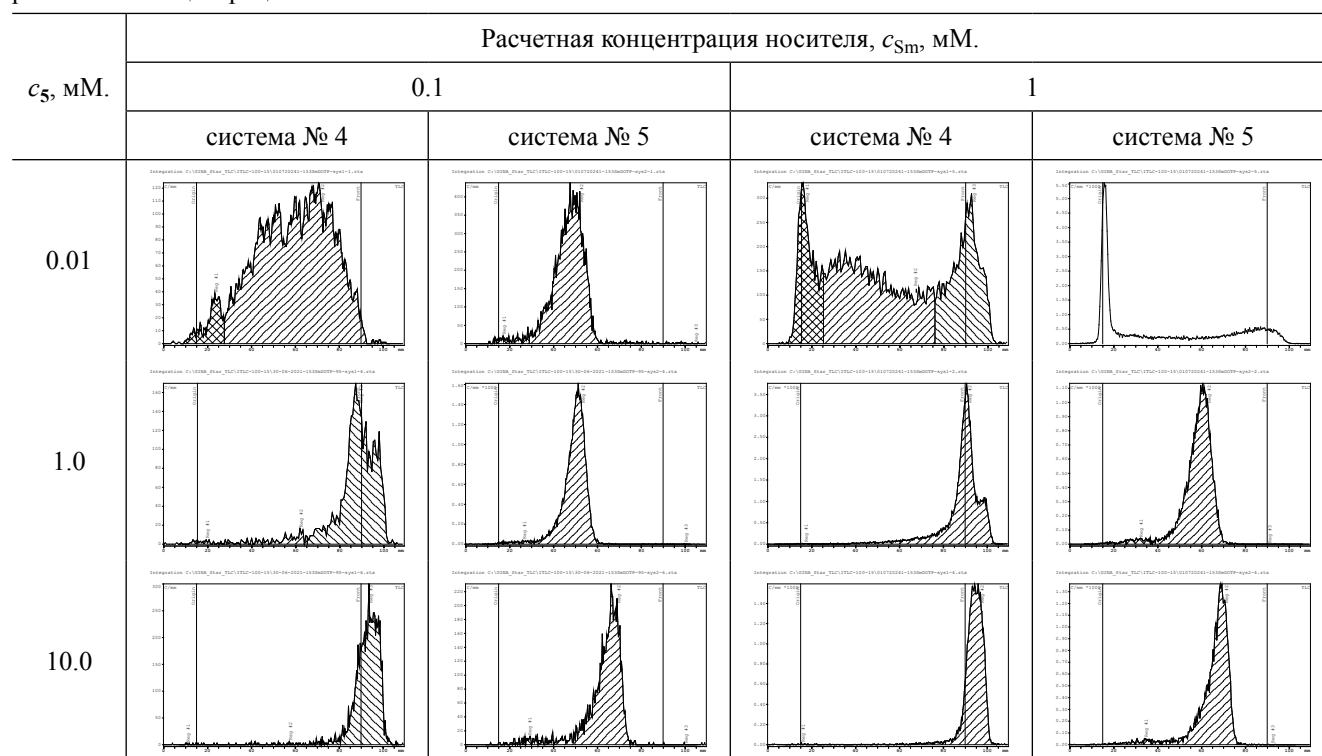
Таблица 3. Хроматограммы образцов ^{153}Sm Sm-**5** с c_5 0.1 и 10 мМ. в сравнении с $^{153}\text{SmCl}_3$ через 2 сут выдерживания при комнатной температуре

Таблица 4. Влияние содержания изотопного носителя на эффективность связывания ^{153}Sm с лигандом **5** при его различной концентрации

лигандом **5** в системе № 5 при 25°C может быть связано с образованием так называемых *in-cage* и *out-of-cage* форм комплекса, т. е. катион самария может быть связан с одной или несколькими фосфоновыми группами лиганда без внедрения в полость макроцикла, а может быть связан и с атомами азота макроцикла, и с фосфоновыми группами. Подобное явление (образование комплексов *in-cage/out-of-cage*) описано для комплексов трехвалентных элементов с ДОТА-производными [31–35]. Поскольку для лиганда **6** на хроматограммах присутствует лишь один пик, то вероятно также и образование двух форм комплекса, различающихся только взаимным расположением боковых заместителей и конформацией макроцикла: квадратная антипризма и (square antiprism, SA) и скрученная квадратная антипризма (twisted square antiprism, TSA). Для комплексов лантаноидов и иттрия с ДОТА и ее производными, в том числе фосфорилированными, образование подобных изомеров обнаружено методом ЯМР и подтверждено данными рентгеноструктурного анализа [36–39].

Известно, что соединение **5** в комплексах с лантаноидами преимущественно образует TSA-изомер [40, 42], который не координирует дополнительные молекулы воды, однако равновесие между изомерами в растворе зависит от многих факторов [43], в том числе от температуры, pH и природы растворителя. Вероятно, нам удалось подобрать условия, позволяющие косвенно наблюдать в растворе два изомера [^{153}Sm]Sm-5.

Предполагая наличие второй формы комплекса в случае [^{153}Sm]Sm-5, следует особо отметить, что судить о радиохимической чистоте образца не вполне корректно ввиду изменения соотношения форм комплекса в зависимости от времени, температуры и pH реакционной смеси. Более правильным является указание на отсутствие несвязанного с лигандом самария в определенных условиях.

Количественное ($\geq 95\%$) связывание ^{153}Sm с лигандом **6** (95°C, 15 мин, pH 5–6, 0.2 М. ацетат) происходит уже при концентрации хелатора 0.01 мМ. Стоит, однако, отметить, что концентрация носителя самария в препаратах в 25 раз ниже

по сравнению с таковой в исходном растворе хлорида самария-153. Радиохимическая чистота смесей $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$ при $c_6 \geq 0.1$ мМ. и pH 5–6 в течение 2 сут сохраняется на уровне $\geq 96\%$.

