## СОДЕРЖАНИЕ

### Том 91, номер 9, 2021

Взаимодействие новых <i>N</i> -(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)амидов с алифатическими аминами <i>О. В. Шаблыкин, С. А. Чумаченко, В. С. Броварец</i>	1315
Синтез 2,2-диметилгидразоно-бут-2-еннитрилов и [(2,2-диметилгидразоно)метил]фенилакрилонитрилов для разработки антимикробных флуоресцентных красителей	1221
М. А. Маръясов, В. В. Давыоова, О. Е. Насакин, С. А. Штеингольц, О. А. лооочникова Гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов в присутствии катализатора Pd/C Ю. Г. Борисова, А. И. Мусин, Н. В. Якупов, Г. З. Раскильдина,	1321
Р. Р. Даминев, С. С. Злотский	1328
Синтез и внутримолекулярная циклизация замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот, содержащих нитрильный заместитель в тиофеновом кольце	
И. А. Горбунова, Д. А. Шипиловских, А. Е. Рубцов, С. А. Шипиловских	1333
Синтез и свойства новых 5-гидрокси-2-[(гетарилтио)метил]-4 <i>Н</i> -пиран-4-онов В. В. Доценко, Д. Д. Гузь, Д. Т. Тебиев, В. К. Киндоп, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, Е. Е. Нетреба	1340
Синтез и свойства дихлорвинильных производных тетразолов Л. В. Мызников, С. В. Ворона, А. С. Ляхов, Л. С. Ивашкевич, Ю. Э. Зевацкий	1351
Новые 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинонитрилы и 1,4,5,6-тетрагидроникотинонитрилы: синтез, строение и анальгетическая активность	
Д. С. Кривоколыско, В. В. Доценко, Е. Ю. Биоик, А. А. Самокиш, Ю. С. Вениоиктова, К. А. Фролов, С. Г. Кривоколыско, В. К. Василин, А. А. Панков, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова	1359
Синтез и хроматографический анализ мафедина, обладающего нейропротекторной активностью,	
и родственных соединений Н. Ю. Сипкина, В. Н. Юсковец, Н. М. Чернов, Г. Л. Старова, И. П. Яковлев	1375
Особенности фосфорилирования и бензоилирования имидазолидинов пиридоксаля Л. К. Кибардина, А. В. Трифонов, А. Б. Добрынин, М. А. Пудовик, А. Р. Бурилов	1382
Хемоэнзимный синтез all-trans-изомеров лютеина и зеаксантина С. В. Печинский, А. Г. Курегян, Э. Т. Оганесян	1390
Реакции соединений, включающих бензохинондииминные группы, с серной кислотой Н. А. Дургарян, А. А. Дургарян, Р. А. Аракелян, Н. А. Миракян	1397
Строение и свойства продукта конденсации 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида с гидразидом стеариновой кислоты и комплексов Cu(II), Ni(II) на его основе	
Ю. П. Туполова, Л. Д. Попов, С. А. Бородкин, Г. С. Бородкин, В. Г. Власенко, Я. В. Зубавичус, И. Н. Щербаков, В. А. Четверикова, Е. В. Иванникова	1404
Электрохимический синтез и исследование координационных соединений меди(II) и цинка(II) с никотиновой и пиколиновой кислотами	1416
E. О. Анорииченко, Б. И. Зеленов, А. Б. Беспалов, Б. Е. Бовыка, П. П. Буков Синтез, строение, спектрально-люминесцентные свойства и биологическая активность	1410
хлорзамещенных азометинов и комплексов цинка(II) на их основе <i>М. С. Милутка, А. С. Бурлов, В. Г. Власенко, Ю. В. Кощиенко, Н. И. Макарова,</i> <i>А. В. Мотолица, Б. В. Кощинко, А. И. Тризуб</i> , <i>А. А. Зубению, А. И. Климению</i>	1426
A. D. MEMEMUU, E. D. KOPMYHOBU, A. JI. IPUZYO, A. A. SYOEHKO, A. VI. KJUMEHKO Peakuuu Juodoomuuon Touanuu Cyphaku Ar, ShBr, c conganu hatbug NaX (X = NO, NCS F)	1420
В. В. Шарутин, О. К. Шарутина, Д. М. Сопшина	1438
Дикарбоксилаты трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы – новые соединения гиперкоординированной сурьмы В В. Шарутина О. К. Шарутина О. А. Хайбуллина	1446
D. D. Huupyman, O. K. Huupymana, O. 11. Adaoyssiana	1440

<i>Г. В. Горкуша, Г. Э. Литосов, Д. О. Рузанов</i> 145.
Гликонаночастицы золота на основе 1-[2-(6-сульфанилгексаноил)гидразинил]альдоз
и их противовирусная активность
А. Ю. Ершов, А. А. Мартыненков, И. В. Лагода, М. А. Копаница, В. В. Зарубаев,
А. В. Слита, Е. В. Бучков, Е. Ф. Панарин, А. В. Якиманский 1459
Экстракция палладия(II) из солянокислых растворов
4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазолом
Г. Р. Анпилогова, Л. А. Баева, Ю. И. Муринов 146.

### краткие сообщения

Комплексообразование ионов кобальта(II) с 4,4'-бипиридином в неводных растворителях	
М. М. Жеребцова, Н. А. Богачев, М. Ю. Скрипкин, А. С. Мерещенко	1474

УДК 547.787.1;547.781.3;547.783;547.892

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НОВЫХ N-(2,2-ДИХЛОР-1-ЦИАНОЭТЕНИЛ)АМИДОВ С АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

#### © 2021 г. О. В. Шаблыкин, С. А. Чумаченко, В. С. Броварец\*

Институт биоорганической химии и нефтехимии имени В. П. Кухаря Национальной академии наук Украины, ул. Мурманская 1, Киев, 02094 Украина \*e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

> Поступило в Редакцию 23 июля 2021 г. После доработки 23 июля 2021 г. Принято к печати 9 августа 2021 г.

При взаимодействии впервые синтезированных N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)проп-2-енамида и N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)-4-хлорбутиламида с метиламином или диметиламином получены новые представители 5-амино-1,3-оксазол-4-карбонитрилов. В случае реакции N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)-амидов с диацетатом этилендиамина образуются новые (*Z*)-2,3,5,6,7,8-гексагидро-7-оксо-1*H*-имида-зо[1,2-*a*][1,4]диазепин-9-карбонитрил и 4-хлор-N-(циано(имидазолидин-2-илиден)метил)бутанамид.

Ключевые слова: циклизация, 5-алкиламино-2-аминоалкил-1,3-оксазол-4-карбонитрил, (*Z*)-2,3,5,6,7,8гексагидро-7-оксо-1*H*-имидазо[1,2-*a*][1,4]диазепин-9-карбонитрил, ацильные производные 2-амино-3,3-дихлоракрилонитрила

DOI: 10.31857/S0044460X21090018

В предыдущих исследованиях показано, что замещенные 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилы можно использовать для получения разнообразных гетероциклов: производных тиофена [1], гидантоина [2], индола [3]. Однако большинство реакций 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов с аминами приводит к производным оксазола [4–6]. При этом в зависимости от природы ацильного остатка образующиеся продукты реакции могут вступать в дальнейшие превращения с сохранением оксазольного цикла [6–8], или с его разрушением и образованием продуктов рециклизации [9]. В настоящей работе нами на основе доступного 2-амино-3,3-дихлоракрилонитрила 1 [10] были получены неизвестные ранее N-(2,2-дихлор-1цианоэтэнил)проп-2-енамид 2 и N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)-4-хлорбутиламид 3 (схема 1) и исследованы их реакции с алифатическими аминами: метиламином, диметиламином, а также этилендиамином.

Так, при взаимодействии N-(2,2-дихлор-1-цианоэтэнил)проп-2-енамида 2 с избытком метиламина или диметиламина происходит оксазольная







 $R^{1}R^{2}N = MeNH (4a), (Me)_{2}N (46).$ 





циклизация с одновременным присоединением остатка амина к двойной связи. При этом образуются 5-алкиламино-2-аминоэтил-1,3-оксазол-4-карбонитрилы 4a, 6 (схема 2). Важно отметить, что при взаимодействии соединения 2 с метиламином оксазол 4a удалось выделить с выходом всего 20%. В реакционной смеси, за данными хромато-масс-спектров, присутствует также, вероятно, соединение 5, однако выделить его в индивидуальном состоянии нам не удалось.

Взаимодействие дихлоракрилонитрила 2 с диацетатом этилендиамина протекает более сложно: образуется (Z)-2,3,5,6,7,8-гексагидро-7-оксо-1*H*имидазо[1,2-*a*][1,4]диазепин-9-карбонитрил **6**. Возможный механизм образования соединения **6** можно представить через промежуточные соединения **A** и **Б** (схема 2).

Взаимодействие реагента 3 с диметиламином протекает подобно соединению 2. При этом об-



разуется 5-(диметиламино)-2-[3-(диметиламино)пропил]-1,3-оксазол-4-карбонитрил 7 с высоким выходом (схема 3). В случае избытка метиламина образуется замещенный 5-амино-1,3-оксазол-4-карбонитрил 8 с хлорпропильным остатком во втором положении цикла. Замена атома хлора в хлорпропильном остатке не наблюдается вследствие, по-видимому, более низкой нуклеофильности метиламина по сравнению с диметиламином. Действие на нитрил 3 диацетата этилендиамина приводит к образованию кетенаминаля 9, который был выделен в форме ацетата. Попытки провести целенаправленное внутримолекулярное алкилирование кетенаминального фрагмента хлорпропильным остатком с целью получения бициклической структуры 10 успехом не увенчались.

Строение и чистота полученных соединений были надежно доказаны данными хромато-масс-спектрометрии, ИК спектроскопии, элементного анализа, а также спектроскопии ЯМР. Эксперименты COSY, HSQC, HMBC полностью подтвердили строение соединений **4a** и **6** (схема 4). Наличие в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сигналов алифатических протонов и NH-групп, а также их мультиплетность позволяют определить соответствующие фрагменты в молекуле соединения **4a**. Протоны метиленовой (2.75 м. д.) и метильной (2.95 м. д.) групп в эксперименте HMBC коррелируют с атомами углерода  $C^2$ ,  $C^5$  (152.1, 162.5 м. д.), что характерно для 5-аминооксазольного фрагмента.

Образование продукта **6** подтверждается наличием в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н NH-протона при 8.30 м. д. То, что группа NH непосредственно связана с атомом углерода при нитрильной группе (59.2 м. д.), подтверждается корреляциями HMBC. Также протоны CH<sub>2</sub>-групп диазепинового цикла в спектрах

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

НМВС коррелируют с атомом углерода карбонильной группы (172.37 м. д.). Взаимодействие протонов двух метиленовых групп (3.31 и 3.42 м. д.), а также одного NH-протона с атомом углерода при двойной связи (158.2 м. д.) свидетельствует об образовании (*Z*)-2,3,5,6,7,8-гексагидро-7-оксо-1*H*имидазо[1,2-*a*][1,4]диазепинового цикла.

Таким образом, в результате проведенной работы нами впервые были исследованы реакции N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)проп-2-енамида и N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)-4-хлорбутиламида с алифатическими аминами. При этом получены новые представители 5-амино-1,3-оксазол-4-карбонитрилов, а также продукты взаимодействия с этилендиамином – (Z)-2,3,5,6,7,8-гексагидро-7оксо-1*H*-имидазо[1,2-*a*][1,4]диазепин-9-карбонитрил и 4-хлор-N-(циано(имидазолидин-2илиден)метил)бутанамид.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex-70 в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С получены на приборе Bruker AVANCE DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>. Хромато-масс-спектры записаны с использованием жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащенным диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC\MSD SL. Параметры хромато-масс-анализа: колонка Zorbax SB-C18 1.8 мкм 4.6×15 мм (PN 821975-932); растворители: А, MeCN-H<sub>2</sub>O, 95:5, 0.1% CF<sub>3</sub>COOH; Б, 0.1% водная CF<sub>3</sub>COOH; поток элюента 3 мл/мин; объем впрыскивания – 1мкл; УФ детекторы: 215, 254, 285 нм; метод ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI), диапазон сканирования – *m*/*z* 80–1000. Элементный анализ проведен в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря Национальной академии наук Украины. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, азота – газометрическим микрометодом Дюма, а хлора – титриметрическим методом Шёнигера [11]. Температуры плавления измеряли на приборе Fisher-Johns. Контроль протекания реакции и чистоту полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Macherey-Nagel ALUGRAM Xtra SIL G/UV254 в системе хлороформ–метанол (10:0.2).

2-Амино-3,3-дихлоракрилонитрил 1, а также хлорангидриды акриловой и 4-хлорбутановой кислот – коммерческие продукты.

**N-(2,2-Дихлор-1-цианоэтэнил)проп-2-енамид (2)** и **N-(2,2-дихлор-1-цианоэтенил)-4-хлорбутиламид (3)** получены по описаной ранее методике [6]. К раствору 13.7 г (100 ммоль) 2-амино-3,3-дихлоракрилонитрила **1** и 12.1 г (100 ммоль) *N,N*-диметиланилина в 100 мл диэтилового эфира при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям соответствующий хлорангидрид (100 ммоль) при 20–25°С. Раствор перемешивали 12 ч, затем прибавляли 200 мл смеси вода–гексан (1:1). В двухфазной системе образовывался осадок, который отфильтровывали, промывали 50 мл смеси гексан–диэтиловый эфир (1:1) и сушили в вакууме. Соединения **2**, **3** использовали для дальнейших превращений без дополнительной очистки.

**N-(2,2-Дихлор-1-цианоэтэнил)проп-2-ен**амид (2). Выход 75%, т. пл. 140–142°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1495, 1599, 1630, 1670, 2230 (СN), 3033– 3238 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.21 д (1H, CH<sub>2</sub>=<u>CH</u>, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  10.0 Гц), 6.29–6.46 м (2H, <u>CH</u><sub>2</sub>=CH), 10.48 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{С}}$ , м. д.: 109.2, 110.8, 127.5, 128.2, 129.8, 161.8 (С=О). Масс-спектр, *m*/*z*: 191 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 37.17; Н 2.47; СІ 37.03; N 14.40. С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 37.73; Н 2.11; СІ 37.12; N 14.67.

**N-(2,2-Дихлор-1-цианоэтенил)-4-хлорбутил**амид (3). Выход 80%, т. пл. 97–99°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1443, 1497, 1601, 1671, 2233 (CN), 3085– 3284 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.83–1.90 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.35–2.38 м (2H, CH<sub>2</sub> + ДМСО), 3.53–3.56 м (2H, CH<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O), 10.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.16–2.22 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.59 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  7.1 Гц), 3.66 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  6.1 Гц), 7.09 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{С}}$ , м. д.: 25.8 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 109.7, 111.3, 129.9, 169.7 (С=О). Массспектр, *m*/*z*: 241 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 34.77; Н 3.15; C1 43.71; N 11.36. С<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 34.81; H 2.92; CI 44.04; N 11.60.

**5-Алкиламино-2-аминоэтил-1,3-оксазол-4-карбонитрилы (4а, б).** К раствору 10 ммоль соединения **2** в 20 мл метанола при интенсивном перемешивании приливали 10 мл 40%-ного водного раствора диметиламина или 20 мл 20%-ного метанольного раствора метиламина при 20–25°С. Раствор перемешивали 48 ч, избыток соответствующего амина и растворитель удаляли в вакууме при 40°С. К остатку прибавляли раствор 6.9 г (50 ммоль)  $K_2CO_3$  в 20 мл воды и соединения **4** экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Экстракт промывали водой (4×5 мл) и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Полученные соединения очищали флеш-хроматографией, элюент –  $CH_2Cl_2$ –метанол.

**5-(Метиламино)-2-[2-(метиламино)этил]-1,3-оксазол-4-карбонитрил (4а)**. Выход 20%, т. пл. 107–109°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1473, 1489, 1604, 1679, 2198 (CN), 3056–3263 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Гц), 2.93 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Гц), 2.95 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.47 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 35.9 (CH<sub>3</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>), 83.2 (C<sup>4</sup>, оксазол), 115.8 (CN), 152.1 (C<sup>2</sup>, оксазол), 161.5 (C<sup>5</sup>, оксазол). Массспектр, *m/z*: 181 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 53.27; H 6.89; N 30.78. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 53.32; H 6.71; N 31.09.

**5-(Диметиламино)-2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-оксазол-4-карбонитрил (46)**. Выход 90%, т. пл. 38–40°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1464, 1604, 1654 пл, 2204 (СN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.97 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.36 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Гц), 2.45 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Гц), 2.83 с (6H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 24.9 (CH<sub>2</sub>), 37.4, 43.8 (2CH<sub>3</sub>), 54.6, 83.1 (С<sup>4</sup>, оксазол),

111.5 (СN), 151.3 (С<sup>2</sup>, оксазол), 160.3 (С<sup>5</sup>, оксазол). Масс-спектр, *m/z*: 209 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 57.81; H 7.50; N 27.32. С<sub>10</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 57.67; H 7.74; N 26.90.

(Z)-2,3,5,6,7,8-Гексагидро-7-оксо-1*H*-имидазо[1,2-а][1,4]диазепин-9-карбонитрил (6). К раствору 7.2 г (40 ммоль) диацетата этилендиамина в 20 мл метанола при интенсивном перемешивании прибавляли порциями (по 0.2 г) 1.9 г (10 ммоль) соединения 2 при 20-25°С. Реакционную смесь перемешивали 48 ч, осадок отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл) и сушили при 50°С. Соединение 6 анализировали без дополнительной очистки. Выход 20%, т. разл. 190-195°С. ИК спектр. v. см<sup>-1</sup>: 1432, 1480, 1503, 1608, 1654, 2172 (CN), 3044-3243 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м. д.: 2.46 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 5.4 Гц), 3.29–3.34 уш. м (2Н, CH<sub>2</sub>), 3.42 т (2Н, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.4 Гц), 3.47 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.1 Гц), 6.27 с (1H, NH), 8.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 35.2 (CH<sub>2</sub>), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 53.5  $(CH_2)$ , 59.2 [C=C(NCH\_2)\_2], 121.9 (CN), 158.2 [C=C(NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 172.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 179  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 54.15; Н 5.79; N 31.76. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 53.92; H 5.66; N 31.44.

5-(Диметиламино)-2-[3-(диметиламино)пропил]-1,3-оксазол-4-карбонитрил (7). К раствору 10 ммоль соединения 3 в 20 мл метанола при интенсивном перемешивании приливали 10 мл 40%ного водного раствора диметиламина при 20-25°С. Раствор перемешивали 48 ч, избыток амина и растворитель удаляли в вакууме при 40°С. К остатку прибавляли раствор 6.9 г (50 ммоль) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> в 20 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Экстракт промывали водой (4× 5 мл) и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Соединение 7 очищали флеш-хроматографией, элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-метанол. Выход 70%, масло. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1444, 1600, 1641, 2207 (CN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 1.80–1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.20 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.30 т (2H, CH<sub>2</sub>,  ${}^{3}J_{\rm HH}$ 7.0 Гц), 2.62 т (2Н, СН<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>НН</sub> 7.5 Гц), 3.11 с (6Н, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 22.3 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (2CH<sub>3</sub>), 43.3 (2CH<sub>3</sub>), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 82.2 (С<sup>4</sup>, оксазол), 114.9 (СN), 152.1 (С<sup>2</sup>, оксазол), 159.6 (С<sup>5</sup>, оксазол). Масс-спектр, m/z: 223 [M + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.47; Н 8.42; N 25.59. С<sub>11</sub>Н<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 59.44; Н 8.16; N 25.20.

**5-(Метиламино)-2-(3-хлорпропил)-1,3-окса**зол-4-карбонитрил (8) получен подобно оксазолу 7 из соединения 3 и 20 мл 20%-ного метанольного раствора метиламина. Выход 70%, т. пл. 69–71°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1446, 1467, 1599, 1660, 2206 (CN), 3078–3325 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.86–1.93 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.51 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Гц), 2.79 д (3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5 Гц), 3.49 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5 Гц), 5.05 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 23.3, 27.5, 28.6, 42.2, 82.8 (С<sup>4</sup>, оксазол), 114.4 (CN), 151.9 (С<sup>2</sup>, оксазол), 161.0 (С<sup>5</sup>, оксазол). Масс-спектр, *m/z*: 200 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 48.32; H 5.28; Cl 17.57; N 21.21. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 48.13; H 5.05; Cl 17.76; N 21.05.

4-Хлор-N-[циано(имидазолидин-2-илиден)метил]бутанамид (9). К раствору 7.2 г (40 ммоль) диацетата этилендиамина в 20 мл метанола при интенсивном перемешивании прибавляли порциями (по 0.2 г) 2.4 г (10 ммоль) соединения 3 при 20-25°С. Реакционную смесь перемешивали 48 ч. гидрохлорид этилендиамида отфильтровывали. Растворитель удаляли в вакууме при 40°С, к остатку прибавляли 20 мл воды и продукт экстрагировали смесью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-пропан-2-ол (8:2, 6×20 мл). Растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 20 мл пропан-2-ола и кристаллы отфильтровывали, получая соединение 9 в виде ацетата. Выход 70%, т. пл. 61-63°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1447, 1475, 1543, 1601, 1654, 2207 (CN), 3075-3417 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.79 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.01–2.10 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.71 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>НН</sub> 7.3 Гц), 2.85 т (2Н, СН<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>НН</sub> 6.0 Гц), 3.35 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 6.0 Гц), 3.70 т (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 6.4 Гц), 6.65 уш. с (4Н, 3NH, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 22.0, 23.2, 24.5, 27.8, 42.4 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 80.8 [C=C(NHCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 115.7 (CN), 151.7 [C=C(NHCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 160.9 (C=O), 174.0 (C=O). Масс-спектр, m/z: 229 [M + H – CH<sub>3</sub>COOH]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 45.99; Н 6.21; Сl 12.20; N 19.62. С11H17ClN4O3. Вычислено, %: С 45.76; Н 5.93; Сl 12.28; N 19.40.

Для получения основания 9 2 г ацетата растворяли в 5 мл воды, прибавляли 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2×3 мл) и сушили в вакууме при 40°С. Выход 85%, т. пл. 80–82°С. Масс-спектр, m/z: 229  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 47.04; Н 5.70; Сl 15.79; N 24.88. С<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 47.27; Н 5.73; Cl 15.50; N 24.50.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шаблыкин Олег Валентинович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-6810-9860

Чумаченко Светлана Анатольевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7020-8622

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда исследований Украины (проект № 2020.01/0075).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Popil'nichenko S.V., Brovarets V.S., Chernega A.N., Poltorak D.V., Drach B.S. // Heteroatom. Chem. 2006. Vol. 17. N 5. P. 411. doi 10.1002/hc.20232
- Kimura H., Yukitake H., Tajima Y., Suzuki H., Chikatsu T., Morimoto Sh., Funabashi Y., Omae H., Ito T., Yoneda Y., Takizawa M. // Chem. Biol. 2010. Vol. 17. N 1. P. 18. doi 10.1016/j.chembiol.2009.12.012
- 3. Чумаченко С.А., Шаблыкин О.В., Василенко А.Н., Русанов Э.Б., Броварец В.С. // ХГС. 2012. Т. 48.

Вып. 6. С. 948; *Chumachenko S.A., Shablykin O.V., Vasilenko A.N., Rusanov E.B., Brovarets V.S. //* Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 6. P. 881. doi 10.1007/s10593-012-1070-7

- Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // Chem. Pharm. Bull. 1976. Vol. 24. N 5. P. 924. doi 10.1248/cpb.24.924
- Пильо С.Г., Броварец В.С., Романенко Е.А., Драч Б.С. // ЖОХ. 2002. Т. 72. Вып. 11. С. 182; Pil'o S.G., Brovarets V.S., Romanenko E.A., Drach B.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2002. Vol. 72. N 11. P. 1724. doi 10.1023/A:1023385028068
- Moskvina V., Merzhyievskyi D., Shablykin O.V., Shablykina O.V., Kozytskiy A.V., Rusanov E.B., Brovarets V.S. // Eur. J. Org. Chem. 2021. doi 10.1002/ ejoc.202100412
- 7. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // ЖОрХ. 1978. Т. 14. Вып. 3. С. 501; Drach B.S., Mis'kevich G.N. // J. Org. Chem. USSR. 1978. Vol. 14. N 3. P. 501.
- Шаблыкин О.В., Волошенюк М.А., Броварец В.С. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 7. С. 1207; Shablykin O.V., Volosheniuk M.A., Brovarets V.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 7. P. 1542. doi 10.1134/ S1070363218070307
- Чумаченко С.А., Шаблыкин О.В., Броварец В.С. // ХГС. 2014. Т. 50. Вып. 12. С. 1877; Chumachenko S.A., Shablykin O.V., Brovarets V.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 50. N 12. P. 1727. doi 10.1007/s10593-015-1644-2
- Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // Chem. Pharm. Bull. 1976. Vol. 24. N 5. P. 912. doi 10.1248/cpb.24.912
- 11. *Климова В.А.* Основные микрометоды анализа органических соединений. Химия: Москва, 1975.

### Reactions of New N-(2,2-Dichloro-1-cyanoethenyl)amides with Aliphatic Amines

#### O. V. Shablykin, S. A. Chumachenko, and V. S. Brovarets\*

V. P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv, 02094 Ukraine \*e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

#### Received July 23, 2021; revised July 23, 2021; accepted August 9, 2021

The reaction of the newly synthesized N-(2,2-dichloro-1-cyanoethenyl)prop-2-enamide and 4-chloro-N-(2,2-dichloro-1-cyanoethenyl)butanamide with methylamine or dimethylamine gave rise to previously unknown 5-amino-1,3-oxazole-4-carbonitriles. In the case of the reaction of N-(2,2-dichloro-1-cyanoethenyl)amides with ethylenediamine diacetate, new (Z)-2,3,5,6,7,8-hexahydro-7-oxo-1H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepine-9-carbonitrile and 4-chloro-N-(cyano(imidazolidin-2-ylidene)methyl)butanamide were obtained.

**Keywords:** cyclization, 5-alkylamino-2-aminoalkyl-1,3-oxazole-4-carbonitrile, (*Z*)-2,3,5,6,7,8-hexahydro-7-oxo-1*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]diazepine-9-carbonitrile, 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile acyl derivatives

УДК 547.234.1

### СИНТЕЗ 2,2-ДИМЕТИЛГИДРАЗОНО-БУТ-2-ЕННИТРИЛОВ И [(2,2-ДИМЕТИЛГИДРАЗОНО)-МЕТИЛ]ФЕНИЛАКРИЛОНИТРИЛОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИМИКРОБНЫХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ

## © 2021 г. М. А. Марьясов<sup>*a*,\*</sup>, В. В. Давыдова<sup>*a*</sup>, О. Е. Насакин<sup>*a*</sup>, С. А. Штейнгольц<sup>*b*</sup>, О. А. Лодочникова<sup>*b*</sup>

<sup>а</sup> Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Московский пр. 15, Чебоксары, 428015 Россия <sup>b</sup> Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук, Казань, 420088 Россия \*e-mail: marsikprovisor@mail.ru

> Поступило в Редакцию 8 июня 2021 г. После доработки 13 июля 2021 г. Принято к печати 16 июля 2021 г.

Для получения новых потенциальных антимикробных красителей и возможных фотосенсибилизаторов из класса полиметиннитрильных красителей проведена серия реакций диметилгидразонов некоторых диальдегидов с различными нитрилсодержащими реагентами. В результате реакций получены 4-(2,2-диметилгидразоно)бут-2-ен-нитрилы и 3-{4-[(2,2-диметилгидразоно)метил]фенил}акрилонитрилы и изучены их некоторые фотофизические свойства.

Ключевые слова: полиметиннитрильные красители, фотосенсибилизаторы, бут-2-ен-нитрилы, акрилонитрилы, диметилгидразоны, этен-1,1,2,2-тетракарбонитрил

DOI: 10.31857/S0044460X2109002X

Устойчивость к антибиотикам – одна из самых серьезных угроз для здоровья в современной медицине. В последние годы активно развиваются альтернативные методы борьбы с инфекционными заболеваниями. Одной из многообещающих групп методов является световая противоинфекционная терапия, которая, среди прочего, включает антимикробную фотодинамическую терапию (aPDT) [1, 2]. Фотодинамическая терапия включает использование нетоксичных фотосенсибилизаторов [3] в сочетании с безвредным видимым светом с соответствующей длиной волны для их возбуждения. Кроме того, в антимикробной химиотерапии уже давно используется ряд красителей различной структуры [4]. Среди работ, посвященных полиметиновым красителям, не так много публикаций по 2-замещенным гидразоно-бут-2-еннитрилам. Особо можно выделить работы двух команд, а именно группы Северина [5–7] и Юнека с соавторами [8, 9]. Кроме того, несколько соединений этой серии были получены исследовательской группой Карраско и Бартулина [10]. Биологическая активность этих соединений не изучена.

Большой интерес представляют соединения, способные к фотоиндуцированной реакции внутримолекулярного переноса заряда. Они позволяют изучать сложные организованные системы, например мицеллы. Одним из примеров этих соединений являются 4-диметиламиноарилакрилонитрилы [11].



R = CN (**a**), COOCH<sub>3</sub> (**б**), CONH<sub>2</sub> (**в**), C(NH<sub>2</sub>)C(CN)<sub>2</sub> (**Γ**).

Схема 2.



 $X = (CH_3)_2NNCH; R = CN (a), C(NH2)C(CN)_2 (b).$ 



 $X = (CH_3)_2 NNCH.$ 

Для получения новых полиметиннитрильных красителей и последующего изучения их активности мы провели серию реакций диметилгидразонов глиоксаля и терефталевого альдегида с различными нитрилсодержащими реагентами (NCR). При постоянном перемешивании и нагревании N,N-диметилгидразона глиоксаля 1 с такими соединениями, как малононитрил, метилцианоацетат, цианоацетамид и 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрил в присутствии триэтиламина были получены 4-(2,2-диметилгидразоно)бут-2-еннитрилы в виде соответствующих производных 3-циано-4-оксобут-2-ен-1-илиден)-2,2-диметилгидразин-1-ия **2а**–г (схема 1).

Аналогичным образом N,N-диметилгидразона терефталевого альдегида **3** были получены 3-{4-[(2,2-диметилгидразоно)метил]фенил}акрилонитрилы **4** (схема 2).

Взаимодействие гидразона изофталевого альдегида **5** с малонитрилом привело к образованию 2-{3-[(2,2-диметилгидразоно)метил]бензилиден}малононитрила **6** (схема 3). Строение соединений **2**, **4** и **6** подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С спектроскопии.

В случае реакции N,N-диметилгидразона глиоксаля **1** с пропан-1,1,3,3-тетракарбонитрилом вместо ожидаемого 2-[2-(2,2-диметилгидразоно)этилиден]пропан-1,1,3,3-тетракарбонитрила или 6-амино-2-[(2,2-диметилгидразоно)метил]-2*H*-пиран-3,3,5(4*H*)-трикарбонитрила была получена глиоксалевая кислота **7** (схема 4).

Образование натриевой соли глиоксалевой кислоты 7а подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Взаимодействием N,N-диметилгидразона формальдегида 8 с этен-1,1,2,2-тетракарбонитрилом в ацетонитриле был получен 3-(2,2-диметилгидразоно)проп-1-ен-1,1,2-трикарбонитрил 9 (схема 5).

Структура соединения 9 определена методами ИК, ЯМР  $^{1}$ Н, ЯМР  $^{13}$ С спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

Для соединений 2, 4, 6 и 9 наиболее информативными являются спектральные данные, указывающие на наличие фрагмента этенкарбонитрила



и связи (H)C=N. Так, в ИК спектрах полученных соединений присутствуют полосы поглощения группы CN (2189–2222 см<sup>-1</sup>) и связей C=N (1600–1700 см<sup>-1</sup>) и C=C (1560–1590 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н зафиксированы сигналы групп HC=C (8.35–7.65 м. д.) и HC=N (7.24–6.99 м. д.). В спек-

трах ЯМР <sup>13</sup>С присутствуют сигналы нитрильных (112.57–116.55 м. д.) и метильных групп (40.97– 52.49 м. д.). Важно отметить, что в случае соединений **2а**–г в спектрах наблюдается дополнительный сигнал протона в области 3.33–3.31 м. д., который, по-видимому, принадлежит группе <sup>+</sup>NH.



**Рис. 1.** Общий вид молекулы комплекса **7а** в кристалле по данным PCA (CCDC 1986197).



**Рис. 2.** Общий вид молекулы молекулы **9** в кристалле по данным PCA (CCDC 1986196).



**Рис. 3.** УФ спектры соединений **2–8** (1–7).

УФ спектры полученных соединений в метаноле ( $c \ 0.15 \times 10^{-9}$  М.) приведены на рис. 3. Для соединений **2а**–г максимум поглощения наблюдается в области 360–400 нм, для соединений **4а**, **б** – 410–440 нм (табл. 1).

Поскольку флуоресценция в растворах практически отсутствовала, измеряли твердофазную флуоресценцию. Наиболее выраженная флуоресценция наблюдалась в случае соединений **4a**, **б** и **6** при длине волны возбуждения 365 нм (рис. 4, табл. 2).

Таким образом, полученные нами полиметиннитриловые красители могут быть использованы в медицинской практике в качестве потенциальных противомикробных средств или фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались без допол-

Соединение	λ <sub>max</sub> , нм	ε, л/(моль∙см)
2a	374	32330.49
26	374	28466.49
2в	364	17420.90
2г	399	27818.47
<b>4</b> a	434	12109.25
46	414	14479.47
6	310	26609.22
8	424	29009.15

Таблица 1. Данные УФ спектроскопии соединений 2-8



**Рис. 4.** Спектры флуоресценции для соединений **4a** (*1*), **46** (*2*) и **6** (*3*).

нительной очистки. За ходом реакций и чистотой продуктов следили методом TCX на пластинах Sorbfil (пятна визуализировались в УФ свете, при обработке парами иода или при нагревании). Температуры плавления и разложения определены на приборе Optimelt MPA100. ИК спектры записаны на спектрометре ФСМ-1202 с преобразованием Фурье для образцов, диспергированных в нуйоле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записаны в ДМСО- $d_6$  с внутренним стандартом ТМС на спектрометре Bruker AVANCE400 WB при рабочей частоте 400.13 (<sup>1</sup>H) и 100.61 МГц (<sup>13</sup>C). УФ спектрофотометрию проводили на спектрофотометре СФ-200. Измерение флуоресценции выполняли на спектрофлуориметре Agilent Cary Eclipse.

Данные рентгеновской дифракции монокристаллов были собраны на дифрактометре Bruker Smart Apex II CCD. Структуры расшифрованы прямым методом с использованием программы SHELXT-2014/5 и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2$  с использованием программы SHELXL-2017/1. Расчеты в основном проводилии с использованием пакета программ WinGX-2014.1. Неводородные атомы

Таблица 2. Данные флуоресценции соединений 4а, б и 6

Соединение	$\lambda_{max,}$ нм	Относительный сдвиг
4a	602	1
4б	634	0.05
6	612	0.31

уточнены анизотропно. Атомы водорода в структуре 9, а также СН-атомы водорода в структуре 7а помещены в вычисленные положения и уточнены по модели *наездника*. Положение гидроксильного атома водорода в структуре 7а определено из разностных рядов Фурье и уточнено в изотропном приближении

Кристаллы соединения **7а** ( $C_2H_3O_3Na$ ) ромбические, пространственная группа *Рbст.* Параметры элементарной ячейки при 150 К: *а* 5.2755(11), *b* 10.5358(19), *c* 6.3623(15) Å, *V* 353.63(13)Å<sup>3</sup>, *Z* 4 (*Z'* 0.5), *d*<sub>выч</sub> 1.841 г/см<sup>3</sup>, µ(Mo) 2.70 см<sup>-1</sup>. Измерены интенсивности 2648 отражений, 421 из которых с  $I \ge 2\sigma$ . Окончательные значения факторов расходимости: *R* 0.0306, *R*<sub>w</sub> 0.0793.

Кристаллы соединения **9** (С<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>), ромбические, пространственная группа  $Pca2_1$ . Параметры элементарной ячейки при 100 К: a 20.022(4), b 5.5006(11), c 7.7641(13), V 855.1(3) Å<sup>3</sup>, Z 4,  $d_{выч}$  1.345 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$ (Мо) 0.91 см<sup>-1</sup>. Измерены интенсивности 5390 отражений, 1026 из которых с  $I \ge 2\sigma$ . Окончательные значения факторов расходимости: R 0.0623,  $R_w$  0.1282.

Данные РСА структур депонированы в Кембриджском банке структурных данных [ССDС 1986197 (7а), 1986196 (9)].

Общая методика получения соединений 2, 4, 6. К раствору 2 ммоль цианопроизводного (малононитрил, 2-цианоацетамид, метил-2-цианоацетат или 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрил) в 2–5 мл 2-пропанола добавляли 2 ммоль соответствующего N,N'-диметилгидразона в 1–3 мл того же растворителя и 1 каплю триэтиламина. Смесь перемешивали при 50°С в течение 3–6 ч (контроль TCX) и охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали 2 мл охлажденного 2-пропанола и сушили.

**2,2-Диметил-1-(3,3-дицианоаллилиден)гидразин-1-ий (2а)**. Выход 62%, т. пл. 127–129°С (*i*-PrOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3361 (N–H), 2219, 2211 (С=N), 1653 (С=N), 1577 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.87 д (1H, CH,  $J_{\rm HH}$  9.8 Гц), 7.02 д (1H, CH,  $J_{\rm HH}$  9.7 Гц), 3.45 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.32 с (1H, <sup>+</sup>NH), 3.21 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 158.35 (C<sup>1</sup>), 123.34 (C<sup>2</sup>), 115.86 (CN), 113.96 (CN), 68.80 (C<sup>3</sup>), 48.65 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\rm orth}$ , %): 149 (100) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 57.11; H 6.32; N 37.03. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>. Вычислено, %: С 56.36; H 6.08; N 37.56. **2,2-Диметил-1-(4-метокси-3-циано-4-оксобут-2-ен-1-илиден)гидразин-1-ий (2б)**. Выход 57%, т. пл. 72–74°С (*i*-PrOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3400 (N–H), 2216 (С=N), 1705 (С=О), 1680 (С=N), 1583 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.79 д (1H, CH,  $J_{\rm HH}$  10.5 Гц), 7.00 д (1H, CH,  $J_{\rm HH}$  10.5 Гц), 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31 с (1H, <sup>+</sup>NH), 3.29 с [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 163.69 (СО), 153.73 (С<sup>1</sup>), 125.46 (С<sup>2</sup>), 123.06 (С<sup>3</sup>), 115.80 (СN), 92.51 (ОСH<sub>3</sub>), 52.49 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\rm отн}$ , %): 182 (100) [M]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 52.68; Н 5.98; N 23.34. С<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>. Вычислено, %: С 52.74; Н 6.64; N 23.06.

**2,2-Диметил-1-(4-амино-3-циано-4-оксобут-2-ен-1-илиден)гидразин-1-ий (2в)**. Выход 77%, т. пл. 181–183°С (*i*-PrOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3406 (N–H), 3352 (N–H<sub>2</sub>), 2213 (С≡N), 1665 (С=О), 1600 (С=N), 1574 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.77 д (1H, CH, *J*<sub>HH</sub> 9.6 Гц), 7.58 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.30 с (1H, NH<sub>2</sub>), 6.95 д (1H, CH, *J*<sub>HH</sub> 9.7 Гц), 3.32 с (1H, <sup>+</sup>NH), 3.21 с (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 163.83 (СО), 149.42 (С<sup>1</sup>), 123.59 (С<sup>2</sup>, С<sup>3</sup>), 116.55 (СN), 42.89 (СН<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 167 (100) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 51.83; H 6,57; N 32.08. С<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup>. Вычислено, %: С 50.29; H 6.63; N 33.51.

**2,2-Диметил-1-(4-амино-3,5,5-трицианопента-2,4-диен-1-илиден)гидразин-1-ий (2г).** Выход 65%, т. пл. 198–200°С (*i*-PrOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3406, 3352 (N−H<sub>2</sub>), 3230 (N−H), 2210, 2189 (C≡N), 1671 (C=N), 1647, 1580 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 8.54 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.66 д. (1H, CH, *J*<sub>HH</sub> 9.6 Гп), 7.01 д (1H, CH, *J*<sub>HH</sub> 9.6 Гц), 3.33 с (1H, <sup>+</sup>NH), 3.30 с [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 165.25 (C<sup>4</sup>), 152.62 (C<sup>1</sup>), 149.89 (C<sup>2</sup>), 123.40 (C<sup>3</sup>), 116.19 (CN), 115.86 (CN), 114.97 (CN), 92.95 (C<sup>5</sup>), 47.54 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 215 (100) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 55.28; H 4.81; N 38.65. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>. Вычислено, %: C 55.80; H 5.15; N 39.50.