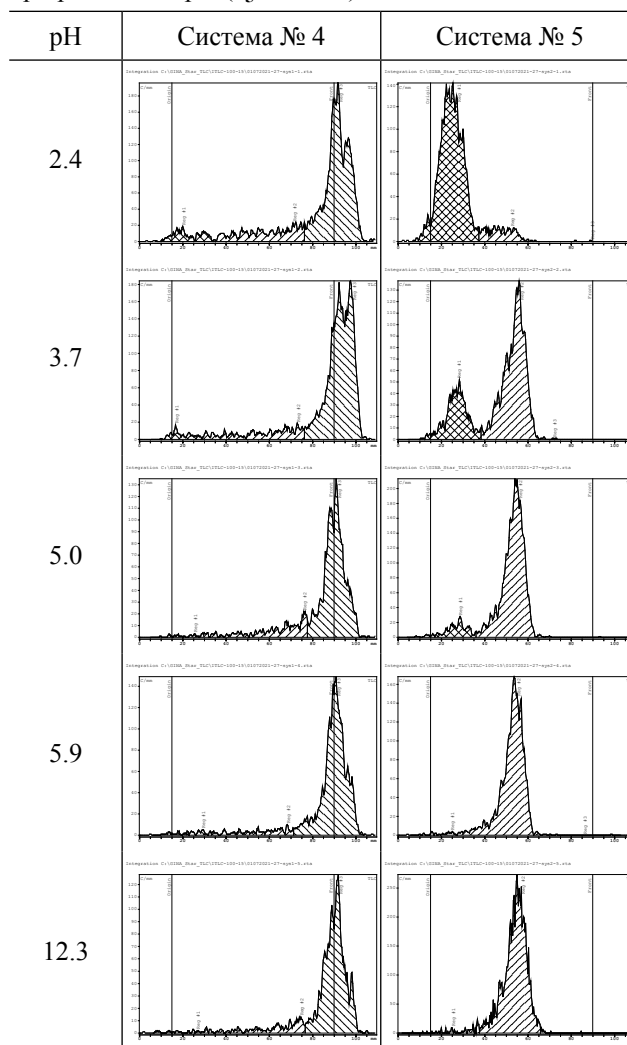
Таким образом, комплексы самария с исследуемыми цикленсодержащими лигандами проявляют схожее хроматографическое поведение в использованных системах, однако химические формы $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$ (если таковые образуются) не разделяются на хроматограмме, в отличие от $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$.

Содержание носителя. Существенная разница наблюдается только для образцов с c_5 0.01 мМ.: при увеличении объемной активности в 10 раз (до 93 МБк/мл, а концентрации носителя до 1 мМ. соответственно) наблюдается снижение радиохимической чистоты. В системе № 4 появляется узкий пик на старте и уширенный пик с $R_f \approx 0.1$ (в сумме $\geq 70\%$), что характерно для свободного самария. Более того, в системе № 5 отсутствует пик с $R_f \approx 0.5$, соответствующий содержанию комплекса (табл. 4). Схожая картина наблюдается при анализе таких же образцов с лигандом **6**: радиохимическая чистота образца с c_6 0.01 мМ. составляет около 25%.

Кислотность среды. Для оценки влияния кислотности среды на эффективность связывания ^{153}Sm с лигандами изменяли соотношение объемов растворов 0.1 М. NaOH, 0.1 М. HCl и деионизованной воды, сохраняя при этом постоянными концентрации ацетата, лиганда и объемную активность радионуклида. Результаты анализа образцов $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ с помощью системы № 4 показывают, что даже при pH ~ 2 с лигандом связывается около 93% самария-153 (табл. 5). С увеличением уровня pH реакционной смеси радиохимическая чистота растет монотонно и при pH 12 достигает максимальных значений (99–100%). При этом, согласно анализу с помощью системы № 5, меняется соотношение форм комплекса $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$: в области низких значений pH преобладает содержание формы с $R_f \approx 0.1$, а при pH ≥ 5 , наоборот, более 90% комплекса представлено в форме с $R_f \approx 0.5$.

Таким образом, при c_5 0.5 мМ. и содержании носителя 0.1 мМ., наблюдается практически количественное ($> 90\%$) связывание самария-153 с лигандом **5** в широком диапазоне pH (2–12). При

Таблица 5. Результаты анализа образцов $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ при различном pH (c_5 0.5 мМ.)



этом эффективность связывания при высоких значениях pH позволяет снизить минимальную концентрацию лиганда **5**, увеличивая молярную активность препарата, с последующим доведением pH до физиологически приемлемого уровня (5–9). Однако стоит учитывать, что при меньшем соотношении c_5/c_{Sm} (т. е. при увеличении концентрации носителя) возможно снижение радиохимической чистоты при pH $< 5.5 \pm 0.5$.

В отличие от соединения **5** хелатор **6** образует комплексы с самарием в более узком диапазоне pH. Получение препарата с радиохимической чистотой $> 98\%$ возможно при pH ≥ 4 . Однако спустя сутки после получения наблюдается снижение

Таблица 6. Зависимость радиохимической чистоты $^{153}\text{Sm-6}$ от pH

| pH | Система № 4 | | Система № 5 | |
|-----|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | сразу после приготовления | спустя сутки | сразу после приготовления | спустя сутки |
| 1.9 | 34 | 30 | 33 | 30 |
| 3.6 | 89 | 61 | 95 | 75 |
| 5.0 | 96 | 86 | 99 | 92 |