**2-{4-[(2,2-Диметилгидразоно)метил]бензилиден}малононитрил (4а).** Выход 70%, т. пл. 97–99°С (*i*-PrOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2222 (C≡N), 1600 (C=N), 1583 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 8.35 с (1H, CH), 7.88 д (2H, CH, *J*<sub>HH</sub> 8.1 Гц), 7.65 д (2H, CH, *J*<sub>HH</sub> 8.1 Гц), 7.21 с (1H, CH), 3.05 с [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 160.41 (C<sup>2</sup>), 143.46 (HC=N), 131.44 (C<sup>1</sup>), 129.05 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 127.88 (С<sup>2'</sup>, С<sup>6'</sup>), 125.23 (С<sup>4'</sup>), 114.88 (СN), 78.09 (С<sup>1</sup>), 42.45 (СН<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 224 (100) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.21; Н 5.18; N 24.71. С<sub>13</sub>Н<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.62; Н 5.39; N 24.98.

**2-Амино-4-{4-[(2,2-диметилгидразоно)метил]фенил}бута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрил (46).** Выход 67%, т. пл. 210–212°С (*i*-PrOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3330, 3212 (N–H<sub>2</sub>), 2220, 2212 (С=N), 1660 (С=N), 1582, 1553 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 9.05 д (2H, NH<sub>2</sub>, J<sub>HH</sub> 21.9 Гц), 7.95 с (1H, CH), 7.90 д (2H, CH, J<sub>HH</sub> 8.1 Гц), 7.67 д (2H, CH, J<sub>HH</sub> 8.9 Гц), 7.24 с (H, CH), 3.02 с [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 165.92 (С<sup>2</sup>), 152.90 (С<sup>4</sup>), 141.96 (HC=N), 130.91 (С<sup>1'</sup>), 129.35 (С<sup>3'</sup>, С<sup>5'</sup>), 128.60 (С<sup>2'</sup>, С<sup>6'</sup>), 125.35 (С<sup>4'</sup>), 115.72 (CN), 115.44 (CN), 114.91 (CN), 99.69 (C<sup>3</sup>), 49.63 (С<sup>1</sup>), 42.45 (CH<sub>3</sub>), 8.72. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 290 (100) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 65.86; H 4.03; N 28.08. С<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 66.19; H 4.86; N 28.95.

**2-{3-[(2,2-Диметилгидразоно)метил]бензи**лиден}малононитрил (6). Выход 64%, т. пл. 109– 111°С (*i*-PrOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2222 (С≡N), 1600 (С=N), 1560 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 8.51 с (1H, CH), 8.08 с (1H, CH), 7.76 д (1H, CH, *J*<sub>HH</sub> 1.6 Гц), 7.74 д (1H, CH, *J*<sub>HH</sub> 1.6 Гц), 7.53 т (1H, CH, *J*<sub>HH</sub> 7.7 Гц), 7.24 с (1H, CH), 2.95 с [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 161.74 (С<sup>2</sup>), 138.31 (HC=N), 131.63 (С<sup>1'</sup>), 130.88 (С<sup>3'</sup>), 129.71 (С<sup>6'</sup>), 129.13 (С<sup>4'</sup>), 128.41 (С<sup>5'</sup>), 126.54 (С<sup>2'</sup>), 114.33 (CN), 113.27 (С<sup>1</sup>), 42.47 (СН<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 224 (100) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 68.81; H 5.03; N 24.22. С<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.62; H 5.39; N 24.98.

**3-(2,2-Диметилгидразоно)проп-1-ен-1,1,2трикарбонитрил** (9). К раствору 2 ммоль этен-1,1,2,2-тетракарбонитрила (0.256 г) в 2 мл этилацетата добавляли 2 ммоль 1,1-диметил-2-метиленгидразина (0.144 г) в 1 мл того же растворителя. Реакция протекала в течение 3–4 ч (контроль ТСХ, гидрохиноновый тест). Смесь охлаждали до 5°С и выдерживали 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 2 мл охлажденного этилацетата. Выход 58%, т. пл. 124–126°С (ЕtOAc). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2207 (С=N), 1701 (С=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.24 с (1H, CH), 3.62 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.35 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 137.23 (С<sup>3</sup>), 123.45 (С<sup>2</sup>), 114.02 (СN), 112.57 (СN), 73.50 (С<sup>1</sup>), 50.04 (СН<sub>3</sub>), 40.97 (СН<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 173 (100) [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 54.88; Н 4.31; N 41.65. С<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 40.44.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Марьясов Максим Андреевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4935-0250

Давыдова Вера Владимировна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-3992-4158

Насакин Олег Евгеньевич, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-5603-7385

Штейнгольц Сергей Андреевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-6265-5684

Лодочникова Ольга Александровна, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9614-5092

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ahmed I., Fang Y., Lu M., Yan Q., El-Hussein A., Hamblin M. R., Dai T. // Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 2018. Vol. 13. N 1. P. 70. doi 10.2174/1872213 X11666171108104104
- Mahmoudi H., Bahador A., Pourhajibagher M., Alikhani M.Y. // J. Lasers Med. Sci. 2018. Vol. 9. N 3. P. 154.
- Levy J.G. // Semin. Oncol. 1994. Vol. 21. N 6. Suppl. 15. P. 4.
- Boulos R.A. // Antonie van Leeuwenhoek. 2013. Vol. 104. P. 155. doi 10.1007/s10482-013-9937-x
- Mayring L., Severin Th. // Chem. Ber. 1981. Vol. 114. N 12. P. 3863. doi 10.1002/cber.19811141210
- Lerche H., Fischer H., Severin Th. // Chem. Ber. 1985.
   Vol. 118. N 8. P. 3011. doi 10.1002/cber.19851180802
- Severin Th., Lerch H., Zimmermann B. // Chem. Ber. 1985. Vol. 118. N 12. P. 4760. doi 10.1002/ cber.19851181211
- Junek H., Hermetter A., Fischer-Colbrie H. // Chem. Ber. 1976. Vol. 109. N 5. P. 1787. doi 10.1002/ cber.19761090522
- Schmidt H.W., Gfrerer G., Junek H. // Zeit. Naturforsch. (B). 1982. Vol. 37. N 10. P. 1327. doi 10.1515/znb-1982-1020
- Carrasco D., Bartulin F. // Rev. R. Acad. Cianc. Exactas, Fis. Nat. Madrid. 1968. Vol. 62. P. 485 // C. A. 1969. Vol. 70. P. 28512n.
- Samanta A., Paul B.K., Guchhait N. // Spectrochim Acta (A). 2011. Vol. 78. N 5. P. 1525. doi 10.1016/j. saa.2011.01.044

### Synthesis of 2,2-Dimethylhydrazonebut-2-enenitriles and [(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]phenylacrylonitriles for Development of Antimicrobial Fluorescent Dyes

M. A. Maryasov<sup>a,\*</sup>, V. V. Davydova<sup>a</sup>, O. E. Nasakin<sup>a</sup>, S. A. Shteingolts<sup>b</sup>, and O. A. Lodochnikova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> I. N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, 428015 Russia <sup>b</sup> A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia \*e-mail: marsikprovisor@mail.ru

Received June 8, 2021; revised July 13, 2021; accepted July 16, 2021

To obtain new potential antimicrobial dyes and possible photosensitizers from the polymethine-nitrile dyes, a series of reactions of some dialdehydes dimethylhydrazones with various nitrile-containing reagents was carried out. As a result of the reactions, 4-(2,2-dimethylhydrazono)but-2-enenitriles and 3-{4-[(2,2-dimethylhydrazono)-methyl]phenyl}acrylonitriles were obtained and some of their photophysical properties were studied.

**Keywords:** polymethine-nitrile dyes, photosensitizers, but-2-enenitriles, acrylonitriles, dimethylhydrazones, ethene-1,1,2,2-tetracarbonitrile

УДК 547.424

## ГИДРИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АЦИЛ-1,3-ДИОКСАНОВ В ПРИСУТСТВИИ КАТАЛИЗАТОРА Pd/C

## © 2021 г. Ю. Г. Борисова<sup>*a*,\*</sup>, А. И. Мусин<sup>*b*</sup>, Н. В. Якупов<sup>*a*</sup>, Г. З. Раскильдина<sup>*a*</sup>, Р. Р. Даминев<sup>*b*</sup>, С. С. Злотский<sup>*a*</sup>

<sup>а</sup> Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов 1, Уфа, 450064 Россия <sup>b</sup>У фимский государственный нефтяной технический университет, Стерлитамак, 453118 Россия \*e-mail: yulianna borisova@mail.ru

> Поступило в Редакцию 14 июня 2021 г. После доработки 10 июля 2021 г. Принято к печати 12 июля 2021 г.

Гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов в присутствии катализатора Pd/C приводит к образованию замещенных 1,3-диоксановых спиртов в качестве единственных продуктов реакции. Исследовано влияние ряда факторов (температуры, скорости подачи водорода и сырья) на конверсию кетона и селективность образования спирта.

Ключевые слова: 5-ацил-1,3-диоксан, катализатор Pd/C, кетоны, гидрирование

DOI: 10.31857/S0044460X21090031

Гидроксиметил-1,3-диоксациклоалканы – циклические ацетали триолов – находят широкое применение в синтезе растворителей, пластификаторов, химических средств защиты растений и др. [1–4]. Основной метод получения спиртов с циклоацетальным фрагментом – конденсация триолов с карбонильными соединениями [5, 6]. Для получения вторичных 1,3-диоксациклоалкановых спиртов предложено восстанавливать оксогруппы в 5-ацил-1,3-диоксанах гидридами металлов [7], но для препаративного синтеза в промышленных условиях этот метод гидрирования малопригоден.

Мы изучили гетерогенно-каталитическое гидрирование 5-ацил-1,3-диоксанов в присутствии широко используемого катализатора Pd/C [8, 9]. Было установлено, что в токе водорода кетон **1а** на катализаторе Pd/C восстанавливается до спирта **2а** (схема 1).

При температурах выше 250°С протекает гидрогенолиз 1,3-диоксанов [10], что ограничивает возможность повышения температуры гидрирования. В интервале температур 150–250°С конверсия кетона **1а** возрастает с 25 до 95%, тогда как селективность образования спирта **2а** изменяется незначительно (от 98 до 90%) (рис. 1).

При 200°С с увеличением избытка водорода в реакционной смеси от 3- до 6-кратного конверсия соединения **1a** возрастает от 45 до 80% (рис. 2). С дальнейшим увеличением избытка водорода до 12-кратного незначительно изменяется конверсия кетона **1a** (92%) и снижается селективность образования спирта **2a** (90%).



ГИДРИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АЦИЛ-1,3-ДИОКСАНОВ



**Рис. 1.** Влияние температуры реакции на конверсию кетона **1a** (1) и селективность образования спирта **2a** (2). Продолжительность реакции – 1 ч, мольное соотношение кетон **1a**:H<sub>2</sub> = 1:6.

При мольном соотношении  $H_2$ :1**a** = 6:1 увеличение продолжительности пребывания кетона 1**a** в зоне реакции с 0.5 до 1 ч при 200°С конверсия возрастает с 35 до 80% (рис. 3). Увеличение продолжительности реакции до 1.5 ч увеличивает конверсию соединения 1 до 95%, а селективность образования спирта 2**a** снижается до 80%.

Следовательно, оптимальными условиями гидрирования (конверсия кетона **1a** 80%, селективность образования спирта **2a** 98%) являются: температура 200°С, мольное соотношение  $H_2$ :**1a** = 6:1 и продолжительность реакции 1 ч. В этих условиях было проведено восстановление циклических кетонов **16**, **в** до соответствующих спиртов **26**, **в** (схема 2). Увеличение объема алкильного заместителя при карбонильной группе оказывает незначительное влияние на ход реакции (табл. 1).



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021



Рис. 2. Влияние мольного соотношения  $H_2$ -1а на конверсию соединения 1а (I) и селективность образования спирта 2а (2) при 200°С. Продолжительность реакции – 1 ч.

Предложенный метод может быть использован для препаративного получения вторичных гетероциклических спиртов из соответствующих кетонов в условиях гетерогенного катализа.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для определения качественного и количественного состава использовали газожидкостную хроматографию на аппаратно-программном комплексе Кристалл 2000 с детектором по теплопроводности, газ-носитель – гелий марки А, колонка длиной 2 м и диаметром 5 мм (5% SE-30 на носи-



**Рис. 3.** Влияние продолжительности реакции на конверсию кетона **1a** (*1*) и селективность образования спирта **2a** (*2*) при 200°С. Мольное соотношение **1a**: $H_2 = 1:6$ .

Исходное соединение	Продукт реакции	Конверсия, %	Селективность, %
1a	2a	80	98
16	26	85	95
1в	2в	85	95

Таблица 1. Гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов 1а-в в присутствии Pd/Ca

<sup>а</sup> Условия синтеза: температура 200°С, продолжительность реакции 1 ч, мольное соотношение кетон 1a:H<sub>2</sub> = 1:6.

теле Chromaton N-AW; программированный температурный режим: термостатирование колонок при 80-250°С, скорость подъема температуры – 10 град/мин, температура испарителя и детектора – 250°С). Масс-спектры регистрировали на приборе Хроматэк-Кристалл 5000М с базой NIST 2012 (длина колонки – 30 м, внутренний диаметр – 0.25 мм, толщина фазы – 0.25 мкм при потоке через колонку 1.0 мл/мин, газ-носитель – гелий марки А, температура источника ионов – 260°С). Программирование температуры термостата колонки с 80 до 290°С со скоростью 20 град/мин. Для получения масс-спектров использовали метод ионизации электронным ударом. Масс-спектры высокого разрешения для соединений 16 и 26 зарегистрированы на приборе Bruker maXis impact (тандемный квадрупольный/времяпролетный масс-анализатор) (Германия), оборудованном источником ионизации электрораспылением. Диапазон сканирования *m/z* 100–1000. Измерения проводили в режиме регистрации положительных ионов. Данные обрабатывали с использованием программного пакета Bruker Compass DataAnalysis 5.1. Спектры ЯМР получены на приборе Bruker AM-500 с рабочими частотами 500 и 125 МГц, растворитель – CDCl<sub>3</sub>.

Исходные кетоны **1а–в** получали по известной методике [11].

**1-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)этанон** (1а). Выход 85%, бесцветная жидкость, т. кип. 99–101°С (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 с (3H, CH<sub>3</sub>C), 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.45 д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 11.6), 4.24 д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 11.6), 4.70 д (1H, CH<sup>A</sup>O, *J* 6.1), 4.74 д (1H, CH<sup>B</sup>O, *J* 6.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 18.28 (<u>CH<sub>3</sub></u>C), 26.96 (<u>CH<sub>3</sub></u>CO), 51.15 (C), 71.22 (2CH<sub>2</sub>), 94.55 (CH<sub>2</sub>O), 208.92 (C=O). Массспектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 144 (2) [*M*]<sup>+</sup>, 114 (30), 84 (10), 72 (40), 69 (50), 57 (30), 43 (100).

**1-(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)этанон (1б)**. Выход 80%, бесцветная жидкость, т. кип. 110–112°С (3 MM pt. ct.). Chektp  $\text{JMP}^{-1}$  H,  $\delta$ , M. d.  $(J, \Gamma \mu)$ : 0.75 t (3H,  $\underline{CH}_3CH_2, J$  7.6), 1.48 k (2H,  $CH_3\underline{CH}_2, J$  7.6), 2.25 c (3H,  $CH_3CO$ ), 3.57  $\mu$  (2H,  $CCH_2, J$  11.5), 4.32  $\mu$  (2H,  $CCH_2, J$  11.5), 4.68  $\mu$  (1H,  $CH^AO$ , J 6.0), 4.88  $\mu$  (1H,  $CH^BO$ , J 5.9). Chektp  $\text{JMP}^{-13}C$ ,  $\delta_C$ , M. d.: 7.78 ( $\underline{CH}_3CH_2$ ), 25.08 ( $CH_3\underline{CH}_2$ ), 26.98 ( $\underline{CH}_3CO$ ), 51.10 (C), 71.95 (2CH<sub>2</sub>), 94.17 (CH<sub>2</sub>O), 208.91 (C=O). Macc-chektp, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 158 (1) [M]<sup>+</sup>, 128 (10), 99 (5), 83 (30), 71 (7), 67 (10), 57 (20), 43 (100). Macc-chektp, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 158.0831 (1) [M + H]<sup>+</sup>.

**1-(5-Изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанон** (**1в**). Выход 80%, бесцветная жидкость, т. кип. 129–131°С (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup> Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.9 д (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH, *J* 7.0), 1.00 д (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH, *J* 7.0), 1.63 м (2H, CH<sub>3</sub><u>CH</u>), 2.27 с (3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.48 д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 11.5), 4.34 д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 11.4), 4.62 д (1H, CH<sup>A</sup>O, *J* 6.0), 4.98 д (1H, CH<sup>Б</sup>O, *J* 6.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 16.02 (<u>CH</u><sub>3</sub>CH), 26.94 (<u>CH</u><sub>3</sub>CO), 29.29 (CH<sub>3</sub><u>CH</u>), 51.18 (C), 71.76 (2CH<sub>2</sub>), 94.12 (CH<sub>2</sub>O), 209.93 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 158 (2) [*M*]<sup>+</sup>, 12 (50), 110 (20), 99 (30), 86 (70), 83 (80), 71 (20), 57 (40), 43 (100).

Физико-химические константы кетонов **1а**, **в** соответствуют литературным данным [11].

Общая методика гидрирования кетонов 1а-в. Катализатор Pd/C (CAS 7440-05-3, TУ 2172-013-94509069-200, количество палладия 5%) перед использованием измельчали в ступке, просеивали и хранили в эксикаторе. Для гидрирования использовали проточную каталитическую установку Катакон, состоящую из металлического реактора с нагревательной рубашкой, бюреткой для подачи сырья, автоматического насоса и блока управления. Рабочие параметры установки: объем реакционной зоны – 15 см<sup>3</sup>, диапазон температур – 50–600°C, давление до 100 атм.

В проточный реактор загружали активированный катализатор Pd/C. При заданной температуре (150, 200 или 250°C) со скоростью 0.12

или 0.27 либо 0.5 мл/мин подавали 15 мл кетона (0.01 моль), водород со скоростью 0.125 или 0.230 либо 0.460 мл/мин и устанавливали давление на уровне 8 кг/см. Полученный катализат отфильтровывали и упаривали.

**1-(5-Метил-1,3-диоксан-5-ил)этанол** (2а). Выход 80%, бесцветная жидкость, т. кип. 105–106°С (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.83 с (3H, CH<sub>3</sub>C), 1.14 д (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.45 д. д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 11.4, 11.5), 3.75 д (1H, <u>CH</u>OH, *J* 11.4), 4.24 д. д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 11.6, 11.2), 4.70 д (1H, CH<sup>A</sup>O, *J* 6.1), 4.74 д (1H, CH<sup>B</sup>O, *J* 6.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.28 (<u>CH</u><sub>3</sub>C), 18.47 (<u>CH</u><sub>3</sub>C), 26.96 (<u>CH</u><sub>3</sub>CO), 39.66 (C), 69.44 (CH), 71.43 (C<u>CH</u><sub>2</sub>), 71.92 (C<u>CH</u><sub>2</sub>), 94.55 (CH<sub>2</sub>O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 146 (2) [*M*]<sup>+</sup>, 98 (10), 86 (20), 72 (100), 57 (95), 43 (90).

**1-(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)этанол** (26). Выход 85%, бесцветная жидкость, т. кип. 122–123°С (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup> Н, б, м. д. (*J*, Гц): 0.8 т (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 11.9), 1.15 д (1H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH, *J* 6.5), 1.42–1.55 м (2H, CH<sub>3</sub><u>CH</u><sub>2</sub>), 3.75 д. д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 11.7, 11.4), 3.88 д (1H, <u>CH</u>OH, *J* 11.6), 4.08 д. д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 6.8, 10.5), 4.75 д (1H, CH<sup>A</sup>O, *J* 6.0), 4.85 д (1H, CH<sup>B</sup>O, *J* 6.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 8.49 (<u>CH</u><sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 17.49 (<u>CH</u><sub>3</sub>CH), 26.81 (CH<sub>3</sub><u>CH</u><sub>2</sub>), 37.74 (C), 68.38 (CHOH), 73.46 (C<u>CH</u><sub>2</sub>), 74.13 (C<u>CH</u><sub>2</sub>), 94.05 (CH<sub>2</sub>O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 160 (≤1) [*M*]<sup>+</sup>, 98 (10), 86 (60), 72 (100), 57 (95), 43 (90). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 160.0999 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>.

**1-(5-Изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанол** (**2в**). Выход 85%, бесцветная жидкость, т. кип. 131–132°С (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup> H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.9 д (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH, *J* 9.1), 1.00 д (3H, <u>CH</u><sub>3</sub>CH, *J* 7), 1.27 д (1H, CH<sub>3</sub><u>CH</u>, *J* 6.5), 1.73–1.81 м (2H, CH<sub>3</sub><u>CH</u>), 3.72 д. д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 6.0, 11.0), 4.00 д (1H, <u>CH</u>OH, *J* 11.6), 4.12 д. д (2H, CCH<sub>2</sub>, *J* 6.6, 11.5), 4.67 д (1H, CH<sup>A</sup>O, *J* 5.8), 4.88 д (1H, CH<sup>B</sup>O, *J* 5.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 16.02 (<u>CH</u><sub>3</sub>CH), 19.27 (CH<sub>3</sub><u>CH</u>), 26.91 (<u>CH</u><sub>3</sub>CO), 39.17 (C), 68.44 (CHOH), 72.41 (C<u>CH</u><sub>2</sub>), 72.66 (C<u>CH</u><sub>2</sub>), 94.14 (CH<sub>2</sub>O). Массспектр, *m/z* ( $I_{\rm отн}$ , %): 160 (2) [*M*]<sup>+</sup>, 72 (60), 57 (50), 45 (30), 43 (70), 39 (20), 32 (100).

Физико-химические константы спиртов 2а, в соответствуют литературным данным [11].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мусин Айрат Ильдарович, ORCID: 0000-0002-8662-9680

Раскильдина Гульнара Зинуровна, ORCID: 0000-0001-9770-5434

Якупов Наиль Владиславович, ORCID: 0000-0002-5055-084X

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Уфимского государственного нефтяного технического университета (конкурс лидерских проектов, номинация «Фонд научных исследований»). Структурные исследования проведены в Региональном центре коллективного пользования Агидель Уфимского федерального исследовательского центра РАН в рамках выполнения государственного задания (тема АААА-А19-119022290004-8).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Яковенко Е.А., Раскильдина Г.З., Мрясова Л.М., Злотский С.С. // Хим. и технол. орг. веществ. 2019. Т. З. № 11. С. 4.
- Genta M.T., Villa C., Mariani E., Loupy A., Petit A., Rizzetto R., Mascarotti A., Morini F., Ferro M. // Int. J. Pharm. 2002. Vol. 231. P. 11.
- Максимов А.Л., Нехаев А.И., Рамазанов Д.Н. // Нефтехимия. 2015. Т. 55. № 1. С. 1; Maximov A.L., Nekhaev A.I., Ramazanov D.N. // Petroleum Chem. 2015. Vol. 55. N 1. P. 1. doi 10.1134/ S0965544115010107
- 4. *Раскильдина* Г.3., *Султанова* Р.М., Злотский С.С. // Изв. Уфимск. научн. центра РАН. 2019. № 3. С. 5.
- Валиев В.Ф., Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Злотский С.С. // ЖПХ. 2015. Т. 88. Вып. 10. С. 1414; Raskil'dina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. // Russ. J. Appl. Chem. 2015. Vol. 88. N 10. P. 1599. doi 10.1134/S1070427215100079
- Sultanova R.M., Raskil'dina G.Z., Borisova Y.G., Zlotskii S.S. // J. Chin Chem. Soc. 2020. P. 1. doi 10.1002/jccs.201900401
- Lesnikova E.T., Zlotskii S.S., Rakhmankulov D.L. // Chem. Heterocycl. Compd. 1991. Vol. 27. N 1. P. 30. doi 10.1007/BF00633211
- Мусин А.И., Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Злотский С.С. // Тонкие химические технологии. 2020. Т. 15. № 5. С. 16; Musin A.I., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Rabaev R.U., Daminev R.R., Zlot-

*skii S.S.* // Fine Chem. Technol. 2020. Vol. 15. N 5. P. 16. doi 10.32362/2410-6593-2020-15-5-16-25

- Акчурин Т.И., Байбулатова Н.З., Докичев В.А. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 2. С. 215; Akchurin T.I., Baibulatov N.Z., Dokichev V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 2. P. 195. doi 10.1134/ S1070363218020032
- Апьок Й., Барток М., Караханов Р.А., Шуйкин Н.И. // Усп. хим. 1969. 38. № 1. С. 72; Apok I., Bartok M., Karakhanov R.A., Shuikin N.I. // Russ. Chem. Rev. 1969. Vol. 38. N 1. Р. 37. doi 10.1070/ RC1969v038n01ABEH001723
- Zlotskij S.S., Lesnikova E.T., Rachmankulov D.L., Timpe H.-J. // Z. Chem. 1990. 30. N 8. P. 281. doi 10.1002/zfch.19900300804

### Pd/C-Catalyzed Hydrogenation of Substituted 5-Acyl-1,3-dioxanes

Yu. G. Borisova<sup>*a*,\*</sup>, A. I. Musin<sup>*b*</sup>, N. V. Yakupov<sup>*a*</sup>, G. Z. Raskildina<sup>*a*</sup>, R. R. Daminev<sup>*b*</sup>, and S. S. Zlotskii<sup>*a*</sup>

<sup>a</sup> Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, 450064 Russia <sup>b</sup> Ufa State Petroleum Technological University, Sterlitamak, 453118 Russia \*e-mail: yulianna\_borisova@mail.ru

Received June 14, 2021; revised July 10, 2021; accepted July 12, 2021

Hydrogenation of substituted 5-acyl-1,3-dioxanes in the presence of a Pd/C catalyst leads to the formation of substituted 1,3-dioxane alcohols as the only reaction products. The effect of a number of factors (temperature, rate of hydrogen and substrate supply) on the conversion of the ketone and the selectivity of the formation of alcohol was investigated.

Keywords: 5-acyl-1,3-dioxane, Pd/C catalyst, ketones, hydrogenation

1332

УДК 547.724;547.732.7

### СИНТЕЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-(ГЕТ)АРИЛ-4-ОКСО-2-ТИЕНИЛАМИНОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ НИТРИЛЬНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ В ТИОФЕНОВОМ КОЛЬЦЕ

© 2021 г. И. А. Горбунова<sup>*a*</sup>, Д. А. Шипиловских<sup>*a,b*</sup>, А. Е. Рубцов<sup>*a*</sup>, С. А. Шипиловских<sup>*a,c,\**</sup>

<sup>а</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия <sup>b</sup> Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990 Россия <sup>c</sup> Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия \*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

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

Предложен метод синтеза замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот, содержащих нитрильный заместитель в тиофеновом кольце. Внутримолекулярная циклизация полученных соединений в присутствии пропионового ангидрида приводит к образованию новых замещенных 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов.

**Ключевые слова:** тиофены Гевальда, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-оны

DOI: 10.31857/S0044460X21090043

Развитие фармацевтической отрасли является крайне важным направлением в современной органической химии. Поэтому одной из основных задач органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе в качестве лекарственных препаратов. В то же время поиск универсальной базовой структуры для создания на ее основе таких соединений обеспечит устойчивое развитие данного направления.

Такой структурой могут стать 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-оны: наличие в их структуре нескольких возможных центров для нуклеофильной атаки позволяет получать на их основе различные ациклические и гетероциклические системы [1–7]. В основном, все описанные реакции протекают с сохранением фрагмента 2,4-диоксобутановой кислоты, интерес к которой, с точки зрения возможного применения в фармацевтической химии, остается достаточно высоким [8–20]. В то же время введение в структуру 3-имино-3*H*-фуран-2-онов такого фармакофорного фрагмента, как аминотиофен Гевальда, который был обнаружен во многих биологически активных и природных соединениях [21–26], позволит расширить круг потенциальной биологической активности.

Ранее нами был предложен простой способ получения ряда производных 2-[2-оксофуран-3(2*H*)илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновых кислот внутримолекулярной циклизацией (*Z*)-4-оксо-2-[3-(R)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот под действием уксусного или пропионового ангидрида [27–29] на основе модельного этило-

#### Схема 1.



 $R^1 = Ph$  (1a), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), нафт-1-ил (д), тиен-2-ил (е);  $R^2+R^3 = -(CH_2)_4$ - (2a),  $R^2 = R^3 = Me$  (2б);  $R^2+R^3 = -(CH_2)_4$ - (4a-e),  $R^1 = Ph$  (4a), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4B), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4г), нафт-1-ил (4д), тиен-2-ил (4e);  $R^1 = 4$ -MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $R^2 = R^3 = Me$  (4ж).

вого эфира 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты, а также изучен ряд их химических свойств [30, 31] и биологическая активность [32]. Однако введение в структуру аминотиофена Гевальда нитрильного заместителя в аналогичных условиях реакции не привело к желаемому результату [33].

В настоящей работе нами разработан метод синтеза замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот, содержащих нитрильный заместитель в тиофеновом кольце, а также изучены внутримолекулярная циклизация и возможность варьирования природы заместителей как в положении 5 фуранового кольца, так и в тиофеновом заместителе.

Замещенные 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты 4а-ж были получены взаимолействием 4-(гет)арил-2,4-диоксобут-2еновых кислот 1а-е с замещенными 2-аминотиофенами 2а, б в безводном толуоле в присутствии 5 мол% трифторуксусной кислоты (TFA) при 100°С в течение 1 ч (схема 1). Использование трифторуксусной кислоты и замена растворителя на толуол позволило сместить направление реакции в пользу образования целевых кислот 4а-ж с выходом 76-92%. Следует отметить, что при проведении реакции в этаноле продуктом реакции являлась N-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амид (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еновой кислоты 3 (выход 60%).

Соединения **4а**–ж – кристаллические вещества оранжевого цвета, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений 4а-ж присутствует полоса поглощения в области 2204–2223 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний нитрильной группы тиофенового кольца, и полоса поглощения в области 3167-3204 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям аминогруппы. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **4**a, **б**, е в растворе ДМСО- $d_6$  характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 11.82-12.18 м. д., вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь, а также синглета протона СН-группы при 6.60-6.70 (Z-изомер) или 6.44 м. д. (Е-изомер). Сигнал NH-группы регистрируется при 10.35 м. д. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **4в**, г, д, ж в растворе CDCl<sub>2</sub> существуют в форме Е-изомера и характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 8.94-9.09 м. д. и синглета протона СН-группы при 6.70-6.97 м. д. [34].

Внутримолекулярная циклизация замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **4а**–**ж** протекает при медленном нагревании до 140°С в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 60 мин (схема 2). Выход полученных соединений составил 74–92%.

Соединения **5а**–ж – окрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах фуранонов **5а-ж** присутствует полоса поглощения в области 1787–1806 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний лактонной карбонильной группы фуранового цикла, а также полоса поглощения в области 2209–2220 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям нитриль-

Схема 2.



 $R^{2}+R^{3} = -(CH_{2})_{4}-(a-e), R^{1} = Ph(a), 4-MeOC_{6}H_{4}(6), 4-MeC_{6}H_{4}(B), 4-ClC_{6}H_{4}(\Gamma), нафт-1-ил(д), тиен-2-ил(e); R^{1} = 4-MeC_{6}H_{4}, R^{2} = R^{3} = Me(\mathbf{x}).$ 

ной группы. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **5а**–**ж** в растворе ДМСО- $d_6$  отсутствуют сигналы протона аминогруппы, характерные для соединений **4а**–**ж**. Синглет винильного протона С<sup>4</sup>Н гетероцикла регистрируется в слабом поле (7.12–7.34 м. д.).

Таким образом, в ходе проведенных исследований значительно расширен ряд 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов, имеющих заместители как в положении 5 фуранового кольца, так и в тиофеновом ядре. Кроме того, впервые продемонстрирована возможность введения в реакцию внутримолекулярной циклизации соединений с нитрильным заместителем в тиофеновом кольце.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записаны на приборе Bruker Avance III (рабочая частота 400 и 100 МГц соответствуенно) в CDCl<sub>3</sub> или ДМСО- $d_6$ . Элементный анализ выполнен на приборе Leco CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом TCX на пластинах Sorbfil в системе диэтиловый эфир-бензол-ацетон (10:9:1), детектирование проводили в УФ свете и парами иода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

**N-(3-Циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амид (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2еновой кислоты 3** был получена по описанной ранее методике [33]. Выход 2.11 г (60%), оранжевые кристаллы, т. пл. 214–215°С (этанол). ИК спектр, v,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

см<sup>-1</sup>: 1701 (CONH), 2218 (CN), 3405 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.85 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.66 м (4H, CH<sub>2</sub>), 7.25 с (1H, C=CH), 7.51 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.61 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.01 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 9.88 с (1H, NH).

Общая методика синтеза замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот 4а-ж. Смесь 0.01 моль соединения 1а-е и 0.01 моль соединения 2а, б в 20 мл безводного толуола перемешивали в присутствии 5 мол% трифторуксусной кислоты при 100°С в течение 1 ч. Полученный насыщенно-красный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

**4-Оксо-4-фенил-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[***b***]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4а). Выход 2.68 г (76%), оранжевые кристаллы, т. пл. 165–166°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2214 (CN), 3188 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-***d***<sub>6</sub>), δ, м. д.: <b>Z-изомер (80%)**, 1.79 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.51 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.64 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.70 с (1H, C=CH), 7.55 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.64 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.01 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 12.13 с (1H, NH); *E***-изомер (20%)**, 1.79 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.51 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.64 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.44 с (1H, C=CH), 7.55 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.83 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 10.35 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 64.77; H 4.59; N 7.90; S 9.12. С<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 64.76; H 4.58; N 7.95; S 9.10.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4б). Выход 3.25 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 177–178°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2214 (СN), 3188 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.78 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.53 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.92 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.69 с (1H, C=CH), 7.06 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 8.02 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 12.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 21.4, 22.4, 23.7, 23.8, 55.5, 98.3, 100.5, 113.6, 114.0, 130.0, 130.1, 130.2, 132.7, 148.4, 150.2, 163.1, 163.9, 189.4. Найдено, %: С 62.80; H 4.77; N 7.32; S 8.38. С<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 62.81; H 4.74; N 7.33; S 8.38.

**4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[***b***]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4в). Выход 3.15 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 168–170°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2218 (СN), 3199 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), \delta, м. д.: 1.92 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.79 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.97 с (1H, C=CH), 7.33 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.90 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 9.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), \delta\_{\rm C}, м. д.: 21.2, 21.2, 22.3, 23.8, 24.1, 97.0, 104.0, 112.0, 128.4, 129.2, 132.7, 133.8, 134.2, 143.7, 145.1, 147.4, 161.2, 189.7. Найдено, %: С 65.53; H 4.98; N 7.61; S 8.70. С<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 65.56; H 4.95; N 7.65; S 8.75.** 

**4-Оксо-4-(4-хлорфенил)-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[***b***]тиен-2-ил)амино]-<b>бут-2-еновая кислота (4г).** Выход 3.17 г (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 196–197°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2217 (СN), 3196 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.94 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.72 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.79 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.89 с (1H, C=CH), 7.52 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.94 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 9.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 21.2, 22.3, 23.8, 24.2, 96.6, 104.6, 111.9, 128.8, 129.5, 133.2, 134.4, 135.1, 140.3, 143.2, 148.0, 160.9, 188.9. Найдено, %: С 59.02; H 3.90; N 7.26; S 8.30. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 58.99; H 3.91; N 7.24; S 8.29.

**4-(Нафт-1-ил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7тетрагидробензо[***b***]тиен-2-ил)амино]бут-2еновая кислота (4д). Выход 3.70 г (92%), оранжевые кристаллы, т. пл. 164–168°С. ИК спектр, v, см<sup>-</sup> <sup>1</sup>: 2209 (СN), 3167 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (СDСІ<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.86 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.67 м (4H, CH<sub>2</sub>), 6.70 с (1H, C=CH), 7.60 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 7.87 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.93 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.05 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.39 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDСІ<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.1, 22.2, 23.7, 24.1, 101.5, 105.3, 112.0, 124.1, 124.9,**  126.3, 127.3, 127.4, 128.2, 129.4, 132.7, 133.3, 133.8, 134.4, 136.3, 142.9, 148.0, 161.1, 194.5. Найдено, %: С 68.63; Н 4.54; N 6.93; S 7.95. С<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 68.64; Н 4.51; N 6.96; S 7.97.

**4-Оксо-4-(тиен-2-ил)-2-[(3-(циано)-4,5,6,7тетрагидробензо[***b***]тиен-2-ил)амино]бут-2еновая кислота (4е). Выход 3.08 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 170–172°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2204 (СN), 3200 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-***d***<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.82 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.52 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.66 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.60 с (1H, C=CH), 7.26 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.01 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.04 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 11.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-***d***<sub>6</sub>), \delta\_{\rm C}, м. д.: 21.3, 22.2, 23.6, 24.9, 97.5, 111.1, 113.9, 129.5, 130.0, 133.2, 135.5, 136.0, 139.8, 146.7, 154.7, 162.2, 162.5. Найдено, %: С 56.95; Н 3.97; N 7.80; S 17.93. С<sub>17</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.97; Н 3.94; N 7.82; S 17.89.** 

**4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[(3-циано-4,5-диметилтиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота** (4ж). Выход 2.69 г (79%), оранжевые кристаллы, т. пл. 165–166°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2223 (СN), 3204 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.29 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.94 с (1H, C=CH), 7.34 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.90 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 9.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 12.1, 12.7, 21.2, 96.9, 106.1, 112.4, 128.4, 129.2, 129.7, 132.0, 133.8, 142.6, 145.0, 147.5, 161.2, 189.7. Найдено, %: С 63.54; H 4.77; N 8.20; S 9.45. С<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 63.51; H 4.74; N 8.23; S 9.42.

Общая методика синтеза 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов 5а-ж. Раствор 0.001 моль кислоты 4а-ж в 8 мл пропионового ангидрида медленно нагревали до 140°С и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали безводным диэтиловым эфиром и сушили.

Нитрил 2-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (5а). Выход 0.30 г (90%), красные кристаллы, т. пл. 216–217°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1799 (СО), 2217 (СN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.86 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.68 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.84 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.29 с (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.51 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.68 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.05 м (2H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 21.3, 22.3, 23.7, 25.0, 98.8, 107.2, 113.6, 126.6, 127.1, 128.6, 129.2, 133.5, 136.3, 140.4, 154.4, 162.2, 167.6. Найдено, %: С 68.23; Н 4.20; N 8.35; S 9.57. С<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 68.25; Н 4.22; N 8.38; S 9.59.

Нитрил2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (56). Выход 0.27 г (74 %), красные кристаллы, т. пл. 238–239°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1799 (СО), 2211 (СN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.86 м (4H, СН<sub>2</sub>), 2.67 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.83 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.93 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7.16 с (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.17 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 8.04 м (2H, H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: С 65.90; Н 4.40; N 7.68; S 8.82. С<sub>20</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 65.92; Н 4.43; N 7.69; S 8.80.

**Нитрил 2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2***H***)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[***b***]тиофен-3-карбоновой кислоты (5в). Выход 0.30 г (85%), красные кристаллы, т. пл. 230–232°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1802 (СО), 2209 (СN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-***d***<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.87 м (4H, СН<sub>2</sub>), 2.45 с (3H, СН<sub>3</sub>), 2.67 м (2H, СН<sub>2</sub>), 2.84 м (2H, СН<sub>2</sub>), 7.22 с (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.42 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.95 м (2H, H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: С 68.99; Н 4.60; N 8.07; S 9.22. С<sub>20</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 68.95; Н 4.63; N 8.04; S 9.20.** 

Нитрил 2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2*H*)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (5г). Выход 0.34 г (92%), темно-красные кристаллы, т. пл. 239–240°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1796 (СО), 2220 (СN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.85 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.68 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.34 с (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.66 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 8.07 м (2H, H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: С 61.88; Н 3.53; N 7.62; S 8.69. С<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 61.87; Н 3.55; N 7.60; S 8.69.

**Нитрил 2-[(5-(нафталин-1-ил)-2-оксофуран-3(2***H***)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[***b***]тиофен-3-карбоновой кислоты (5д). Выход 0.32 г (84%), темно-красные кристаллы, т. пл. 244– 246°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1806 (СО), 2218 (СN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-***d***<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.86 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.68 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.83 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 с (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.68 м (3H, H<sub>Ar</sub>), 8.08 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.14 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.22 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.44 м (1H, H<sub>Ar</sub>). Най-**

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

дено, %: 71.81; H 4.23; N 7.32; S 8.30. C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 71.86; H 4.20; N 7.29; S 8.34.

Нитрил 2-[(2-оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2*H*)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (5е). Выход 0.31 г (90 %), красные кристаллы, т. пл. 226–227°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1787 (СО), 2214 (СN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.88 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.68 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.84 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.12 с (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.39 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.14 м (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.18 м (1H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 21.3, 22.3, 23.7, 24.9, 97.4, 111.4, 113.6, 129.5, 129.8, 133.0, 135.3, 136.0, 139.6, 146.4, 154.6, 162.0, 162.5. Найдено, %: С 59.97; Н 3.52; N 8.20; S 18.87. С<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 59.98; Н 3.55; N 8.23; S 18.84.

**Нитрил 4,5-диметил-2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2***H***)-илиден)амино]тиофен-<b>3-карбоновой кислоты (5ж)**. Выход 0.28 г (86%), красные кристаллы, т. пл. 233–235°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1803 (СО), 2219 (СN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.27 с (1H, H<sub>Ar</sub>), 7.44 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.98 м (2H, H<sub>Ar</sub>). Найдено, %: С 67.03; H 4.36; N 8.65; S 9.98. С<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 67.06; H 4.38; N 8.69; S 9.94.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Евгеньевич Рубцов, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4299-3464

Сергей Александрович Шипиловских, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8917-2583

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование» (2021 г.).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

 Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2014. Т 50. № 12. С. 1869; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1853. doi 10.1134/ S1070428014120288

- Mayorova O.A., Yegorova A.Y. // Magn. Reson. Chem. 2015. Vol. 10 P. 853 doi 10.1002/mrc.4270
- Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубиов А.Е. // ЖОрХ. 2017. Т 53. № 1. С. 138; Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 1. P. 137. doi 10.1134/ S1070428017010274
- Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Юб. Егорова А.Ю. // ЖОрХ. 2012. Т. 48. С. 1230; Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. P. 1229. doi 10.1134/ s107042801209014x
- Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
- Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. // Arch. Pharm. 2007. Vol. 6. P. 315. doi 10.1002/ ardp.200700043
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 9. С. 2205; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 63. Р. 2205. doi 10.1007/ s11172-014-0722-4
- Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. // Nature. 2009. Vol. 458. P. 914. doi 10.1038/nature07745
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 2. С. 305; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. Р. 298. doi 10.1134/ S1070428014020286
- Baughman B.M., Jake Slavish P., DuBois R.M., Boyd V.A., White S.W., Webb T.R. // ACS Chem. Biol. 2012. Vol. 7. P. 526. doi 10.1021/cb200439z
- Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 8. С. 581; Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. Р. 582. doi 10.1134/S1070428018040115
- Deore R.R., Chen G.S., Chen C.S., Chang P.T., Chuang M.H., Chern T.R., Wang H.C., Chern J.W. // Curr. Med. Chem. 2012. Vol. 19. P. 613. doi 10.2174/092986712798918833
- Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20. P. 177. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
- Shipilovskikh S.A., Gorbunova I.A., Rubtsov A.E. / AIP Conf. Proceed. 2020. Vol. 2280. P. 0018490. doi 10.1063/5.0018490
- Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. P. 6146. doi 10.1016/j. bmcl.2013.09.009

- Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Balandina S.Y., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proceed. 2020. Vol. 2280. P. 0018494. doi 10.1063/5.0018494
- Nair V., Okello M. // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 12623. doi 10.3390/molecules200712623
- Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j. bioorg.2020.104343
- Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancale A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. // Antivir. Res. 2020. Vol. 183. P. 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
- Pescatori L., Métifiot M., Chung S., Masoaka T., Cuzzucoli Crucitti G., Messore A., Pupo G., Noemi Madia V., Saccoliti F., Scipione L., Tortorella S., Di Leva F.S., Cosconati S., Marinelli L., Novellino E., Le Grice F.J., Pommier Y., Marchand C., Costi R., Di Santo R. // J. Med. Chem. 2015. Vol. 58. P. 4610. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00159
- Mohamed M.F.A., Youssif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abuo-Rahma G.E.A. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 91. P. 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
- Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. // J. Med. Chem. 2019. Vol. 62. P. 174. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565
- Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Farargy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 1887. doi 10.1134/ s1070363219090251
- Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. P. e1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
- Thomas J., Jecic A., Vanstreels E., Berckelaer L., Romagnoli R., Dehaen W., Liekens S., Balzarini J. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 132. P. 219. doi 10.1016/j. ejmech.2017.03.044
- Bozorov K., Nie L.F., Zhao J., Aisa H.A. // Eur. J. Med. Chem. 2017 Vol. 140. P. 465-493. doi 10.1016/j. ejmech.2017.09.039
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Залесов В.В. // ХГС. 2009. № 6. С. 832; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. P. 658. doi 10.1007/s10593-009-0334-3
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 6. С. 837; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 6. P. 943. doi 10.1134/ S1070363220060031
- Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proceed.
   2020. Vol. 2280. P. 0018486. doi 10.1063/5.0018486
- Шипиловских С.А., Ваганова В.Ю., Махмудова Р.Р., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 513;

*Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. P. 583. doi 10.1134/S1070363220040040

- Denisova E.I., Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proceed. 2020. Vol. 2280. P. 0018515. doi 10.1063/5.0018515
- 32. Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лупач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е. // Хим.фарм. ж. 2013. Т 47. № 7. С. 26; Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Yu., Pavlov P.T.,

*Babushkina E.V., Rubtsov A.E.* // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z

- Панченко А.О., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2016. Т 52. № 2. С. 364; Panchenko A.O., Shipilovskikh S.A., Rubtsov А.Е. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol 52. N 2. P. 343. doi 10.1134/ S107042801603009X
- Maurin C., Bailly F., Cotelle P. // Tetrahedron. 2004.
   N 31. P. 6479. doi 10.1016/j.tet.2004.06.030

### Synthesis and Intramolecular Cyclization of Substituted 4-(Het)Aryl-4-oxo-2-thienylaminobut-2-enoic Acids Containing Nitrile Group in the Thiophene Ring

I. A. Gorbunova<sup>a</sup>, D. A. Shipilovskikh<sup>b</sup>, A. E. Rubtsov<sup>a</sup>, and S. A. Shipilovskikh<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Perm State University, Perm, 614990 Russia <sup>b</sup> Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990 Russia <sup>c</sup> ITMO University, St. Petersburg, 197101 Russia \*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received June 21, 2021; revised July 21, 2021; accepted July 23, 2021

A method for the synthesis of substituted 4- (het) aryl-4-oxo-2-thienylaminobut-2-enoic acids containing a nitrile substituent in the thiophene ring was proposed. Intramolecular cyclization of the obtained compounds in the presence of propionic anhydride leads to the formation of new substituted 3-thienylimino-3*H*-furan-2-ones.

Keywords: Gewald thiophenes, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-(thiophen-2-yl)iminofuran-2(3H)-one

УДК 547.812.6:547.825:547.863.19

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ 5-ГИДРОКСИ-2-[(ГЕТАРИЛТИО)МЕТИЛ]-4*H*-ПИРАН-4-ОНОВ

# © 2021 г. В. В. Доценко<sup>*a,b,\**</sup>, Д. Д. Гузь<sup>*a*</sup>, Д. Т. Тебиев<sup>*a*</sup>, В. К. Киндоп<sup>*a*</sup>, Н. А. Аксенов<sup>*b*</sup>, И. В. Аксенова<sup>*b*</sup>, Е. Е. Нетреба<sup>*c*</sup>

<sup>а</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия <sup>b</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия <sup>c</sup> Таврическая академия Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, 295007 Россия \*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

> Поступило в Редакцию 10 июля 2021 г. После доработки 28 июля 2021 г. Принято к печати 29 июля 2021 г.

Взаимодействие 2-тиоксоазинов с хлоркойевой кислотой в присутствии КОН в ДМФА приводит к образованию новых гибридных молекул, содержащих связанные SCH<sub>2</sub>-спейсером фрагменты койевой кислоты и азагетероцикла. Проведено прогнозирование параметров биодоступности *in silico*, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени.

**Ключевые слова**: хлоркойевая кислота, 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы, 2-тиоксо-1,2-дигидрохиноксалины, S-алкилирование, расчетная биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X21090055

Койевая кислота 1 (5-гидрокси-2-гидроксиметил-4Н-пиран-4-он) широко применяется как в фарминдустрии, агрохимии, косметологии [1-5], так и в качестве лиганда для комплексных соединений [6] и строительных блоков для построения гетероциклических молекул с биологической активностью [7-9]. Будучи одним из самых изученных и доступных нетоксичных ингибиторов тирозиназы [10, 11], койевая кислота как биоактивная молекула в то же время не лишена недостатков, среди которых следует отметить недостаточную стабильность при хранении в составе композиций и относительно невысокую ингибирующую активность. По этой причине в последние годы получило развитие направление химии у-пиронов, связанное с получением конъюгатов койевой кислоты, либо иных производных, обычно функционализированных по спиртовым группам или положению С<sup>6</sup> [12 -18]. Среди новых эффективных ингибиторов тирозиназы стоит отметить ряд гибридных молекул, сочетающих в себе остаток койевой кислоты и ароматического/гетероциклического фрагмента - например, основания Манниха 2 [18], производные 1,2,3-триазола 3 [19, 20], замещенный тиофенол 4 [21] или 4-амино-1,2,4-триазолы 5 [22] (схема 1). Помимо этого, известен ряд гибридных структур с фрагментом койевой кислоты, демонстрирующих иной спектр биологического действия. Так, функционализация фрагментом койевой кислоты использована для создания меченых изотопом <sup>10</sup>В производных додекаборантиола 6 для бор-нейтронозахватной терапии рака [23]; соединение ML221 7 является высокоэффективным антагонистом апелинового рецептора APJ с возможным применением в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы [24] (схема 1). Эфиры пивалиновой кислоты 8 зарекомендовали себя как эффективные ингибиторы эластазы нейтрофилов, пригодные для лечения воспалительных заболеваний легких [25], тогда как производные пиперазина 9 обнару-



живают противотуберкулезное [26] и антираковое [27] действие. Согласно патентным данным [28], производные 2-меркаптоимидазолина **10** проявляют антибактериальное действие.

Одним из наиболее доступных способов функционализации койевой кислоты является ее трансформация в бромкойевую или хлоркойевую кислоту **11**, с дальнейшим замещением атома галогена различными нуклеофилами. Из числа S-нуклеофилов в реакцию замещения вводились тиомочевины [28–33], алкилмеркаптаны [29, 30, 34], тиофенолы [21, 35], арилсульфинаты натрия [36], тиоцианаты щелочных металлов [36–39], соли S-гликозилизотиурония [40], различные меркаптоазолы [22, 25, 28, 29, 41], 2-меркаптопиримидины [24, 42], 2-меркаптохиназолины [43, 44], моно- и дитиофосфаты [45, 46]. Многие из полученных таким образом соединений представляют интерес для агрохимии

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

как регуляторы роста и гербициды, сравнимые по эффективности с Флуазифопом-П [29], либо как инсектициды [45, 46]. В целом, анализ литературных позволяет заключить, что вопрос взаимодействия галогенкойевых кислот с S-нуклеофилами гетероциклического ряда относительно мало изучен. Например, доступные и хорошо зарекомендовавшие себя в гетероциклическом синтезе 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы и таутомерные им меркаптаны (обзорные работы см. [47–54]) ранее в реакцию с 5-гидрокси-2-хлорметил-4*H*-пиран-4-оном не вводились. В то же время, ожидаемые продукты представляют интерес как перспективные фармпрепараты, агрохимикаты и реагенты для тонкого органического синтеза.

Нами было изучено взаимодействие ряда активных S-нуклеофилов азагетероциклического ряда с хлоркойевой кислотой **11** (Hlg = Cl). Уста-



новлено, что 2-тиоксопиридины **12а**, **б** реагируют с хлоридом **11** в присутствии 1 экв. 10%-ного водного КОН с образованием ранее не описанных гибридных молекул **13а**, **б**, содержащих фрагменты койевой кислоты и никотинонитрила (схема 2). В аналогичных условиях 2-тиоксо-1,2-дигидрохиноксалин **14** превращается в соединение **15** с выходом 28%.

Строение полученных соединений подтверждается комплексом спектральных данных. В ИК спектрах соединений 13, 15 обнаруживается полоса поглощения при 1646–1649 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям сопряженной карбонильной группы γ-пирона, а также широкая полоса при 3226–3253 см<sup>-1</sup> (О–Н); в спектрах соединений **13а**, б также наблюдается полоса поглощений в области 2218–2223 см<sup>-1</sup> (сопряженная цианогруппа). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений 13, 15 наблюдаются синглеты при 4.47-4.64 м. д. (SCH<sub>2</sub>), а также сигналы 5-гидроксипиран-4-онового фрагмента при 6.47-6.59 (H<sup>3</sup>), 8.01-8.09 (H<sup>6</sup>), 9.11-9.15 м. д. (ОН). В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С соединений **13**, **15** характерными являются сигналы при 30.8–31.6 (SCH<sub>2</sub>), 112.1–112.9 (С<sup>3</sup>-пиран), 139.6–139.8 (С<sup>6</sup>-пиран), 143.5–145.8 (С<sup>5</sup>-пиран), 163.1–163.8 (С<sup>2</sup>-пиран) и 173.6 м. д. (С=О).

В контексте известной биологической активности производных койевой кислоты [7–11], никотинонитрилов и хиноксалинов (недавние обзорные работы см. [55-58] и [59-67] соответственно), представлялось целесообразным провести предварительное исследование in silico возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для новых гибридных молекул. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса  $(MW) \le 500, cLogP \le 5.0, TPSA \le 140 Å^2,$ число акцепторов водородных связей  $\leq 10$ , доноров  $\leq 5$ ] [68-70] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [71]. Рассчитаны следующие параметры: cLogP (логарифм коэффициента распределения между н-октанолом и водой  $log(c_{octanol}/c_{water})$ , растворимость (logS), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходство с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 1.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, значение cLogP для всех структур указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [68–70]. В то же время, для всех соединений значение logS < -4.0 указывает на невысокую раствори-

#### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ 5-ГИДРОКСИ-2-[(ГЕТАРИЛТИО)МЕТИЛ]-4Н-ПИРАН-4-ОНОВ 1343

Таблица 1. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений 13а, б, 15, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer

	Риск токсичности <sup>а</sup>				Физико-химические параметры						
Соединение	А	В	С	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug- likeness	drug score	
13a	-	±	-	_	3.81	-6.86	412	108.5	-2.83	0.18	
136	-	±	-	_	5.02	-8.34	480	108.5	-1.53	0.14	
15	+	±	-	+	2.69	-4.62	392	106.8	1.93	0.31	

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

Таблица 2. Расчетные параметры ADMET для соединений 13а, б, 15<sup>а</sup>

			I	Инги цитох	бирон ромон	вание в Р45	0	Острая токсичность (крысы), ЛД <sub>50</sub> $\frac{lg(ммоль/кг)}{мг/кг}$		
N⁰	Проникновение через ГЭБ	Гастроинтестинальная абсорбция	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	IP	IV	Oral
13a	_	+	+	+	+	+	+	0.215	-0.429	0.472
								677.4	153.7	1224.0
136	_	—	+	+	+	-	+	<u>0.167</u>	<u>-0.484</u>	<u>0.728</u>
								706.5	157.8	2571.0
15	_	+	+	+	+	+	+	<u>-0.007</u>	<u>-0.423</u>	<u>0.716</u>
								385.9	148.2	2040.0

<sup>а</sup> Знаком «+» или «-» показано наличие или отсутствие эффекта, число означает вероятность эффекта в долях от единицы.
 <sup>б</sup> IP (IntraPeritoneal) – внутрибрюшинное введение, IV (IntraVenous) – внутривенное введение, Oral – пероральное введение.

мость (менее  $1 \times 10^{-4}$  моль/л). Молекулярные массы всех соединений и показатели параметра TPSA соответствует критериям пероральной биодоступности. Соединения демонстрируют умеренный риск онкогенного действия, ассоциированный с наличием 5-гидроксипиран-4-онового фрагмента. Однако суммарные предсказанные значения показателя фармакологического потенциала соединения (drug score) достаточно высоки. Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и вероятных мишеней также использовали программные пакеты SwissADME [72] и GUSAR [73]. Результаты приведены в табл. 2. В целом, оценка острой токсичности позволяет отнести все соединения к IV и

V классам опасности согласно критериям OECD [74]. Для всех соединений постулируется ингибирующее действие в отношении широкого круга изоформ цитохрома P450.

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [75] на базе веб-сервера GalaxyWeb [76, 77]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводили в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking

#### ДОЦЕНКО и др.

	1 1				
Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докинговая оценка протеин-лиганд- ного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связы- вания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин- лигандного взаимодей- ствия
	4luv	P27694	0.283	-18.510	0.422
O OH	517h	P08235	0.183	-27.591	0.390
	5dx4	O60885	0.181	-24.010	0.361
	2yek	P25440,P25440	0.144	-25.314	0.334
	6qfq	Q07820	0.144	-25.224	0.333
Ň	2vv2	P37231	0.124	-26.546	0.323
	3zk6	Q07817,Q07817	0.113	-26.689	0.313
	4kiq	Q16539	0.120	-24.931	0.307
<b>13</b> a	6azv	P14902,P14902	0.092	-28.363	0.305
	4rqv	O15530	0.140	-21.431	0.301
	4luv	P27694	0.263	-18.691	0.403
o o OH	4rqv	O15530	0.229	-20.030	0.379
N S	6icj	P37231	0.151	-26.877	0.352
	4mdn	Q00987	0.160	-24.357	0.342
	5nkh	P29317	0.135	-23.493	0.311
Cl	6qfq	Q07820	0.104	-26.915	0.306
	5nxd	P53671,P53671	0.075	-30.235	0.302
Ť	4rak	P55055	0.104	-26.374	0.302
136	5yxl	Q96RI1	0.077	-29.239	0.297
	4tpw	P06730	0.127	-21.695	0.290
	5d3s	O60885	0.292	-21.774	0.455
OM	4alg	P25440	0.201	-22.203	0.367
	517e	P08235	0.159	-23.347	0.334
	4luv	P27694	0.211	-15.684	0.328
N OCH3	2yw5	Q15059	0.168	-20.611	0.322
	6s56	Q6PL18	0.148	-20.850	0.304
	5o2d	Q460N5	0.108	-24.657	0.293
15	313z	P10275,Q9Y6Q9	0.098	-25.460	0.289
	6qfq	Q07820	0.112	-22.685	0.282
	5ugm	P37231	0.087	-25.772	0.280

Таблица 3. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений 13а, б, 15

using docking. В табл. 3 представлены результаты докинга по каждому из соединений **13a**, **6**, **15** для 10 комплексов мишень-лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания  $\Delta G_{\text{bind}}$  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. 3, общими рецепторами для соединений **13a**, **6**, **15** являются фосфопротеин RPA (Replication Protein A, PDB ID 4luv), отвечающий за репликацию и репарацию ДНК у эукариот, 3-фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа-1 (PDK1, PDB ID 4rqv), и регулятор апоптоза Mcl-1 (PDB ID 6qfq) (рис. 1). Таким образом, 5-гидрокси-2-[(гетарилтио)метил]-4*H*-пиран-4-оны **13а**, **б**, **15** могут рассматриваться как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов для лечения и терапии онкозаболеваний.

Таким образом, нами разработан способ получения ранее неописанных 5-гидрокси-2-[(гета-



**Рис. 1.** Прогнозируемая структура протеин-лигандных комплексов для соединения **13a** и фосфопротеина RPA (PDB ID 4luv) (a), соединения **13a** и протекина Mcl-1 (PDB ID 6qfq) (б), соединения **136** и протеинкиназы PDK1 (PDB ID 4rqv) (в), хиноксалина **15** и фосфопротеина RPA (PDB ID 4luv) (г) (получено с использованием протокола GalaxySagittarius). Молекулярная графика визуализирована с использованием программного комплекса UCSF Chimera [78, 79].

рилтио)метил]-4*H*-пиран-4-онов взаимодействием соединений ряда 2-тиоксоникотинонитрила и 2-тиоксо-1,2-дигидрохиноксалина с 5-гидрокси-2-хлорметил-4*H*-пиран-4-оном (хлоркойевой кислотой). Результаты экспериментов *in silico* по оценке вероятных протеиновых мишеней, токсичности и параметров биодоступности позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для разработки новых препаратов с противоопухолевым действием.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность  $\pm 4$  см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 и 100.63 МГц соответственно) в растворе ДМСО- $d_6$ . Хромато-масс-спектры соединений записывали на приборе Bruker Customer МісгОТОГ в диапазоне 50–1200 *m/z*, метод ионизации – электроспрей (ESI). Элементный анализ проводили на приборе Elementar vario Micro cube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом TCX на пластинах Сорбфил-А (производство «ООО Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1) или этилацетат, проявитель – пары иода, УФ детектор.

Исходные 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **12а**, **б** [80, 81] и 2-тиоксо-1,2-дигидрохиноксалин **14** [82] получали по известным методикам. Хлоркойевая кислота **11** получена обработкой коммерческой койевой кислоты хлористым тионилом [83].

Общая методика синтеза 5-гидрокси-2-[(гетарилтио)метил]-4*H*-пиран-4-онов 13а, б, 15. Соответствующий 2-тиоксоникотинонитрил 12а, б или тион 14 (2 ммоль) суспендировали в 2 мл ДМФА, затем добавляли водный 10%-ный раствор КОН (1.03 мл, 2 ммоль, *d* 1.09 г/мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре до растворения, затем через бумажный фильтр по каплям прибавляли к раствору 321 мг (2 ммоль) хлоркойевой кислоты 11 в 0.5 мл ДМФА. Смесь перемешивали 30 мин, образовавшийся осадок продукта S-алкилирования отфильтровывали, промывали 50%-ным этанолом и сушили при 60°С.

2-{[(5-Гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил]тио}-4,6-дифенилникотинонитрил (13a).Выход 75%, светло-коричневый порошок. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1647 (С=О), 2218 (С≡N), 3239 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 4.64 с (2H, SCH<sub>2</sub>) 6.50 с (1H, H<sup>3</sup><sub>пиран</sub>), 7.53–7.59 м (6H, H-Ph), 7.74–7.77 м (2H, H-Ph), 7.96 с (1H, H<sup>5</sup>-Ру), 8.09 с (1H, H<sup>6</sup><sub>пиран</sub>), 8.24-8.26 м (2H, H-Ph), 9.15 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ, δ<sub>C</sub>, м. д.: 30.8 (SCH<sub>2</sub>), 103.1 (<u>C</u>-С≡N), 112.2\* (С<sup>3</sup>Н, пиран), 115.5 (С≡N), 116.9\* (C<sup>5</sup>, Py), 127.6\* (2C, CH, Ph), 128.7\* (2C, CH, Ph), 128.9\* (2C, CH, Ph), 129.0\* (2C, CH, Ph), 130.2\* (C<sup>4</sup>H, Ph), 131.0\* (C<sup>4</sup>H, Ph), 135.5 (C<sup>1</sup>, Ph), 136.4 (C<sup>1</sup>, Ph), 139.8\* (C<sup>6</sup>H, пиран), 145.8 (C<sup>5</sup>, пиран), 154.5 (Ру), 158.1 (Ру), 160.6 (Ру), 163.8 (С<sup>2</sup>, пиран), 173.6 (С=О). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Масс-спектр, m/z ( $I_{0TH}$ , %): 451.05 [*M* + K]<sup>+</sup> (100), 863.15 [2*M* + K]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 69.77; H 4.06; N 6.90. C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M 412.46). Вычислено, %: С 69.89; Н 3.91; N 6.79.

2-{[(5-Гидрокси-4-оксо-4*Н*-пиран-2-ил)метил]тио}-6-фенил-4-(2,4-дихлорфенил)никотинонитрил (136). Выход 30%, коричневый порошок. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1649 (С=О), 2223 (С=N), 3226 (О-Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 4.64 с (2Н, SCH<sub>2</sub>), 6.47 с (1H, H<sup>3</sup><sub>пиран</sub>), 7.52–7.56 м (5H, H-Ar), 7.65–7.66 м (2H, H-Ar), 7.90 д (1H, H-Ar, <sup>4</sup>J 0.9 Гц), 7.99 с (1H, H<sup>5</sup>-Ру), 8.01 с (1H, H<sup>6</sup><sub>пиран</sub>), 8.22–8.24 м (2H, H-Ar). Сигнал ОН не проявляется вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ, δ<sub>C</sub>, м. д.: 30.8 (SCH<sub>2</sub>), 104.6 (<u>С</u>-С≡N), 112.1\* (С<sup>3</sup>Н, пиран), 114.5 (C=N), 117.5\* (C<sup>5</sup>, Py), 127.6\* (CH, Ar), 127.9\* (CH, Ar), 129.1\* (CH, Ar), 131.2\* (CH, Ar), 132.3\* (CH, Ar), 132.5 (Ar), 133.6 (Ar), 135.4 (Ar), 136.1 (Ar), 139.6\* (С<sup>6</sup>Н, пиран), 145.8 (С<sup>5</sup>, пиран), 151.5 (Ру), 158.3 (Ру), 160.1 (Ру), 163.1 (С<sup>2</sup>, пиран), 173.6 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 481.50 [*M* + Na]<sup>+</sup> (100), 985.02 [2*M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.74; Н 3.10; N 5.94. С<sub>24</sub>Н<sub>14</sub>Сl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (*M* 481.35). Вычислено, %: С 59.89; Н 2.93; N 5.82.

5-Гидрокси-2-({[3-(4-метоксифенил)хиноксалин-2-ил]тио}метил)-4Н-пиран-4-он (15). Выход 28%, коричневый порошок. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1646 (С=О), 3253 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 3.85 с (3H, MeO), 4.47 с (2H, SCH<sub>2</sub>) 6.59 с (1H, H<sup>3</sup><sub>пиран</sub>), 7.10–7.12 м (2H, H-Ar), 7.72–8.03 м (8H, H-Ar, наложение с H<sup>5</sup><sub>пиран</sub>), 9.11 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С DEPTQ,  $\delta_{C}$ , м. д.: 31.6 (SCH<sub>2</sub>), 55.3\* (MeO), 112.9\* (С<sup>3</sup>Н, пиран), 113.9\* (СН, Ar), 127.1\* (CH, Ar), 128.8\* (CH, Ar), 129.0\* (CH, Ar), 129,1\* (CH, Ar), 130.4\* (CH, Ar), 130.5\* (CH, Ar), 139.1 (Ar), 139.8\* (CH, пиран), 143.5\* (С<sup>5</sup>, пиран), 145.7 (Ar), 152.4 (Ar), 152.9 (Ar), 160.6 (Ar), 163.6 (C<sup>2</sup>, пиран), 173.6 (C=O).. Найдено, %: С 64.15; Н 4.22; N 7.24. С<sub>21</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (*М* 392.43). Вычислено, %: C 64.27; H 4.11; N 7.14.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Гузь Диана Денисовна ORCID: http://orcid. org/0000-0003-1230-1305

Тебиев Дмитрий Тимурович ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-2855-2205

Киндоп Вячеслав Константинович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9005-9668

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

#### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ 5-ГИДРОКСИ-2-[(ГЕТАРИЛТИО)МЕТИЛ]-4Н-ПИРАН-4-ОНОВ 1347

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

Нетреба Евгений Евгеньевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9292-1904

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и администрации Краснодарского края в рамках научного проекта № 19-43-230007 р\_а, а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beélik A. // Adv. Carbohyd. Chem. 1956. Vol. 11. P. 145. doi 10.1016/S0096-5332(08)60118-6
- Saeedi M., Eslamifar M., Khezri K. // Biomed. Pharmacother. 2019. Vol. 110. P. 582. doi 10.1016/j. biopha.2018.12.006
- Aytemir M.D., Karakaya G. Kojic acid derivatives. Medicinal Chemistry and Drug Design. Rijeka: InTech Open Access Publisher, 2012, P. 1. doi 10.5772/31006
- 4. Chaudhary J., Pathak A.N., Lakhawat S. // Ann. Res. Rev. Biol. 2014. P. 3165. doi 10.9734/ ARRB/2014/10643
- Mohamad R., Mohamed M.S., Suhaili N., Salleh M.M., Ariff A.B. // Biotech. Mol. Biol. Rev. 2010. Vol. 5. N 2. P. 24. doi 10.5897/BMBR2010.0004
- Kandioller W., Kurzwernhart A., Hanif M., Meier S.M., Henke H., Keppler B.K., Hartinger C.G. // J. Organomet. Chem. 2011. Vol. 696. N 5. P. 999. doi 10.1016/j.jorganchem.2010.11.010
- Zirak M., Eftekhari-Sis B. // Turk. J. Chem. 2015. Vol. 39. N 3. P. 439. doi 10.3906/kim-1502-55
- Mohajer F., Mohammadi Ziarani G. // Heterocycles. 2021. Vol. 102. N 2. P. 211. doi 10.3987/REV-20-936
- Chaudhary A. // Curr. Org. Chem. 2020. Vol. 24. N 14. P. 1643. doi 10.2174/1385272824999200622113153

- Saruno R., Kato F., Ikeno T. // Agric. Biol. Chem. 1979.
   Vol. 43. N 6. P. 1337. doi 10.1271/bbb1961.43.1337
- Cabanes J., Chazarra S., Garcia-Carmona F. // J. Pharm. Pharmacol. 1994. Vol. 46. N 12. P. 982. doi 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03253.x
- Noh J.M., Kwak S.Y., Kim D.H., Lee Y.S. // Biopolymers (Pept. Sci.). 2007. Vol. 88. N 2. P. 300. doi 10.1002/ bip.20670
- Noh J.M., Kwak S.Y., Seo H.S., Seo J.H., Kim B.G., Lee Y.S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. N 19. P. 5586. doi 10.1016/j.bmcl.2009.08.041
- Lee Y.S., Park J.H., Kim M.H., Seo S.H., Kim H.J. // Arch. Pharm. 2006. Vol. 339. N 3. P. 111. doi 10.1002/ ardp.200500213
- Singh B.K., Park S.H., Lee H.B., Goo Y.A., Kim H.S., Cho S.H., Lee J.H., Ahn G.W., Kim J.P., Kang S.M., Kim, E.K. // Ann. Dermatol. 2016. Vol. 28. N 5. P. 555. doi 10.5021/ad.2016.28.5.555
- Lachowicz J.I., Nurchi V.M., Crisponi G., Pelaez M.D.G.J., Rescigno A., Stefanowicz P., Cal M., Szewczuk Z. // J. Inorg. Biochem. 2015. Vol. 151. P. 36
- Hashemi S.M., Emami S. // Pharm. Biomed. Res. 2015.
   Vol. 1. N 1. P. 1. doi 10.18869/acadpub.pbr.1.1.1
- Karakaya G., Türe A., Ercan A., Öncül S., Aytemir M.D. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 88. paper N 102950. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102950
- Ashooriha M., Khoshneviszadeh M., Khoshneviszadeh M., Moradi S.E., Rafiei A., Kardan M., Emami S. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 82. P. 414. doi 10.1016/j. bioorg.2018.10.069
- Ashooriha M., Khoshneviszadeh M., Khoshneviszadeh M., Rafiei A., Kardan M., Yazdian-Robati R., Emami S. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 201. Paper N 112480. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112480
- Rho H.S., Baek H.S., Ahn S.M., Kim M.K., Ghimeray A.K., Cho D.H., Hwang J.S. // Bull. Korean Chem. Soc. 2010. Vol. 31. N 8. P. 2375. doi 10.5012/bkcs.2010.31.8.2375
- Xie W., Zhang J., Ma X., Yang W., Zhou Y., Tang X., Zou Y., Li H., He J., Xie S., Zhao Y., Liu F. // Chem. Biol. Drug Des. 2015. Vol. 86. N 5. P. 1087. doi 10.1111/ cbdd.12577
- Takeuchi K., Hattori Y., Kawabata S., Futamura G., Hiramatsu R., Wanibuchi M., Tanaka H., Masunaga S-i., Ono K., Miyatake S-I., Kirihata M. // Cells. 2020. Vol. 9. N 6. Paper N 1551. doi 10.3390/cells9061551
- Maloney P.R., Khan P., Hedrick M., Gosalia P., Milewski M., Li L., Roth G.P., Sergienko E., Suyama E., Sugarman E., Nguyen K., Mehta A., Vasile S., Su Y., Stonich D., Nguyen H., Zeng F.-Y., Novo A.M., Vicchiarelli M., Diwan J., Chung T.D.Y., Smith L.H., Pinkerton A.B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 21. P. 6656. doi 10.1016/j.bmcl.2012.08.105

- Lucas S.D., Gonçalves L.M., Carvalho L.A.R., Correia H.F., Da Costa E.M.R., Guedes R.A., Moreira R., Guedes R.C. // J. Med. Chem. 2013. Vol. 56. N 23. P. 9802. doi 10.1021/jm4011725
- 26. Karakaya G., Aytemir M.D., Özçelik B., Çalış Ü. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2013. Vol. 28. N 3. P. 627. doi 10.3109/14756366.2012.666538
- Karakaya G., Ercan A., Öncül S., Aytemir M.D. // J. Res. Pharm. 2019. Vol. 23. N 4. P. 596. doi 10.12991/ jrp.2019.167
- Krimmel C. P. Pat. US 2700045 (1955) // C. A. 1956. Vol. 50. 411.
- 29. Veverka M. // Chem. Pap. 1992. Vol. 46. N 3. P. 208.
- Kipnis F., Soloway H., Ornfelt J. // J. Am. Chem. Soc. 1948. Vol. 70. N 12. P. 4264. doi 10.1021/ja01192a080
- 31. Krimmel C. P. Pat. US 2715130 (1955).
- 32. Krimmel C. P. Pat. US 2851467 (1958).
- White R.L., Jr., Schwan T.J., Alaimo R.J. // J. Heterocycl. Chem. 1980. Vol. 17. N 4. P. 817. doi 10.1002/ jhet.5570170442
- 34. Rho H.S., Ahn S.M., Yoo D.S., Kim M.K., Cho D.H., Cho J.Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. Vol. 20. N 22. P. 6569. doi 10.1016/j.bmcl.2010.09.042
- Rho H.S., Yoo D.S., Ahn S.M., Kim M.K., Cho D.H., Cho J.Y. // Bull. Korean Chem. Soc. 2010. Vol. 31. N 11. P. 3463. doi 10.5012/bkcs.2010.31.11.3463
- Uher M., Kyselicova L., Rajniakova O., Hudecova D., Bransova J., Brtko J. // Chem. Pap. 1997. Vol. 51. N 6B. P. 421
- Rondahl L., Uher M., Brtko J. // Heterocycl. Commun. 2003. Vol. 9. N 3. P. 257. doi 10.1515/HC.2003.9.3.257
- Uher M., Szymońska J., Korenova A., Tomasik P. // Monatsh. Chem. 2000. Vol. 131. N 3. P. 301. doi 10.1007/s007060070106
- Bransova J., Uher M., Novotny L., Brtko J. // Anticancer Res. 1997. Vol. 17. P. 1175.
- 40. Wu Z., Cao A., Ding W., Zhu T., Shen P. // J. Carbohydr. Chem. 2016. Vol. 35. N 7. P. 355. doi 10.1080/07328303.2016.1261881
- Xie W., Zhang H., He J., Zhang J., Yu Q., Luo C., Li S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 3. P. 530. doi 10.1016/j.bmcl.2016.12.027
- Raje M., Hin N., Duvall B., Ferraris D.V., Berry J.F., Thomas A.G., Alt J., Rojas C., Slusher B.S., Tsukamoto T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. N 13. P. 3910. doi 10.1016/j.bmcl.2013.04.062
- Sherafati M., Mirzazadeh R., Barzegari E., Mohammadi-Khanaposhtani M., Azizian H., Asgari M.S., Hosseini S., Zabihi E., Mojtabavi S., Faramarzi M.A., Mahdavi M., Larijani B., Rastegar H., Hamedifar H., Hajimiri M.H. // Bioorg. Chem. 2021. Vol. 109. Paper N 104703. doi 10.1016/j.bioorg.2021.104703

- Sepehri N., Iraji A., Yavari A., Asgari M.S., Zamani S., Hosseini S., Bahadorikhalili S., Pirhadi S., Larijani B., Khoshneviszadeh M., Hamedifar H., Mahdavi M., Khoshneviszadeh M. // Bioorg. Med. Chem. 2021. Vol. 36. Paper N 116044. doi 10.1016/j.bmc.2021.116044
- 45. Schrader G., Lorenz W., Cölin R., Schlör H.-H. Pat. US 3232830 (1966) // C. A. 1966. Vol. 64. 15923.
- 46. Metivier J. Pat. US 2752283 (1956).
- Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. // J. Sulfur Chem. 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
- Litvinov V.P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
- 49. Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11.
  С. 2123; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1998.
  Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
- Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // XГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
- Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
- 52. Литвинов В.П. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
- Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/ S0065-2725(06)93003-7
- Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 10. Р. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
- Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 4. P. 345. doi 10.1080/00397911.2017.1394468
- Gouda M.A., Attia E., Helal M.H., Salem M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 10. P. 2224. doi 10.1002/jhet.3298
- Gouda M.A., Hussein B.H., Helal M.H., Salem M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 7. P. 1524. doi 10.1002/jhet.3188
- 58. Shamroukh A.H., Kotb E.R., Anwar M.M., Sharaf M. // Egypt. J. Chem. 2021. Vol. 64. N 8. P. 4509. doi 10.21608/EJCHEM.2021.64971.3392
- Quiliano M., Aldana I. // Rev. Virtual Quim. 2013.
   Vol. 5. N 6. P. 1120. doi 10.5935/1984-6835.20130081
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ 5-ГИДРОКСИ-2-[(ГЕТАРИЛТИО)МЕТИЛ]-4Н-ПИРАН-4-ОНОВ 1349

- Mamedov V.A., Zhukova N.A. // Progress Heterocycl. Chem. 2012. Vol. 24. P. 55. doi 10.1016/B978-0-08-096807-0.00002-6
- Mamedov V.A., Zhukova N.A. // Progress Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 25. P. 1. doi 10.1016/B978-0-08-099406-2.00001-7
- Cheng G., Sa W., Cao C., Guo L., Hao H., Liu Z., Wang X., Yuan Z. // Front. Pharmacol. 2016. Vol. 7. Paper N 64. doi 10.3389/fphar.2016.00064
- González M., Cerecetto H. // Exp. Opin. Therap. Pat. 2012. Vol. 22. N 11. P. 1289. doi 10.1517/13543776.2012.724677
- Pereira J.A., Pessoa A.M., Cordeiro M.N.D.S., Fernandes R., Prudêncio C., Noronha J.P., Vieira M. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 664. doi 10.1016/j. ejmech.2014.06.058
- Montana M., Mathias F., Terme T., Vanelle P. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 163. P. 136. doi 10.1016/j. ejmech.2018.11.059
- Ajani O.O. // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 85. P. 688. doi 10.1016/j.ejmech.2014.08.034
- El Newahie A.M.S., Ismail N.S.M., Abou El Ella D.A., Abouzid K.A.M. // Arch. Pharm. 2016. Vol. 349. N 5. P. 309. doi 10.1002/ardp.201500468
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
- *Lipinski C.A.* // Drug Discov. Today: Technologies. 2004.
   Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
- 71. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. http://www.organicchemistry.org/prog/peo/
- Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
- 73. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // Mol. Inform. 2011. Vol. 30. N 2–3. P. 241. doi 10.1002/ minf.201000151
- 74. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No 24. Guidance

Document on Acute oral Toxicity Testing. ENV/JM/ MONO(2001)4. OECD, Paris. https://www.oecd.org/ officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=e nv/jm/mono(2001)4&doclanguage=en

- 75. 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
- 76. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S.Korea. http://galaxy. seoklab.org/index.html
- Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. Iss. W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
- 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
- 79. 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/
- Бурый Д.С., Доценко В.В., Левашов А.С., Лукина Д.Ю., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 5. с. 690; Buryi D.S., Dotsenko V.V., Levashov A.S., Lukina D.Yu., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 886. doi 10.1134/S1070363219050050
- Шестопалов А.М, Никишин К.Г., Громова А.В., Родиновская Л.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 10. С. 2087; Shestopalov A.M., Nikishin K.G., Gromova A.V., Rodinovskaya L.A. // Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52. N 10. P. 2203. doi 10.1023/B:RUCB.000001 1879.89900.1f
- 82. Viola H., Mayer R., Jähne E. Pat. DD144917 (1980). GDR.
- 83. Aghbash K.O., Pesyan N.N., Marandi G., Dege N., Şahin E. // Res. Chem. Intermed. 2019. Vol. 45. N 9. P. 4543. doi 10.1007/s11164-019-03848-7

ДОЦЕНКО и др.

# Synthesis and Properties of New 5-Hydroxy-2-[(hetarylthio)methyl]-4*H*-pyran-4-ones

V. V. Dotsenko<sup>*a,b,\**</sup>, D. D. Guz<sup>*a*</sup>, D. T. Tebiev<sup>*a*</sup>, V. K. Kindop<sup>*a*</sup>, N. A. Aksenov<sup>*b*</sup>, I. V. Aksenova<sup>*b*</sup>, and E. E. Netreba<sup>*c*</sup>

<sup>a</sup> Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia <sup>b</sup> North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia <sup>c</sup> Taurida Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, 295007 Russia \*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Received July 10, 2021; revised July 28, 2021; accepted July 29, 2021

The reaction of 2-thioxoazines with chlorokojic acid in the presence of KOH in DMF led to the formation of new hybrid molecules containing fragments of kojic acid and azaheterocycle linked by the SCH<sub>2</sub> spacer. *In silico* prediction of bioavailability parameters was carried out, possible protein targets were predicted by the protein ligand docking method.