Таблица 7. Содержание (%) радиохимических примесей с R_f 1 (система № 5) в смесях $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ с ДТПА и сывороткой

| c_5 в препарате, мМ. | Время инкубирования смеси | Отношение 5/ДТПА, $c_5/c_{\text{ДТПА}}$, мМ. ($n_{\text{экв}5}/n_{\text{эквДТПА}}$) | | | | Разбавление в сыворотке, $V_{\text{препарата}}/V_{\text{сыворотки}}$ | | | |
|------------------------|---------------------------|---|------------------|---------------------|---------------------|---|-----|------|------|
| | | 0.5/0.5 (1/1) | 0.1/0.9 (1/9) | 0.02/0.98 (1/49) | 0.01/0.99 (1/99) | 1/1 | 1/9 | 1/49 | 1/99 |
| 1 | 1 ч | 18 | 22 | 26 | 28 | 0 | 1 | 15 | 30 |
| | 1 сут | | | 59 | 67 | | | 10 | 16 |
| c_5 в препарате, мМ. | Время инкубирования смеси | 5.0/0.5 (10/1) | 1/0.9 (1.1/1) | 0.2/0.98 (0.2/1) | 0.1/0.99 (0.1/1) | | | | |
| | 10 | 1 ч | 32 | 37 | 40 | 45 | 0 | 0 | 1 |
| | 1 сут | | | 76 | 77 | | | 1 | 1 |

радиохимической чистоты в образцах с $\text{pH} \leq 5$ (табл. 6), поэтому оптимальным является диапазон pH 5–9.

Стабильность $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ в различных средах. Спустя сутки в NaCl сохраняется не менее 92% $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$ даже при разбавлении в 100 раз (с 1 до 0.01 мМ.). Для смесей образцов с c_5 10 мМ. спустя 1 ч после смешивания наблюдается увеличение содержания формы с $R_f \approx 0.1$ (система № 5): до ~21% при разбавлении в 50 и более раз (спустя 1 сут – до 31–33% при тех же условиях). Но при этом более 95% самария-153 сохраняется в виде $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$.

При разбавлении сывороткой крови в случае смесей с конечной концентрацией 5, равной 0.1 мМ., изменения на хроматограммах не наблюдаются. При дальнейшем разбавлении (до концентраций лиганда ≤ 0.02 мМ.) наблюдается увеличение активности на участках хроматограмм, соответствующих примесям самария-153 (т. е. старт в системе № 4 и фронт в системе № 5).

В присутствии ДТПА наблюдается значительное перелигандирование. В табл. 7 приведено содержание радиохимических примесей, полученное при анализе смесей в системе № 5. При этом радиохимические примеси в данных смесях движутся с фронтом, а на старте хроматограммы наблюдается не более 1% активности.

Стабильность $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$ в различных средах. При разбавлении изотоническим раствором натрия хлорида спустя 2 сут сохраняется не менее 98% $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$ даже при разбавлении в 100 раз (минимальная концентрация лиганда 6 составляет 0.01 мМ.). При тех же условиях в случае сыворотки крови сохраняется более 96% $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-6}$.

В присутствии ДТПА так же, как и в случае $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-5}$, наблюдается перелигандирование. В табл. 8 приведено содержание радиохимических примесей, полученное при анализе смесей в системе № 5. При этом радиохимические примеси в данных смесях движутся с фронтом, а на старте хроматограммы наблюдается менее 1% активности.

Таблица 8. Содержание (%) радиохимических примесей (система № 5) в смесях [¹⁵³Sm]Sm-6 с ДТПА и сывороткой

| c_6 в препарате, мМ. | Время инкубирования смеси | Отношение 6/ДТПА, $c_6/c_{\text{ДТПА}}$, мМ. ($n_{\text{экв6}}/n_{\text{эквДТПА}}$) | | | Разбавление в сыворотке, $V_{\text{препарата}}/V_{\text{сыворотки}}$ | | | |
|------------------------|---------------------------|---|---------------------|---------------------|--|------|------|----|
| | | 0.1/0.9 (1/9) | 0.02/0.98 (1/49) | 0.01/0.99 (1/99) | 1/9 | 1/49 | 1/99 | |
| 1 | 1 ч | ≤5 | ≤5 | 6 | ≤1 | ≤1 | ≤5 | |
| | 1 сут | | 18 | 17 | | ≤5 | ≤5 | |
| | 2 сут | | 30 | 30 | | ≤5 | ≤5 | |
| c_6 в препарате, мМ. | Время инкубирования смеси | 1/0.9 (1.1/1) | 0.2/0.98 (0.2/1) | 0.1/0.99 (0.1/1) | | | | |
| | 10 | 1 ч | ≤5 | ≤5 | ≤5 | ≤1 | ≤1 | ≤1 |
| | | 1 сут | | 16 | 16 | | ≤5 | ≤5 |
| 2 сут | | | 30 | 30 | | ≤5 | ≤5 | |

Таким образом комплексы [¹⁵³Sm]Sm-6 являются более стабильными по сравнению с [¹⁵³Sm]Sm-5. При этом оба соединения проявляют высокую устойчивость к разбавлению в сыворотке крови.

Исследование биораспределения препаратов самария-153 на основе исследуемых ациклических и цикленсодержащих лигандов. Результаты по исследованию биологического поведения комплексов самария [¹⁵³Sm] с лигандами 1–5 в сравнении с [¹⁵³Sm]SmCl₃, полученные на крысах с переломом бедра, приведены в табл. 9. Для [¹⁵³Sm]Sm-1 приведены наши результаты и литературные данные [40]. Несмотря на существенное различие в концентрации лиганда 1, принципиальной разницы результатов биораспределения мы не отмечали. В экспериментах с [¹⁵³Sm]Sm-2 были получены практически аналогичные результаты: уже в течение 2 ч после внутривенного введения порядка 50% радионуклида в составе комплекса с лигандом 2 накапливается в скелете, при незначительном (≤ 5% суммарно) накоплении в других органах и тканях, остальная часть выводится из организма. При этом в модельном патологическом очаге накопление превышает накопление в интактной кости. Для препаратов, содержащих лиганды 3 и 4, отмечено накопление значительного количества радионуклида в печени (около 30% и выше в

зависимости от концентрации лиганда и времени после введения), т. е. по биологическому поведению комплексы [¹⁵³Sm]Sm-3 и [¹⁵³Sm]Sm-4 проявляют свойства, близкие к [¹⁵³Sm]SmCl₃, который в значительной степени подвергается гидролизу в физиологических средах, что является причиной накопления ¹⁵³Sm в печени. Однако известно [40], что кроме этого [¹⁵³Sm]SmCl₃ обладает собственной остеотропностью и может накапливаться в скелете в количестве 10–20% от введенной дозы, что и наблюдалось в наших экспериментах. Отмечено, что накопление [¹⁵³Sm]Sm-3 и [¹⁵³Sm]Sm-4 в скелете экспериментальных животных достоверно ниже, чем хлорида ¹⁵³Sm. Биораспределение [¹⁵³Sm]Sm-5 (полученного при нагревании реакционной смеси) практически аналогично таковому для [¹⁵³Sm]Sm-1 и [¹⁵³Sm]Sm-2, и на основании полученных результатов нельзя заключить, что лиганд 5 обладает какими-либо преимуществами по сравнению с лигандами 1 или 2.

Поиск новых эффективных средств радионуклидной терапии и, в частности, препаратов для купирования болевого синдрома при метастатическом поражении скелета, в течение многих лет остается актуальным направлением в области создания новых средств онкологического профиля. Одним из подходов к решению проблемы селективного накопления радионуклида в костных

Таблица 9. Сравнение биораспределения [¹⁵³Sm]SmCl₃ и комплексов самария-153 с лигандами 1–5

| L | c _L , мМ | Время после введения, ч | Кровь | Легкие | Печень | Почки | Голень норма | Костная мозоль | Скелет |
|--------|---------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|----------------|--------------|
| | | | %ID/мл | %ID | %ID | %ID | %ID/г | %ID/г | %ID |
| Хлорид | 0 | 2 | 0.46±0.32 | 0.52±0.30 | 38±10 | 0.79±0.22 | 0.87±0.18 | 0.45±0.19 | 16.3±6.8 |
| | | 4 | 0.04±0.02 | 0.28±0.04 | 51±5 | 2.02±0.37 | 0.81±0.08 | 0.82±0.46 | 18.0±2.9 |
| | | 24 | ≤ 0.01 | 0.10±0.03 | 22±3 | 1.03±0.35 | 1.43±0.34 | 1.00±1.25 | 21.5±10.9 |
| 1 | 80 [41] | 2 | ≤ 0.01 | 0.02±0.01 | 0.25±0.04 | 0.25±0.04 | 3.72±0.26 | ^a | 44.2±3.9 |
| | | 10 | 1 | ≤ 0.01 | – | 2.8±0.4 | 3.0±0.45 | 2.58±0.31 | ^a |
| 2 | 10 | 1 | 0.8±0.1 | 1.0±0.6 | 0.4±0.3 | – | 2.4±0.4 (бедро, норма) | | 48.0±7.2 |
| | | 24 | 0.4±0.4 | 0.8±0.3 | 0.3±0.2 | – | 2.6±0.1 (бедро, норма) | | 51±2 |
| 3 | 50 | 2 | ≤ 0.01 | 0.05±0.01 | 1.46±0.25 | 0.37±0.09 | 1.62±0.60 | 2.53±0.69 | 51.8±7.8 |
| | | 4 | ≤ 0.01 | 0.03±0.01 | 0.96±0.27 | 0.33±0.08 | 2.44±0.83 | 3.10±0.06 | 54.2±2.1 |
| 4 | 50 | 24 | ≤ 0.01 | 0.03±0.01 | 1.06±0.45 | 0.30±0.10 | 3.61±1.31 | 3.84±0.21 | 64.8±7.9 |
| | | 5 | 1 | 0.06 | 1.00 | 41 | 0.8 | 0.1 | 0.14 |
| 5 | 10 | 2 | 0.15±0.02 | 2.42±1.10 | 33.3±8.8 | 0.39±0.37 | 0.30±0.14 | 0.24±0.06 | 6.7±2.0 |
| | | 4 | 0.10±0.01 | 1.85±0.43 | 29.5±2.8 | 0.42±0.16 | 0.36±0.07 | 0.26±0.03 | 8.4±1.2 |
| | | 24 | ≤ 0.01 | 0.76±0.31 | 27.0±0.8 | 0.22±0.08 | 0.51±0.11 | 0.39±0.05 | 11.7±1.3 |
| 4 | 50 | 2 | 0.14±0.05 | 0.65±0.28 | 59±13 | 0.11±0.03 | 0.11±0.00 | 0.14±0.04 | 4.10±0.03 |
| | | 4 | 0.07±0.02 | 0.70±0.42 | 55±14 | 0.07±0.03 | 0.09±0.02 | 0.12±0.02 | 3.30±0.02 |
| 5 | 10 | 24 | 0.04±0.02 | 0.54±0.25 | 58±16 | 0.10±0.05 | 0.12±0.02 | 0.27±0.09 | 4.40±0.03 |
| | | 2 | 0.1±0.1 | 0.6±0.3 | 27±12 | 0.1±0.1 | 0.7±0.0 | ^a | 14.0±0.1 |
| 5 | 10 | 2 | ≤ 0.01 | 0.03±0.01 | 0.60±0.20 | 0.59±0.09 | 1.69±0.31 | 1.75±0.18 | 33.8±2.7 |
| | | 4 | ≤ 0.01 | 0.02±0.01 | 0.65±0.28 | 0.47±0.05 | 1.74±0.16 | 1.12±0.26 | 34.8±1.3 |
| 5 | 10 | 24 | ≤ 0.01 | ≤ 0.01 | 0.59±0.35 | 0.38±0.09 | 2.21±0.79 | 1.82±0.51 | 44.2±3.6 |

^a Использовали нормальных животных (без модели патологии).

тканях является использование координационных соединений радионуклидов с фосфонатами различного строения. Опубликованы данные о биологическом поведении нескольких десятков комплексов фосфонатов с различными радионуклидами, и поиски продолжаются.