**Keywords:** chlorokojic acid, 3-cyanopyridine-2(1*H*)-thiones, 2-thioxo-1,2-dihydroquinoxalines, *S*-alkylation, calculated biological activity

УДК 547.796.1

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ДИХЛОРВИНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАЗОЛОВ

© 2021 г. Л. В. Мызников<sup>*a*,\*</sup>, С. В. Ворона<sup>*a*</sup>, А. С. Ляхов<sup>*b*</sup>, Л. С. Ивашкевич<sup>*b*</sup>, Ю. Э. Зевацкий<sup>*c*</sup>

<sup>a</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197376 Россия <sup>b</sup> Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, 220006 Беларусь <sup>c</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия \*e-mail: myznikov\_lv@mail.ru

> Поступило в Редакцию 1 июля 2021 г. После доработки 1 июля 2021 г. Принято к печати 14 июля 2021 г.

1-Замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы и 5-замещенные 1*H*-тетразолы легко вступают в реакцию с трихлорэтиленом с образованием соответствующих S- и N-дихлорвинильных производных соответственно. В случае 5-замещенных 1*H*-тетразолов реакция приводит к смеси 1- и 2-дихлорвинилтетразолов. 5-Замещенные-2-дихлорвинилтетразолы отличаются низкой термической стабильностью, однако легко вступают в реакцию полимеризации.

**Ключевые слова:** 1-замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы, 5-замещенные 1*H*-тетразолы, трихлорэтилен, дихлорвинильные производные

DOI: 10.31857/S0044460X21090067

Винильные производные тетразолов и тиотетразолов привлекают внимание как исходные вещества для синтеза высокомолекулярных соединений, биологически активных веществ и функциональных материалов [1–5]. Полимеры на основе винилтетразолов входят в состав перспективных энергоемких материалов, газоразделительных мембран, нетканых фильтрующих материалов для медицины и других композитных материалов [1, 2].

К настоящему времени проблема синтеза незамещенных винилтетразолов достаточно успешно решается. Хотя известные методы получения этих соединений являются многостадийными, они позволяют получать соответствующие винильные производные с хорошими выходами [2, 6]. С замещенными винилтетразолами ситуация более сложная. Практически все известные способы их получения можно свести к двум основным группам – реакции функционализации предварительно полученных винилтетразолов при помощи металлокатализируемого кросс-сочетания [7] и реакции присоединения тиотетразолов к активированной тройной связи С $\equiv$ С [8]. Обе эти группы реакций дают возможность получать лишь ограниченный круг продуктов, при этом с ароматическими заместителями в первом случае и, обычно, с электроноакцепторными карбоксильной или кетогруппами – во втором. Что касается хлорвинильных производных тетразолов, то к настоящему времени не предложено ни одного метода их получения.

Одним из простых способов введения хлорвинильной группы могло бы быть нуклеофильное замещение галогена при двойной связи, однако такие реакции затруднены в силу малой реакционной способности замещенных винилхлоридов.





R = Ph (a), (2-CHF<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 1-нафтил (в), Bn (г), PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (д), *c*-Hex (е), Me (ж).

Однако при увеличении количества атомов хлора реакционная способность значительно возрастает, и трихлорэтилен уже может вступать в реакцию с сильными нуклеофилами с образованием продуктов замещения галогена [9]. Так как 1-замещенные тетразол-5-тиолы и 5-замещенные тетразолы являются достаточно сильными нуклеофилами, можно ожидать, что их реакция с трихлорэтиленом будет приводить к дихлорвинилтио- и дихлорвинилтетразолам. Учитывая перспективы использования этих соединений, изучение указанной реакции является актуальной задачей.

Изучение синтеза дихлорвинильных производных было начато нами с 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов. Указанные соединения вступают в реакцию с трихлорэтиленом при температуре



**Рис. 1.** Общий вид молекулы соединения **2**в в кристалле (ССDC 2090214).

80—90°С в присутствии  $K_2CO_3$  в ДМФА с образованием дихлорвинильных производных с хорошими выходами (схема 1). Стоит отметить, что ранее нами было показано, что 1-замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы легко вступают в реакцию медь-катализируемого кросс-сочетания с арилгалогенидами [10], однако в случае трихлортилена добавление соединений меди не оказывало никакого влияния на течение реакции.

Синтезированные 1-замещенные дихлорвинилтиотетразолы – стабильные соединения. Для соединения 2в (R = 1-нафтил) удалось вырастить монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Результаты проведенного анализа (табл. 1, рис. 1) подтвердили ожидаемое строение синтезированного соединения. Оно кристаллизуется в моноклинной пространственной группе С2/с, с одной молекулой в асимметрической ячейке и восьмью молекулами в элементарной ячейке. Атомы хлора винильного фрагмента находятся в транс-положении. Тетразольный цикл значительно развернут относительно нафтильного заместителя, с диэдральным углом между среднеквадратичными плоскостями этих фрагментов 86.58(3)°. Хотя в кристаллической структуре соединения 2в нет водородных связей: она стабилизирована сетью п-п-стекинг-взаимодействий с участием главным образом π-систем нафтильных фрагментов соседних молекул.

В настоящем исследовании установлено, что при взаимодействии 5-фенил-1*H*-тетразола с трихлорэтиленом в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при температурах ниже 80–90°С образуются 1-дихлорвинил-5-фенилтетразолы с выходом 25–

35%, а также значительное количество продуктов осмоления. Такой результат реакции, как было установлено, связан с тем, что 2-дихлорвинитетразолы обладают низкой термической стабильностью и разлагаются при нагревании. Действительно, при проведении реакции в среде ДМСО в присутствии КОН температура может быть снижена до 40°С, и в этих условиях за 1–2 ч образуется смесь 1- и 2-дихлорвинилтетразолов с общим выходом 43–74%. В этих условиях нами был получен ряд 1- и 2-дихлорвинилтетразолов с различными заместителями в положении 5 тетразольного цикла (схема 2). Соотношение 1- и 2- изомеров меняются в пределах от 1.3:1 до 1:2 соответственно.

Выделенные в чистом виде 2-дихлорвинилтетразолы, в отличие от соответствующих 1-изомеров и дихлорвинилтиотетразолов, обладают низкой стабильностью и разлагаются при хранении при комнатной температуре, однако могут храниться длительное время при –18°С. Добавление радикальных инициализаторов вызывает быструю полимеризацию 5-замещенных 2-дихлорвинилтетразолов, что делает эти соединения перспективными мономерами для получения функциональных материалов.

Таким образом, трихлорэтилен является удобным и доступным субстратом для получения дихлорвинилтиотетразолов и 1- и 2-дихлорвинилтетразолов. 2-Дихлорвинилтетразолы могут рассматриваться как исходные соединения для синтеза высокомолекулярных соединений.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay (400

Таблица 1. Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры соединения 2в

Параметр	2в			
Формула	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S			
<i>Т</i> , К	100			
λ, Å	0.71073			
Сингония	Моноклинная			
Пространственная группа	C2/c			
<i>a</i> , Å	19.1797(3)			
<i>b</i> , Å	7.75882(2)			
<i>c</i> , Å	18.4182(2)			
β, град	97.3825(9)			
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2718.12(6)			
Ζ	8			
$d_{\rm выч},$ г/см <sup>3</sup>	1.580			
$\mu({ m Mo}K_{lpha}),$ мм $^{-1}$	0.624			
Размеры кристалла, мм	0.42×0.41×0.16			
Собрано рефлексов:				
всего	30050			
независимых	4162 ( <i>R</i> <sub>int</sub> 0.0175)			
Уточняемых параметров	181			
GOOF	1.052			
Факторы рассогласования:				
$I > 2\sigma(I)$	$R_1 0.0275, R_2 0.0719$			
все данные	$R^1 0.0291, R_2 0.0730$			

и 100 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках КВг. Элементный анализ выполняли на анализаторе LECO CHNS-932. Чистоту и индивидуальность полученных соединений контролировали методом TCX на пластинах Merck Silicagel UV-254. Температуры плавления определяли на столике Кофлера. Все



Схема 2.

 $R = Ph(a), 4-ClC_6H_4(6), 4-FC_6H_4(B), 4-MeC_6H_4(\Gamma), 4-(CH_3)_2NC_6H_4(\pi), Bn(e).$ 

исходные вещества и растворители имели квалификацию XЧ или ЧДА.

Рентгеноструктурный анализ соединения 2в выполнен на рентгеновском дифрактометре SMART Apex II (Bruker AXS GmbH, Германия) с использованием МоК<sub>а</sub>-излучения (графитовый монохроматор). Структура решена прямыми методами с использованием программы SIR2014 [11] и уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по программе SHELXL-2014 [12]. Положения атомов водорода рассчитывали геометрически и уточняли в рамках модели *наездника* с  $U_{iso}(H) =$ 1.2U<sub>еq</sub>(С). Молекулярная графика выполнена с помощью программы PLATON [13]. Полученные кристаллографические данные депонированы в Кембриджской базе структурных данных (CCDC 2090214).

(Е)-5-[(1,2-Дихлорвинил)тио]-1-фенил-**1***Н***-тетразол (2а).** К раствору 3.8 г (21.3 ммоль) 1-фенил-1*Н*-тетразол-5-тиола и 8.81 г (63.9 ммоль) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> в 6 мл ДМФА добавляли 8.40 г (63.9 ммоль) трихлорэтилена и начинали нагрев. Реакционную смесь перемешивали в течение 2.5 ч при температуре 80-90°С, затем выливали в 50 мл холодной воды и экстрагировали хлороформом (3 × 30 мл). Органический экстракт промывали водой (3 × 30 мл) и насыщенным раствором NaCl, затем сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме. Выход 4.37 г (75%), золотистые кристаллы, т. пл. 87-89°С (ЕtOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (KBr): 3109 cp (CH), 3031 cp (C=C), 1594 cp (C=N), 1560 c (Ph), 1074 cp (C-N), 736 cp (C-Cl), 697 c (C-S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 6.69 с (1Н, СН), 7.56–7.60 м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 122.8 (SC=), 124.6 (=CCl), 126.8 (Ph), 129.9 (Ph), 130.9 (Ph), 133.3 (Ph), 148.5 (С-N). Найдено, %: С 39.45; H 2.33; N 20.44. С<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 39.58; H 2.21; N 20.51.

Соединения 26-ж получали аналогично.

(*E*)-5-[(1,2-Дихлорвинил)тио]-1-[2-(дифторметокси)фенил]-1*H*-тетразол (26). Выход 49%, желтое масло. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3159 ср (CH), 3029 ср (C=C), 1598 ср (C=N), 1510 с (Ph), 1246 ср (CF<sub>2</sub>), 1135 с (С-О), 1060 ср (С-N), 760 ср (С-Cl), 695 с (С-S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 6.48 с (1H, CHF<sub>2</sub>), 6.67 с (1H, CH), 7.40–7.51 м (3H, Ph), 7.62–7.66 м (1H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 115.20 т (CHF<sub>2</sub>,  $J_{\rm HH}$  264.5 Гц), 120.44 (OCPh), 122.98 (=CCl), 124.57 (SC=), 126.33 (Ph), 126.67 (Ph), 128.44 (Ph), 133.10 (Ph), 145.39 (Ph), 150.26 (С<sub>Теtr</sub>). Найдено, %: С 35.60; H 1.59; N 16.41. С<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 35.42; H 1.78; N 16.52.

(*E*)-5-[(1,2-Дихлорвинил)тио]-1-(нафт-1-ил)-1*H*-тетразол (2в). Выход 79%, бесцветные кристаллы, т. пл. 106–108°С (ЕtOH–H<sub>2</sub>O). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3104 ср (СН), 3060 ср (С=С), 1598 ср (С=N), 1511 с (Аг), 1465 с (Аг), 1058 ср (С–N), 727 ср (С–Сl), 698 с (С–S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 6.58 с (1H, CH), 7.27 д (1H, H<sub>Ar</sub>, J<sub>HH</sub> 4.0 Гц), 7.55–7.64 м (4H, H<sub>Ar</sub>), 7.99 д (1H, H<sub>Ar</sub>, J<sub>HH</sub> 4.0 Гц), 8.11 д (1H, H<sub>Ar</sub>, J<sub>HH</sub> 4.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 121.77 (Ar), 122.6 (Ar), 125.01(=CCl), 125.05(SC=), 125.2 (Ar), 127.3 (Ar), 127.7 (Ar), 134.3 (Ar), 150.8 (С–N). Найдено, %: С 48.46; H 2.59; N 17.22. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 48.31; H 2.50; N 17.34.

(*E*)-5-[(1,2-Дихлорвинил)тио]-1-бензил-1*H*-тетразол (2г). Выход (80%), темно-желтые кристаллы, т. пл. 56–58°С (гексан–CCl<sub>4</sub>). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3105 ср (CH), 3039 ср (C=C), 2923 ср (CH<sub>2</sub>), 1595 ср (C=N), 1453 с (Ph), 1078 ср (C–N), 748 ср (C–Cl), 691 с (C–S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 5.57 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.66 с (1H, CH), 7.27–7.29 м (2H, Ph), 7.33–7.37 м (3H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 52.0 (CH<sub>2</sub>), 123.4 (=CCl), 124.8 (SC=), 128.2 (Ph), 129.35 (Ph), 129.39 (Ph), 132.59 (Ph), 147.70 (C–N). Найдено, %: 41.67; H 2.95; N 19.40. С<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 41.83; H 2.81; N 19.51.

(*E*)-5-[(1,2-Дихлорвинил)тио]-1-фенетил-1*H*-тетразол (2д). Выход 55%, светло-желтое масло. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3109 ср (СН), 3039 ср (С=С), 2923 ср (СН<sub>2</sub>), 1559 ср (С=N), 1492 с (Рh), 1078 ср (С–N), 748 ср (С–Сl), 670 с (С–S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.23 т (2H, СН<sub>2</sub>, *J*<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 4.60 т (2H, СН<sub>2</sub>, *J*<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 6.66 с (1H, СН), 7.04 д (2H, Ph, *J*<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 7.24–7.29 м (3H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 35.97 (СН<sub>2</sub>), 49.61 (СН<sub>2</sub>), 124.65 (=ССl), 127.65 (SC=), 128.85 (Ph), 129.16 (Ph), 135.79 (Ph), 147.88 (С–N). Найдено, %: С 44.02; H 3.24; N 18.71. С<sub>11</sub>Н<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 43.87; H 3.35; N 18.60. (*E*)-5-[(1,2-Дихлорвинил)тио]-1-циклогексил-1*H*-тетразол (2е). Продукт очищали колоночной хроматографией в системе этилацетат– гексан (2:8). Выход 42%, желтые кристаллы, т. пл. 68–70°С (гексан). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3107 ср (СН), 3021 ср (С=С), 2944 ср (СН<sub>2</sub>), 1560 ср (С=N), 1348 с [(СН<sub>2</sub>)<sub>n</sub>], 1075 ср (С–N), 755 ср (С–СІ), 610 с (С–S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.23–1.48 м (4H, СН<sub>2</sub>), 1.43 д (2H, СН<sub>2</sub>, *J*<sub>HH</sub> 6.0 Гц), 1.94–2.02 м (4H, СН<sub>2</sub>), 4.37–4.43 м (1H, CH), 6.75 с (1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 24.8 (СН<sub>2</sub>), 25.3 (СН<sub>2</sub>), 32.7 (СН<sub>2</sub>), 59.2 (СН), 124.0 (=ССІ), 124.6 (SC=), 146.3 (С–N). Найдено, %: С 38.91; H 4.15; N 20.28; S 11.62. С<sub>9</sub>Н<sub>12</sub>Сl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S Вычислено, %: С 38.72; H 4.33; N 20.07; S 11.48.

(*E*)-5-[(1,2-Дихлорвинил)тио]-1-метил-1*H*тетразол (2ж). Выход 43%, желтые кристаллы, т. пл. 48–50°С (ЕtOAc). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3121 ср (СН), 3060 ср (С=С), 2956 ср (СН<sub>3</sub>), 1565 ср (С=N), 1089 ср (С–N), 735 ср (С–СІ), 670 с (С– S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 4.08 с (3H, СН<sub>3</sub>), 6.74 с (1H, СН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>С</sub>, м. д.: 34.61 (СН<sub>3</sub>), 123.36 (=CCl), 124.51 (SC=), 147.75 (С–N). Найдено, %: С 22.59; H 2.13; N 26.68. С<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 22.76; H 1.91; N 26.55.

(E)-1-(1,2-Дихлорвинил)-5-фенил-1*H*тетразол (4а) и (E)-2-(1,2-дихлорвинил)-5фенил-2*H*-тетразол (5а). К раствору 1 г (6.85 ммоль) 5-фенил-1*H*-тетразола и 1.15 г (20.55 ммоль) КОН в 20 мл ДМСО добавляли 1.35 г (10.27 ммоль) трихлорэтилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 40°С, затем выливали в 100 мл хлороформа и экстрагировали холодной водой (3 × 30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, затем сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе этилацетат–гексан (1:9). Выход смеси изомеров 1.22 г (74%) (соотношение 4a:5a = 1:1.2, по данным ЯМР).

(*E*)-1-(1,2-Дихлорвинил)-5-фенил-1*H*тетразол (4а). Желтоватые кристаллы, т. пл. 63– 65°С (гексан). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3093 ср (СН), 3013 ср (С=С), 1607 ср (С=N), 1531 с (Рh), 1079 ср (С–N), 733 ср (С–Сl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (СDСl<sub>3</sub>): 6.82 с (1H, CH), 7.63–7.53 м (3H, Ph), 7.87–7.85 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 122.3 (=CCl), 122.5 (N–C=), 123.0 (Ph), 128.3 (Ph), 129.5 (Ph), 132.4 (Ph), 154.3 (C–N). Найдено, %: С 44.75; Н 2.58; N 23.18; С<sub>9</sub>Н<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 44.84; Н 2.51; N 23.24.

**(E)-2-(1,2-Дихлорвинил)-5-фенил-2***H***-тетра-зол (5а)**. Желтое масло. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3080 ср (СН), 3034 ср (С=С), 1620 ср (С=N), 1530 с (Рh), 1078 ср (С–N), 731 ср (С–Сl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 6.82 с (1H, CH), 7.50–7.54 м (3H, Ph), 8.21–8.23 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 119.1 (=CCl), 124.7 (Ph), 126.3 (N–C=), 127.4 (Ph), 129.2 (Ph), 131.2 (Ph), 165.5 (С–N). Найдено, %: С 44.96; H 2.45; N 23.32; С<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 44.84; H 2.51; N 23.24.

Соединения 46-е и 56-е получали аналогично.

(E)-5-(4-Хлорфенил)-1-(1,2-дихлорвинил)-1*H*-тетразол (4б) и (E)-5-(4-хлорфенил)-2-(1,2дихлорвинил)-2*H*-тетразол (5б). Выход смеси изомеров 43% (соотношение 46:56 = 1:1.7).

(*E*)-5-(4-Хлорфенил)-1-(1,2-дихлорвинил)-1*H*-тетразол (46). Белые кристаллы, т. пл. 141– 143°С (гексан). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3082 ср (СН), 3012 ср (С=С), 1600 ср (С=N), 1520 с (Рh), 1089 ср (С–N), 740 ср (С–Сl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 6.88 с (1H, CH), 7.55–7.59 м (2H, Ph), 7.83– 7.86 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 120.9 (=CCl), 122.5 (N–С=), 122.8 (Ph), 129.5 (Ph), 129.9 (Ph), 138.9 (Ph), 153.3 (С–N). Найдено, %: С 39.15; H 1.73; N 20.46; С<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 39.23; H 1.83; N 20.34.

(*E*)-5-(4-Хлорфенил)-2-(1,2-дихлорвинил)-2*H*-тетразол (56). Белые кристаллы, т. пл. 81–83°С (гексан). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3096 ср (СН), 3025 ср (С=С), 1628 ср (С=N), 1545 с (Рh), 1068 ср (С–N), 742 ср (С–Сl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 6.85 с (1H, CH), 7.50–7.54 м (3H, Ph), 8.16–8.19 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 119.1 (=CCl), 124.5 (Ph), 124.7 (N–C=), 128.6 (Ph), 129.4 (Ph), 137.3 (Ph), 164.6 (С–N). Найдено, %: С 39.06; H 2.11; N 20.32; С<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 39.23; H 1.83; N 20.34.

(*E*)-5-(4-Фторфенил)-1-(1,2-дихлорвинил)-1*H*-тетразол (4в) и (*E*)-5-(4-фторфенил)-2-(1,2-дихлорвинил)-2*H*-тетразол (5в). Выход смеси изомеров 87% (соотношение 4в:5в = 1:2). (*E*)-5-(4-Фторфенил)-1-(1,2-дихлорвинил)-1*H*-тетразол (4в). Бесцветные кристаллы, т. пл. 84–86°С (гексан). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3097 ср (СН), 2992 ср (С=С), 1608 с (С=N), 1540 ср (Рh), 1091 с (С–N), 1022 ср (С–F), 746 ср (С–Сl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 6.87 с (1H, CH), 7.27–7.31 м (2H, Ph), 7.90–7.94 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>С</sub>, м. д.: 116.8 (=C-Cl), 117.0 (N–С=), 118.7 (Ph), 122.4 (Ph), 122.9 (Ph), 130.6 (Ph), 153.3 (С–N). Найдено, %: С 41.79; H 1.80; N 21.79. С<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 41.73; H 1.95; Cl 27.37; F 7.33; N 21.63.

**(***E***)**-5-(4-Фторфенил)-2-(1,2-дихлорвинил)-2*H*-тетразол (5в). Желтоватые кристаллы, т. пл. 52–54°С (гексан). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3090 ср (СН), 2997 ср (С=С), 1604 с (С=N), 1541 ср (Рh), 1093 с (С–N), 1023 ср (С–F), 757 ср (С–Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 6.85 с (1H, CH), 7.22–7.27 м (2H, Ph), 8.23–8.27 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 116.4 (=CCl), 119.0 (N–C=), 122.5 (Ph), 124.6 (Ph), 129.4 (Ph), 129.5 (Ph), 163.3 (С–N). Найдено, %: С 41.61; H 1.89; N 21.45. С<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 41.73; H 1.95; Cl 27.37; F 7.33; N 21.63.

(E)-5-(*n*-Толил)-1-(1,2-дихлорвинил)-1*H*тетразол (4г) и (E)-5-(*n*-толил)-2-(1,2-дихлорвинил)-2*H*-тетразол (5г). Выход смеси изомеров 65% (соотношение 4г:5r = 1.3:1).

(*E*)-5-(*n*-Толил)-1-(1,2-дихлорвинил)-1*H*тетразол (4г). Бесцветные кристаллы, т. пл. 84– 86°С (ЕtOH–H<sub>2</sub>O). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3077 ср (СН), 3036 ср (С=С), 2859 с (СН<sub>3</sub>), 1612 с (С=N), 1535 с (Рh), 1090 ср (С–N), 736 ср (С–Сl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.42 с (3H, СН<sub>3</sub>), 7.48–7.50 м (2H, Ph), 7.76–7.78 м (2H, Ph), 7.82 с (1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 21.6 (СН<sub>3</sub>), 119.2 (=CCl), 121.6 (N–C=), 124.8 (Ph), 128.3 (Ph), 130.8 (Ph), 143.6 (Ph), 154.2 (С–N). Найдено, %: С 47.15; Н 3.04; N 21.85. С<sub>10</sub>Н<sub>8</sub>Сl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 47.08; Н 3.16; N 21.96.

(*E*)-5-(*n*-Толил)-2-(1,2-дихлорвинил)-2*H*тетразол (5г). Желтоватые кристаллы, т. пл. 88– 91°С (ЕtOH–H<sub>2</sub>O). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3088 ср (СН), 3056 ср (С=С), 2855 с (СН<sub>3</sub>), 1611 с (С=N), 1565 ср (Ph), 1071 ср (С–N), 742 ср (С–СІ). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.40 с (3H, СН<sub>3</sub>), 7.41–7.44 м (2H, Ph), 7.85 с (1H, CH), 8.02–8.04 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 21.6 (СН<sub>3</sub>), 122.0 (=CCI), 123.1 (N–C=), 123.3 (Ph), 127.3 (Ph), 130.5 (Ph), 142.1 (Ph), 165.4 (C–N). Найдено, %: С 46.94; Н 3.25; N 22.02. С<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 47.08; Н 3.16; N 21.96.

(E)-4-(1-(1,2-Дихлорвинил)-1*H*-тетразол-5-ил)-N,N-диметиланилин (4д) и (E)-4-(2-(1,2-дихлорвинил)-2*H*-тетразол-5-ил)-N,N-диметиланилин (5д). Выход смеси изомеров 67% (соотношение 4д:5д = 1:1.7).

(*E*)-4-(1-(1,2-Дихлорвинил)-1*H*-тетразол-5-ил)-N,N-диметиланилин (4д). Желтоватые кристаллы, т. пл. 76–78°С (ЕtOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (KBr): 3092 ср (CH), 3035 ср (C=C), 2823 с (CH<sub>3</sub>), 1611 с (C=N), 1544 с (Ph), 1295 (R<sub>2</sub>N), 1074 ср (C–N), 744 ср (C–Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.10 с (6H, CH<sub>3</sub>), 6.79–6.81 м (2H, Ph), 6.84 с (1H, CH), 7.81–7.84 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 40.1 (CH<sub>3</sub>), 108.8 (Ph), 111.9 (=CCl), 121.8 (N–C=), 123.8 (Ph), 129.4 (Ph), 152.5 (Ph), 154.2 (C–N). Найдено, %: С 46.55; H 3.85; N 24.73. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 46.50; H 3.90; N 24.65.

(*E*)-4-(2-(1,2-Дихлорвинил)-2*H*-тетразол-5-ил)-N,N-диметиланилин (5д). Желтые кристаллы, т. пл. 60–62°С (ЕtOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup> (КВг): 3088 ср (CH), 3062 ср (С=С), 2820 с (CH<sub>3</sub>), 1607 с (C=N), 1521 с (Ph), 1275 (R<sub>2</sub>N), 1063 ср (С–N), 750 ср (С–Сl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.09 с (6H, CH<sub>3</sub>), 6.80 с (1H, CH), 6.87–6.89 м (2H, Ph), 8.10–8.12 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 40.1 (CH<sub>3</sub>), 100.1 (Ph), 113.1 (=CCl), 118.4 (N– C=), 128.5 (Ph), 133.6 (Ph), 142.9 (Ph), 165.8 (С–N). Найдено, %: С 45.68; H 3.99; N 21.51. С<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 46.50; H 3.90; N 24.65.

(E)-1-(1,2-Дихлорвинил)-5-бензил-1*H*тетразол (4е) и (E)-2-(1,2-дихлорвинил)-5бензил-1*H*-тетразол (5е). Выход смеси изомеров 47% (соотношение 4е:5е = 1:1.2).

(*E*)-1-(1,2-Дихлорвинил)-5-бензил-1*H*тетразол (4е). Бесцветные кристаллы, т. пл. 56– 58°С (гексан–ЕtOAc). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3093 с (CH), 3031 ср (C=C), 2913 ср (CH<sub>2</sub>), 1622 ср (C=N), 1502 с (Ph), 1094 ср (C–N), 720 ср (C–Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 4.34 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.71 с (1H, CH), 7.25–7.27 м (3H, Ph), 7.33–7.35 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 29.7 (CH<sub>2</sub>), 121.9 (=CCl), 127.9 (N–C=), 128.9 (Ph), 129.0 (Ph), 132.6

(Ph), 142.8 (Ph), 154.6 (С–N). Найдено, %: С 47.23; Н 3.30; N 21.79. С<sub>10</sub>Н<sub>8</sub>Сl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 47.08; Н 3.16; N 21.96.

(*E*)-2-(1,2-Дихлорвинил)-5-бензил-1*H*тетразол (4е). Желтое масло. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3086 с (CH), 3028 ср (C=C), 2957 ср (CH<sub>2</sub>), 1627 с (C=N), 1496 ср (Ph), 1086 ср (C–N), 737 ср (C–Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 4.36 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.78 с (1H, CH), 7.30-7.32 м (3H, Ph), 7.35-7.37 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 31.8 (CH<sub>2</sub>), 118.8 (=CCl), 124.5 (N–C=), 127.2 (Ph), 128.8 (Ph), 129.3 (Ph), 135.8 (Ph), 166.0 (C–N). Найдено, %: С 47.08; H 3.06; N 21.94. С<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 47.08; H 3.16; N 21.96.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганическая химия» (проект 2.1.01.01).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ostrovskii V.A., Popova V.A., Trifonov R.E. // Adv. Heterocycl. Chem. 2017. Vol. 123. P. 1. doi 10.1016/ bs.aihch.2016.12.003
- Кижняев В.Н., Верещагин Л.И. // Усп. хим. 2003.
   Т. 72. № 2. С. 159; Kizhnyaev V.N., Vereshchagina L.I. // Russ. Chem. Rev. 2003. Vol. 72. N 2. P. 143. doi 10.1070/RC2003v072n02ABEH000731
- Мызников Л.В., Ворона С.В., Артамонова Т.В., Зевацкий Ю.Э. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 4. С. 923; Myznikov L.V., Vorona S.V., Artamonova T.V.,

*Zevatskii Yu.E.* // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. P. 923. doi 10.1007/s11172-016-1394-z

- Zeng J., Cheng C., Huang B., Huang C., Chen, J. // Sens. Act. (B). 2017. Vol. 243. P. 234. doi 10.1016/j. snb.2016.11.148
- Zeng J., Cheng C., Chang C., Huang C., Chen J. // Dyes and Pigments. 2017. Vol. 139. P. 300. doi 10.1016/j. dyepig.2016.11.047
- Алешунин П.А., Островский В.А. // ЖОрХ. 2012. Т. 48. Вып. 6. С. 879; Aleshunin P.A., Ostrovskii V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 6. P. 877. doi 10.1134/S1070428012060255
- Алешунин П.А., Есиков К.А., Долгушин Ф.М., Островский В.А. // ЖОрХ. 2012. Т. 48. Вып. 11.
   С. 1480; Aleshunin P.A., Esikov К.А., Dolgushin F.M., Ostrovskii V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2012 Vol. 48.
   N 11. P. 1464. doi 10.1134/S1070428012110097
- Мызников Л.В., Мельникова Ю.В., Байчурин Р.И., Артамонова Т.В., Зевацкий Ю.Э. // ЖОХ. 2018.
   Т. 88. Вып. 2. С. 236; Myznikov L.V., Melnikova Yu.V., Baichurin R.I., Artamonova T.V., Zevatskii Yu.E. // Russ.
   J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 2. P. 216. doi 10.1134/ S1070363218020068
- Кабердин Р.В., Поткин В.И. // Усп. хим. 1994.
   Т. 63. N 8. С. 673; Kaberdin R.V., Potkin V.I. // Russ. Chem. Rev. 1994. Vol. 63. N 8. P. 641. doi 10.1070/ RC1994v063n08ABEH000109
- Дмитриева У.Н., Рамш С.М., Зевацкий Ю.Э., Артамонова Т.В., Мызников Л.В. // ХГС. 2012. № 2. С. 377; Dmitrieva U.N., Ramsh S.M., Zevatskii Yu.E., Artamonova T.V., Myznikov L.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. Vol. 48. N 2. P. 355. doi 10.1134/ S1070363218020068
- Burla M.C., Caliandro R., Carrozzini B., Cascarano G.L., Cuocci C., Giacovazzo C., Mallamo M., Mazzone A., Polidori G. // J. Appl. Cryst. 2015. Vol. 48. P. 306. doi 10.1107/S1600576715001132
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
- Spek A.L. // Acta Crystallogr. (D). 2009. Vol. 65. P. 148. doi 10.1107/S090744490804362X

МЫЗНИКОВ и др.

### Synthesis and Some Transformations of Dichlorovinyl Derivatives of Tetrazoles

L. V. Myznikov<sup>a,\*</sup>, S. V. Vorona<sup>a</sup>, A. S. Lyakhov<sup>b</sup>, L. S. Ivashkevich<sup>b</sup>, and Yu. E. Zevatskii<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197376 Russia <sup>b</sup> Department of the Belarusian State University "Research Institute of Physical and Chemical Problems", Minsk, 220006 Belarus <sup>c</sup>S t. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia \*e-mail: myznikov\_lv@mail.ru

Received July 1, 2021; revised July 1, 2021; accepted July 14, 2021

1-Substituted 1*H*-tetrazole-5-thiols and 5-substituted 1*H*-tetrazoles easily reacted with trichlorethylene to form the corresponding *S*- and *N*-dichlorovinyl derivatives, respectively. In the case of 5-substituted 1*H*-tetrazoles, the reaction led to a mixture of 1- and 2-dichlorovinyltetrazoles. 5-Substituted-2-dichlorovinyltetrazoles are characterized by low thermal stability, but easily enter into the polymerization reaction.

**Keywords:** 1-substituted 1*H*-tetrazole-5-thiols, 5-substituted 1*H*-tetrazoles, trichlorethylene, dichlorovinyl derivatives

УДК 547.461.3:547.824:547.825:615.212

### новые

# 4-(2-ФУРИЛ)-1,4-ДИГИДРОНИКОТИНОНИТРИЛЫ И 1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОНИКОТИНОНИТРИЛЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2021 г. Д. С. Кривоколыско<sup>*a*</sup>, В. В. Доценко<sup>*b,c,\**</sup>, Е. Ю. Бибик<sup>*a*</sup>, А. А. Самокиш<sup>*a*</sup>, Ю. С. Венидиктова<sup>*a*</sup>, К. А. Фролов<sup>*d*</sup>, С. Г. Кривоколыско<sup>*d*</sup>, В. К. Василин<sup>*e*</sup>, А. А. Панков<sup>*d*</sup>, Н. А. Аксенов<sup>*c*</sup>, И. В. Аксенова<sup>*c*</sup>

<sup>а</sup> Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, 91045 Украина <sup>b</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия <sup>c</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия <sup>d</sup> Луганский государственный университет имени В. Даля, Луганск, 91034 Украина <sup>e</sup> Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия \*e-mail: victor dotsenko @mail.ru

> Поступило в Редакцию 29 июля 2021 г. После доработки 13 августа 2021 г. Принято к печати 16 августа 2021 г.

Исходя из цианотиоацетамида и фурфурола и 1,3-дикарбонильных соединений, получен ряд новых гибридных молекул, содержащих 2-фурильный и частично насыщенные пиридиновые фрагменты. Полученные соединения были исследованы на наличие анальгетической активности *in vivo* (крысы) в тесте орофасциальной тригеминальной боли. Обнаружены соединения, показавшие антиноцицептивное действие, превосходящее таковое для референтного препарата (метамизола натрия).

**Ключевые слова**: цианотиоацетамид, никотинонитрилы, 1,4-дигидропиридины, тетрагидропиридины, анальгетики

DOI: 10.31857/S0044460X21090079

Одним из активно развиваемых на текущий момент направлений дизайна лекарственных средств является получение гибридных, или мультимодальных структур, содержащих ковалентно связанные остатки двух или более фармакофорных субъединиц. Такая комбинация часто приводит к синергетическому эффекту, и разрешает взаимодействие с несколькими протеиновыми мишенями и позволяет проводить комбинированную терапию с использованием единственного мультимодального агента (недавние обзорные работы по химии низкомолекулярных гетероциклических гибридов и их применении в медицине см. [1–11]).

Широко известна биологическая активность фурана и его производных [12, 13]. В современ-

ной медицинской практике используется ряд гибридных молекул на основе производных фурана: анальгетик мирфентанил 1, антиаритмический препарат азимилид 2, противомикробные препараты фуразолин 3, фурадонин 4, нифуртимокс 5, противоязывенный агент лупитидин 6, гипотензивный α-адреноблокатор празозин 7 и др. (схема 1).

Частично насыщенные производные пиридина– 1,4-дигидропиридины и 1,2,3,4-тетрагидропиридины – активно используются в фармакотерпии широкого круга заболеваний. Хорошо известны кардиопротекторный, противоопухолевый, анальгетический эффект производных 1,4-дигидропиридина (обзорные работы [14–18]). Хотя тетрагидропиридины к настоящему времени в целом



менее изучены, чем дигидропиридиновые аналоги, они также привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру обнаруживаемой биологической активности [19, 20]. Наличие функциональных групп (нитрильной, амидной, аминогруппы) в молекуле пиридиновых соединений обусловливает дополнительное расширение спектра активности и существенно увеличивает синтетический потенциал молекул (обзорные работы см. [21–26]).

Согласно литературным данным, частично насыщенные никотинонитрилы обнаруживают разноплановое биологическое действие. Так, дигидропиридины 8 и 9 (схема 2) являются гепатопротекторами [27], соединения 10 активны в отношении вируса клещевого энцефалита и вируса Повассан [28], обнаруживают выраженный аналептический эффект [29], противовоспалительное [30] и адаптогенное действие [31].

1,4-Дигидропиридины 11 показывают активность в отношении вируса клещевого энцефалита [28], а соединения 12 – в отношении ВИЧ [32]. По данным работы [33], насыщенные никотинонитрилы 13 и 14 обнаруживают ингибирующее действие в отношении аутотаксина [33]. Гибридная молекула 15, сочетающая тиофеновый и гексагидрохинолиновый фрагменты, ингибирует образование β-амилоидного пептида [34] (схема 2).

В то же время, нами обнаружено ограниченное число данных о биологическом действии гибридных молекул с фрагментами фурана и ди- или тетрагидроникотинонитрила. Так, молекула 16 (схема 3) по результатам виртуального скрининга показала сродство к белку Е вируса Денге [35], однако не показала антивирусной активности в эксперименте. Дигидропиридины 17 обладают умеренной антивирусной активностью в отношении представителей рода Flavivirus [28]. Соединения 18 (AR420626) и 19 являются селективными аллостерическими агонистами рецептора свободных жирных кислот 3 типа [36,37]; соединение 18 индуцирует апоптоз клеток гепатоцеллюлярной карциномы [37]. В ходе виртуального скрининга 1,4-дигидропиридин 20 показал высокое сродство к аденозиновому рецептору А2А [38]. Селенсодержащее соединение 21 [39, 40] обнаруживает умеренную антивирусную активность. Гибридные молекулы 22 с фурановым и тетрагидропиридиновым фрагментом являются активными инсектицидами в отношении люцерновой тли (Aphis craccivora) [41, 42]. 4-(2-Фурил)-1,10-фенантролины 23 обнаруживают выраженную противомикробную актив-



ность [43]; везикулофолин F **24** активен в отношении вируса везикулярного стоматита [44].

Таким образом, создание гибридных гетероциклических систем, комбинирующих фрагменты фурана и ди- или тетрагидроникотинонитрила, представляется перспективным для поиска новых биологически активных соединений. Целью настоящего исследования работы являлся поиск и синтез новых гибридных молекул и изучение их анальгетической активности *in vivo* в тесте орофациальной тригеминальной боли.

Нами была синтезирована библиотека из 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов. Путем оценки *in silico* параметров пероральной биодоступности в соответствии с «правилом пяти» Липински [растворимость, липофильность, TPSA (Topological Polar Surface Area)], острой токсичности и потенциальных протеиновых мишеней с использованием открытых программных пакетов OSIRIS Property Explorer [45], SwissADME [46], SwissTargetPrediction [47] и admetSAR [48] отобра-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

но 5 соединений (25–29) (схема 4) для дальнейшего изучения для фармакокоррекции болевого синдрома.

Синтез соединений 25–29 представлен на схемах 5–7. Соединение 25 было синтезировано в 3 стадии согласно схеме 5. Дикетен вступает в реакцию с 2,4-дихлоранилином с количественным образованием N-(2,4-дихлорфенил)ацетоацетамида 30. Последовательное взаимодействие цианотиоацетамида 31 [49] с фурфуролом и кетоамидом 30 в присутствии избытка N-метилморфолина приводит к 4-(2-фурил)-1,4-дигидропиридин-2-тиолату 32, алкилирование которого продуктом хлорацетилирования анестезина дает целевую молекулу 25.

1,4-Дигидропиридины 26 и 27 были получены в соответствии со схемой 6. Цианотиоацетамид 31 вводили в реакцию с фурфуролом в присутствии каталитического количества морфолина; полученный продукт конденсации 33 без выделения обрабатывали аллилацетоацетатом и морфолином. По-





лученный тиолат **34** подвергали S-алкилированию в присутствии щелочи.

27

Тетрагидропиридины 28 и 29 были синтезированы в 4 стадии, исходя из цианотиоацетамида 31 (схема 7). Конденсация Кнёвенагеля между метиленактивным тиоамидом **31** и фурфуролом дает тиоакриламид **33**, который реагирует с кислотой Мельдрума и N-метилморфолином с образовани-

29

28



NMM = N-метилморфолин.

ем аддукта Михаэля **35**. Последний подвергается гетероциклизации с отщеплением ацетона и CO<sub>2</sub> и образованием 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолата N-метилморфолиния **36** [50]. Алкилирование тиолата **36** замещенными α-хлорацетанилидами приводит к целевым молекулам **28** и **29**.

Соединения 25–29 представляют собой мелкокристаллические вещества белого или бежевого цвета, плохо растворимые в EtOH, умеренно растворимые в ацетоне, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО. Их строение подтверждено комплексом спектральных данных ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и ИК Фурье-спектроскопии. Строение соединений 25– 29 также дополнительно изучено с помощью комплекса методов двумерной спектроскопии ЯМР (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, HMBC) (табл. 1). Все синтезированные соединения 25–29 представляют собой рацемические смеси.