Подводя итоги проведенных исследований, можно заключить, что лиганды 3–6 образуют при взаимодействии с растворами, содержащими ¹⁵³Sm, комплексы, стабильность которых по данным метода ТСХ сохраняется в течение нескольких суток, в том числе при взаимодействии с ДТПА и в физиологических средах. При этом полученные результаты сопоставимы и подтверждены при использовании различных хроматографических систем для определения радиохимической чистоты препаратов. Очевидно, позитивное значение имеет показанная в работе возможность применения высокоэффективной (быстрой) тонкослойной хроматографии (iTLC) для анализа радиохимического

состава реакционных смесей и препаратов, что в настоящее время находит все более широкое применение в практике экспресс-контроля качества радиофармацевтических препаратов, изготовленных непосредственно в медицинской организации. Интересно, что в анализе удалось обнаружить последовательное, в зависимости от условий получения препарата, образование связи радионуклида с фосфоновыми группами лиганда и/или цикленовым фрагментом. Хотя нужно отметить, что пока это предположительный результат, который нуждается в самостоятельном исследовании и подтверждении.

Вместе с тем необходимо отметить и негативный результат, полученный при исследовании биораспределения препаратов. Как видно из табл. 9, в экспериментах с комплексами изучаемых ациклических аминофосфоновых кислот 3 и 4 накопление радионуклида наблюдается в основном в печени, т. е. эти соединения по своим биологическим

свойствам не пригодны для создания остеотропного радиофармацевтического препарата. Поскольку данные препараты показали высокую стабильность в сыворотке крови в экспериментах *in vitro*, одним из возможных объяснений может быть липофильность получаемых комплексов.

Поскольку препарат на основе циклического лиганда **5** показал накопление в скелете, и в целом биораспределение практически аналогично таковому для используемых в клинической практике препаратов $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-1}$ и $[^{153}\text{Sm}]\text{Sm-2}$, то дальнейшие поиски оптимальных структур молекулы лиганда для остеотропных препаратов самария-153 логично продолжить в ряду именно цикленсодержащих соединений, обладающих широкими возможностями для направленной модификации.

Специфика поиска потенциальных кандидатов для создания радиофармацевтических препаратов заключается в том, что сведения, о структуре и свойствах комплексных соединений, синтезированных при стехиометрических соотношениях металла и лиганда, не позволяют сделать однозначный вывод о возможности применения аналогичного комплекса радионуклида (который получен в условиях разницы мольных соотношений металл–лиганд в несколько порядков) в качестве основы радиофармацевтических препаратов. Наконец, не всегда понятно, каким образом реализуется путь комплексного соединения в живом организме, т. е. какие химические превращения происходят с исходным соединением после внутривенного введения. Необходимо признать, что основным критерием в выборе соединения радионуклида в качестве активной фармацевтической субстанции радиофармацевтических препаратов является его биологическое поведение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Этилендиаминтетраметиленфосфоновая кислота **1** (Chemical Point UG, Германия) поставлена ООО ТД «ХИММЕД». Препарат «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» **2** и раствор $^{153}\text{SmCl}_3$ в 0.1 М. HCl получены от АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова». Согласно документации производителя, препараты содержат носитель в количестве 25–100 мкг/мл.

Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P регистрировали на спектрометре Bruker DPX-200, стандарты – ТМС (внутренний) и 85%-ная HЗРО4 (внешний).

1,7-Диамино-4-оксагептан-1,1,7,7-тетрафосфоновая кислота (3) синтезирована по методике, описанной в работе [19]. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 2.19–2.35 м (4H, CH_2CN), 3.85 т (4H, CH_2O , $^3J_{\text{PH}}$ 7.5 Гц). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (D_2O): δ_{P} 12.91 м. д. Найдено, %: C 14.68, 14.74; H 4.21, 4.11; N 5.80, 5.72. $\text{C}_6\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{P}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 14.75; H 4.92; N 5.74.

Аналогично, путем присоединения двух молекул фосфористой кислоты к нитрильной группе, а именно к бис(2-цианоэтил)малоновому эфиру, с последующим кислотным гидролизом продукта присоединения получена **1,7-диамино-4-гидроксикарбонилгептан-1,1,7,7-тетрафосфоновая кислота (4)**. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 1.62–1.95 м (4H, CH_2), 2.05–2.39 м (5H, CH + 2CH_2). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (D_2O , pH~1): δ_{P} 16.32 м. д. (AB-система, $^2J_{\text{PP}}$ 13.6 Гц). Найдено, %: C 18.48, 18.08; H 5.18, 5.17; N 5.86, 5.58. $\text{C}_8\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 18.74; H 4.69; N 5.46.

1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраakis(метиленфосфоновая кислота) (5) получена по методике [20, 44]. Спектр ЯМР ^1H (D_2O + NH_4OH), δ , м. д.: 2.91 д (8H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 10.4 Гц), 3.23 с (16H, CH_2N). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (D_2O + NH_4OH): δ_{P} 11.79 м. д. Найдено, %: C 26.37, 26.61; H 6.14, 6.17; N 9.99, 9.91. $\text{C}_{12}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}_4$. Вычислено, %: C 26.29; H 5.88; N 10.22.

1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1-(2-пиридилметил)-4,7,10-трис(метиленфосфоновая кислота) (6, DO3P^{Py}) была синтезирована из монопиридилпроизводного с последующим введением фосфоновых фрагментов посредством реакции с параформом и фосфористой кислотой аналогично синтезу лиганда **5** [44]. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 2.66–3.88 м (16H, CH_2N), 2.88 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 10.8 Гц), 3.24 д (4H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 12.7 Гц), 4.16 с (2H, CH_2Py), 7.54–7.66 м (1H_{Py}), 7.95–8.09 м (1H_{Py}), 8.49–8.58 м (1H_{Py}), 8.78–8.80 м (1H_{Py}). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (D_2O), δ_{P} , м. д.: 8.11 (2P), 20.76 (1P). Найдено, %: C 35.83, 35.18; H 6.76, 6.93; N 11.37, 11.38. $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 35.11; H 6.54; N 12.05.

Синтез и анализ радиохимической чистоты препаратов. Для приготовления препаратов ^{153}Sm с концентрацией лигандов до 50 мМ. (АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова») в каждом и рН 6.5 ± 0.5 сначала готовили 0.1 М. растворы лигандов в 0.4–0.5 М. NaOH с последующим разбавлением до необходимого значения концентрации лиганда. К этим растворам добавляли деионизованную воду и $^{153}\text{SmCl}_3$ в 0.1 М. растворе HCl. При этом раствор самария-153 хлористого добавляли в таком объеме, чтобы количество изотопного носителя в образцах, рассчитанное согласно документации производителя, было одинаковым во всех образцах и составляло 0.1 мМ., если не указано иное. В случае необходимости получения раствора с концентрацией лиганда ниже 10 мМ. для поддержания значения рН в раствор добавляли 2 М. раствор натрия ацетата (конечная концентрация AcONa в этом случае составляла 0.2 М.). Полученные смеси инкубировали при 25–95°C в течение 15–30 мин при перемешивании.

Определение радиохимической чистоты синтезированных комплексов проводили методом ТСХ с радиометрическим детектированием. Описание использованных хроматографических систем и факторов удерживания (R_f) изученных меченых соединений в них представлены в табл. 1.

Оценка стабильности комплексов самария-153. Препараты самария-153 с ациклическими лигандами 2–4 смешивали с 0.9%-ным раствором NaCl и эмбриональной сывороткой бычьей крови в объемном соотношении 1:1. Параллельно проводили «ДТПА-челлендж», для чего к аликвоте препарата добавляли эквимольное (по отношению к лиганду) количество ДТПА в виде раствора в 0.9%-ном растворе NaCl (рН 7.0 ± 0.5). Для оценки стабильности препаратов самария с цикленсодержащими лигандами 5 и 6 аликвоты свежеприготовленных препаратов с концентрациями лигандов 1 и 10 мМ. смешивали с 0.9%-ным раствором NaCl, эмбриональной сывороткой бычьей крови и 1 мМ. раствором ДТПА·3NaOH в изотоническом растворе NaCl в объемных соотношениях 1:9, 1:49 и 1:99. Полученные смеси анализировали методом ТСХ спустя 1 ч инкубирования при 37°C, 1 и 2 сут инкубирования при 25°C.

Биораспределение препаратов ^{153}Sm . Оценку биораспределения препаратов самария-153 на

основе изученных фосфоновых кислот (табл. 9) проводили в сравнении с препаратом «Самарий, ^{153}Sm оксабифор» на животных с моделью костной патологии. В качестве образца сравнения использовали также исходный раствор $^{153}\text{SmCl}_3$ (рН 6, буфер Трис, 50 мМ.). Все введенные животным препараты были предварительно проанализированы методом радио-ТСХ и их радиохимическая чистота составила не менее 98% во всех случаях, где это применимо.

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar с модельными патологиями костных метаствозов. В качестве модели патологии определен закрытый перелом бедра в стадии активного формирования костной мозоли. Такой выбор сделан исходя из физиолого-биохимического сходства механизма формирования костной мозоли и остеолитического, спровоцированного экспрессией опухолевых паракринных факторов, вызывающих процесс реконструкции кости с избыточным синтезом коллагена, являющегося первичной мишенью для связывания фосфонатов [45].

Для создания очагов патологии животных наркотизировали путем внутрибрюшинного введения раствора хлоралгидрата в физиологическом растворе из расчета 400 мг на 1 кг массы тела. После наркотизации животных, без разреза мягких тканей производили внешнее воздействие на проксимальный отдел бедренной кости крысы (между большим и третьим вертелами бедренной кости) или на голень мыши. Нагрузка осуществлялась перпендикулярно оси кости до появления в ней перелома. Формирование костной мозоли происходило без фиксации отломков. В течение последующих 10 сут после создания закрытого перелома формировалась костная мозоль, которая и служила моделью метаболического поражения костной ткани.

Радиометрия проб проведена с использованием автоматического гамма-счетчика Wizard 2480 (PerkinElmer, USA). По результатам радиометрии биологических проб проведен расчет доли аккумулярованного радиоактивного соединения A_k (%ID – % of Injected Dose) по формуле (1):

$$A_k = \frac{A_{\text{пробы}}}{A_{\text{эталон}} - A_{\text{мв}}} \times 100 \text{ ID}, \quad (1)$$

где $A_{\text{пробы}}$ – скорость счета образца, имп/мин; $A_{\text{эталон}}$ – скорость счета эталона (или пересчет на 100% эталон счета его аликвоты), имп/мин; скорость счета эталона корректируют для каждого животного индивидуально, вычитая значение счета пробы «место введения»; $A_{\text{мв}}$ – скорость счета от места введения, имп/мин.

Далее выполняли пересчет содержания радиоактивного соединения на 1 г ткани по формуле (2):

$$A_r = \frac{A_k}{m}, \quad (2)$$

где A_r – приведенная к массе пробы, доля радиоактивного соединения, аккумулированного в пробе, %ID/г; m – масса пробы, г.

Массы проб измеряли при помощи лабораторных весов VIBRA AJH-220CE (SHINKO DENSHI Co., Ltd., Япония).