Результаты исследований анальгетической активности пяти оригинальных фурилзамещенных ди- и тетрагидропиридинов в тесте орофасциальной тригеминальной боли представлены в табл. 2. Анализ полученного массива данных показал, что у животных контрольной группы уже через 10 мин после введения альгогена в область вибрисс, число чесательных движений составило в среднем по группе 90.26 в мин, через 15 мин – 65.26, а через 20 мин – 35.20 соответственно. Все животные контрольной группы вели себя крайне беспокойно, расчесывали лапками кожные покровы до появления царапин и кровоподтеков. На протяжении времени наблюдения они издавали громкие звуки. Предварительное внутригастральное введение ненаркотического анальгетика метамизола натрия (анальгина) – стандартного референтного препарата во всех фармакологических тестах по выявлению анальгетической активности образцов за 1.5 ч до инъекции в орофациальную область используемого альгогена (раствора формалина) показывает уменьшение числа чесательных движений на 33.48% через 10 мин наблюдения. Через 15 мин этот показатель снижается на 42.33%, а после 20-минутного интервала – на 44.03%. Соединения 25-29, вводимые внутригастрально, способны в различной степени уменьшать частоту чесательных движений в минуту, в динамике наблюдения после инъекции 0.1 мл 5%-ного рас-



твора формалина в область вибрисс крысам всех опытных групп.

Как показано в табл. 2, анальгетическое действие соединений растет в ряду  $27 \rightarrow 28 \rightarrow 29 \rightarrow 25 \rightarrow 26$ . Так, 4-(2-фурил)-1,4-дигидропиридин 27, введенный внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг веса лабораторного животного за 1.5 ч до инъекции альгогена в орофациальную область, уже через 10 мин уменьшал частоту чесательных движений на 35.14%, через 15 мин – на 53.83%, спустя 20 мин – на 38.92% в сравнении с аналогичными значениями в контрольной группе. Таким образом, в условиях эксперимента за все исследуемые сроки наблюдения соединение 27 показывает болеутоляющий эффект, сопоставимый с таковым у анальгина.

В опытной группе животных, получавших с целью фармакокоррекции острого болевого синдрома тетрагидропиридин **28**, нами также зарегистрированы данные, свидетельствующие о наличии у соединения анальгетических свойств. Как показано в табл. 2, через 10 и 15 мин применения данного образца, число чесательных движений орофациальной области крыс за минуту составляет 56.2 и 30.6 соответственно. Однако уже через 20 мин нами выявлено уменьшение частоты чесательных



R = Me (28), Et (29).

Таблица 1. Основные корреляции в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н-<sup>13</sup>С HSQC и HMBC соединения 26

S N T	δ <sub>C</sub> , м. д.			
о <sub>Н</sub> , м. д.	HSQC	HMBC		
2.31 c (3H, CH <sub>3</sub> )	18.4 (CH <sub>3</sub> )	97.4 (C <sup>3</sup> ), 147.2 (C <sup>2</sup> ), 165.5 (C=O) (слаб.)		
2.52 c [3H, C(O)CH <sub>3</sub> ]	26.4 [C(O) <u>C</u> H <sub>3</sub> ]	129.5 (2С, С <sup>3</sup> , С <sup>5</sup> , 4-АсС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> NH) слаб., 196.5 [ <u>С</u> (О)СН <sub>3</sub> ]		
3.97 м (АВ-система, SC <u>H</u> <sub>2</sub> )	37.0 (SCH <sub>2</sub> )	143.9 (C <sup>6</sup> ), 167.1 [C(O)NH]		
4.54 д. д. д (2Н, ОС <u>Н</u> <sub>2</sub> СН=)	64.0 ( <u>C</u> H <sub>2</sub> O)	117.1 (=CH <sub>2</sub> ), 132.9 (C <u>H</u> =CH <sub>2</sub> ), 165.5 (COOR)		
4.68 c (1H, C <sup>4</sup> H)	35.6 (C <sup>4</sup> )	86.0 (С <sup>5</sup> ), 97.4 (С <sup>3</sup> ), 118.7 (С≡N), 143.9 (С <sup>6</sup> ), 147.2 (С <sup>2</sup> ), 156.0 (С <sup>1</sup> , фурил), 165.5 (СООR)		
5.13–5.19 м (2H, =CH <sub>2</sub> )	117.1 (=CH <sub>2</sub> )	64.0 ( <u>C</u> H <sub>2</sub> O), 132.9 (C <u>H</u> =CH <sub>2</sub> )		
5.83–5.92 м (1Н, ОСН <sub>2</sub> С <u>Н</u> =СН <sub>2</sub> )	132.9 (С <u>Н</u> =СН <sub>2</sub> )	64.0 ( <u>C</u> H <sub>2</sub> O)		
6.05 д (1Н, Н <sup>3</sup> фурил, <sup>3</sup> <i>J</i> 3.1 Гц)	105.5 (С <sup>3</sup> , фурил)	110.5 (С <sup>4</sup> , фурил), 142.4 (С <sup>5</sup> , фурил), 156.0 (С <sup>1</sup> , фурил)		
6.31–6.33 м (1Н, Н <sup>4</sup> , фурил)	110.5 (С <sup>4</sup> , фурил)	105.5 (С <sup>3</sup> , фурил), 142.4 (С <sup>5</sup> , фурил), 156.0 (С <sup>1</sup> , фурил)		
7.50-7.51 м (1Н, Н <sup>5</sup> , фурил)	142.4 (С <sup>5</sup> , фурил)	105.5 (С <sup>3</sup> , фурил), 110.5 (С <sup>4</sup> , фурил), 156.0 (С <sup>1</sup> , фурил)		
7.69 д (2Н, Н-Аг)	118.7 (2C, C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH)	118.7 (2C, $C^2$ , $C^6$ , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH), 129.5 (2C, $C^3$ , $C^5$ , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH), 132.2 (C <sup>4</sup> , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH), 142.7 (C <sup>1</sup> , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH),		
7.94 д (2Н, Н-Аг)	129.5 (2C, C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH)	26.4 $[C(O)\underline{C}H_3]$ cna6., 118.7 (2C, C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH), 129.5 (2C, C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH), 142.7 (C <sup>1</sup> , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH), 196.5 $[\underline{C}(O)CH_3]$		
9.91 c (1H, NH)	_	86.0 (C <sup>5</sup> ), 97.4 (C <sup>3</sup> )		
10.64 c (1H, NH)	_	118.7 (3C, C <sup>2</sup> , C <sup>6</sup> , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH), 142.7 (C <sup>1</sup> , 4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH), 167.1 [C(O)NH]		

#### КРИВОКОЛЫСКО и др.

<b>D</b>	Показатели			
труппа животных	через 10 мин	через 15 мин	через 20 мин	
Контрольная группа (введение 0.1 мл 5%-ного раствора НСНО в	<i>a</i> 90.2,	<i>a</i> 65.2,	<i>a</i> 35.2,	
область вибрисс)	$\sigma^2$ 96.4	σ <sup>2</sup> 92.6,	$\sigma^2 36.0,$	
	σ 9.8	σ 9.62,	σ 6.0,	
	V 10.9	V 14.8	V 17.0	
Референтная группа (анальгин, 7 мг/кг)	a 60.0,	<i>a</i> 37.6,	<i>a</i> 19.7,	
	$\sigma^2$ 33.3,	$\sigma^2 6.5,$	$\sigma^2 84.0,$	
	σ 5.8,	σ 2.5,	σ 9.2,	
	V 9.6	V 6.8	V 46.5	
Соединение <b>25</b> (5 мг/кг)	a 30.0,	a 12.9,	a 5.2,	
	$\sigma^2$ 55.6,	$\sigma^2 6.5,$	$\sigma^2 1.3,$	
	σ 7.4,	σ 2.6,	σ 1.1,	
	V 24.8	V 19.8	V 21.8	
Соединение 26 (5 мг/кг)	a 31.0,	a 6.9,	a 2.5,	
	$\sigma^2 26.7$ ,	$\sigma^2 5.6$ ,	$\sigma^2 0.5$ ,	
	σ 5.2,	σ 2.4,	σ 0.7,	
	V 16.7	V 34.4	V 28.3	
Соединение 27 (5 мг/кг)	a 58.5.	a 30.1.	a 21.5,	
	$\sigma^2 22.5$ .	$\sigma^2 29.0.$	$\sigma^2 9.4.$	
	σ 4.7.	σ 5.4.	σ 3.1.	
	V 8.1	V 17.9	V14.2	
Соелинение 28 (5 мг/кг)	a 56.2.	a 30.6.	a 4.5.	
	$\sigma^2 15.5$	$\sigma^2 20.3$	$\sigma^2 1 2$	
	σ 3 9.	σ 4 5.	$\sigma$ 1 1.	
	V70	V 14 7	V 24 0	
Соелинение 29 (5 мг/кг)	a 46 5	a 15.5	a 5 5	
	$\sigma^2 133.6$	$\sigma^2 19.2$	$\sigma^2 2 3$	
	$\sigma_{116}$	$\sigma 44$	$\sigma_{15}^{0.2.3}$	
	V 24 9	V 28 2	V 27 4	

Таблица 2. Дисперсионный анализ показателей<sup>а</sup> анальгетической активности (темпоральная активность по количеству чесательных движений) соединений 25–29 в динамике направления повышения эффективности

a *a* – среднее арифметическое,  $\sigma^2$  – дисперсия,  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение, *V* – коэффициент вариации.

движений на 87.22%. Если сравнивать полученное значение с аналогичным у крыс группы сравнения, то оно существенно достоверно снижено (в 4.38 раза).

Исходя из полученных нами результатов в опытах *in vivo*, наиболее выраженной анальгетической активностью обладают соединения **29**, **25** и **26**. Так, введение образца тетрагидропиридона **29** способно почти в 2 раза (на 48.45%) уменьшить частоту чесательных движений уже через 10 мин после введения альгогена. Через 15 мин этот показатель снижается в 4.2 раза (на 72.23%), а спустя 20 мин – в 6.4 раза (на 84.38%).

Животные опытной группы, получавшие за 1.5 ч до введения альгогена с профилактической

целью 1,4-дигидропиридин 25, содержащий в своей структуре фрагмент анестезина, характеризовались резким троекратным снижением частоты чесательных движений уже на ранних сроках моделируемого нами острого болевого синдрома. Через 15 мин анальгетический эффект соединения 25 возрастает (показатель частоты чесательных движений орофациальной области снижается в 5.3 раза, в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной группы, табл. 2). Через 20 мин активность показатель снижается в 6.7 раз в сравнении с контрольной группой животных.

Соединение 26 на раннем временном этапе (10 мин после инъекции альгогена) способно в 2.9 раза уменьшить частоту чесательных движе-

Группа	x	У	Z
Контрольная (0.1 мл 5% НСНО)	-0.10	-2.50	125.2
Референтная группа (анальгин, 7мг/кг)	0.09	-6.73	118.3
Соединение 27 (5 мг/кг)	0.40	-15.58	174.7
Соединение 28 (5 мг/кг)	-0.01	-4.87	105.9
Соединение 29 (5 мг/кг)	0.42	-16.7	171.5
Соединение 25 (5 мг/кг)	0.19	-8.12	92.40
Соединение 26 (5 мг/кг)	0.39	-14.67	138.3

**Таблица 3.** Значения коэффициентов уравнения регрессии показателя темпоральной активности (среднего количества чесательных движений *a*)

ний в сравнении с таковой у крыс контрольной группы. При сравнении этих показателей с крысами референтной группы отмечено, что соединение **26** почти в 2 раза снижает частоту чесательных движений, и, соответственно, болевые ощущения на этом сроке наблюдения. В динамике через 15 мин показатель уменьшается в 9.4 раза в сравнении с крысами контрольной группы, и в 5.45 раза – в сравнении с животными референтной группы, получавшими анальгин. Через 20 мин в экспериментальной группе с соединением **26** было отмечено снижение частоты чесательных движений в 14.08 раз относительно контрольной группы, и в 7.88 раза – относительно референтной группы (метамизол натрия).

Регрессионный анализ показателя временной активности препаратов (табл. 3) позволил установить, что динамика снижения активности и уменьшение количества чесательных движений для всех групп оптимально аппроксимируются в виде уравнения квадратической регрессии (1).

$$a = xt^2 + yt + z, (1)$$

где a — среднее количество чесательных движений; x, y, z — коэффициенты уравнения квадратической регресии, которые определяются методом наименьших квадратов и представлены в табл. 3; t — соответствующий промежуток времени.

На основе данных табл. 2 и 3 построены темпоральные зависимости динамики изменения значений показателя анальгетической активности (рис. 1).Исходя из анализа динамики зависимостей, представленных на рис. 1, является возможным

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

установить закономерности в полученном массиве данных экспериментов. Первым паттерном, представляющим интерес, является ярко выраженное нелинейное воздействие препаратов 29, 25 и 26, обладающих, однако, различной степенью эффективности в различные моменты времени. Вторым показательным паттерном являются остаточные эффекты за пределами наблюдаемого промежутка времени. Так, при визуальном наблюдении в течение трех суток за животными всех групп обращает на себя внимание следующий факт: спустя час после инъекции 5% раствором формалина у крыс контрольной группы (без фармакокоррекции) развился отек, появились признаки гиперемии. Болевой эффект при надавливании в этой области у крыс контрольной группы наиболее выражен в сравнении с таковой у животных других групп.



**Рис. 1.** Темпоральные зависимости показателя анальгетической активности для контрольной (1) и сравнительной групп (2) при введении анальгина и соединений **27** (3), **28** (4), **29** (5), **25** (6) и **26** (7).

На вторые сутки отек из правой параоральной зоны распространился на соседнюю параорбитальную область, болезненность и гиперемия пораженного участка отчетливо выражены. На третьи сутки нами зарегистрирован выраженный воспалительный процесс и отечность, переходящая на область шеи, покраснение и болезненность орофациальной зоны справа.

У крыс группы сравнения спустя час после инъекции альгогена появились отек пораженного участка и боль при надавливании. Однако животные, предварительно получавшие анальгин, вели себя спокойнее, нежели контрольные крысы. На вторые сутки отек распространился на соседнюю область, а признаки воспаления, включая гиперемию, прогрессировали (рис. S1, Дополнительные материалы). На третьи сутки состояние пораженного участка оставалось прежним. Животные всех опытных групп, получавшие внутрижелудочно суспензию соединений **25–29** за 1.5 ч до введения альгогена, были спокойны.

Наиболее показательными были результаты в опытной группе, получавшей соединение **26**. Так, через 1 ч после инъекции появился небольшой отёк, боль при надавливании корнцангом отсутствовала. Исходя из визуального состояния животного, на вторые сутки воспаление выражено в незначительной степени, явлений гиперемии и болезненности орофациальной области у крыс данной группы не выявлено (рис. S2, Дополнительные материалы). На третьи сутки воспалительных явлений практически нет, пораженный участок безболезненный.

Таким образом, реакцией  $\alpha$ -цианотиоацетамида с фурфуролом и 1,3-дикарбонильными соединениями с последующим S-алкилированием образующихся пиридин-2-тиолатов нами были получены новые гибридные соединения, содержащие фурановый и частично насыщенный никотинонитрильный фрагменты. Проведенный *in silico* анализ параметров биодоступности и потенциальных мишеней позволил из базы соединений (170 структур) выбрать 5 наиболее перспективных образов для экспериментов *in vivo*. Проведенный скрининг в тесте орофациальной тригеминальной боли показал наличие максимально выраженной анальгетической активности в дозе 5 мг/кг у соединений **29, 25** и **26** (соответственно в 3.78, 3.58 и 7.88 раза эффективнее препарата сравнения – метамизол натрия – на поздних сроках наблюдения). Соединения **27** и **28** проявили активность, сопоставимую с таковой у анальгина. Перспективами наших дальнейших исследований является подтверждение анальгетической активности соединений-лидеров в других классических тестах, выявление антиэкссудативных эффектов, изучение их острой и хронической пероральной токсичности.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность  $\pm 4$  см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С регистрировали на приборе Agilent 400/MR (400 и 101 МГц соответственно) в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор. Бензол абсолютировали перегонкой и последующим кипячением с металлическим натрием.

**N-(2,4-Дихлорфенил)ацетоацетамид (30).** К раствору 10.57 г (65.24 ммоль) 2,4-дихлоранилина в 40 мл абсолютного бензола добавляли 2 капли триэтиламина, затем при перемешивании добавляли по каплям 5.0 мл (5.5 г, 65.24 ммоль) дикетена. Реакционную смесь кипятили 1–2 мин и отставляли на 24 ч. Бензол удаляли в вакууме, твердый остаток промывали петролейным эфиром и сушили при 60°С. Выход 16.06 г (количественный), бежевый мелкокристаллический порошок. Продукт использовали далее без дополнительной очистки.

**6-Метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2тиолат N-метилморфолиния (32).** К смеси свежеперегнанного фурфурола (5.4 мл, 65.2 ммоль) и цианотиоацетамида **31** [49] (6.53 г, 65.2 ммоль) в 20 мл ЕtOH при интенсивном перемешивании добавляли 1 каплю N-метилморфолина. Полученную смесь перемешивали при 25°C до полной конверсии по данным TCX, при этом наблюдалось образование темно-желтого осадка продукта кон-

денсации по Кнёвенагелю, 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламида **33**. Далее к суспензии тиоакриламида **33** добавляли 16.06 г (65.2 ммоль) N-(2,4-дихлорфенил)ацетоацетамида **30**, еще 30 мл EtOH и 10.7 мл (97.2 ммоль) N-метилморфолина. Суспензию перемешивали при нагревании до закипания, при этом исходные реагенты растворялись, и из кипящего раствора выпадал осадок во всем объеме реакционной массы. Смесь выдерживали 24 ч при 25°С, осадок отфильтровывали, промывали охлажденным EtOH и ацетоном, сушили при 60°С. Получали 27.27 г (82%) тиолата **32** в виде светло-коричневого мелкокристаллического порошка.

Этиловый эфир 4-(2-хлорацетамидо)бензойной кислоты. Анестезин (этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты, 10.39 г, 62.9 ммоль) растворяли в абсолютном бензоле (30 мл) при перемешивании и легком нагревании. К полученному раствору по каплям добавляли 5.0 мл (62.9 ммоль) хлорацетилхлорида. Смесь кипятили 5 ч, бензол упаривали, твердый остаток растирали с водой, отфильтровывали и промывали водой, затем петролейным эфиром. После высушивания получали 15.1 г (99%) этилового эфира 4-(2-хлорацетамидо)бензойной кислоты, который далее вводили в реакцию без дополнительной очистки.

Этиловый эфир 4-[2-({6-метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил}тио)ацетамидо]бензойной кислоты (25). Тиолат 32 (1.2 г. 2.36 ммоль) суспендировали в 10 мл EtOH, затем добавляли при перемешивании 1.3 мл (2.5 ммоль) 10%-ного водного КОН. Полученный раствор через бумажный фильтр прибавляли по каплям к теплому (40–50°C) раствору этилового эфира 4-(2-хлорацетамидо) бензойной кислоты (0.58 г, 2.36 ммоль) в 7 мл EtOH. Полученную смесь перемешивали в течение 5 и оставляли на 12 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водным EtOH и сушили при 60°С. Выход 1.23 г (85%), белый порошок. ИК спектр, у, см<sup>-1</sup>: 3250, 3201, 3132 ш, сл (N–H), 2206 с (С≡N), 1716 с (CO<sub>2</sub>Et), 1661 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.29 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.0 Гц), 2.20 с (3H, Ру-СН<sub>3</sub>), 4.05 м (2H, SCH<sub>2</sub>, AB-система, <sup>2</sup>J 15.1 Гц), 4.28 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.0 Гц), 4.92 с (1H, C<sup>4</sup>H Ру), 6.19–6.20 м (1Н, Н<sup>3</sup>, фурил), 6.34–6.35 м (1Н, Н<sup>4</sup>, фурил), 7.37 д (1Н, Н-Аг, <sup>3</sup>*J* 8.2 Гц), 7.52–7.55 м (2H, H-Ar, H<sup>5</sup>, фурил), 7.60 с (1H, H-Ar), 7.75 д (2H,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

Н-Аг, <sup>3</sup>*J* 8.4 Гц), 7.93 д (2H, H-Аг, <sup>3</sup>*J* 8.4 Гц), 9.34 с (1H, NH), 9.64 с (1H, NH), 10.91 (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 14.2 (<u>C</u>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 17.5 (CH<sub>3</sub>-Py), 36.5 (C<sup>4</sup> Py), 36.7 (SCH<sub>2</sub>), 60.5 (CH<sub>3</sub><u>C</u>H<sub>2</sub>O), 83.2 (C<sup>3</sup> Py), 103.1 (C<sup>5</sup> Py), 106.1 (C<sup>3</sup>, фурил), 110.5 (C<sup>4</sup>, фурил), 118.8 (2C, C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup> NHAr), 119.2 (C=N), 124.8 (C-Ar), 127.4 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.8 (CH-Ar), 129.6 (C-Ar), 130.3 (2C, C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup> NHAr), 134.3 (C-Ar), 139.8 (C-Ar), 142.7 (C<sup>5</sup>, фурил), 142.8 (C-Ar), 144.7 (C-Ar), 155.5 (C-Ar), 165.2 (C=O), 166.0 (C=O), 167.3 (C=O). Найдено, %: C 56.86; H 4.06; N 9.08. C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 56.96; H 3.96; N 9.16. *M* 611.50.

5-[(Аллилокси)карбонил]-6-метил-4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат морфолиния (34). К смеси свежеперегнанного фурфурола (3.0 мл, 36.2 ммоль) и цианотиоацетамида **31** [49] (3.63 г, 36.2 ммоль) в ЕtOH (15 мл) при интенсивном перемешивании добавляли следовые количества морфолина (10 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°С до полной конверсии по данным ТСХ, при этом наблюдалось образование темно-желтого осадка продукта конденсациипоКнёвенагелю, 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламида 33. Далее к суспензии тиоакриламида 33 при интенсивном перемешивании добавляли по каплям 5.1 мл (37 ммоль) аллилацетоацетата и 4.3 мл (50 ммоль) морфолина. Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 3 ч, затем выдерживали 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили при 60°С. Получали 12.1 г (83%) тиолата 34 в виде бежевого порошка.

Аллиловые эфиры 6-[(2-(R-амино-2-оксоэтил)тио]-2-метил-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (26, 27). Тиолат 34 (1.5 г, 3.85 ммоль) суспендировали в 15 мл ЕtOH, затем добавляли при перемешивании 2.0 мл (3.86 ммоль) 10%-ного водного КOH и перемешивали до растворения. Полученный раствор через бумажный фильтр прибавляли по каплям к раствору соответствующего α-хлорацетамида (3.85 ммоль) в EtOH (10–12 мл). Смесь перемешивали 3 ч, осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили при 60°С.

Аллиловый эфир 6-{[2-(4-ацетилфенил)амино-2-оксоэтил]тио}-2-метил-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (26). Выход 80%, белый порошок. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3290, 3255, 3186, 3120 ш, сл (N-H), 2208 с (C≡N), 1699 с (Ac), 1672 ш, с (COOR, CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 2.31 с (3Н, Ру-СН<sub>3</sub>), 2.52 с [3H, C(O)CH<sub>3</sub>], 3.97 м (2H, AB-система, SCH<sub>2</sub>), 4.54 д. д. д (2H, OCH<sub>2</sub>CH=, <sup>3</sup>J 5.2, <sup>2</sup>J 13.9 Гц), 4.68 с (1H, C<sup>4</sup>H Py), 5.13-5.19 м (2H, наложение сигналов =CH<sub>2</sub>), 5.83–5.92 м (1H, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 6.05 д (1Н, Н<sup>3</sup>, фурил, <sup>3</sup>Ј 3.1 Гц), 6.31–6.33 м (1Н, H<sup>4</sup>, фурил), 7.50–7.51 м (1Н, Н<sup>5</sup>, фурил), 7.69 д (2H, H-Ar, <sup>3</sup>*J* 8.7 Гц), 7.94 д (2H, H-Ar, <sup>3</sup>*J* 8.7 Гц), 9.91 с (1H, NH-Py), 10.64 с [1H, С(О)NH]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 18.4 (СН<sub>3</sub>-Ру), 26.4 [С(О)<u>С</u>Н<sub>3</sub>], 35.6 (C<sup>4</sup>, Py), 37.0 (SCH<sub>2</sub>), 64.0 (CH<sub>2</sub>O), 86.0 (C<sup>5</sup>. Ру), 97.4 (С<sup>3</sup>, Ру), 105.5 (С<sup>3</sup>, фурил), 110.5 (С<sup>4</sup>, фурил), 117.1 (=CH<sub>2</sub>), 118.7 (3С, С<sup>2</sup>, С<sup>6</sup>, 4-АсС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, C=N), 129.5 (2C,  $C^3$ ,  $C^5$ , 4-AcC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH), 132.2 (C<sup>4</sup>, 4-AcC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH), 132.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 142.4 (С<sup>5</sup>, фурил), 142.7 (C<sup>1</sup>, 4-AcC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH), 143.9 (C<sup>6</sup>, Py), 147.2 (C<sup>2</sup>, Ру), 156.0 (С<sup>1</sup>, фурил), 165.5 (СООR), 167.1 [С(О) NH], 196.5 [С(О)СН<sub>3</sub>]. Найдено, %: С 62.90; Н 4.93; N 8.76. С<sub>25</sub>Н<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 62.88; H 4.85; N 8.80. M 477.53.

Аллиловый эфир 2-метил-6-{[2-(дифениламино)-2-оксоэтил]тио}-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (27). Выход 72%, бежевый порошок. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3157, 3114 ш, сл (N–H), 2195 с (С≡N), 1702 с (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 2.24 с (3Н, Ру-СН<sub>3</sub>), 3.85 м (2Н, АВ-система, SC<u>H</u><sub>2</sub>, <sup>2</sup>J 15.1 Гц), 4.54 д. д. д (2H, OCH<sub>2</sub>CH=, <sup>3</sup>*J* 5.3, <sup>2</sup>*J* 13.9 Гц), 4.70 с (1H, C<sup>4</sup>H, Py), 5.13–5.20 м (2H, наложение сигналов =CH<sub>2</sub>), 5.83-5.93 м (1H, OCH<sub>2</sub>C<u>H</u>=CH<sub>2</sub>), 6.03 д (1H, H<sup>3</sup>, фурил, <sup>3</sup>J 3.1 Гц), 6.32–6.33 м (1H, H<sup>4</sup>, фурил), 7.28–7.40 м (10H, Ph), 7.50–7.51 м (1H, H<sup>5</sup>, фурил), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 18.2 (CH<sub>3</sub>-Py), 35.6 (C<sup>4</sup>, Py), 36.0 (SCH<sub>2</sub>), 64.0 (CH<sub>2</sub>O), 86.6 (C<sup>5</sup>, Py), 97.3 (C<sup>3</sup>, Py), 105.5 (C<sup>3</sup>, dyрил), 110.5 (С<sup>4</sup>, фурил), 117.0 (=CH<sub>2</sub>), 118.9 (С=N), 126.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 132.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 142.4 (С<sup>5</sup>, фурил), 143.7 (C<sup>6</sup>, Py), 147.2 (C<sup>2</sup>, Py), 155.9 (C<sup>1</sup>, фурил), 165.5 (COOR), 167.3 [C(O)NPh2]. Найдено, %: С 68.10; Н 4.99; N 8.15. С<sub>29</sub>Н<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 68.08; H 4.93; N 8.21. M 511.59.

2-{[6-Оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио}-N-(2-R-фенил)ацетамиды (28, 29). Тетрагидропиридин-2-тиолат N-метилморфолиния 36 [50] (1.00 г, 3.1 ммоль) растворяли при нагревании в 60%-ном этаноле (15 мл). Полученный раствор через бумажный фильтр добавляли к теплому (40–50°С) раствору соответствующего α-хлорацетанилида (3.1 ммоль) при перемешивании. Смесь оставляли на 48 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 60%-ным этанолом и петролейным эфиром, сушили при 60°С.

N-(2-Метилфенил)-2-{[6-оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио}ацетамид (28). Выход 69%, бежевый порошок. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3352, 3103 ш, ср (N–H), 2206 с (C≡N), 1701 с, 1662 с (2 С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 2.21 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.65 д. д (1H, *иис*-C<sup>5</sup>H, <sup>2</sup>J 16.4, <sup>3</sup>*J* 4.5 Гц), 2.90 д. д (1Н, *транс*-С<sup>5</sup>Н, <sup>2</sup>*J* 16.4, <sup>3</sup>*J* 6.9 Гц), 3.99 с (2Н, SCH<sub>2</sub>), 4.12 м (1Н, Н<sup>4</sup>, ABсистема, <sup>3</sup>*J* 4.5, <sup>3</sup>*J* 6.9 Гц), 6.22 д (1Н, Н<sup>3</sup> фурил, <sup>3</sup>*J* 3.1 Гц), 6.38-6.39 м (1Н, Н<sup>4</sup>, фурил), 7.10-7.24 м (3H, H-Ar), 7.37 д (1H, H-Ar, <sup>3</sup>*J* 7.9 Гц), 7.60–7.61 м (1H, H<sup>5</sup>, фурил), 9.76 с (1H, CONHAr), 10.82 с (1H, NH-Ру). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б<sub>с</sub>, м. д.: 17.7 (Аг-CH<sub>3</sub>), 33.3 (C<sup>4</sup>), 34.6 (C<sup>5</sup>), 35.1 (SCH<sub>2</sub>), 88.8 (C<sup>3</sup>), 106.3 (С<sup>3</sup>, фурил), 110.5 (С<sup>4</sup>, фурил), 117.8 (С≡N), 125.1 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 130.4 (CH-Ar), 132.0 (C<sup>1</sup>, Ar), 135.5 (C<sup>2</sup>, Ar), 143.1 (C<sup>5</sup>, фурил), 147.8 (С<sup>2</sup>), 152.3 (С<sup>1</sup>, фурил), 167.1 [С(О) NHAr], 168.2 (СОNH-Ру). Найдено, %: С 62.14; Н 4.70; N 11.38. С<sub>19</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 62.11; H 4.66; N 11.44. M 367.42.

2-{[6-Оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио}-N-(2-этилфенил)ацетамил (29). Выход 73%, бежевый порошок. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3354, 3103 ш, ср (N-H), 2210 с (C≡N), 1698 ш, с (2 С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.12 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.5 Гц), 2.59 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.5 Гц), 2.66 д. д (1Н, *иис*-С<sup>5</sup>Н, <sup>2</sup>*J* 16.4, <sup>3</sup>*J* 4.5 Гц), 2.90 д. д (1Н, *транс*-С<sup>5</sup>Н, <sup>2</sup>J 16.4, <sup>3</sup>J 7.2 Гц), 4.00 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 4.12 м (1H, H<sup>4</sup>, AB-система, <sup>3</sup>J 4.5, <sup>3</sup>J 7.2 Гц), 6.22 д (1Н, Н<sup>3</sup>, фурил, <sup>3</sup>J 2.7 Гц), 6.38– 6.39 м (1Н, Н<sup>4</sup>, фурил), 7.17–7.21 м (2Н, Н-Аг), 7.25–7.27 м (1Н, Н<sup>3</sup>-Аг), 7.32–7.34 м (1Н, Н-Аг), 7.60–7.61 м (1Н, Н<sup>5</sup>, фурил), 9.76 с (1Н, CONHAr), 10.84 с (1H, NH-Ру). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б<sub>с</sub>, м. д.: 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.3 (C<sup>4</sup>), 34.6 (C<sup>5</sup>), 35.0 (SCH<sub>2</sub>), 88.6 (C<sup>3</sup>), 106.3 (C<sup>3</sup>, фурил), 110.5 (C<sup>4</sup>, фурил), 117.7 (C≡N), 125.96 (CH-Ar), 126.02 (CH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 134.7 (C<sup>1</sup>, Ar), 138.2 (C<sup>2</sup>, Ar), 143.0 (C<sup>5</sup>, фурил), 147.8 (C<sup>2</sup>), 152.3

(С<sup>1</sup>, фурил), 167.5 [С(О)NHAr], 168.1 (СОNH-Ру). Найдено, %: С 63.00; Н 5.05; N 10.96. С<sub>20</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 62.97; Н 5.02; N 11.02. *М* 381.45.

Исследование анальгетической активности. Эксперимент проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220-250 г в осенне-зимний период при естественном освещении, температуре 22-24°С и относительной влажности воздуха 40-50%. Объем выборки составил 70 особей, согласно расчетам по описанным в литературе рекомендациям [51]. Исследования проведены в соответствии с правилами качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г., №708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.). Экспериментальные группы формировали методом случайного отбора. Перед началом эксперимента все лабораторные животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова. Крысы были распределены на контрольную (с моделируемой орофациальной тригеминальной болью), референтную (группа сравнения, анальгин (метамизол натрия)) и пять опытных групп по количеству исследуемых соединений 25-29. В эксперименте использовали группы, состоящие из 10 животных, а также минимальное для достижения цели и решения задач исследования количество экспериментальных групп, т. е. общее количество животных. Определение анальгетической активности проводили в тесте орофациальной тригеминальной боли, которую моделировали подкожным введением 0.1 мл 5%ного раствора формалина в область вибрисс у лабораторных крыс, согласно работе [52]. В качестве препарата сравнения для референтной группы крыс использовали анальгин (ОАО Фармстандарт) в дозе 7 мг/кг. Пять образцов соединений 25-29 вводили внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг за 1.5 ч до введения используемого альгогена (5%-ного раствора формалина). Количественной экспериментальной характеристикой в работе принято число чесательных движений передними лапами орофациальной области за 1 мин, которое подсчитывал через 10, 15- и 20-минутные промежутки времени после введения альгогена. Статистическая обработка полученных результатов производили стандартными методами математической статистики, характеризующими количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определяли: среднее арифметическое числа чесательных движений *a*, дисперсию значений σ<sup>2</sup> вокруг среднего арифметического, среднеквадратическое отклонение σ, коэффициент вариации *V*.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривоколыско Дмитрий Сергеевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9394-8524

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

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

Самокиш Анна Александровна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-9285-3681

Венидиктова Юлия Сергеевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-6649-511X

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

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

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

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

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

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

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21090079 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ivasiv V., Albertini C., Gonçalves A.E., Rossi M., Bolognesi M.L. // Curr. Top. Med. Chem. 2019. Vol. 19. N 19. P. 1694. doi 10.2174/156802661966619 0619115735
- Prasher P., Sharma M., Aljabali A.A.A., Gupta G., Negi P., Kapoor D.N., Singh I., Zacconi F.C., de Jesus Andreoli Pinto T., da Silva M.W., Bakshi H.A., Chellappan D.K., Tambuwala M.M., Dua K. // Drug Dev. Res. 2020. Vol. 81. N 7. P. 837. doi 10.1002/ ddr.21704
- Auti P.S., George G., Paul A.T. // RSC Adv. 2020. Vol. 10. N 68. P. 41353. doi 10.1039/d0ra06642g
- Decker M. // Mini Rev. Med. Chem. 2007. Vol. 7. N 3. P. 221. doi 10.2174/138955707780059817
- Mishra S., Singh P. // Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 124. P. 500. doi 10.1016/j.ejmech.2016.08.039
- Oliveira R., Miranda D., Magalhães J., Capela R., Perry M.J., O'Neill P.M., Moreira R., Lopes F. // Bioorg. Med. Chem. 2015. Vol. 23. N 16. P. 5120. doi 10.1016/j.bmc.2015.04.017
- Anusionwu C.G., Aderibigbe B.A., Mbianda X.Y. // Mini Rev. Med. Chem. 2019. Vol. 19. N 6. P. 450. doi 10.21 74/1389557519666181210162003
- Design of hybrid molecules for drug development / Ed. M. Decker. Amsterdam: Elsevier, 2017. 338 p.
- Panda P., Chakroborty S. // ChemistrySelect. 2020. Vol. 5. N 33. P. 10187. doi 10.1002/slct.202002790
- Shiri P. // Mini Rev. Med. Chem. 2021. Vol. 21. N 5. P. 536. doi 10.2174/1389557520666201027160436

- Upadhyay H.C. // Curr. Top. Med. Chem. 2021. Vol. 21. N 8. P. 737. doi 10.2174/1568026621666210303145759
- Лукевиц Э., Демичева Л. // ХГС. 1993. № 3. С. 281; Lukevits É, Demicheva L. // Chem. Heterocycl. Compds. 1993. Vol. 29. N 3. P. 243. doi 10.1007/BF00531499
- Alizadeh M., Jalal M., Khodaei Hamed A.S., Kheirouri S., Tabrizi F.P.F., Kamari N. // J. Inflam. Res. 2020. Vol. 13. P. 451. doi 10.2147/JIR.S262132
- Triggle D.J. // Cell. Mol. Neurobiol. 2003. Vol. 23. N 3. P. 293. doi 10.1023/A:1023632419813
- Sepehri S., Sanchez H. P., Fassihi A. // J. Pharm. Pharm. Sci. 2015. Vol. 18. N 1. P. 1. doi 10.18433/J3Q01V
- Edraki N., Mehdipour A.R., Khoshneviszadeh M., Miri R. // Drug Discov. Today. 2009. Vol. 14. N 21–22. P. 1058. doi 10.1016/j.drudis.2009.08.004
- Wang A.L., Iadecola C., Wang G. // J. Geriatr. Cardiol. 2017. Vol. 14. N 1. P. 67. doi 10.11909/j. issn.1671-5411.2017.01.006
- Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. // Mini Rev. Med. Chem. 2021. Vol. 21. N 2. P. 135. doi 10.2174/1389557 520666200807130215
- Mateeva N.N., Winfield L.L., Redda K.K. // Curr. Med. Chem. 2005. Vol. 12. N 5. P. 551. doi 10.2174/0929867053362776
- 20. *Khan M.M., Khan S., Iqbal S. //* RSC Adv. 2016. Vol 6. N 48. P. 42045. doi 10.1039/c6ra06767k
- Gouda M.A., Hussein B.H., Helal M.H., Salem M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 7. P. 1524. doi 10.1002/jhet.3188
- Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 4. P. 345. doi 10.1080/00397911.2017.1394468
- Gouda M.A., Berghot M.A., Abd El Ghani G.E., Khalil A.E.G.M. // Synth. Commun. 2014. Vol. 44. N 3. P. 297. doi 10.1080/00397911.2013.823549
- 24. Shamroukh A.H., Kotb E.R., Anwar M.M., Sharaf M. // Egypt. J. Chem. 2021. Vol. 64. N 8. Article 33. doi 10.21608/EJCHEM.2021.64971.3392
- Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // XГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
- Литвинов В.П. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
- 27. Краузе А.А., Одынец А.Г., Веррева А.А., Германе С.К., Кожухов А.Н., Дубур Г.Я. // Хим-фарм.
  ж. 1991. Т. 25. № 7. С. 40; Krauze А.А., Odynets А.G., Verreva А.А., Germane S.K., Kozhukhov A.N., Dubur G.Ya. // Pharm. Chem. J. 1991. Vol. 25. N 7. P. 477. doi 10.1007/BF00772003
- 28. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G.,

Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. // ACS Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 4. N 9. P. 869. doi 10.1021/ ml400226s

- Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Res. Results Pharmacol. 2017. Vol. 3. N 4. P. 20. doi 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
- Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Хим.-фарм. ж. 2017. Т. 51. № 8.
   С. 16; Bibik Е.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Pharm. Chem. J. 2017.
   Vol. 51. N 8. P. 648. doi 10.1007/s11094-017-1669-1
- Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Бюл. сиб. мед. 2019. Т. 18. № 3. С. 21. doi 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
- Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G. // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. N 19. P. 3606. doi 10.1021/jm9603750
- Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 17. P. 5548. doi 10.1016/j.bmc.2013.05.061
- Mullan M. J., Paris D., Bakshi P. Pat. WO2008070875 (2008).
- 35. Yennamalli R., Subbarao N., Kampmann T., Mc-Geary R.P., Young P.R., Kobe B. // J. Comput. Aided Mol. Des. 2009. Vol. 23. N 6. P. 333. doi 10.1007/ s10822-009-9263-6
- Hudson B.D., Christiansen E., Murdoch H., Jenkins L., Hansen A.H., Madsen O., Ulven T., Milligan G. // Mol. Pharmacol. 2014. Vol. 86. N 2. P. 200. doi 10.1124/ mol.114.093294
- Mikami D., Kobayashi M., Uwada J., Yazawa T., Kamiyama K., Nishimori K., Nishikawa Y., Nishikawa S., Yokoi S., Taniguchi T., Iwano M. // Ther. Adv. Med. Oncol. 2020. Vol. 12. Paper 1758835920913432. doi 10.1177/1758835920913432
- Sanders M.P., Roumen L., van der Horst E., Lane J.R., Vischer H.F., van Offenbeek J., de Vries H., Verhoeven S., Chow K.Y., Verkaar F., Beukers M.W., McGuire R., Leurs R., IJzerman A.P., de Vlieg J., de Esch I.J.P., Zaman G.J.R., Klomp J.P.G., Bender A., de Graaf C. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 11. P. 5311. doi 10.1021/jm300280e

- Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // XГС. 2013. № 8. С. 1232; Frolov К.А., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 8. P. 1146. doi 10.1007/s10593-013-1356-4
- Orlov A.A., Eletskaya A.A., Frolov K.A., Golinets A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I. // Arch. Pharm. 2018. Vol. 351. N 6. Paper e1700353. doi 10.1002/ ardp.201700353
- Zhang W., Chen Y., Chen W., Liu Z., Li Z. // J. Agric. Food Chem. 2010. Vol. 58. N 10. P. 6296. doi 10.1021/ jf100645y
- Fan Y.F., Zhang W.W., Shao X.S., Xu Z.P., Xu X.Y., Li Z. // Chin. Chem. Lett. 2015. Vol. 26. N 1. P. 1. doi 10.1016/j.cclet.2014.10.019
- Pagadala R., Chidurala P., Jetti V., Meshram J.S., Maddila S., Jonnalagadda S.B. // J. Heterocycl. Chem. 2015. Vol. 52. N 2. P. 397. doi 10.1002/jhet.2058
- Ogino M., Fedorov Y., Adams D.J., Okada K., Ito N., Sugiyama M., Ogino T. // Viruses. 2019. Vol. 11. N 9. P. 856. doi 10.3390/v11090856
- 45. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. http://www.organicchemistry.org/prog/peo/
- Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
- Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. // Nucl. Acids Res. 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
- Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // J. Chem. Inf. Model. 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. Р. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
- Доценко В.В., Лебедева И.А., Кривоколыско С.Г., Повстяной М.В., Повстяной В.М., Костырко Е.О. // ХГС. 2012. № 3. С. 492; Dotsenko V.V., Lebedeva I.A., Krivokolysko S.G., Povstyanoi M.V., Povstyanoi V.M., Kostyrko E.O. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 3. P. 462. doi 10.1007/s10593-012-1016-0
- 51. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. // Соц. аспекты здоровья насел. 2019. Т. 65. № 6. Статья № 10. doi 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 941 с.