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 [46, 47].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кодина Галина Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3415-4329>

Марук Алеся Яковлевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-2338>

Клементьева Ольга Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>

Митрофанов Юрий Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5249-8507>

Малышева Анна Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9508-2840>

Лунёв Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>

Лунёва Кристина Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>

Цебрикова Галина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1215-4256>

Баулин Владимир Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5956-2601>

Рагулин Валерий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-1034>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00294, радиохимические и биологические исследования, и проект № 21-43-00020, синтез лигандов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Malkowski B., Maruszak M., Dudek A., Wędrowski M., Szefer J.* // *Contemp. Oncol.* 2016. Vol. 20. N 5. P. 385 doi 10.5114/WO.2016.64598
2. *Iagaru A.H., Mittra E., Colletti P.M., Jadvar H.* // *J. Nucl. Med. Soc. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57. Suppl. 3. P. 19S. doi 10.2967/JNUMED.115.170746
3. *Ratsimanohatra H., Barlesi F., Doddoli C., Robitail S., Gimenez C., Kleisbauer J.-P., Astoul P.* // *Rev. Mal. Respir.* 2005. Vol. 22. N 2. P. 317. doi 10.1016/S0761-8425(05)85484-1
4. *Baczyk M., Milecki P., Pisarek M., Gut P., Antczak A., Hrab M.* // *Neoplasma.* 2013. Vol. 60. N 3. P. 328. doi 10.4149/NEO_2013_044
5. *Ricci S., Boni G., Pastina I., Genovesi D., Cianci C., Chiacchio S., Orlandini C., Grosso M., Al Sharif A., Chioni A., Di Donato S., Francesca F., Selli C., Rubello D., Mariani G.* // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007. 2007. Vol. 34. N 7. P. 1023. doi 10.1007/S00259-006-0343-8
6. *Pacilio M., Ventroni G., Basile C., Ialongo P., Becci D., Mango L.* // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013. Vol. 41. N 2. P. 238. doi 10.1007/S00259-013-2552-2
7. *Кодина Г.Е., Громова Н.П., Тронева И.Н., Инкин А.А., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В.* Пат. 2162714. (2006). РФ
8. *Krylov V., Drozdovsky B., Tsyb A., Kodina G.* // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. N 8. P. 1127. doi 10.1007/BF02800976
9. *Tsyb A.F., Drozdovsky B.Y., Krylov V.V., Kodina G.E.* // *Med. Radiol. Radiat. Saf.* 2002. Vol. 47. N 5. P. 61.
10. *Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Карякин О.Б., Бирюков В.А., Медведев В.Н., Смирнова И.А., Воробьева С.Л.* // *Сибирск. онкол. ж.* 2006. Т. 3. № 19. С. 8.

11. Информационный бюллетень ВОЗ от 05.10.2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
12. Nuclear Medicine Market – Global Forecast to 2026. MarketsandMarkets 05.10.2021. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/radiopharmaceuticals-market-417.html>
13. Chakraborty S., Das T., Banerjee S., Chaudhari P.R., Sarma H.D., Venkatesh M., Pillai M.R.A. // Nucl. Med. Commun. 2004. Vol. 25. N 12. P. 1169. doi 10.1097/00006231-200412000-00003
14. Simón J., Frank R.K., Crump D.K., Erwin W.D., Ueno N.T., Wendt R.E. // Nucl. Med. Biol. 2012. Vol. 39. N 6. P. 770. doi 10.1016/J.NUCMEDBIO.2011.12.015
15. Das T., Chakraborty S., Sarma H.D., Banerjee S. // Radiochim. Acta. 2015. Vol. 103. N 8. P. 595. doi 10.1515/ract-2014-2353
16. Rabie A., Enayati R., Yousefnia H., Jalilian A.R., Shamsaei M., Zolghadri S., Bahrami-Samani A., Hosntalab M. // Ann. Nucl. Med. 2015. Vol. 29. N 10. P. 870. doi 10.1007/S12149-015-1014-2
17. Yousefnia H., Zolghadri S. // Phys. Medica. 2015. Vol. 31. N 7. P. 714. doi 10.1016/j.ejmp.2015.05.015
18. Yousefnia H., Enayati R., Hosntalab M., Zolghadri S., Bahrami-Samani A. // J. Cancer Res. Ther. 2016. Vol. 12. N 3. P. 1117. doi 10.4103/0973-1482.197534
19. Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Калашикова И.П., Рагулин В.В., Завельский В.О., Кодина Г.Е., Цивадзе А.Ю. // ЖОХ. 2016. Т. 86. № 3. С. 499; Tsebrikova G.S., Baulin V.E., Kalashnikova I.P., Ragulin V.V., Zavel'skii V.O., Kodina G.E., Tsivadze A.Y. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 639. doi 10.1134/s107036321603021x
20. Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Калашикова И.П., Рагулин В.В., Завельский В.О., Марук А.Я., Лунев А.С., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Цивадзе А.Ю. // ЖОХ. 2015. Т. 85. № 9. С. 1490; Tsebrikova G.S., Baulin V.E., Kalashnikova I.P., Ragulin V.V., Zavel'skii V.O., Maruk A.Ya., Lunev A.S., Klement'eva O.E., Kodina G.E., Tsivadze A.Yu. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 9. P. 2017. doi 10.1134/S1070363215090091
21. Luo S.Z., Pu M.F., Quao J., Liu Z.L., Zhang C.Y., Zhao P.J., Fu Y.B., Deng H.F. // J. Radioanal. Nucl. Chem. Artic. 1992. Vol. 160. N 2. P. 443. doi 10.1007/BF02037119
22. Sohaib M., Ahmad M., Jehangir M., Perveen A. // Cancer Biother. Radiopharm. 2011. Vol. 26. N 2. P. 159. doi 10.1089/cbr.2010.0846
23. Louw W.K.A., Dormehl I.C., Van Rensburg A.J., Hugo N., Alberts A.S., Forsyth O.E., Beverley G., Sweetlove M.A., Marais J., Lötter M.G., Van Aswegen A. // Nucl. Med. Biol. 1996. Vol. 23. N 8. P. 935. doi 10.1016/S0969-8051(96)00117-5.
24. Turner J.H., Martindale A.A., Sorby P., Hetherington E.L., Fleay R.F., Hoffman R.F., Claringbold P.G. // Eur. J. Nucl. Med. 1989. Vol. 15. N 12. P. 784. doi 10.1007/BF00255498
25. Alberts A.S., Smit B.J., Louw W.K.A., van Rensburg A.J., van Beek A., Kritzing V., Nel J.S. // Radiother. Oncol. 1997. Vol. 43. N 2. P. 175. doi 10.1016/S0167-8140(97)01912-9
26. Majali M.A., Mathakar A.R., Shimpi H.H. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1999. Vol. 240. N 3. P. 845. doi 10.1007/BF02349861
27. Митрофанов Ю.А., Марук А.Я., Ларенков А.А., Кодина Г.Е., Лунев А.С., Лунева К.А., Клементьева О.Е., Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Рагулин В.В., Цивадзе А.Ю. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 3. С. 409; Mitrofanov Yu.A., Maruk A.Ya., Larenkov A.A., Kodina G.E., Lunev A.S., Luneva K.A., Klementyeva O.E., Tsebrikova G.S., Baulin V.E., Ragulin V.V., Tsivadze A.Y. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 3. P. 390. doi 10.1134/S107036322003010X
28. Aghanejad A., Jalilian A.R., Bahrami-Samani A., Beiki D., Maus S., Khalaj A. // Iran. J. Nucl. Med. 2015. Vol. 23. N 1. P. 36.
29. Toegel S., Wadsak W., Mien L.K., Viernstein H., Kluger R., Eidherr H., Haessler D., Kletter K., Dudczak R., Mitterhauser M. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008. Vol. 68. N 2. P. 406. doi 10.1016/j.ejpb.2007.05.015
30. Behe M., Becker W., Gotthardt M., Angerstein C., Behr T.M. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2003. Vol. 30. N 8. P. 1140. doi 10.1007/s00259-003-1178-1
31. Holub J., Meckel M., Kubiček V., Rösch F., Hermann P. // Contrast Media Mol. Imaging. 2015. Vol. 10. N 2. P. 122. doi 10.1002/cmimi.1606
32. Kerdjoudj R., Pniok M., Alliot C., Kubiček V., Havlíčková J., Rösch F., Hermann P., Huclier-Markai S. // Dalton Trans. 2016. Vol. 45. N 4. P. 1398. doi 10.1039/c5dt04084a
33. Kubiček V., Rudovsky J., Kotek J., Hermann P., Elst L. Vander, Muller R.N., Kolar Z.I., Wolterbeek H.T., Peters J.A., Lukeš I. // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. N 47. P. 16477. doi 10.1021/ja054905u
34. Vitha T., Kubiček V., Hermann P., Elst L. Vander, Muller R.N., Kolar Z.I., Wolterbeek H.T., Breeman W.A.P., Lukeš I., Peters J.A. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. N 3. P. 677. doi 10.1021/jm7012776
35. Toth E., Brucher E., Lazar I., Toth I. // Inorg. Chem. 1994. Vol. 33. N 18. P. 4070. doi 10.1021/ic00096a036.
36. Aime S., Botta M., Ermondi G. // Inorg. Chem. 1992. Vol. 31. N 21. P. 4291. doi 10.1021/ic00047a016