### New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: Synthesis, Structure, and Analgesic Activity

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

<sup>a</sup> St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, 91045 Ukraine
 <sup>b</sup> Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia
 <sup>c</sup> North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia
 <sup>d</sup> V. Dahl Lugansk State University, Lugansk, 91034 Ukraine
 <sup>e</sup> Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia
 \*e-mail: victor dotsenko @mail.ru

Received July 29, 2021; revised August 13, 2021; accepted August 16, 2021

A series of new hybrid molecules containing 2-furyl and partially saturated pyridine fragments was obtained based on the reaction of cyanothioacetamide with furfural and 1,3-dicarbonyl compounds. The resulting compounds were tested *in vivo* for analgesic activity (rats) in the orofacial trigeminal pain test. Some the tested compounds showed an antinociceptive effect, superior to that of the reference drug (metamizole sodium).

Keywords: cyanothioacetamide, nicotinonitriles, 1,4-dihydropyridines, tetrahydropyridines, analgesics

УДК 547.854.81;547.855.1

# СИНТЕЗ И ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МАФЕДИНА, ОБЛАДАЮЩЕГО НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2021 г. Н. Ю. Сипкина<sup>*a*</sup>, В. Н. Юсковец<sup>*a*</sup>, Н. М. Чернов<sup>*a*,\*</sup>, Г. Л. Старова<sup>*b*</sup>, И. П. Яковлев<sup>*a*</sup>

<sup>а</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, ул. Профессора Попова 14/А, Санкт-Петербург, 197376 Россия <sup>b</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 198504 Россия \*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

> Поступило в Редакцию 19 июля 2021 г. После доработки 9 августа 2021 г. Принято к печати 10 августа 2021 г.

Разработан и оптимизирован метод синтеза 6-гидрокси-3-фенил-2-(фениламино)пиримидин-4(3*H*)-она (мафедина) без применения этилатов щелочных металлов. Получены его родственные соединения в качестве возможных примесей в целевом продукте. Разработаны хроматографические условия для совместного определения родственных примесей мафедина методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. Методом ВЭЖХ-ESI/MS установлена структура продукта разложения мафедина в растворе.

Ключевые слова: пиримидин, мафедин, ВЭЖХ-анализ

DOI: 10.31857/S0044460X21090080

Пиримидиновый фрагмент является важным структурным блоком большого числа биологически активных веществ, что связано как с распространенностью этой гетероциклической системы, так и со способностью пиримидинов выступать миметиками первичных и вторичных метаболитов [1-3]. В частности, мафедин [6-гидрокси-3фенил-2-(фениламино)пиримидин-4(3H)-он, 1]. применяемый в виде натриевой соли, показал себя эффективным нейротерапевтическим средством и альфа-2-адреномиметиком [4, 5]. В связи с этим актуальной задачей является оптимизация синтеза данного вещества и его стандартизация, которая подразумевает в том числе синтез и анализ возможных родственных примесей.

Впервые соединение 1 было получено взаимодействием 1,3-дифенилгуанидина 2 с малоновым эфиром 3 в классических условиях синтеза пиримидинов – при катализе этилатом натрия или калия [6], что обусловливает высокую пожароопасность такого процесса при реализации его в промышленных условиях. Исходя из этого, мы исследовали взаимодействие реагентов 2 и 3 в условиях высокотемпературной циклизации с использованием более доступных и безопасных катализаторов (схема 1, табл. 1).

Из данных табл. 1 следует, что наиболее оптимальным растворителем для синтеза соединения 1 является диметилформамид. Так, проведение реакции без растворителя, несмотря на наименьшее время процесса, является технологически неприемлемым из-за затвердевания реакционной массы ближе к концу выдержки, а применение *о*-ксилола заметно увеличивает время реакции. Также видно, что увеличение температуры процесса выше 150°C вызывает резкое увеличение количества



примеси 4, которая является продуктом ацилирования мафедина 1 еще одной молекулой дифенилгуанидина 3. Отделить ее от продукта 1 удалось за счет ее низкой растворимости в растворе щелочи. Аналогично, применение триэтиленгликоля привело к выделению побочного пиримидина 5, который, по-видимому, образуется из примеси 4 под действием остаточной или атмосферной влаги.

Важным явился и вопрос выбора осно́вного катализатора для проведения данного процесса. Наилучшие результаты в этом качестве показал гидрокарбонат калия (табл. 1, оп. № 2–6), взятый в эквимолярных количествах для высвобождения реагента **3** из соли с мафедином **1**. Повышение основности катализатора (оп. № 7) привело к резкому снижению выхода целевого продукта **1** за счет активации побочной реакции ацилирования, которая приводит к примеси **4**. С этим результатом коррелирует и использование избытка высокоосновного реагента **3** в качестве катализатора (оп. № 1), которое привело, с одной стороны, к снижению

выхода мафедина 1, а с другой – к его загрязнению дифенилгуанидином 3. Снижение выхода мы связываем с образованием примеси 4, которую оказалось сложно выделить препаративно из-за избытка вещества 3. Гидрокарбонат натрия (оп. № 8) также показал себя хуже аналогичной калиевой соли, что объясняется большей жесткостью иона натрия [7].

Необычный результат был получен при попытке проведения синтеза мафедина 1 в условиях кислотного катализа *n*-толуолсульфокислотой (*p*-TSA). При этом с выходом 27% был выделен бипидимидин 6 (схема 2). Помимо того, что соединение 6 было охарактеризовано с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С и масс-спектрометрии, его строение было доказано методом РСА (рис. 1). Можно предложить два пути образования димера 6 (схема 2). Согласно пути *a*, образующийся в реакционной массе мафедин 1 ацилируется малоновым эфиром 2, после чего идет замыкание второй пиримидиновой системы. С другой стороны, в рамках пути *б* может протекать димеризация мало-

Ma anna an Cara	C	D	Катализатор	TOC	Dance	Выход <sup>а</sup> , %		
л⁰ опыта	а Соотношение 2:5 Растворитель (1.05 экв.) 1,	<i>I</i> , C	время, ч	1	4	5		
1	1:2	_	_	145±5	0.5	79	н/об	н/о
2	1:1	_	KHCO3	145±5	0.5	88	2	_
3	1:1	о-Ксилол	KHCO <sub>3</sub>	145±5	3	85	4	_
4	1:1	ДМФА	KHCO3	145±5	1.5	86	3	_
5	1:1	ДМФА	KHCO3	155±5	1	72	11	_
6	1:1	Триэтиленгликоль	KHCO <sub>3</sub>	200±5	0.5	23	-	34
7	1:1	ДМФА	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	145±5	1.5	65	22	_
8	1:1	ДМФА	NaHCO <sub>3</sub>	145±5	1.5	32	52	_

Таблица 1. Оптимизация параметров синтеза мафедина 1

<sup>а</sup> Считая на 1,3-дифенилгуанидин 3.

<sup>6</sup> Не определен.



нового эфира 2, после чего эфир ацетонтрикарбоновой кислоты последовательно взаимодействует с двумя молекулами дифенилгуанидина 3.

Подводя промежуточный итог, можно заключить, что оптимальным вариантом синтеза мафедина **1** является взаимодействие малонового эфира **2** с симметричным дифенилгуанидином **3** в диметилформамиде в присутствии КНСО<sub>3</sub> при  $145\pm5^{\circ}$ С. Для повышения растворимости и биодоступности мафедин **1** было удобно превратить его в натриевую соль обычным методом – взаимодействием с раствором гидроксида натрия [8].

Для установления чистоты мафедина 1 нами была разработана методика определения примесей методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием, в ходе которой были подобраны хроматографические условия для разделения предполагаемых примесей, включая как исходные соединения (1,3-дифенилгуанидин 3) так и возможные побочные продукты реакции. Среди последних следует отметить соединения 4–6 и продукт гидролиза гуанидина 3 – 1,3-дифенилмочевину 7. Для этого нами была использована хроматографическая колонка с привитыми октадецильными группами, подходящая для анализа осно́вных соединений, и подвижная фаза, состоящая из смеси ацетонитрила и 0.1%-ной фосфорной кислоты с целью полного протонирования всех возможных примесей. Для улучшения эффективности и селективности разделения компонентов пробы, содержащей все вышеперечисленные при-



Рис. 1. Общий вид молекулы соединения 6 в кристалле.

Время удерживания <i>t</i> <sub>R</sub> , мин	Компонент	Площадь пика <i>S</i> , µAu∙с	Число теоретических тарелок N	Асимметрия As	Разрешение <i>Rs</i>
9.62	3	400684	15760	1.99	_
10.51	1	336847	34818	1.48	3.33
14.44	7	325237	80377	1.40	18.33
15.88	6	270340	66138	1.50	6.37
17.76	5	269941	108148	1.44	8.15
19.94	4	273337	18330	2.30	5.41

Таблица 2. Хроматографические характеристики пиков мафедина 1 и примесей 3–7 с концентрацией каждого компонента 0.01 мг/мл

меси и мафедин 1, хроматографирование осуществляли в градиентном режиме, увеличивая элюирующую силу подвижной фазы. Характеристики пиков, полученные в описанных хроматографических условиях представлены в табл. 2 (типичные хроматограммы приведены в Дополнительных материалах).

Нами установлено, что при длине волны λ 250 нм отклик спектрофотометрического детектора для всех примесей находится в пределах ±20% [9] относительно отклика мафедина 1. В связи с этим оценку содержания примесей в испытуемых растворах вели относительно среднего значения площади пика мафедина 1, полученного из хроматограмм раствора сравнения с концентрацией 0.001 мг/мл, что соответствует содержанию примеси 0.1% для испытуемых растворов с концентрацией 1.0 мг/мл, которое является допустимым согласно требованиям Российских и международных нормативных документов [10]. Относительные стандартные отклонения времени удерживания и площади пика мафедина (1) при этом составили 0.11 и 1.25% (n = 5) соответственно. Используя вышеописанную методику для анализа полученных образцов мафедина 1, а также для установления сроков годности растворов мафедина 1, мы установили, что содержание примесей в образцах мафедина 1 составляет менее 0.1%. Это подтверждается отсутствием пиков примесей на типичной хроматограмме раствора мафедина 1 с концентрацией 1.0 мг/мл.

Однако при повторных испытаниях того же самого раствора после 60 минут экспозиции на хроматограмме был обнаружен дополнительный пик неидентифицированной примеси со временем удерживания около 9.3 мин. Для установления структуры примеси нами были разработаны хроматографические условия, подходящие для использования масс-спектрометрического детектора с ионизацией методом электроспрей. Для этого мы заменили 0.1%-ный раствор фосфорной кислоты на 0.1%-ный раствор муравьиной кислоты. Для уменьшения скорости потока использовали хроматографическую колонку с внутренним диаметром 2.1 мм. Масс-спектр регистрировали в режиме полного ионного тока (SCAN) при положительной ионизации в диапазоне *m/z* 85-600. В масс-спектре неизвестной примеси со временем удерживания 4.67 мин присутствуют два основных сигнала со значениями m/z 298 и 254, первый из которых со-



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

ответствует молекулярному иону  $[M + H]^+$  соединения **8**, образовавшегося в результате гидролиза и раскрытия пиримидинового кольца (схема 3). В то же время, наиболее вероятно, что пик с m/z 254 принадлежит иону  $[M + H]^+$  вещества **9**, образующегося в результате декарбоксилирования примеси **8** в условиях съемки масс-спектра.

Таким образом, нами были разработаны методики ВЭЖХ со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием для установления чистоты и идентификации примесей мафедина. Натриевая соль мафедина, получаемая по разработанному и оптимизированному методу, содержит менее 0.1% родственных примесей. При хранении в растворе происходит разложение мафедина с раскрытием пиримидиновой системы.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С в ДМСО-*d*<sub>6</sub> зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (400 и 100 МГц соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя как внутреннего стандарта. Масс-спектры с положительной ионизацией методом ESI записаны на спектрометре PerkinElmer SQ 300. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали. Растворители очищали и сушили обычными методами.

Рентгеноструктурный анализ. Монокристаллы соединения 6 были выращены из метанола. Исследование выполнено на дифрактометре Supernova, Dual, Cu at zero, Atlas при 100(2) К. Расшифровка структуры выполнена с использованием программ Olex2 [11], SHELXS [12] и SHELXL [13]. Кристаллы моноклинные, С<sub>32</sub>Н<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·2CH<sub>3</sub>OH, *М* 605.65, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c; а 10.5879(4), b 17.7778(6), c 16.7129(7) Å,  $\beta$  104.748(4)°, V 3042.2(2) Å<sup>3</sup>, Z 4,  $\mu$ (Мо $K_{\alpha}$ ) 0.091 мм<sup>-1</sup>,  $d_{выч}$  1.320 г/см<sup>3</sup>. Измерено 16111 отражений (6.172° ≤ 2Θ ≤ 54.998°), из них 6913 уникальных ( $R_{\rm int}$  0.0291,  $R_{\sigma}$  0.0475), которые были использованы во всех расчетах; R<sub>1</sub> 0.0547  $[I > 2\sigma(I)], wR_2 0.1376$  (все данные). Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (ССDС 1944540).

#### Оптимизация синтеза 6-гидрокси-3-фенил-2-(фениламино)пиримидин-4(3*H*)-она (1).

Смесь 75 г (0.47 моль) малонового эфира 2, 100 г (0.47 моль) (или 200 г для оп. № 1) 1,3-дифенилгуанидина 3 и 0.5 моль катализатора (табл. 1) в 100 мл соответствующего растворителя нагревали, отгоняя выделяющиеся этанол и воду. Конец реакции определяли по прекращению отгона. Охлажденную реакционную массу выливали в раствор 50 г гидроксида калия в 1.5 л воды. Через 10 мин перемешивания отфильтровывали нерастворимый осадок (смесь соединений 3 и 4 в оп. № 1, пиримидин 4 в оп. № 2–5, 7, 8, соединение 5 в оп. № 6). К фильтрату прибавляли уксусную кислоту до рН 6.0, осадок мафедина 1 отфильтровывали, промывали водой и сушили. Условия реакций и выходы соединений указаны в табл. 1.

**6-Гидрокси-3-фенил-2-(фениламино)пиримидин-4(3***H***)-он (1). Т. пл. 214–215°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, \delta, м. д.: 5.04 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.12 м (1H, Ph), 7.30 м (2H, Ph), 7.37 м (4H, Ph), 7.48–7.61 м (3H, Ph), 7.73 с (1H, NH), 10.93 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, \delta\_{\rm C}, м. д.: 81.60, 124.90, 125.03, 128.74, 129.60, 129.88, 130.35, 135.37, 138.50, 152.93, 164.04, 169.32. Масс-спектр,** *m/z* **(I\_{\rm OTH}, %): 280 (100) [M + H]<sup>+</sup>.** 

**4-Гидрокси-6-оксо-N,N',1-трифенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксимидамид (4).** Т. пл. 159–161°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 6.88–6.96 м (6H, Ph), 7.04 м (4H, Ph), 7.15 м (1H, Ph), 7.32 м (2H, Ph), 7.45–7.61 м (7H, Ph), 7.87 с (1H, NH), 13.50 уш. с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 84.92, 122.34, 123.21, 125.13, 125.25, 125.44, 128.54, 128.93, 129.82, 130.30, 134.76, 137.07, 138.27, 151.66, 158.66, 166.24, 173.68. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 474 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>.

**4-Гидрокси-6-оксо-N,1-дифенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамид (5).** Т. пл. 254–256°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 7.13 м (1H, Ph), 7.23 м (1H, Ph), 7.35 м (6H, Ph), 7.61 м (7H, Ph), 8.74 уш. с (1H, NH), 11.57 уш. с (1H, CONH), 15.54 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 85.72, 120.66, 124.68, 126.34, 126.60, 128.71, 129.55, 129.88, 130.25, 130.57, 134.13, 137.33, 137.84, 154.07, 163.85, 166.66, 174.20. Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\rm OFH}$ , %): 399 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

6'-Гидрокси-1,3'-дифенил-2,2'-бис(фениламино)-4,5'-бипиримидин-4',6(1*H*,3'*H*)-дион (6). Смесь 8 г (0.05 моль) малонового эфира, 10.6 г (0.05 моль) дифенилгуанидина и 1.9 г (0.01 моль) моногидрата *п*-толуолсульфокислоты нагревали при 200°С в течение 1 ч. К застывшей реакционной массе добавляли 30 мл ацетона и после кристаллизации отфильтровывали продукт 6 в виде белого порошка. Выход 3.6 г (27%), т. пл. 211-213°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 7.15 м (1Н, Ph), 7.18 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.29 м (7H, Ph), 7.41 м (4H, Ph), 7.47 м (2H, Ph), 7.51–7.61 м (6H, Ph), 8.14 с (1H, NH), 8.48 с (1H, NH), 16.36 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 87.91, 96.86, 125.59, 125.94, 127.04, 127.28, 128.61, 128.74, 129.54, 129.69, 129.74, 130.01, 130.36, 130.39, 134.78, 135.06, 137.48, 137.81, 152.20, 152.66, 156.78, 161.99, 162.12, 172.15. Масс-спектр, m/z ( $I_{0TH}$ , %): 541 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 563 (67)  $[M + Na]^+$ .

**6-Оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия (1-Na).** К суспензии 70 г (0.25 моль) мафедина **1** в 300 мл воды прибавляли 2 н. раствор гидроксида натрия до растворения осадка (pH 10.0). Реакционную массу фильтровали и упаривали в вакууме до объема 50 мл. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 64 г (85%), т. пл. 354– 356°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 4.01 с (1H, H<sup>5</sup>), 6.72 м (2H, Ph), 6.93 м (1H, Ph), 7.19–7.27 м (5H, Ph), 7.39 м (2H), 7.58 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 74.20, 122.09, 122.87, 126.74, 128.57, 129.87, 130.70, 139.37, 146.14, 149.44, 163.18, 165.13. Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\rm отн}$ , %): 280 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

Методика определения содержания примесей в мафедине 1 методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. Хроматографическое разделение проводили с помощью жидкостного хроматографа Flexar (Perkin Elmer, США), снабженного четырехкомпонентным насосом, термостатом колонок и диодно-матричным детектором, на хроматографической колонке Lichrosphere RP Select В длиной 250 мм, внутренним диаметром 4.6 мм, размер частиц – 5 мкм. Объем пробы составил 20 мкл при скорости потока подвижной фазы 1.0 мл/мин и температуре термостата колонки 40°С. В качестве подвижной фазы использовали смесь 0.1%-го водного раствора фосфорной кислоты (элюент А) и ацетонитрила (элюент Б). Анализ осуществляли в градиентном режиме: в течение 2 мин элюировали при 85% элюента A, затем за 15 мин содержание элюента A уменьшали до 10%, далее выдерживали еще 5 мин при 10% элюента A.

Методика идентификации примесей в мафедине 1 методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Хроматографическое разделение осуществляли с помощью жидкостного хроматографа Flexar FX15 (Perkin Elmer, США), снабженного двухкомпонентным насосом, термостатом колонок, спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детекторами, на хроматограграфической колонке Kromasil C18 длиной 150 мм, внутренним диаметром 2.1 мм с размером частиц 3.5 мкм. Объем пробы составил 20 мкл, при скорости потока подвижной фазы 0.3 мл/мин и температуре термостата колонки 40°С. В качестве подвижной фазы использовали смесь 0.1%-ого водного раствора муравьиной кислоты (элюент А) и ацетонитрила (элюент Б). Анализ осуществляли в градиентном режиме, при котором за 30 мин содержание элюента А уменьшали с 85% до 10%. В качестве масс-спектрометрического детектора использовали масс-спектрометр SQ300 (Perkin Elmer, США) с ионизацией электроспреем и квадрупольным масс анализатором. Съемку вели в режиме положительной ионизации в диапазоне *m/z* 85-600 при скорости потока (азот) 15 л/мин и температуре 300°С.

В качестве растворителя для испытуемых образцов использовали подвижную фазу начального состава. Все анализируемые растворы фильтровали через мембранные капроновые фильтры с диаметром пор 0.45 мкм (Технофильтр, Россия).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сипкина Надежда Юрьевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-7501-8254

Юсковец Валерий Николаевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-8674-725X

Чернов Никита Максимович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-1278-8109

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Оптимизация синтеза соединения 1 и синтез веществ 4–6 выполнены в рамках государственного задания № АААА-А20-120121790030-8. Результаты аналитической части работы получены

с использованием оборудования Аналитического центра Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения России в рамках проектов № 075-15-2021-685 и № 112-2019-0003 при финансовой поддержке Министерства образования и науки России.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21090080 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kumar S., Narasimhan B. // Chem. Cent. J. 2018. Vol. 12. P. 38. doi 10.1186/s13065-018-0406-5
- Roopan S.M., Sompalle R. // Synth. Commun. 2016.
   Vol. 46. No. 8. P. 645. doi 10.1080/00397911.2016.1165254
- Zhuang J., Ma S. // ChemMedChem. 2020. Vol. 15. P. 1875. doi 10.1002/cmdc.202000378
- 4. Sysoev Yu.I., Whaley A.K., Prikhodko V.A., Semivelichenko E.D., Eletskaya E.I., Luzhanin V.G.,

*Okovityi S.V.* // Pharm. Chem. J. 2021. Vol. 54. No. 12. P. 1193. doi 10.1007/s11094-021-02342-y

- Sysoev Yu.I., Meshalkina D.A., Petrov D.V., Okovityi S.V., Musienko P.E., Kalueff A.V. // Neurosci. Lett. 2019. Vol. 701. P. 234. doi 10.1016/j.neulet.2019.03.001
- Skinner G.S., Reneberger J.M., Vogt H.C. // J. Am. Chem. Soc. 1957. Vol. 79. P. 6207. doi 10.1021/ ja01580a027
- 7. *Краснов К.А., Слесарев В.И. //* ЖОрХ. 1997. Т. 33. Вып. 4. С. 601.
- Юсковец В.Н., Чернов Н.М., Яковлев И.П., Оковитый С.В., Сысоев Ю.И., Анисимова Н.А. Пат. РФ 2669555 (2018).
- Миронов А.Н., Бондарев В.П., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Кукес В.Г., Лепахин В.К., Медуницын Н.В., Меркулов В.А., Сакаева И.В. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2013. Т. 2. 280 с.
- Impurities in New Drug Substances Q3A (R2). International Conference on Harmonisation (ICH). London, 2006. 15 p.
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64.
   P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

# Synthesis and Chromatographic Analysis of Mafedine with Neuroprotective Activity and Related Compounds

N. Yu. Sipkina<sup>a</sup>, V. N. Yuskovets<sup>a</sup>, N. M. Chernov<sup>a,\*</sup>, G. L. Starova<sup>b</sup>, and I. P. Yakovlev<sup>a</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia
 <sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 198504 Russia
 \*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Received July 19, 2021; revised August 9, 2021; accepted August 10, 2021

A method for the synthesis of 6-hydroxy-3-phenyl-2-(phenylamino)pyrimidin-4(3H)-one (mafedine) without the alkali metal ethylates has been developed and optimized. Its related compounds were obtained as impurities in the target product. Chromatographic conditions have been developed for common related impurities of mafedine by HPLC with spectrophotometric detection. The structure of the degradation product of mafedine in solution was established by HPLC-ESI/MS.

Keywords: pyrimidine, mafedine, HPLC

УДК 547.82; 547.26.118

# ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ И БЕНЗОИЛИРОВАНИЯ ИМИДАЗОЛИДИНОВ ПИРИДОКСАЛЯ

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

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

> Поступило в Редакцию 5 июля 2021 г. После доработки 28 июля 2021 г. Принято к печати 29 июля 2021 г.

Реакции имидазолидинов пиридоксаля с дифенилхлорфосфиноксидом в зависимости от природы заместителя в имидазолидиновом цикле приводят к образованию новых солеобразных трициклических структур либо бисолевых структур на основе N,N'-дибензилэтилендиамина и дифенилфосфиновой кислоты. Бензоилирование имидазолидинов пиридоксаля также приводит к разложению имидазолидинового фрагмента с образованием дибензоилированного N,N'-диметилэтилендиамина.

**Ключевые слова:** пиридоксальимидазолидины, фосфорилирование, бензоилирование, полициклические структуры, производные этилендиамина

DOI: 10.31857/S0044460X21090092

Функционализированные производные пиридоксаля (альдегид, одна из составляющих витамина В<sub>6</sub>) привлекают большое внимание химиков-исследователей как в теоретическом, так и в практическом плане. Среди производных пиридоксаля найдены соединения, обладающие самой разнообразной биологической активностью. Это антихолинэстеразная, противомалярийная, антибактериальная, противогрибковая, антиоксидантная, противовирусная активность [1–7], мочегонное и гипотензивное действие [8–10].

Пиридоксаль — уникальное соединение, способное вступать в самые разнообразные реакции, благодаря наличию в составе его молекулы нескольких реакционноспособных групп. К настоящему времени довольно широко описаны реакции пиридоксаля с участием альдегидной группы, пиридиниевого атома азота, фенольной группы [11– 15]. Наименее изученными являются превращения с участием гидроксиметильной группы в составе пиридоксаля, им в литературе посвящены единичные примеры [16–18].

Ранее мы показали, что фосфорилирование азометинов пиридоксаля хлоридами кислот P<sup>IV</sup> (P=S, P=O) осуществляется региоселективно по фенольной гидроксильной группе; строение полученных соединений определяется природой заместителя при иминном атоме азота. В случае алифатического фрагмента это О-фосфорилированные азометины, в то время как наличие ароматического заместителя приводит к образованию О-фосфорилированного фуропиридина. В случае имидазолидинов образование фуранового цикла исключено, что позволяет предположить протекание реакции с галогенсодержащими соединениями по гидроксиметильной группе.

В данной работе мы изучили реакции имидазолидинов пиридоксаля на основе диметил- и дибензилэтилендиаминов [19] с дифенилхлорфосфиноксидом и хлористым бензоилом. Реакция



имидазолидина 1 с хлорангидридом 2 осуществляется с участием спиртовой ОН-группы с образованием фосфината 3 ( $\delta_P$  33.77 м. д.), который уже при непродолжительном стоянии претерпевает внутримолекулярную трансформацию. Вероятно, процесс включает разрыв связи С–О–Р и внутримолекулярное алкилирование одного из атомов азота имидазолидинового цикла с образованием новой трициклической структуры 4 солевого строения ( $\delta_P$  12.30 м. д.) (схема 1).

В аналитически чистом виде соединение 4 было выделено в результате перекристаллизации из безводного ацетона. Состав и строение полученного соединения подтверждено совокупностью данных спектральных методов (ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия) и рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Соединение 4 кристаллизуется в виде сокристаллизата с остатком дифенилфосфиновой кислоты в ромбической пространственной группе  $P2_12_12$ . Пятичленный азотсодержащий гетероцикл имеет конформацию N-конверт: атомы C<sup>5</sup>C<sup>4</sup>C<sup>11</sup>C<sup>10</sup> лежат в одной пло-

скости, а атом азота  $N^5$  отклоняется от данной плоскости. Гетероцикл, который имеет в своем составе два атома азота, имеет конформацию *полукресло*: атомы  $C^8$ ,  $N^9$  и  $C^5$  лежат в одной плоскости, а атомы  $C^7$  и  $N^6$  отклоняются по разные стороны от данной плоскости.

Имидазолидин 5 на основе N,N'-дибензилэтилендиамина реагирует с хлорангидридом 2 аналогично с образованием фосфината 6 ( $\delta_{\rm P}$  30.84 м. д.), однако конечный результат реакции несколько иной (схема 2). По данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, осадок, выделенный из реакционной смеси, представлял собой смесь продукта фосфорилирования 6 и гидрохлорида триэтиламина. Однако в процессе их разделения, вероятно, вследствие гидролиза, происходит одновременный разрыв С–О–Р и двух С–N связей имидазолидина с выделением N,N'-дибензилэтилендиамина солевого строения 7 ( $\delta_{\rm P}$  18.35 м. д.). Его структура дополнительно подтверждена с помощью метода РСА (рис. 2).



Рис. 1. Общий вид молекулы соединения 4 в кристалле.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021



**Рис. 2.** Общий вид молекулы соединения **7** в кристалле (приведена половина молекулы).



Схема 3.



Данное соединение кристаллизуется в триклинной пространственной группе *P*-1. При этом в независимой части элементарной ячейки находится половина молекулы. Также в кристалле находится противоион – остаток дифенилфосфорной кислоты и одна молекула растворителя – воды. Этилендииминовый фрагмент имеет плоскую зигзагообразную конфигурацию.

В фильтрате, согласно данным ЯМР <sup>1</sup>Н, присутствуют производные пиридоксаля, точное строение которых установить не удалось.

С целью получения дополнительных данных о природе продуктов взаимодействия по гидрок-

симетильной группе мы изучили реакции имидазолидинов пиридоксаля с хлористым бензоилом. Оказалось, что, как и в случае с дифенилхлорфосфинатом, реакция с имидазолидином 1 протекает с участием гидроксиметильной группы, на что указывают данные масс-спектрометрии MALDI и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н. Продукт реакции 9, вероятно, вследствие гидролитической лабильности уже в ходе реакции распадается с выделением N,N'-диметил-N,N'-дибензоилэтилендиамина 10 [20, 21]. Другие продукты реакции, по данным ЯМР <sup>1</sup>Н, представляют смесь пиридоксаля и продуктов его бензоилирования состава 1:1 и 1:2. Од-


нако из данной смеси в аналитически чистом виде с низким выходом нам удалось выделить только продукт реакции бензоилирования пиридоксаля состава 1:1 **11** (схема 3).

Таким образом, в реакции имидазолидина 1 с бензоилхлоридом был выделен N,N'-диметилдибензилэтилендиамин 10, строение которого подтверждено данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрии MALDI и элементного анализа, а также встречным синтезом (схема 4).

Образование соединения 11 можно объяснить тем, что образующийся в ходе реакции пиридоксаль также может реагировать с бензоилхлоридом. Для подтверждения данного предположения были изучены реакции пиридоксаля с соединением 8 в аналогичных условиях. Однако при взаимодействии пиридоксаля 13 с бензоилхлоридом 8 в соотношении 1:2 был получен дибензоилированный продукт 14, имеющий в своем составе фурановый цикл (схема 5).

При соотношении реагентов 1:1 наблюдалось одновременное образование дибензоилированного и монобензоилированного фуропиридинов 14 и 15, которые были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы (схема 6). Также в реакционной смеси оставался непрореагировавший пиридоксаль.

Анализ полученных результатов подтверждает предположение о ходе реакций имидазолидинов пиридоксаля с дифенилхлорфосфиноксидом и хлористым бензоилом. Действительно, при наличии имидазолидинового фрагмента (имидазолидиновой защиты) возможно получение продуктов взаимодействия по гидроксиметильной группе, однако полученные продукты реакции неустойчивы и, гидролизуясь, распадаются с выделением соответствующих функционализированных производных этилендиамина, пиридоксаля и продуктов его взаимодействия с хлоридами. Важно отметить, что в реакции имидазолидина на основе N,N'-диметилэтилендиамина с дифенилхлорфосфиноксидом первоначально образующийся фосфинат стабилизируется с образованием новой, неизвестной ранее трициклической солевой структуры.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С и <sup>31</sup>Р получены на спектрометре Bruker Avance 400 (400.05, 100.61 и 161.94 МГц соответственно) относительно сигналов остаточных протонов ДМСО- $d_6$ . Химический сдвиг сигнала фосфора измерен относительно H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. ИК спектры сняты на спектрометре Tensor-27 Bruker в интервале 400–3600 см<sup>-1</sup>. Кристаллические образцы исследовали в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba марки EA 1108. Масс-спектры MALDI-TOF получены на приборе Ultraflex III TOF/TOF Bruker (матрица – *n*-нитроанилин).

Рентгеноструктурное исследование выполнено в лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН. Кристаллы соединения 4 (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O· С<sub>12</sub>Н<sub>10</sub>О<sub>2</sub>Р, *М* 437.46) ромбические. При 296 К получены следующие параметры элементарной ячейки: a 13.221(3), b 24.732(5), c 6.9621(15) Å, V 2276.5(8)Å<sup>3</sup>, Z 4, пространственная группа  $P2_{1}2_{1}2_{1}$ , d<sub>выч</sub> 1.276 г/см<sup>3</sup>, µ 0.151 мм<sup>-1</sup>, *F*(000) 928. Данные получены на автоматическом дифрактометре Bruker Kappa APEX II CCD [графитовый монохроматор,  $\lambda$ (Mo $K_{\alpha}$ ) 0.71073 Å,  $\omega$ -сканирование], 2 $\theta$  < 54°, R<sub>int</sub> 0.054. Было измерено 16339 отражений, из них 4937 независимых, число наблюдаемых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  равно 3972, окончательные значения факторов расходимости: *R* 0.0380, *wR*<sub>2</sub> 0.0878, GOF 0.95, число определяемых параметров 287.

Кристаллы соединения 7 (С<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>· 2С<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>P·2H<sub>2</sub>O, *М* 712.73) триклинные. При 296 К получены следующие параметры элементарной ячейки: a 6.529(6), b 10.292(9), c 14.467(13) Å,  $\alpha$  69.908(14),  $\beta$  89.421(15),  $\gamma$  87.887(14)°, V 912.4(14) Å<sup>3</sup>, Z 1, пространственная группа P-1, d<sub>выч</sub> 1.297 г/см<sup>3</sup>, µ 0.169 мм<sup>-1</sup>, *F*(000) 378. Данные получены на автоматическом дифрактометре Bruker Kappa APEX II CCD [графитовый монохроматор,  $\lambda$ (Mo $K_{\alpha}$ ) 0.71073 Å,  $\omega$ -сканирование], 2 $\theta$  < 52°, R<sub>int</sub> 0.088. Было измерено 5741 отражений, из них 3339 независимых, число наблюдаемых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  равно 1892, окончательные значения факторов расходимости: R 0.1623, wR<sub>2</sub> 0.2762, GOF 1.19, число определяемых параметров 232. Высокое значение финальных факторов сходимости обусловлено слабой отражающей способностью кристаллов данного вещества.

Учет поглощения проводили с использованием программы SADABS [22]. Структура расшифрована прямым методом по программе SIR [23] и уточнена сначала в изотропном, затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [24]. Все водородные атомы помещены в вычисленные положения, которые уточняли по модели *наездника*. Все расчеты выполнены с использованием программ WinGX [25] и APEX2 [26]. Кристаллографические данные структуры соединений 4 и 7 депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (ССDC 2099644 и 2099645 соответственно).

9-Гидрокси-1,4,8-триметил-1,2,3,4,5,9bгексагидроимидазо[1',2':1,5]пирроло[3,4-с]пиридин-4-ийдифенифосфинат (4). Смесь 0.39 г (1.6 ммоль) имидазолидина 1, 0.39 г (1.6 ммоль) хлорангидрида 2, 0.17 г (1.6 ммоль) триэтиламина и 8 мл бензола выдерживали при 20°С в течение 20 ч. После отделения гидрохлорида триэтиламина и удаления растворителя остаток очищали перекристаллизацией из ацетона. Выход 0.63 г (87%), т. пл. 178°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 559, 700, 720, 997, 1020, 1037, 1124, 1165, 1366, 1436, 1460, 1566, 2976, 3070, 3406. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д. (*J*, Гц): 2.42 с (3H, CH<sub>2</sub>), 2.53 с (3H, CH<sub>2</sub>), 3.17 д. д (2H, CH<sub>2</sub>, J 11.5, 6.2), 3.29 с (3H, CH<sub>2</sub>), 3.75 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.91 м (1H, CH<sub>2</sub>), 4.85 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 15.2), 5.07 д (1H, CH<sub>2</sub>, J15.2), 6.27 с (1H, CH), 7.34 м (6H, Ph), 7.71 м (4H, Ph), 7.88 с (1H, CH<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 19.86, 39.28, 51.80, 54.44, 62.36, 68.70,

102.43, 127.25, 127.80, 127.87, 129.29, 130.07, 131.52, 131.58, 133.03, 142.37, 143.21, 149.31. Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (ацетон-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\rm P}$  12.30 м. д. Массспектр (MALDI-TOF), *m/z*: 438.2 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.07; H 6.44; N 9.52; Р 6.75. С<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P. Вычислено, %: С 65.99; H 6.45; N 9.61; Р 7.08.

[4-(1,3-Дибензилимидазолидин-2-ил)-5гидрокси-6-метилпиридин-3-ил]метилдифенилфосфинат (6). Смесь 0.62 г (1.6 ммоль) имидазолидина 5, 0.39 г (1.6 ммоль) хлорангидрида 2 и 0.17 г (1.6 ммоль) триэтиламина в 8мл бензола выдерживали при 20°С в течение суток. Далее из реакционной смеси отфильтровывали белый осадок, который, по данным ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>31</sup>Р, представлял собой смесь солянокислого триэтиламина и продукта реакции 6 (бр 30.84 м. д.). Из фильтрата после удаления растворителя получали вязкую массу, содержащую продукт 6, который при дальнейшей очистке гидролизуется с образованием соли дибензилэтилендиамина и двух остатков дифенилфосфиновой кислоты 7. Спектр ЯМР  ${}^{1}$ Н,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.96 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.78 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.14 д. д (1H, CH<sub>2</sub>, J 13.3, 5.9), 3.70 д. д (1H, CH<sub>2</sub>O, J 11.5, 4.8), 3.99 д (1Н, СН<sub>2</sub>, *J* 13.1), 4.11 д (1Н, СН<sub>2</sub>, J 13.1), 4.17 д. т (1H, CH<sub>2</sub>, J 11.6, 6.5), 4.94 д (1H, СН<sub>2</sub>О, *J* 15.5), 5.01 д (1Н, СН<sub>2</sub>, *J* 12.6), 5.34 д (1Н, СН<sub>2</sub>, *J* 12.2), 5.36 д (1Н, СН<sub>2</sub>O, *J* 14.7), 7.00 т (2Н, Ph, J 7.4), 7.06 д (2H, Ph, J 7.3), 7.13 т (2H, Ph, J 7.2), 7.44 с (1H, CH), 7.51 м (2H, Ph), 7.61 д (5H, Ph, J 7.9), 7.66 м (3H, Ph), 7.80 т (1H, Ph, J 7.3), 7.90 м (2H, Ph), 8.12 д. д (1H, Ph, J 11.7, 7.3), 8.27 с (1H, СН<sub>Аг</sub>), 10.80 уш. с (1Н, ОН). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р: δ<sub>Р</sub> 30.84 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z: 572.3  $[M - H_2O + H]^+$ .

Дигидроди(дифенилфосфинат) N,N'-дибензилэтилендиамина (7) получен в результате перекристаллизации соединения 6 из ацетона. Т. пл. 191–192°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.06 т (2H, NH<sub>2</sub>, *J* 6.6), 3.03 с (4H, CH<sub>2</sub>), 3.45 д. д (2H, NH<sub>2</sub>, *J* 13.7, 7.1), 3.90 с (4H, CH<sub>2</sub>), 7.32 т (12H, Ph, *J* 7.4), 7.44 д (2H, Ph, *J* 5.8), 7.66 т (6H, Ph, *J* 8.1). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р (ацетон-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>Р</sub> 17.69 м. д. Найдено, %: С 71.27; H 6.40; N 3.97; P 9.39; C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.99; H 6.26; N 4.14; P 9.15.

N,N'-(Этан-1,2-диил)бис(N-метилбензамид) (10) и (4-формил-5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метилбензоат (11). Смесь 0.36 г (1.5 ммоль) имидазолидина 1, 0.31 г (3.0 ммоль) три-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

этиламина, 0.43 г (3.0 ммоль) бензоилхлорида и 10 мл бензола перемешивали при 20°С в течение 3 ч. После отделения осадка гидрохлорида триэтиламина из фильтрата перекристаллизацией из диэтилового эфира были выделены соединения 10 и 11.

**N,N'-(Этан-1,2-диил)бис(N-метилбензамид)** (10). Выход 0.28 г (62%), т. пл. 172–175°С (т. пл. 174–175.5°С [20], 177–178 °С [21]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 2.95 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.37 с (6H, CH<sub>3</sub>), 3.78 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.38 м (10H, 2Ph). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 297.3 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 72.69; Н 6.79; N 9.32. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 72.95; Н 6.80; N 9.45.

(4-Формил-5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)метилбензоат (11). Выход 16%, аморфный порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.67 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.76 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.77 м (1H, Ph), 8.08 д. д (2H, Ph, *J* 8.4, 1.3), 8.26 д. д (2H, Ph, *J* 8.4, 1.3), 8.80 с (1H, CH), 10.39 с (1H, CH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 272.2 [*M* + H]<sup>+</sup>.

6-Метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-**1,7-диилдибензоат(14).** К смеси 0.3 г (1.8 ммоль) пиридоксаля и 0.4 г (3.9 ммоль) триэтиламина в 8 мл бензола прибавляли 0.56 г (3.9 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь выдерживали при 20°С и перемешивали 12 ч. После отделения солянокислого триэтиламина фильтрат упаривали, вязкий остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 0.53 г (70%), вязкое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д. (*J*, Гц): 2.44 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 5.31 д (1H, CH<sub>2</sub>O, J 13.4), 5.44 д (1H, CH<sub>2</sub>O, J 13.4), 7.46 м (5H, Ph), 7.56 д (1H, CH, J 1.9), 7.74 д. д (2H, Ph, J 8.2, 1.1), 7.97 т. д (3H, Ph, J 8.0, 1.2), 8.62 с (1H, CH<sub>Ar</sub>). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 376.4 [*M*+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.57; Н 4.26; N 3.43. С<sub>22</sub>Н<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 70.39; Н 4.56; N 3.73.

7-Гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-1-илбензоат (15). К смеси 0.3 г (1.8 ммоль) пиридоксаля и 0.2 г (1.8 ммоль) триэтиламина в 8 мл бензола прибавляли 0.28 г (1.8 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч, затем отфильтровали осадок – смесь монобензоилированного фуропиридина 15, непрореагировавшего пиридоксаля 13 и солянокислого триэтиламина. Фильтрат упаривали, вязкий остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Остаток представлял собой продукт дибензоилирования пиридоксаля 14 (выход 0.13 г, 20%). Отделенный ранее осадок промывали дистиллированной водой, затем твердый остаток кипятили в спирте. Нерастворившаяся в этаноле часть – исходный пиридоксаль 13 (выход 0.05 г, 3%) Остаток, после удаления спирта из фильтрата, – продукт монобензоилирования 15 (выход 0.32 г, 75%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.41 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 5.01 д (1Н, СН<sub>2</sub>О, *J* 13.4), 5.15 д. д (1Н, СН<sub>2</sub>О, *J* 13.4, 0.7), 6.30 д. д (1Н, СН, J 7.8, 1.9), 7.00 д (1Н, ОН, J 7.8), 7.65 т (2H, Ph, J 7.8), 7.79 т (1H, Ph, J 7.4), 8.17 д (2H, Ph, J 7.2), 8.44 с (1H, CH<sub>Ar</sub>). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 272.1 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.57; Н 4.56; N 5.03. С<sub>15</sub>Н<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.41; Н 4.83: N 5.16.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Speck U. Pat US 5288716 (1994). USA.
- Müller I.B., Wu F., Bergmann B., Knöckel J., Walter R.D., Gehring H., Wrenger C. // PLoS One. 2009. Vol. 4. P. 4406. doi 10.1371/journal.pone.0004406

- Brokamp R., Bergmann B., Müller I.B., Bienz S. // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22. P. 1832. doi 10.1016/j.bmc.2014.01.057
- Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Ivachtchenko A.V., Balakin K.V., Kazmirchuk V.V. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. P. 5483. doi 10.1016/j. bmcl.2005.08.081
- Heidari A., Noshiranzadeh N., Haghi F., Bikas R. // Microb. Pathogenesis. 2017. Vol. 112. P. 103. doi 10.1016/j.micpath.2017.09.043
- Pereira M.B., Fontana L.A., Siqueira J.D., Auras B.L., Da Silva M.P., Neves A., Gabriel P., Terenzi H., Iglesias B.A., Back D.F. // Inorg. Chim. Acta. 2018. Vol. 469. P. 561. doi 10.1016/j.ica.2017.09.063
- Kesel A.J. // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. P. 4599. doi 10.1016/S0968-0896(03)00500-5
- Garay R.P., Nazaret C., Diez J., Etienne A., Bourgain R., Braquet P. // Biochem. Pharmacol. 1984. Vol. 33. P. 2013. doi 10.1016/0006-2952(84)90567-7
- 9. *Page J., Page K., Cornett G.* Pat. EP 1951264 (2008). USA.
- Bagrov A.Y., Dmitrieva R.I., Dorofeeva N.A., Fedorova O.V., Lopatin D.A., Lakatta E.G., Droy-Lefaix M.T. // J. Hypertens. 2000. Vol. 18. 209. doi 10.1097/00004872-200018020-00012
- Heyl D., Luz E., Harris S.A., Folkers K. // J. Am. Chem. Soc. 1951. Vol. 73. P. 3430. doi 10.1021/ja01151a125
- Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Добрынин А.Б., Пудовик Е.М. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 10. С. 1540.; Kibardina L.K., Trifonov A.V., Burilov A.R., Pudovik M.A., Dobrynin A.B., Pudovik E.M. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. P. 1510. doi 10.1134/S1070428015100280
- Kibardina L.K., Chumakova L.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. // Synthesis. 2015. Vol. 47. P. 721. doi 10.1055/s-0034-1378684
- Naskar S., Butcher R.J., Chattopadhyay S.K. // Inorg. Chim. Acta. 2010. Vol. 363. P. 404. doi 10.1016/j. ica.2009.11.007
- Sharif Sh., Schagen D., Toney M.D., Limbach H.H. // J. Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 129. P. 4440. doi 10.1021/ ja066240h
- Kibardina L.K., Trifonov A.V., Dobrynin A.B., Pudovik M.A., Burilov A.R. // Mendeleev Commun. 2018. Vol. 28. P. 551. doi 10.1016/j.mencom.2018.09.035
- Nakagawa K., Yoshimura I., Sueda N., Fukawa H. // Agric. Biol. Chem. 1977. Vol. 41. P. 1431. doi 10.1271/ bbb1961.41.1431
- Hongping B., Houyuan Z. Pat. CN101525330 (A) (2009). China.
- Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Добрынин А.Б., Пудовик Е.М., Багаутдинова Р.Х. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 466;

Kibardina L.K., Bagautdinova R.H., Dobrynin A.B., Burilov A.R., Pudovik M.A., Trifonov A.V., Pudovik E.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. P. 607. doi 10.1134/S1070363216030178

- Karlsson S., Liljefors T., Sandström J. // Acta Chem. Scand. (B). 1977. Vol. 31. P. 399. doi 10.3891/acta. chem.scand.31b-0399
- Bauer L. // J. Am. Chem. Soc. 1956. Vol. 78. P. 1945. doi 10.1021/ja01590a049
- 22. Sheldrick G.M. SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, USA, 1997.

- Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C., Viterbo D. // Acta Crystallogr. (A). 1991. Vol. 47. P. 744. doi 10.1107/S0108767391006566
- 24. *Sheldrick G.M.* SHELX-97. Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2). University of Göttingen, 1997. Vol. 1, 2.
- Farrugia L.J. // J. Appl. Crystallogr. 1999. Vol. 32. P. 837. doi 10.1107/S0021889899006020
- APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A), Bruker Advanced X-ray Solutions, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.

## Some Features of Phosphorylation and Benzoylation of Pyridoxal Imidazolidines

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

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

#### Received July 5, 2021; revised July 28, 2021; accepted July 29, 2021

The reactions of pyridoxal imidazolidines with diphenylchlorophosphine oxide, depending on the substituents nature in the imidazolidine ring, resulted in the formation of new salt-like tricyclic structures or a bisalt structure based on N,N'-dibenzylethylenediamine and diphenylphosphinic acid. The benzoylation of pyridoxal imidazolidines also led to decomposition of the imidazolidine fragment with the formation of dibenzoylated N,N'-dimethylethylenediamine.

Keywords: pyridoxalimidazolidines, phosphorylation, benzoylation, polycyclic structures, ethylenediamine derivatives

УДК 547.979.8;577.151.43

# ХЕМОЭНЗИМНЫЙ СИНТЕЗ *all-trans*-ИЗОМЕРОВ ЛЮТЕИНА И ЗЕАКСАНТИНА

© 2021 г. С. В. Печинский<sup>а,\*</sup>, А. Г. Курегян<sup>а</sup>, Э. Т. Оганесян<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения России, пр. Калинина 11, Пятигорск, 357532 Россия \*e-mail: hplc@yandex.ru

> Поступило в Редакцию 1 июля 2021 г. После доработки 21 июля 2021 г. Принято к печати 26 июля 2021 г.

Предложен способ синтеза *all-trans*-изомеров лютеина и зеаксантина, который включает этап этерификации лютеина и зеаксантина бензойной кислотой в присутствии энантиоселективной липазы Novozyme 435. Дальнейший гидролиз дибензоатов лютеина и зеаксантина приводит к образованию исходных ксантофиллов только в *all-trans*-конфигурации.

Ключевые слова: лютеин, зеаксантин, бензойная кислота, этерификация, Новозим 435 (Novozyme 435), сложные эфиры

DOI: 10.31857/S0044460X21090109

Предыдущие наши сообщения были посвящены разработке методики модификации структур ксантофиллов с целью обоснования получения целевых соединений на их основе. Эксперимент проводился на примере астаксантина, лютеина и зеаксантина природного происхождения [1, 2]. Нас, в первую очередь, интересовала сама возможность этерификации ксантофиллов с целью дальнейшей химической оптимизации молекулы и поэтому мы не ставили целью предыдущего эксперимента получить продукт с определенной геометрической конфигурацией. Однако, когда методика этерификации разработана, опубликована и в соответствии с ней получены новые экспериментальные соединения [3, 4], несомненно, встал вопрос о геометрической конфигурации и исходных ксантофиллов, и продуктов их этерификации, и их изомерных форм. Эту задачу тем более необходимо решать, так как каротиноиды – это рекордсмены среди природных соединений по числу возможных изомеров, а большинство групп лекарственных веществ, которые было бы логично в дальнейшем использовать для этерификации ксантофиллов, тоже могут иметь изомеры. В связи с этим становится очевидной необходимость развития идеи получения ксантофиллов с определенной геометрической конфигурацией как объектов дальнейшей химической модификации.

Так, природные лютеин и зеаксантин преимущественно являются полностью *транс*-изомерами. Для них возможны стереоизомеры *R* и *S* по положению 3 и 3', а также *цис-* и *транс-*изомеры по положениям 9, 9' и 13, 13' [5, 6]. Геометрия молекулы каротиноидов, в частности лютеина и зеаксантина, играет важнейшую роль в их фармакологической активности и биодоступности [7, 8]. Нативной конфигурацией для обоих соединений является *транс-*форма, которая обеспечивает максимальное сродство с рецепторами, и, следовательно, биологическое действие [9].

Еще одной значимой проблемой, связанной с каротиноидами в целом, является то, что человеческий организм не способен синтезировать каротиноиды *de novo* [10]. Это в полной мере относится к лютеину и зеаксантину, которые называют «макулярными ксантофиллами». Они избирательно накапливаются в макуле, предотвращая фотоокислительный стресс, способны подавлять возрастную макулярную дегенерацию, и поэтому являются незаменимыми компонентами пищевого рациона и пищевыми добавками [11, 12].

По сведениям разных авторов, среднее потребление лютеина в сутки составляет 1–3.5 мг/сут, а зеаксантина – 0.1 мг/сут [13, 14]. В России рекомендован суточный прием лютеина до 5 мг/сут, для зеаксантина – до 1 мг/сут [15]. Как уже отмечалось выше, значимым фактором, влияющим на степень усвоения каротиноидов, является не только количество потребляемого каротиноида, но его геометрическая конфигурация.

Получение каротиноидов из природного сырья подразумевает его технологическую обработку, например, экстракцию. Так, традиционная экстракция каротиноидов из растительных объектов проводится при высоких температурах, в большей степени неполярными растворителями, например, н-гесаном или хлороформом, требует дополнительной обработки сырья вспомогательными реагентами. В результате большинства технологических операций, как правило, происходит частичный переход *транс*-изомеров в цис-формы, что не может не влиять на биодоступность и физиологическую активность каротиноидов [16]. Изомеризацию ксантофиллов могут инициировать различные факторы, например, механическое воздействие, в частности интенсивное перемешивание [17], присутствие катионов металлов [18], повышение температуры, воздействие света [19]. Эти негативные с точки зрения геометрии молекулы ксантофилла факторы следует учитывать при разработке способов и методик их получения.

Лютеин и зеаксантин получают не только экстракцией из растительных объектов, но и синтетическим путем, который характеризуется значительной многостадийностью, использованием агрессивных реагентов, катализаторов и высокой энергозатратностью и обладает низкой энантиоселективностью.

Следует подчеркнуть, что в целом проблема получения и использования субстанций с большим диапазоном изомерных форм является важной не только для каротиноидов. Получение образцов, содержащих только один тип изомеров, с высоким уровнем чистоты имеет общетеоретическое

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

и принципиальное значение в области не только синтеза фармакологически активных субстанций, но и создания стандартных образцов для любых классов соединений, так как их использование обеспечивает не только аналитическую достоверность и воспроизводимость исследований, но и достоверность фармакологического эксперимента.

Решить фактически все эти проблемы можно, опираясь на один из важнейших приоритетов в современном фармацевтическом синтезе – концепцию «зеленой» химии, которая объединяет 12 направлений экологичных химических технологий. Внедрение принципов «зеленого» синтеза – это яркое проявление современного тренда и запроса на будущее в области разработки новых лекарственных средств. Следует выделить некоторые пункты концепции «зеленой» химии, которые имеют непосредственное отношение к фармацевтическому синтезу и тематике нашего исследования, – оптимальный катализ, минимизация использования вспомогательных веществ в ходе синтеза и снижение энергозатрат синтеза [20].

Идея получения соединений в форме только одного из изомеров может быть реализована путем стереоселективного синтеза. Инструментом для достижения такой цели во всем мире является хемоэнзимный синтез, который по совокупности условий проведения является примером практического применения принципов «зеленой» химии. Такой прогрессивный подход имеет несколько преимуществ перед традиционным химическим синтезом, а именно стереоселективность, возможность проведения реакций без нагревания или при невысоких температурах, без повышения давления, без использования агрессивных растворителей. Кроме того, применение энзимов позволяет проводить синтезы в органических (неводных) средах, а иммобилизация энзимов решает вопросы их повторного использования [21].

Липазы, благодаря их уникальным свойствам, все чаще используются в биокаталитических реакциях. Они могут катализировать как реакции гидролиза, так и этерификации в зависимости от условий. В отличие от других ферментов, они работают в реакциях с сильно отличающимися субстратами, что позволяет использовать широкий спектр различных спиртов и карбоновых кислот в реакциях этерификации [22]. Липазы обладают высокой энантиоселективностью за счет пространственного строения активного домена.

Расположение аминокислот в активном центре липаз, взаимодействующим с субстратом, не позволяет образовываться нескольким изомерным формам целевого продукта. Боковые цепи аминокислот, входящих в активный центр, создают максимально узкий промежуток-тоннель между ними, за счет чего пространственно ориентируют молекулы только в одном направлении. В настоящее время липазы с заданными энантиоселективными свойствами получают методом направленной эволюции [23].

Учитывая все эти преимущества липаз, мы предположили, что хемоэнзимный синтез можно использовать для получения *all-trans*-изомеров лютеина и зеаксантина.

В качестве биокатализатора в эксперименте мы использовали иммобилизированную *Candida antarctica* липазу В, выпускаемую под коммерческим наименованием Novozyme 435, которая обладает высокой стабильностью и активностью в органических растворителях и катализирует реакции с соединениями, имеющими ароматические фрагменты в структуре. Кроме того, этот тип биокатализатора использовался при синтезе пальмитата ретинола [24] и лаурата ретинола [25] с образованием *транс*-изомеров этих эфиров.

Использование биокатализатора Novozyme 435 позволяет избежать использования агрессивных дополнительных реактивов, характерных для классической схемы этерификации, тем самым снижает значение Е-фактора синтеза [20]. Кроме того, эффективность этерификации сильно зависит от температуры. Повышение температуры увеличивает выход продукта, но при температурах выше 50°С наблюдается деградация фермента и ксантофилла и со временем снижается эффективность, поэтому нами была выбрана температура 37°С как баланс между эффективностью и стабильностью. Синтез при температуре ниже 40°С – это еще одно преимущество методики с позиций «зеленой» химии, так ка при промышленном масштабировании произойдет резкое снижение энергозатрат для получения целевого продукта. Несомненным плюсом данного подхода является многократное использование биокатализатора, даже на десятом цикле активность не падает ниже 80%, что является важной экономической составляющей. Таким образом, в эксперименте были учтены некоторые принципы «зеленого» синтеза, что может быть преимуществом нашей методики перед ранее известными в случае ее опытно-промышленного масштабировании.

В качестве кислоты для реакции этерификации нами было предложено использовать кислоту бензойную, так как она является ароматическим соединением, имеет относительно простое строение, является мало токсичной, обладает свойствами консерванта и была ранее использована для получения эфиров ксантофиллов. Вероятней всего, для получения *транс*-изомеров лютеина и зеаксантина можно использовать и другие кислоты, с которыми ранее были получены сложные эфиры лютеина и зеаксантина [1, 2].

В качестве объектов исследования, характеризующихся наличием изомерных форм, использовали образцы лютеина и зеаксантина (Sigma-Aldrich), полученные из растительных объектов по ранее описанной методике [26–28] и их изомеризованные формы.

Все образцы предварительно были проанализированы метом ВЭЖХ. Установлено, что в образцах лютеина и зеаксантина производства Sigma-Aldrich содержание *транс*-изомеров составляло 95.2 и 94.7%. В лютеине и зеаксантине, полученных из природных объектов, содержание *транс-*изомеров равно 76.4 и 73.1% соответственно (табл. 1).

Изомеризацию исходных ксантофиллов проводили, используя положительные результаты экспериментов, описанные в работах [25, 29]. Для изомеризации ксантофиллов 2 ммоль гексановые растворы лютеина и зеаксантина обрабатывали 1 ммоль раствором иода. Дополнительно на реакционную смесь воздействовали флуоресцентной лампой мощностью 25 Вт в течение 10 мин. После изомеризации количество *транс*-изомеров лютеина и зеаксантина в образцах составляло 57.5 и 52.3% соответственно. Анализ всех полученных образцов после синтеза показал высокую чистоту и содержание *транс*-изомеров более 99% (табл. 1), что подтверждает высокую энантиоселективность данного способа.

	Содержание транс-изомеров, %			
Образцы	до синтеза	после синтеза		
Лютеин (Sigma-Aldrich)	95.2	99.7		
Зеаксантин (Sigma-Aldrich)	94.7	99.5		
Лютен из растительного объекта	76.4	99.6		
Зеаксантин из растительного объекта	73.1	99.4		
Лютеин после изомеризации	57.5	99.4		
Зеаксантин после изомеризации	52.3	99.3		

Таблица 1. Содержание *транс*-изомеров в субстанциях лютеина и зеаксантина

Преимуществом предложенного способа является то, что его можно использовать для объектов с исходным низким содержанием *транс*-изомеров. Причем выход продукта реакции несколько выше, чем содержание *транс*-изомеров в первоначальном образце. Это, по-видимому, связано с переходом *цис*-изомеров в *транс*-форму под действием фермента или других благоприятных условий обратной изомеризации.

Таким образом, нами предложен двухступенчатый способ получения *all-trans*-изомеров зеаксантина и лютеина (схема 1). На первой стадии проводится этерификация ксантофиллов, катализируемая иммобилизированным энантиоселекстивным энзимом Novozyme 435. Этерификация ксантофилла происходит в активном центре энзима. Этот центр представляет собой «карман», который является доступным только для одного типа изомера ксантофилла и помимо этого стабильно, и, вероятней всего, необратимо изомеризует структуру каротиноида под себя. В результате этого продуктом реакции на первой стадии является дибензоат *all-trans-*лютеина или -зеаксантина, а последующий гидролиз



Схема 1.

этих *транс*-эфиров на втором этапе позволяет получить каротиноид в *all-транс*-конфигурации.

Резюмируя обсуждение результатов эксперимента, можно констатировать, что предложенный способ получения *all-mpaнc*-изомеров лютеина и зеаксантина имеет перспективы использования при получении субстанций и стандартных образцов, содержащих только один тип изомера, причем для объектов с изначально низким содержанием *mpaнc*-изомеров; способ может применяться для очистки указанных ксантофиллов, полученных из природного сырья, или после неправильного хранения. Разработанный способ отвечает требованиям концепции «зеленого» синтеза, отличается экономическим и технологическим преимуществом и с этих позиций он имеет приоритет в случае промышленного масштабирования.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Лютеин и зеаксантин, использованные в эксперименте, были получены по методикам, описанным в работах [26–28].

Регистрацию спектров ЯМР <sup>1</sup>Н проводили на спектрометре Bruker AMXIII-400 при 400 МГц в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Agilent 6420, сопряженном с ВЭЖХ-системой Agilent HPLC 1100, методом химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), температура ионного источника – 120°С, газ-носитель - гелий, энергия CID - 40 эВ. Параметры ВЭЖХ: колонка Dionex Acclaim C30 ( $250x4.6 \text{ мм} \times 5 \text{ мкм}$ ), температура колонки – 30°С; УФ детектор 445 нм; линейный градиент: подвижная фаза – метанолтрет-бутилметиловый эфир:ацетонитрил (90:5:5, фаза А), трет-бутилметиловый эфир-метанолацетонитрил (90:5:5, фаза Б); линейный градиент: фазы А-Б (100:1%)→А-Б (10:90%) за 90 мин; объем пробы – 20 мкл, скорость подвижной фазы – 1.0 мл/мин; объем пробы, автоматически вводимой в масс-детектор, – 20 мкл. Температуры плавления определены на приборе ПТП (М).

Методика получения смеси изомеров (изомеризация). К раствору 2 ммоль лютеина или зеаксантина в 20 мл *н*-гексана прибавляли 1 ммоль иода. Реакционную смесь при перемешивании со скоростью 50 об/мин облучали флуоресцентной лампой мощностью 25 Вт в течение 10 мин. Непрореагировавщий иод отмывали 10%-ным спиртовым раствором иодида калия.

Методика получения all-trans-изомеров лютеина или зеаксантина. К раствору 2 ммоль лютеина или зеаксантина в 20 мл н-гексана добавляли 0.3 г Novozyme 435 и избыток бензойной кислоты (0.6 г, 5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 37°С со скоростью 50 об/мин. После окончания реакции этерификации иммобилизированный фермент отделяли фильтрованием. Для отделения непрореагировавшей бензойной кислоты, изомеров лютеина или зеаксантина фильтрат охлаждали до -4°С. Полученный раствор фильтровали, к фильтрату прибавляли 80 мл ацетона и охлаждали до -10°С в течение 12 ч. Дибензоаты лютеина и зеаксантина, которые кристаллизуются при температуре ниже -7°С, отделяли фильтрованием.

К полученным эфирам прибавляли 50 мл 10%-ного спиртового раствора гидроксида калия и перемешивали в течение 3 ч со скоростью 100 об/мин при температуре 40°С. За ходом реакции омыления следили с помощью ВЭЖХ-анализа, чтобы определить завершение омыления, о чем свидетельствует полное исчезновение пика эфира. Далее раствор количественно переносили в делительную воронку, прибавляли 100 мл н-гексана и 5 г сульфата натрия, перемешивали 10 мин и отделяли верхний слой органического растворителя. Раствор промывали водой, очищенной до значения рН 7. Полученный раствор охлаждали при температуре –20°С в течение 12 ч. *транс-*Изомеры лютеина или зеаксантина отделяли фильтрованием. На всех этапах получения реакционные смеси предохраняли от действия света и кислорода воздуха, учитывая высокую светочувствительность и способность к окислению лютеина и зеаксантина.

*all-trans*-**β**,**є**-Каротин-3,3'-дибензоат (1).Выход 1.12 г (69%), т. пл. 166–168°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.05 с (6Н, Ме<sup>16',17'</sup>), 1.17 с (6Н, Ме<sup>16,17</sup>), 1.62 с (3Н, Ме<sup>5'</sup>), 1.74 с (3Н, Ме<sup>5</sup>), 1.84 т (1Н, Н<sup>2</sup>, *J* 12.0), 1.89 д. д (1Н, Н<sup>2'</sup>, *J* 13.1, 7.4), 1.92 с (3Н, Me<sup>19'</sup>), 1.97 с (9Н, Ме<sup>19,20,20'</sup>), 2.29 д. д (1Н, *ax*-H<sup>4</sup>, *J* 16.5, 9.5), 2.58 м (1Н, *eq*-H<sup>4</sup>, *J* 16.5), 5.55 с (1Н, H<sup>4'</sup>), 6.10 с (2H, H<sup>7,8</sup>), 6.14 м (3H, H<sup>8',10,10'</sup>), 6.27 м (2H, H<sup>14,14'</sup>), 6.36 д (2H, H<sup>12,12'</sup>, *J* 14.5), 6.65–6.71 м (4H, H<sup>11,11',15,15'</sup>), 7.45 д (4H, H<sub>Ar</sub>, *J* 8.5), 7.57 т (2H, H<sub>Ar</sub>, *J* 7.5), 8.06 д (4H, H<sub>Ar</sub>, *J* 2.0). Масс-спектр, *m/z*: 777.4851 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>54</sub>H<sub>64</sub>O<sub>4</sub>H<sup>+</sup>: 777.4877).

*all-trans*- $\beta$ , $\beta$ -Каротин-3,3'-дибензоат (2). Выход 1.10 г (68%), т. пл. 184–186°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гп): 1.12 с (6H, Me<sup>16',17'</sup>), 1.17 с (6H, Me<sup>16,17</sup>), 1.74 с (6H, Me<sup>5,5'</sup>), 1.77 м (1H, H<sup>2'</sup>), 1.95 т (1H, H<sup>2</sup>, J 12.0), 1.97 с (12H, Me<sup>19,19',20,20'</sup>), 2.28 д. д (1H, *ax*-H<sup>4</sup>, J 16.5, 9.5), 2.58 м (1H, *eq*-H<sup>4</sup>, J16.5), 6.12 с (2H, H<sup>7,8</sup>), 6.13 м (3H, H<sup>8',10,10'</sup>), 6.28 м (2H, H<sup>14,14'</sup>), 6.37 д (2H, H<sup>12,12'</sup>, J 14.5), 6.68–6.73 м (4H, H<sup>11,11',15,15'</sup>), 7.45 д (4H, H<sub>Ar</sub>, J 8.5), 7.57 т (2H, H<sub>Ar</sub>, J 7.5), 8.06 д (4H, H<sub>Ar</sub>, J 2.0). Масс-спектр, *m/z*: 777.4853 [M + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>54</sub>H<sub>64</sub>O<sub>4</sub>H<sup>+</sup> 777.4877).

*all-trans*-β,ε-Каротин (3). Выход 0.77 г (98%), т. пл. 184–185°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.99 с (6H, Me<sup>16',17'</sup>), 1.07 с (6H, Me<sup>16,17</sup>), 1.37 д. д (1H, H<sup>2'</sup>, *J* 13.0, 7.0), 1.62 с (3H, Me<sup>5'</sup>), 1.74 с (3H, Me<sup>5</sup>), 1.84 т (1H, H<sup>2</sup>, *J* 12.0), 1.92 с (3H, Me<sup>19'</sup>), 1.97 с (9H, Me<sup>19,20,20'</sup>), 2.05 д. д (1H, *ax*-H<sup>4</sup>, *J* 16.5, 9.5), 2.38 м (1H, *eq*-H<sup>4</sup>, *J* 16.5), 5.55 с (1H, H<sup>4'</sup>), 6.09 с (2H, H<sup>7,8</sup>), 6.13 м (3H, H<sup>8',10,10'</sup>), 6.26 м (2H, H<sup>14,14'</sup>), 6.35 д (2H, H<sup>12,12'</sup>, *J* 14.5), 6.65–6.71 м (4H, H<sup>11,11',15,15'</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 569.4334 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для С<sub>54</sub>H<sub>64</sub>O<sub>4</sub>H<sup>+</sup> 569.4353).

*all-trans*-β,β-Каротин (4). Выход 0.75 г (96%), т. пл. 207–208°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.06 с (6H, Me<sup>16′,17′</sup>), 1.07 с (6H, Me<sup>16,17</sup>), 1.48 т (1H, H<sup>2</sup>, *J* 12.0), 1.74 с (6H, Me<sup>5,5′</sup>), 1.77 м (1H, H<sup>2′</sup>), 1.97 с (12H, Me<sup>19,19′,20,20′</sup>), 2.04 д. д (1H, *ax*-H<sup>4</sup>, *J* 16.5; 9.5), 2.39 м (1H, *eq*-H<sup>4</sup>, *J* 16.5), 6.11 с (2H, H<sup>7,8</sup>), 6.12 м (3H, H<sup>8′,10,10′</sup>), 6.27 м (2H, H<sup>14,14′</sup>), 6.36 д (2H, H<sup>12,12′</sup>, *J* 14.5), 6.68–6.73 м (4H, H<sup>11,11′,15,15′</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 569.4337 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>54</sub>H<sub>64</sub>O<sub>4</sub>H<sup>+</sup> 569.4353).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Печинский С.В., Курегян А.Г., Оганесян Э.Т., Степанова Э.Ф. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 5. С. 721; Pechinsky S.V., Kuregyan A.G., Oganesyan E.T., Stepanova E.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 913. doi 10.1134/S1070363219050098

- Печинский С.В., Курегян А.Г., Оганесян Э.Т. // ЖОХ.
  2020. Т.90. № 5. С. 730; Pechinsky S.V., Kuregyan A.G., Oganesyan E.T. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90.
   N 5. P.827. doi 10.31857/S0044460X2005011X
- 3. Печинский С.В., Курегян А.Г., Степанова Э.Ф. Пат. РФ 2702005 (2018) // Б. И. 2019. № 28.
- 4. Печинский С.В., Курегян А.Г., Оганесян Э.Т. Пат. РФ 2739248 (20119) // Б. И. 2020. № 36.
- Britton G. Carotenoids. Nutrition and Health. Basel; Boston; Berlin: Birkhäuser Verlag, 2009. Vol. 5. P. 464.
- Krinsky N. Carotenoids in health and disease. New York: Dekker, 2004. P. 503.
- Ceron C. M., Inmaculada C., Sanchez F.J., Aci'en G.F., Emilio M., Fern'andez-Sevilla M.J. // J. Agric. Food Chem. 2008. N 56. P. 11761. doi 10.1021/jf8025875
- Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd Allah E.F. // Saudi J. Biol. Sci. 2019. N 26. P. 709. doi 10.1016/j.sjbs.2017.11.003
- Horvath M.P., George E.W., Tran Q.T., Baumgardner K., Zharov G., Lee S., Sharifzadeh H., Shihab S., Mattinson T., Li B., Bernstein P.S. // Struct. Biol. Commun. 2016. Vol. 72. N 8. P. 609. doi 10.1107/ S2053230X16010694
- Perez-Galvez A., Minguez-Mosquera M.I. // Nutr. Res. 2005. N 25. P. 631. doi 10.1016/j.nutres.2005.07.002
- Billsten H.H., Bhosale P., Yemelyanov A., Bernstein P.S., Polivka, T. // Photochem. Photobiol. 2003. Vol. 78. N 2. P. 138. doi 10.1562/0031-8655(2003)078<0138:pp oxic>2.0.co;2
- Murillo A.G., Hu S., Fernandez M.L. // Antioxidants. 2019. Vol. 8. N 9. P. 390. doi 10.3390/antiox8090390
- Berson E.L., Rosner B., Sandberg M.A., Weigel-DiFranco C., Brockhurst R.J., Hayes K.C., Johnson E.J., Anderson E.J., Johnson C.A., Gaudio A.R., Willett W.C., Schaefer E.J. // Arch. Ophthalmol. 2010. Vol. 128. N 4. P. 403. doi 10.1001/ archophthalmol.2010.32
- Jia Y.-P., Sun L., Yu H.-S., Liang L.-P., Li W., Ding H., Song X.-B., Zhang L.-J. // Molecules. 2017. Vol. 22. N 4. P. 610. doi 10.3390/molecules22040610
- Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: MP 2.3.1.1915-04. http://files.stroyinf.ru/data2/1/4293846/4293846547.htm
- Mares J. // Annu. Rev. Nutr. 2016. N 36. P. 571. doi 10.1146/annurev-nutr-071715-051110.
- Milborrow B.V. // Carotenoid Chemistry and Biochemistry. 1981. P. 2027. doi 10.1016/B978-0-08-026224-6.50024-3
- Li X.-X., Han L.-J. // Eur. Food Res. Technol. 2008. N 227. P.1307. doi 10.1007/s00217-008-0878-y
- Hernandez-Marin E., Martínez A., Galano A. // J. Phys. Chem. (B). 2013. Vol. 117. N 15. P. 4050. doi 10.1021/ jp401647n

- 20. Anastas P.T., Williamson T.C. // ACS Symp. Ser. 1996. Vol. 626. P. 1. doi 10.1021/bk-1996-0626.ch001
- Wang R., Hou M., Zhang Y., Ge J., Liu Z. // Catal. Lett. 2015. N 145. P. 995. doi 10.1007/s10562-015-1493-8
- 22. Shangguan H., Zhang S., Li X., Zhou Q., Shi J., Deng Q., Huang F. // RSC Adv. 2020. N 10. P. 8949. doi 10.1039/D0RA00563K
- Engstrom K., Nyhlen J., Sandstrom A.G., Backvall J.-E. // J. Am. Chem. Soc. 2010. Vol. 132. N 20. P. 7038. doi 10.1021/ja100593j
- 24. Liu Z.-Q., Zhou L.-M., Liu P., Baker P.J., Liu S.-S., Xue Y.-P., Xu M., Zheng Y.-G. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2015. N 99. P. 8891. doi 10.1007/s00253-015-6825-5

- Huang S.-M., Li H.-J., Liu Y.-C., Kuo C.-H., Shieh C.-J. // Molecules. 2017. Vol. 22. N 11. P. 1972. doi 10.3390/ molecules22111972.
- Курегян А.Г., Печинский С.В., Степанова Э.Ф. Пат. РФ 2659165 (2018) // Б. И. 2018. № 19.
- 27. *Курегян А.Г., Печинский С.В.* // Вопр. биол., мед. и фарм. хим. 2016. Вып. 1. С. 22.
- Курегян, С.В. Печинский // Матер. XXI Междунар. заочной науч.-практ. конф. «Современная медицина актуальные вопросы». Новосибирск., 2013. С. 94.
- 29. Sundquist A.R., Hanusch M., Stahl W., Sies H. // Photochem. Photobiol. 1993. Vol. 57. N 5. P. 185. doi 10.1111/j.1751-1097.1993.tb09211.x

### Chemoenzyme Synthesis of *all-trans*-Isomers of Lutein and Zeaxanthin

S. V. Pechinskii<sup>*a*,\*</sup>, A. G. Kuregyan<sup>*a*</sup>, and E. T. Oganesyan<sup>*a*</sup>

<sup>a</sup> Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk Branch of Volgograd Medical State University, Pyatigorsk, 357532 Russia \*e-mail: hplc@yandex.ru

Received July 1, 2021; revised July 21, 2021; accepted July 26, 2021

A method for the synthesis of *all-trans*-isomers of lutein and zeaxanthin was proposed, which includes the stage of esterification of lutein and zeaxanthin with benzoic acid in the presence of enantioselective lipase Novozyme 435. Further hydrolysis of lutein and zeaxanthin dibenzoates leads to the formation of the initial xanthophylls in the *all-trans* configuration.

Keywords: lutein, zeaxanthin, benzoic acid, esterification, Novozyme 435, esters

1396

УДК 678.82

# РЕАКЦИИ СОЕДИНЕНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩИХ БЕНЗОХИНОНДИИМИННЫЕ ГРУППЫ, С СЕРНОЙ КИСЛОТОЙ

#### © 2021 г. Н. А. Дургарян\*, А. А. Дургарян, Р. А. Аракелян, Н. А. Миракян

Ереванский государственный университет, ул. А. Манукяна 1, Ереван, 375025 Армения \*e-mail: n.durgaryan@ysu.am

> Поступило в Редакцию 28 июня 2021 г. После доработки 28 июня 2021 г. Принято к печати 13 июля 2021 г.

При взаимодействии поли(1,4-фенилендиамина) – поли(1,4-бензохинондиимин-N,N'-диил-1,4-фенилена) – и модельного соединения (тримера анилина) – N,N'-ди(4-аминофенил)-1,4-бензохинондиимина – с серной кислотой параллельно протекают реакции 1,4-присоединения серной кислоты и воды к хинондииминным группам. Относительные скорости этих реакций зависят от концентрации серной кислоты. При степени допирования кислотами 30% электропроводность полимеров выходит на максимальное значение около 10<sup>-7</sup> С/см.

Ключевые слова: *n*-фенилендиамин, тример анилина, полимер, *n*-хинондииминные группы, серная кислота

**DOI:** 10.31857/S0044460X21090110

Электроактивные полимеры легко получаются окислительной полимеризацией ароматических аминов и примененяются в разных областях техники. Среди них полианилин отличается уникальными электрофизическими свойствами [1–5]. Одно из важных свойств полианилина – способность равновесного допирования-дедопирования посредством кислотно-основных реакций. Впервые синтезированы проводящие производные полианилина с присоединенными остатками кислот, сочетающие высокую растворимость и электропроводность [6, 7], рассматриваются различные варианты применения этих полимеров. Большое число работ посвяшено исследованию синтеза и свойств полученных полимеров [8].

Химические способы получения производных полианилина можно разделить на две группы: модификация полианилина и окислительная полимеризация мономерных сульфокислот. Растворимый в слабощелочных растворах полианилин с замещенными на 50% сульфонатными группами ароматическими кольцами получен при взаимодействии эмеральдиновой формы полианилина с дымящей серной кислотой [6]. Были получены также полимеры с различным количеством сульфонатных групп при взаимодействии полианилина с 95%-ной серной кислотой и Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [9], с олеумом, с хлор- и фторсульфокислотами [10–14]. При сульфировании лейкополианилина получен на 75% сульфированный полимер [15]. Сульфированный полианилина сернистой кислотой в водной среде [16].

Нами приведен способ получения новых полимеров с присоединенными сульфатными группами, а также полимеров с гидроксильными и сульфатными группами в основной цепи.

Ранее на основе литературных и полученных нами экспериментальных данных был предложен метод получения полимера, аналогичного по строению полностью окисленной пернигранилинной форме полианилина, структура которого состоит из последовательно соединеных 1,4-хинондииминных и 1,4-фениленовых групп с концевыми груп-





пами NH<sub>2</sub>, – поли(1,4-бензохинондиимин-N,N'-диил-1,4-фенилена) **1**. Ацетилированием концевых аминных групп был получен полимер **2** (схема 1).

Окислительная конденсация *n*-фенилендиамина протекает по ступенчатому механизму. При мольном соотношении мономер–окислитель 4:1 были получены тример – N,N'-бис(4-аминофенил)-1,4-бензохинондиимин **3** – и пентамер. Были подтверждены косвенные данные о высокой реакционной способности хинондииминных групп. Эти группы легко вступают в реакции 1,4-присоединения по Михаэлю, и при проведении окислительной полимеризации *n*-фенилендиамина пероксидисульфатом калия в соляной кислоте около 7% хинондииминных групп присоединяют серную кислоту [17] (схема 2).

Это натолкнуло нас на мысль об использовании реакции соединений **1** [18] и **2** [19] с серной кислотой для получения новых полимеров и олигомеров с кислотными сульфатными группами. Исследовано влияние концентрации серной кислоты на структуру и свойства полученных соединений. Так как при взаимодействии серной кислоты с соединением 1 кроме реакции присоединения по Михаэлю протекает и реакция солеобразования (схема 3), продукт реакции обрабатывали водным раствором карбоната натрия.