37. Vojtišek P., Cígler P., Kotek J., Rudovský J., Hermann P., Lukeš I. // *Inorg. Chem.* 2005. Vol. 44. N 16. P. 5591. doi 10.1021/ic048190s
38. Kotek J., Rudovský J., Hermann P., Lukeš I. // *Inorg. Chem.* 2006. Vol. 45. N 7. P. 3097. doi 10.1021/ic060006a
39. Peters J.A., Djanashvili K., Geraldes C.F.G.C., Platas-Iglesias C. // *Coord. Chem. Rev.* 2020. Vol. 406. P. 213146. doi 10.1016/j.ccr.2019.213146
40. Geraldes C.F.G.C., Sherry A.D., Kiefer G.E. // *J. Magn. Reson.* 1992. Vol. 97. N 2. P. 290. doi 10.1016/0022-2364(92)90314-W
41. Goeckeler W.F., Edwards B., Volkert W.A., Holmes R.A., Simon J., Wilson D. // *J. Nucl. Med.* 1987. Vol. 28. N 4. P. 495.
42. Janicki R., Kędziorowski A., Mondry A. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. Vol. 18. N 40. P. 27808. doi 10.1039/c6cp05284c
43. Aime S., Botta M., Fasano M., Marques M.P.M., Geraldes C.F.G.C., Pubanz D., Merbach A.E. // *Inorg. Chem.* 1997. Vol. 36. N 10. P. 2059. doi 10.1021/ic961364o
44. Lazar I., Hmcir D.C., Kim W., Kiefer G.E., Sherry A.D. // *Inorg. Chem.* 1992. Vol. 31. N 17. P. 4422. doi 10.1021/ic00047a034.
45. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. // *Усп. мол. биол.* 2015. Т. 2. № 1. С. 61. doi 10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075
46. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М: Профиль-2С, 2010. 358 с.
47. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81

Comparative Evaluation of Aminopolyphosphonates Properties as Chemical Precursors of Samarium-153 Radiopharmaceuticals

G. E. Kodina^a, A. Ya. Maruk^b, O. E. Klementyeva^a, Yu. A. Mitrofanov^{a,*}, A. O. Malysheva^a, A. S. Lunev^a, K. A. Luneva^a, G. S. Tsebrikova^b, V. E. Baulin^c, and V. V. Ragulin^c

^a State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, 123098 Russia

^b Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^c Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

*e-mail: mitrofanoff.yura@yandex.ru

Received December 3, 2021; revised March 20, 2022; accepted March 24, 2022

A comparative study of samarium-153 complexation with several phosphonate-bearing ligands (acyclic and cyclen-based) was carried out. Resulting complex quality control methods were proposed and their biological behavior was determined. It is noted that the radionuclide compound biological behavior is a principal benchmark in choosing of it as an active pharmaceutical substance for a radiopharmaceutical drug development.

Keywords: radiopharmaceutical, radionuclide therapy, samarium-153, polyphosphonates, bio-distribution