По литературные данным, пернигранилин при смешивании реагирует с 1 н. соляной кислотой [20]. Именно эта концентрация была выбрана как начальная для реакции с серной кислотой и было получено соединение 4. По данным элементного анализа, 12.5–12.8% хинондииминных групп прореагировали с серной кислотой. Расчет проведен с учетом того, что полученное соединение содержит только исходные и прореагировавшие с серной кислотой группы. Однако, согласно электронным спектрам исходного 1 и полученного 4 соединений (рис. 1), около 40% хинондиминных групп подверглись превращению. Степень превращения рас-





считана из сравнения интенсивностей поглощения хинонодииминных групп соединений 1 и 4 в области 424–452 нм.



Рис. 1. Электронные спектры соединений 1, 4, 6. l - 1,  $\lambda_{1max}$  311 нм ( $D_1$  2.155),  $\lambda_{2max}$  424–452 нм ( $D_2$ 1.50 [20]); 2 - 4 (ДМСО),  $\lambda_{1max}$  270 нм ( $D_1$  1.95),  $\lambda_{2max}$ 438 нм ( $D_2$  0.83); 3 - 6,  $\lambda_{1max}$  286.6 нм ( $D_1$  1.5),  $\lambda_{2max}$ 415.5 нм ( $D_2$  0.615).

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

Для получения дополнительных данных исследована та же реакция с модельным соединением **3**. Сравнением интенсивностей химических сдвигов групп ОН при 9 м. д. (интенсивность 0.3) с интенсивностью одного протона аминогрупп (0.5) можно рассчитать, что 60% ароматических циклов соединения **3** прореагировало с водой. На основе химических сдвигов остальных протонов при 5.7– 8.6 м. д. (интенсивность 6.7/0.5 = 13.44) и с учетом того, что 60% циклов прореагировало с водой, а также того, что сульфатные группы содержат одну молекулу кристаллогидрата, можно рассчитать, что 28% ароматических циклов соединения **3** прореагировало с серной кислотой (13.44 – 12.6 = 0.84; 0.84/3 = 0.28) (схема 4).

Сравнение электронных спектров (рис. 2) соединения **3** и продукта его взаимодействия с 1 н. серной кислотой показывает уменьшение относительной интенсивности поглощения хинондииминных групп при  $\lambda_{3max}$  496 нм в спектре соединения **3** вследствие их реакции с водой. Исследована зависимость количества сульфатных и гидроксигрупп от концентрации серной кислоты. При проведении реакции соединения **3** с 0.5 н. раствором



Рис. 2. Электронные спектры соединений 3, 5. 1 - 3,  $\lambda_{1\text{max}}$  260 нм ( $D_1$  1.470),  $\lambda_{2\text{max}}$  341 нм ( $D_2$  1.454),  $\lambda_{3\text{max}}$  496 нм ( $D_3$  0.946 [19]); 2 - продукт реакции соединения 3 с 1 н. серной кислотой,  $\lambda_{1\text{max}}$  274 нм ( $D_1$  0.47),  $\lambda_{2\text{max}}$  370 нм ( $D_2$  0.052); 3 - 5 (ДМФА),  $\lambda_{1\text{max}}$  276 нм ( $D_1$  1.34),  $\lambda_{2\text{max}}$  420–488 нм ( $D_2$  0.71).

серной кислоты на основе спектральных данных было рассчитано, что 79% хинондиминных групп реагировало с водой, а 15% – с серной кислотой (согласно данным элементного анализа серы, 16.18%).

Согласно данным ЯМР <sup>1</sup>Н, в спектре продукта реакции 3 с 95%-ной (35.52 н.) серной кислотой отсутствует сдвиг протона гидроксильных групп. Следовательно, реакция с водой не протекает. Химические сдвиги при 4.6-5.4 м. д. соответствуют NH<sub>2</sub>-группам (интенсивность одного протона 2.5/4 = 0.63), ароматических протоны регистрируются при 5.4-6.8 м. д. (интенсивность одного протона 7.4/11 = 0.67). Интенсивность одного протона, рассчитанная по суммарной интенсивности ароматических и аминогрупп равна 9.9/15 = 0.66. Химические сдвиги при 6.7-8.4 м. д., сдвиг протонов групп NH и кристаллической H<sub>2</sub>O (интенсивность 2.7/4 = 0.67) доказывают, что после промывания метанолом полученного осадка остается индивидуальная натриевая соль 2,5-ди(4-аминофениламино)фенилсульфата 5.

Вероятно, поглощение при 420-489 нм в электронном спектре (рис. 2) – результат взаи-



Рис. 3. Электронные спектры соединений 2 и 7 (ДМ-ФА). l - 2,  $\lambda_{max} 292$  нм ( $D_1 0.606$ ),  $\lambda_{2max} 418-434$  нм ( $D_2 0.323$  [18]); 2 - 7,  $\lambda_{1max} 274$  нм ( $D_1 1.64$ ),  $\lambda_{2max} 353$  нм ( $D_2 0.85$ ),  $\lambda_{3max} 482$  нм ( $D_3 0.51$ ).

модействия натрийсульфатных групп со вторичными аминогруппами соединения 5. В спектре поли(2-метокси-5-сульфоксианилина) имеется сильное поглощение при 452 нм [21], а поли(4-аминодифениламин-2-сульфокислота) поглощает при 440 нм [22]. Растворимость соединения 5 в воде составляет 0.0015 г в 0.3 мл, 0.5 г в 100 мл.

Исследована также реакция полимера 1 с 0.5 н. и с 95%-ной серной кислотой. По результатам элементного анализа, 8.4% хинондииминных групп прореагировало с 0.5 н. серной кислотой с образованием продукта реакции 6. Это подтверждают и данные электронного спектра (рис. 1). При взаимодействии полимера 1 с 95%-ной серной кислотой в массе без растворителя, реакция протекает очень медленно, а в среде ДМФА – немного быстрее при 20°С (табл. 1).

Для сравнения были получены полимеры 7 с различным количеством сульфатных групп (52 и 23%) при взаимодействии соединения 2 с 95 %-ной серной кислотой. Электронные спектры (ДМФА) соединения 7 (52 и 23% сульфатных групп) очень похожи (рис. 3). Сравнение со спектром соединения 2 [18] показывает, что происходит взаимодей-

Полимер		ДМФА, мл	Серная кислота		Продолжительность перемешивания,	Выход,	Степень превращения,		
N⁰	т, г	х, ммоль		С	V, мл	х, ммоль	ч/время реакции, сут		%
1	0.0515	0.286	1.5	0.5 н.	6.8	1.72	43.5/9	0.04595	8.4
1	0.1022	0.567	_	1 н.	6.8	3.4	35.5/8	0.0944	13.8
2	0.2	1.111	20	95%	0.36	6.315	27/4	0.0876	23
1	0.13235	0.73	_	95%	1.09	19.7	20.5/4	0.123	22
2	0.15155	0.842	15	95%	0.36	6.88	33.5/8	0.25	52

Таблица 1. Взаимодействие полимеров 1 и 2 с серной кислотой

ствие сульфатных групп с фенилендиаминными группами.

Определены электропроводности соединений 4  $(2.8 \times 10^{-9})$  и 7 (52% превращения) –  $2.5 \times 10^{-9}$  С/см. Исходные полимеры имеют электропроводность  $< 10^{-11}$  С/см, и с появлением в структуре полимеров натрийсульфатных групп электропродовность повышается более чем на три порядка. Обработка последнего соединения 95%-ной серной и 3 н. соляной кислотами привело к примерно одинаковым значениям электропроводности –  $2.6 \times 10^{-7}$  и  $2.2 \times 10^{-7}$  С/см соответственно.

Получены новые полимеры, содержащие гидроксильные и сульфатые, а также только сульфатные группы, присоединеные к иминофениленным структурным единицам полимерной цепи. Полимеры имеют полупроводниковые свойства, однако значение электропроводности низкие по сравнению с другими полимерами схожей структуры. При допированиия пернигранилина 1 н. соляной кислотой 50% хинондииминных единиц реагирует с соляной кислотой [20], и полученный полимер имеет электропроводность ~0.1 С/см. Эту электропроводность нельзя считать электропроводностью солевой формы пернигранилина, так как присоединение хлороводорода к хинонодииминным единицам приводит к хлорзамещенной форме эмеральдина и, соответственно, получается солевая форма последнего. При 52%-ном превращении полимера 2 с серной кислотой можно было ожидать аналогичных результатов, однако полученные значения электропроводности значительно ниже.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения 1 и 2 получены по методике [18], как и соединение 3 [19]. Электронные спектры получали на спектрофотометре Specord 65. ИК записывали на спектрометре FT IR Nicolet/Nexus. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Mercury 300 Varian NMR. Для измерения электропроводности полимерные порошки прессовали в таблетки под давлением 30 кг/см<sup>2</sup>. Электропроводность измеряли с помощью устройства AT512 Precision Resistance Meter.

Взаимодействие полимеров 1 и 2 с серной кислотой. К полимеру 1 или к смеси полимера 2 и ДМФА добавляли серную кислоту и перемешивали несколько часов при 20°С. В перерывах реакционную смесь оставляли при 20°С. Продолжительность реакции составляла несколько дней (см. табл. 1). После взаимодействия с 1 н. и с 0.5 н. растворами серной кислоты реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали холодной дистиллированной водой до рН 7. Осадок перемешивали несколько часов с 15%ным раствором карбоната натрия при 0-2°С (на 1 моль полимера добавляли 1.2 моль Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). При взаимодействии с 95%-ной серной кислотой в реакционную смесь добавляли на 1 моль кислоты 1.1 моль 15%-ного раствора карбоната натрия при 0-2°С, после чего перемешивали 6 ч. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали холодной дистиллированной водой до нейтральной среды и отсутствия сульфат-ионов, промывали спиртом и сушили в вакууме над  $P_2O_5$  (0.2 кПа).

**Полимер** (4). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3423, 3339 (NH, NH<sub>2</sub>), 3211 (CO–H), 2921 (C–H), 2852, 1629 (NH, NH<sub>2</sub>), 1608 (C=C, бензольное кольцо), 1512 (C=C, бензольное кольцо), 1412 (SO<sub>4</sub>), 1384 (CH), 1351 (SO<sub>4</sub>), 1309 (NH), 1289 (OH), 1175 (SO<sub>4</sub>), 1086 (OH), 1175, 1135 и 949 (1,2,4-тризамещенное бензольное кольцо), 831 (C–H, 1,4-дизамещенное бензольное кольцо), 619 (SO<sub>4</sub>).

**Полимер** (6). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3423, 3351 (NH, NH<sub>2</sub>), 3230 (О–Н), 2962, 2925, 2852 (С–Н), 1629 (NH), 1608 и 1512 (С=С, бензольное кольцо), 1412 (SO<sub>4</sub>), 1384 (=NC), 1351 (SO<sub>4</sub>), 1309 (NH), 1290 (OH), 1176 (SO<sub>4</sub>), 1136, 1085, 958 (1,2,4-тризамещенное бензольное кольцо), 831(С–Н, 1,4-дизамещенное бензольное кольцо), 619 (SO<sub>4</sub>).

**Полимер** (7) (52% превращения). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3458, 3323, 3203 (N–H), 3051, 2917, 2848 (С–H), 1602 (С=С, бензольное кольцо), 1508 (С=С, бензольное кольцо), 1412 (SO<sub>4</sub>), 1385 (=N–С), 1369 (SO<sub>4</sub>), 1309 (NH), 1255 (NH–С), 1174 (SO<sub>4</sub>), 1099, 1022 (1,2,4-тризамещенное бензольное кольцо), 827 (С–H, 1,4-дизамещенное бензольное кольцо), 659, 619 (SO<sub>4</sub>).

Соединение (5). К 0.1 г (0.3472 ммол) соединения 3 при охлаждении прибавляли 0.204 г (2.08 ммол) предварительно охлажденной 95%ной серной кислоты. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 8 сут, затем проводили реакцию с карбонатом натрия, как описано выше. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C 6.5 ч, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали метанолом до отсутствия тримера 3. Нерастворимую часть сушили в вакууме над Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub> (0.2 кПа). Выход 0.078 г (56%). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3419, 3342, 3219 (NH<sub>2</sub>, NH), 2926 (CH), 1629, 1618 (NH<sub>2</sub>, NH), 1607 (С=С, бензольное кольцо), 1514 (С=С, бензольное кольцо), 1439 (SO<sub>4</sub>), 1384, 1350 (NH, SO<sub>4</sub>), 1290 (NH), 1174, 1132 (1,2,4-тризамещенное бензольное кольцо), 832 (С-Н, 1,4-дизамещенное бензольное кольцо), 622 (SO<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 4.6–5.4 м (4H, NH<sub>2</sub>), 5.4–6.8 м (11H<sub>Ar</sub>), 6.7–8.4 м (4H, NH, H<sub>2</sub>O).

Взаимодействие соединения 3 с 1 н. раствором серной кислоты (1:12 экв.). Опыт проводили аналогично вышеописанному. К 0.1 г (0.347 ммол) тримера анилина 3 добавляли 4.2 мл 1 н. раствора  $H_2SO_4$ , оставляли при комнатной температуре на 2 сут, затем проводили реакцию с карбонатом натрия, как описано выше, перемешивали при 0–5°C 6.5 ч. Осадок на фильтре промывали метанолом до отсутствия тримера **3**. Выход нерастворимого в метаноле остатка 0.026 г, т. пл. >290°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 5–5.5 м (4H, NH<sub>2</sub>), 5.7–8.6 м (15H,H<sub>Ar</sub>, NH, H<sub>2</sub>O), 9–9.2 м (1H, OH).

Взаимодействие тримера 3 с 0.5 н. раствором серной кислоты (1:12 экв.). К 0.099 г (0.34 ммол) соединения 3 добавляли 8.3 мл 0.5 н. раствора серной кислоты и перемешивали при 20–25°С в течение 24 ч, затем подщелачивали 0.25 г 10%-ным раствором карбоната натрия и перемешивали при 0–4°С в течение 6 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и 2 раза обрабатывали метанолом. Растворимая в метаноле часть – 0.01 г. Нерастворимый в метаноле остаток (0.088 г) сушили в вакууме над  $P_2O_5$ (0.2 кПа). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 5–5.4 м (4H, NH<sub>2</sub>), 5.7–8.6 м (15H, H<sub>Ar</sub>, NH, H<sub>2</sub>O), 9.0 с (1H, OH). Найдено S,%: 16.3.

Обработка соляной кислотой. К 0.05 г хорошо измельченного полимера добавляли 1.9 мл 3 н. соляной кислоты и оставляли на 7 сут при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, 2 раза промывали небольшим количеством этанола и сушили до постоянной массы в вакууме в эксикаторе над  $P_2O_5$  (2 кПа). Обработку 95%-ной серной кислотой проводили вышеописанным образом, но на 1 г полимера брали 1 мл кислоты.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дургарян Нарине Анжелоевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-3586-9633

Дургарян Анжело Акопович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-6147-9807

Аракелян Рима Айковна, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-1342-8319

Миракян Нагарш Артурович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-8917-3327

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда Enterprise Incubator Foundation (EIF) и PMI Science.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Skorheim T.A., Elsenbaumer R.L., Reynolds J.R. Handbook of Conducting Polymers. New York; Basel; Hong Kong: Marsel Dekker, Inc, 1998.
- Li N.-G., Huang M.-R., Duan W. // Chem. Rev. 2002. Vol. 102. N 9. P. 2925. doi 10.1021/cr010423z
- Miras M.C., Acevedo D.F., Monge N., Frontera E., Rivarola C.R., Barbero C.A. // Open Macromol. J. 2008. Vol. 1. P. 58.
- Janošević K., Marjanović B., Rakić A., Ćirić-Marjanovićp G.J. // Serb. Chem. Soc. 2013. Vol. 78. N 11. P.1809. doi 10.2298/JSC130809097J
- Stejskal J. // Prog. Polym. Sci. 2015. Vol. 41. P. 1. doi 10.1016/j.progpolymsci.2014.10.007
- Yue J., Epstein A.J. // J. Am. Chem. Soc. 1990. Vol. 112. N 7. P. 2800. doi 10.1021/ja00163a051
- Bergeron J.Y., Chevalier J.-W., Dao L.H. // Chem. Commun. 1990. N 2. P. 180. doi 10.1039/C39900000180
- Malinauskas A. // J. Power Sources. 2004. Vol. 126. P. 214. doi 10.1016/j.jpowsour.2003.08.008
- Wang X.-H., Li J., Wang L.-X., Jing X.-B., Wang F.-S. // Synth. Met. 1995. Vol. 69. P. 147. doi 10.1016/0379-6779(94)02396-G
- Yue J., Epstein A.J., Zhong Z., Gallagher P.K., MacDiarmid A.G. // Synth. Met. 1991. Vol. 41. N 1–2. P. 765. doi 10.1016/0379-6779(91)91180-I
- Yue J., Gordon G., Epstein A.J. // Polymer. 1992.
  Vol. 33. N 20. P. 4410. doi 10.1016/0032-3861(92)90288-8

- 12. Epstein A.J., Yue J. Pat. US 5164465 (1992).
- Ito S., Murata K., Teshima S., Aizawa R., Asako Y., Takahashi K., Hoffman B.M. // Synth. Met.1998. Vol. 96. N 2. P. 161. doi 10.1016/S0379-6779(98)00074-5
- Sahin Y.L., Pekmez K., Yıldız A. // Synth. Met. 2002. Vol. 29. N 2. P. 107. doi 10.1016/S0379-6779(01)00650-6
- Wei X-L., Wang Y.Z., Long S.M., Bobeczko C., Epstein A.J. // J. Am. Chem. Soc. 1996. Vol. 118. N 11. P. 2545. doi 10.1021/ja952277i
- Barbero C., Morales G.M., Grumclli D., Planes G., Salavagione H., Marengo C.R. // Synth. Met. 1999. Vol. 101. P. 694. doi 10.1016/S0379-6779(98)00977-1
- Дургарян А.А., Аракелян Р.А., Дургарян Н.А. // ЖОХ.
  2014. Т. 84. Вып. 6. С. 912; Durgaryan А.А., Arakelyan R.A., Durgaryan N.A. // Russ. J. Gen Chem. 2014.
  Vol. 84. N 6. P. 1095. doi 10.1134/S1070363214060073
- Miraqyan N.A., Arakelyan R.H., Durgaryan N.A., Durgaryan A.H. // Chem. Pap. 2018. Vol. 72. P. 1517. doi 10.1007/s11696-017-0378-2
- Дургарян А.А., Аракелян Р.А., Дургарян Н.А. Мартикян Н.Ш. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. Вып. 6. С. 938. Durgaryan A.A., Arakelyan R.A., Durgaryan N.A., Martikyan N.Sh. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 6. P. 955. doi 10.1134/S1070428017060252
- MacDiarmid A. G., Manohar S.K., Masters J.G., Sun Y., Weiss H. // Synth. Met.1991. Vol. 41. N 1–2. P. 621. doi 10.1016/0379-6779(91)91145-Z
- Zhou D., Innis P.C., Wallace G.G., Shimizu Sh., Maeda Sh. // Synth. Met. 2000. Vol. 114. N 1. P. 287. doi 10.1016/S0379-6779(00)00249-6
- Royappa A.T., Steadman D.D., Tran T.L., Nguyen P.T., Prayaga Ch.S., Cage B., Dalal N. // Synth. Met. 2001. Vol. 123. N 2. P. 273. doi 10.1016/S0379-6779(01)00312-5

### Reactions Compounds Containing Benzoquinone-1,4-diimine Groups with Sulfuric Acid

#### N. A. Durgaryan\*, A. A. Durgaryan, R. H. Arakelyan, and N. A. Miraqyan

Yerevan State University, Yerevan, 375025 Republic of Armenia \*e-mail: n.durgaryan@ysu.am

Received June 28, 2021; revised June 28, 2021; accepted July 13, 2021

The reactions of poly(benzoquinone-1,4-diimine-N,N'-diyl-1,4-phenylene) and N,N'-di-(4-aminophenyl)benzoquinone-1,4-diimine with sulfuric acid proceeded as 1,4-addition of sulfuric acid and water to quinonediimine groups. Relative rates of these reactions depend on concentration of sulfuric acid. Electrical conductivities of both synthesized and doped with acids compounds were determined. Maximum value of conductivity  $10^{-7}$  S/cm for doped polymers was achived in case of doping level approximately 30%.

Keywords: p-phenylenediamine, trimer, polymer, p-quinonediimine groups, sulfuric acid

УДК 541.49;547.556.93;544.18

# СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА ПРОДУКТА КОНДЕНСАЦИИ 2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБАЛЬДЕГИДА С ГИДРАЗИДОМ СТЕАРИНОВОЙ КИСЛОТЫ И КОМПЛЕКСОВ Cu(II), Ni(II) НА ЕГО ОСНОВЕ

© 2021 г. Ю. П. Туполова<sup>*a*</sup>, Л. Д. Попов<sup>*a*</sup>, \*, С. А. Бородкин<sup>*a*</sup>, Г. С. Бородкин<sup>*b*</sup>, В. Г. Власенко<sup>*c*</sup>, Я. В. Зубавичус<sup>*d*</sup>, И. Н. Щербаков<sup>*a*</sup>, В. А. Четверикова<sup>*a*</sup>, Е. В. Иванникова<sup>*e*</sup>

<sup>а</sup> Южный федеральный университет, ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, 344090 Россия <sup>b</sup> Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

<sup>с</sup> Научно-исследовательский институт физики Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, 344090 Россия <sup>d</sup>Институт катализа имени Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, Центр коллективного пользования «СКИФ», Кольцово, 630090 Россия <sup>e</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, 344022 Россия

\*e-mail: ldpopov@mail.ru

Поступило в Редакцию 28 июля 2021 г. После доработки 13 августа 2021 г. Принято к печати 16 августа 2021 г.

Изучена комплексообразующая способность продукта конденсации 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида с гидразидом стеариновой кислоты с ионами Cu(II) и Ni(II). В зависимости от природы металла и кислотного остатка образуются комплексные соединения различного состава и строения. Полученные соединения изучены спектральными методами, измерена температурная зависимость магнитной восприимчивости в постоянном магнитном поле. Проведено квантово-химическое моделирование возможных изомеров N'-ацилгидразона в растворе.

Ключевые слова: гидразон, спектроскопия ЯМР, рентгеновская спектроскопия поглощения, квантовохимический расчет, металлокомплексы, магнетохимия

**DOI:** 10.1134/S0044460X21090122

Полидентатные лигандные системы и комплексные соединения на их основе составляют перспективную область современной синтетической и прикладной химии переходных металлов, прежде всего, благодаря своим биологическим [1], магнитным [2–4], каталитическим и фотохимическим свойствам [5]. К таким лигандным системам следует отнести гидразоны на основе 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида. Хинолин и его производные являются природными антибиотиками и широко используются в качестве антибактериальных и противомалярийных препаратов [6–8]. Производные хинолин-2(1*H*)-она проявляют противогрибковые, имунносупрессивные, обезболивающие, противоопухолевые, противосудорожные и другие свойства [9–12]. Антибактериальная и противораковая активность была обнаружена и у ряда комплексов Cu(II) с гидразонами 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида [13, 14]. Кроме того, в последнее время интенсивно изучается возможность использования этих соединений в качестве ДНК интеркаляторов, которые используются при химиотерапии как средства, ингибирующие репликацию ДНК в быстрорастущих раковых клетках [15]. Способность N'-ацилгидразонов 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегиСхема 1.



да и их комплексов связываться с ДНК зависит от их строения, которое, прежде всего, определяется природой лигандной системы и металла-комплексообразователя [16–19].

Другой обширной областью исследования комплексов гидразонов карбонильных соединений является изучение их магнитных свойств. Эти комплексы представляют собой удобные модели для изучения природы обменного взаимодействия между парамагнитными центрами в полиядерных координационных соединениях. Многочисленные исследования магнето-структурных корреляций биядерных комплексов переходных металлов, прежде всего меди(II), с гидразонами карбонильных соединений позволили сделать ряд важных обобщений, позволяющих получать соединения с прогнозируемыми структурой и магнитными свойствами [2, 20].

В рамках данного исследования был синтезирован продукт конденсации 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида и гидразида стеариновой кислоты и получены комплексы меди(II), никеля(II) на его основе (схема 1). Выбор данного гидразида обусловлен предположением, что введение протяженного алкильного фрагмента будет способствовать получению металлохелатов, растворимых в органических растворителях, что важно для ряда практических приложений.

Для соединения 1 возможно образование нескольких таутомерных форм, относительная устойчивость которых была установлена с помощью квантово-химического моделирования [уровень теории B3LYP/6-311++G\*\*, влияние растворителя (ДМСО) учитывалось в рамках приближения РСМ]. В целях оптимизации расчетного времени алкильный фрагмент  $C_{17}H_{35}$  был заменен на бутильный, что достаточно для воспроизведения его  $\sigma$ -донорного характера. Оптимальные таутомерные формы и величины относительных энергий их образования представлены на рис. 1.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

По результатам квантово-химического моделирования, наиболее устойчив как в газовой фазе, так и в растворе в ДМСО Е-таутомер А, в котором атомы водорода докализированы на атомах азота гетероциклического и гидразонового фрагментов. Гидроксихинолиновый таутомер В, получающийся при 1,3-сигматропном сдвиге протона от гетероциклического атома азота, дестабилизирован в ДМСО относительно формы А на 8.9 ккал/моль, несмотря на достаточно прочную водородную связь ОН… N<sub>гилр</sub>. α-Гидроксиазинный таутомер Г дестабилизирован на 9.3 ккал/моль относительно формы А. Без учета влияния растворителя дестабилизация таутомеров В и Г относительно таутомера А несколько меньше (6.0 и 7.7 ккал/моль соответственно), но также значительна. Таким образом, не следует ожидать присутствия таутомеров В и Г в растворе. Единственный вариант второй формы, присутствующей в растворе, - это Z-таутомер Б, стабилизированный семичленной циклической внутримолекулярной водородной связью, для которого вычисленная относительно А дестабилизация в ДМСО составляет 2.2 ккал/моль.

Согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **1**, зарегистрированному в ДМСО- $d_6$ , в растворе присутствуют две таутомерные формы **A**, **Б** в мольном отношении 55:45 соответственно. Таутомеры в растворе находятся в динамическом равновесии, так как при нагревании до 70°С часть сигналов двух форм коалесцирует. При охлаждении раствора вид спектра полностью восстанавливается. Полное отнесение сигналов сделано при помощи гомо- и гетероядерных двумерных методик ЯМР <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C и <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HMBC (см. Экспериментальную часть и табл. 1). Химические сдвиги сигналов ядер водорода и углерода таутомеров **A**, **Б** ( $\delta_A$  и  $\delta_B$ , м. д.) и величина смещения  $\Delta = \delta_A - \delta_B$ , м. д., приведены в табл. 1. ТУПОЛОВА и др.

Положение		<sup>13</sup> C					
	мультиплетность	δ <sub>A</sub>	δ <sub>B</sub>	Δ	δ <sub>A</sub>	δ <sub>B</sub>	Δ
β-CH <sub>2</sub>	квинтет	1.58	1.55	+0.03	24.2	24.9	-0.7
$\alpha$ -CH <sub>2</sub>	Т	2.64	2.18	+0.46	31.6	34.1	-2.5
3	с	8.30	8.36	-0.06	133.7	134.4	-0.7
5	д. д	7.74	7.79	-0.05	128.6	128.8	-0.2
6	Т	7.17	7.18	-0.01	122.2	122.2	0.0
7	т. д	7.49	7.50	-0.01	130.8	130.9	-0.1
8	Д	7.30	7.31	-0.01	115.0	115.0	0.0
10 (CH=N)	с	8.22	8.39	-0.17	137.5	140.5	-3.0
N <sub>гилр</sub> Н	с	11.30	11.42	-0.12	_	_	_
N <sub>хин</sub> Н	с	11.97	11.94	+0.03	_	_	_
1		_	_	_	160.9	160.9	0.0
4		_	_	_	118.9	119.0	-0.1
9		_	_	_	138.8	138.8	0.0
11		_	_	_	174.4	168.5	+5.9

Таблица 1. Химические сдвиги ядер <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С (м. д.) в спектрах ЯМР соединения 1

Положение сигнала N<sub>хин</sub>H в области ~12 м. д. и малые изменения химических сдвигов ядер водорода и углерода в ароматическом фрагменте обоих изомеров свидетельствует о хинолоновой таутомерной форме гетероциклического фрагмента (в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н хинолин-2(1*H*)-она сигнал протона NH располагается при 12.6 м. д.). Положение второго подвижного протона в области 11.0– 11.5 м. д. характерно для гидразонов на основе гидразидов карбоновых кислот и ароматических аль-



**Рис. 1.** Оптимизированные структуры таутомерных форм соединения **1**. В скобках приведены относительные энергии буз учета растворителя.

дегидов. Это позволяет предположить реализацию таутомера гидразона 2-оксохинолин-3-карбальдегида. Наибольшая разница химических сдвигов сигналов таутомеров в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н наблюдается для  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> протонов алкильного заместителя (для которых она максимальна и составляет 0.46 м. д.), для протона азометинового фрагмента CH<sup>10</sup>=N и протона гидразинного фрагмента N<sub>гидр</sub>H (смещение –0.17 и –0.12 м. д. соответственно). В спектре ЯМР <sup>13</sup>С наибольшие изменения положения сигналов наблюдаются для ядер углерода C<sup>10</sup>, C<sup>11</sup> и  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>, что позволяет предположить, что различие между таутомерами, присутствующими в растворе, обусловлено конфигурацией гидразонного фрагмента.

В ИК спектре суспензии соединения 1 в вазелиновом масле наблюдаются полоса валентных колебаний группы NH в области 3198 см<sup>-1</sup> и широкая полоса в диапазоне 2500-3100 см<sup>-1</sup>, характерная для групп OH и NH, участвующих в образовании водородных связей; валентные колебания карбонильной группы наблюдаются в виде двух близко лежащих интенсивных полос в области 1660 и 1680 см<sup>-1</sup>; полоса, отвечающая валентным колебаниям азометиновой C=N связи, находится при 1620 см<sup>-1</sup>. Полученные результаты ИК спектроскопии хорошо согласуются с квантово-химическими расчетами и позволяют предположить реализацию таутомерной формы A в кристаллическом состоянии.

Для определения кислотно-основных свойств ацилгидразона 1 были зарегистрированы его электронные спектры поглощения в смеси растворителей H<sub>2</sub>O–ДМСО при различных значениях pH



**Рис. 2.** Электронные спектры поглощения  $10^{-4}$  М. раствора соединения **1** в смеси H<sub>2</sub>O–ДМСО (1:1) в нейтральной (*1*), кислой (*2*, pH 2) и щелочной (*3*, pH 12) среде.

(рис. 2). В нейтральной и кислой средах спектры поглощения гидразона 1 практически совпадают. В щелочной среде спектр значительно изменяется: в длинноволновой области (350–420 нм) вместо двух полос поглощения наблюдается одна широкая полоса с меньшей интенсивностью, а коротковолновая полоса испытывает небольшое гипсохромное смещение на 10 нм. Полученные данные указывают на депротонирование гидразона 1 в щелочной среде (табл. 2).

Для исследования комплексообразующей способности гидразона 1 были синтезированы комплексные соединения с различными солями Cu(II), Ni(II) (схема 2).



Среда	λ <sub>1</sub> , нм	lgε	λ <sub>2</sub> , нм	lgε
pH 7	322	4.02	383	4.15
	338	4.01	404	4.15
pH 2	322	4.01	383	4.13
	338	4.00	404	4.13
pH 12	312	4.00	387	3.91
	328	3.99		

Таблица 2. Параметры электронных спектров поглощения соединения 1 при различных рН

Состав и строение полученных соединений были установлены на основании элементного анализа, ИК, EXAFS спектроскопии и магнетохимии.

При взаимодействии соединения 1 с ацетатом Cu(II) в метаноле образуется комплекс Cu<sub>2</sub>L<sub>2</sub> **2**, где L – дважды депротонированная форма гидразона. В ИК спектре комплекса **2**, по сравнению со спектром соединения **1**, исчезают полосы поглощения валентных колебаний групп NH и C=O хинолонового и гидразонового фрагментов, а также низкочастотное смещение полосы поглощения v(C=N) на 10 см<sup>-1</sup>. Это указывает на тридентатную координацию лиганда с ионом Cu<sup>2+</sup> в дважды депротонированной  $\alpha$ -оксиазинной форме (схема 3).

Измерение магнитной восприимчивости металлохелата **2** в температурном интервале 298–77.4 К показало, что эффективный магнитный момент комплекса уменьшается при понижении температуры, что свидетельствует о наличии в соединении антиферромагнитного обменного взаимодействия  $(2J - 89 \text{ см}^{-1})$  и указывает на биядерное строение комплекса. Данная величина параметра обмена хорошо согласуется с величиной параметра обменного взаимодействия  $(2J - 116 \text{ см}^{-1})$  для ранее

синтезированного комплекса меди(II) на основе продукта конденсации салицилового альдегида и гидразида стеариновой кислоты, в котором мостиковую функцию выполняет α-оксиазинный атом кислорода гидразидного фрагмента [21, 22]. В этом случае обменный фрагмент не может иметь плоскую структуру; искажение обменного фрагмента уменьшает степень перекрывания магнитных орбиталей парамагнитных центров, вследствие чего уменьшается вклад антиферромагнитной составляющей в суммарный эффект обменного взаимодействия.

Взаимодействие соединения 1 с хлоридом и перхлоратом меди(II) приводит к образованию комплексов [Cu(HL)X]·CH<sub>3</sub>OH **3**, **4**, где HL–монодепротонированная форма соединения **1** (схема 4).

Такой характер координации подтверждается результатами исследования данных металлохелатов методом ИК спектроскопии. В ИК спектрах комплексов **3** и **4**, так же как и в спектре соединения **1**, присутствует полоса поглощения валентных колебаний NH группы в области  $\sim$ 3200 см<sup>-1</sup>, а полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям групп C=O и C=N, претерпевают





низкочастотное смещение на 20–50 см<sup>-1</sup>. Присутствие в комплексах **3** и **4** молекулы метанола подтверждается широкой полосой поглощения в области 3380–3450 см<sup>-1</sup>. Кроме того, в ИК спектре комплекса **4** зарегистрирована высокоинтенсивная полоса поглощения в области 1120 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям перхлорат-иона.

Мономерное строение комплексов **3** и **4** подтверждается отсутствием обменного взаимодействия между ионами меди в температурном интервале 298–77.4 К. Ранее на основании данных РСА было установлено, что при координации ацилгидразонов в кето-форме димеризация мономерных фрагментов реализуется только через феноксидные атомы кислорода с образованием биядерных комплексов [23–25]. Мы предполагаем, что электронная пара у атома азота гетероциклического фрагмента затрудняет димеризацию через α-атом кислорода в хинолиновом цикле, вследствие чего образуются мономерные комплексы.

При взаимодействии соединения 1 с ацетатом никеля(II) образуется комплекс 5 металл–лиганд (1:2), на что указывают данные элементного анализа. Величина  $\mu_{3\phi}$  (3.04 М. Б.) близка к чисто спиновой для двух неспаренных электронов при октаэдрическом координационном окружении иона никеля(II). В ИК спектре комплекса 5 присутствует полоса поглощения валентных колебаний группы NH в области 3124 см<sup>-1</sup>, а полосы поглощения валентных колебаний групп С=О и С=N претерпевают низкочастотное смещение на 20–30 см<sup>-1</sup> по сравнению с их положением в спектре соединения 1. Эти данные указывают на то, что лиганд в комплексе 5 находится в монодепротонированной тридентатной ONO форме (схема 5).

На такое строение комплекса 5 также указывают результаты электронной спектроскопии. В электронных спектрах диффузного отражениях

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021



комплекса **5** зарегистрированы три малоинтенсивные полосы, соответствующие по энергии переходам  ${}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{2g} ({}^{3}F) (\lambda_{max} 1220 \text{ нм}), {}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{1g} ({}^{3}F) (\lambda_{max} 899 \text{ нм}), {}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{1g} ({}^{3}P) (\lambda_{max} 494 \text{ нм}), которые характерны для октаэдрической координации иона Ni<sup>2+</sup>.$ 

Более точный вывод о строении комплексов 3 и 5 был сделан на основании данных рентгеновской спектроскопии поглощения. Локальное атомное строение комплексов 3 и 5 определено из анализа XANES и EXAFS *K*-краев поглощения этих соединений. На рис. За, г приведены нормированные XANES Cu *K*-края комплекса 3 и Ni *K*-края комплекса 5 и их первые производные  $d\mu/dE$  ( $\mu$ -массовый коэффициент поглощения), на рис. Зб, г показаны соответствующие модули Фурье-трансформанты (МФТ) EXAFS *K*-краев поглощения исследованных комплексов.

Оба спектра XANES соединений **3** и **5** содержат предкраевые пики A очень малой интенсивности, обусловленные появлением в спектрах p-d-смешивания AO металла в комплексе. Интенсивности пиков A зависят как от вида поглощающего атома, уменьшаясь по мере заполнения 3d-оболочки металла, так и от симметрии их окружения. При октаэдрическом или плоско-квадратном окружении поглощающего атома интенсивность предкраевой полосы A обусловлена только очень слабыми запрещенными квадрупольными электронными переходами  $3d \rightarrow 1s$ .

В спектре XANES Си *К*-края поглощения комплекса **3** видна особенность В, характерная для плоско-квадратного координационного центра в

Соединение	п	<i>R</i> , Å	$\sigma^2$ , Å <sup>2</sup>	КС	R, %
3	31	1.97	0.0043	N/O	1.1
	1	2.23	0.0043	Cl	
5	42	2.04	0.0030	N/O	1.0
	2	2.12	0.0030	N/O	

Таблица 3. Параметры локального атомного окружения ионов меди и никеля в комплексах 3 и 5, полученные из многосферной подгонки EXAFS *K*-краев поглощения<sup>а</sup>

<sup>а</sup> R – межатомные расстояния ( $\Delta R = 1.0-2.0$  Å),  $\sigma^2$  –фактор Дебая–Уоллера,  $\Re$  – функция качества подгонки, n – число атомов в различных координационных сферах, КС – координационная сфера.

комплексах и отвечающего проявлению вакантной  $p_z$ -АО металла (ось *z* перпендикулярна плоскости). Хорошо видно, что первая производная  $d\mu/dE$  имеет несколько максимумов, что свидетельствует о расщеплении вакантных *p* орбиталей меди в поле

окружения лиганда. Проявление компонента В, наряду с очень малой интенсивностью предкраевых пиков *A*, позволяет заключить, что в комплексе меди **3** ион металла имеет плоскоквадратное атомное окружение.



**Рис. 3.** Нормированные спектры XANES Cu *K*-края комплекса **3** (а) и Ni *K*-края комплекса **5** (в), их первые производные  $d\mu/dE$  (на вставках), МФТ EXAFS Cu *K*-края поглощения комплекса **3** (б) и Ni *K*-края комплекса **5** (г).

В спектре XANES Ni *K*-края комплекса **5** имеется малоинтенсивный предкраевой пик A, a сам край не имеет никаких особенностей, что видно из его первой производной, представляющей узкий одиночный максимум. Из совокупности этих признаков можно утверждать о высокой симметрии окружения иона никеля в этом комплексе и о реализации октаэдрического координационного центра.

Такое качественное описание локального строения в комплексах **3** и **5** на основе рассмотрения XANES нашло подтверждение при анализе EXAFS *K*-краев поглощения этих соединений, при котором получены количественные характеристики структуры ближайшего атомного окружения поглощающих ионов металлов. В табл. 3 приведены количественные данные о параметрах ближайших координационных сфер в комплексах **3** и **5**, полученных в результате аппроксимации теоретически рассчитанных спектров EXAFS к экспериментальным кривым.

Как видно из рис. 36, МФТ комплекса 3 имеет основной пик при r 1.60 Å, обусловленный рассеянием фотоэлектронной волны на ближайшей координационной сфере. Также в МФТ можно заметить проявление плеча на основном пике со стороны больших расстояний, которое особенно хорошо видно при увеличении нижнего значения интервала интегрирования при Фурье-преобразовании спектра EXAFS этого соединения. Исходя из предложенной модели строения этого комплекса, установлено, что первая координационная сфера содержит три атома кислорода/азота на среднем расстоянии около 1.97 Å и одного атома хлора на большем расстоянии (2.23 Å). Последующие полосы в МФТ связаны с координационными сферами большего радиуса, куда попадают различные атомы лигандов (в основном углерода).

МФТ комплекса 5 имеет узкий основной пик при r 1.63 Å высокой амплитуды (рис. 3r). В результате проведенных расчетов модельных спектров EXAFS показано, что ближайшее окружение ионов никеля в комплексе 5 состоит из 6 атомов азота/кислорода, четыре из которых имеют близкие расстояния около 2.05 Å, а два расстояния немного длиннее (около 2.11 Å). Значения факторов Дебая–Уоллера для обоих комплексов имеют типичные значения для координационных сфер таких радиусов и составов. Полученные количественные данные о ближайшем окружении ионов меди и никеля в комплексах **3** и **5** находятся в хорошем соответствии с выводами, сделанными из анализа спектров XANES этих соединений.

Таким образом, нами получен новый полидентатный гетарилметилиденгидразид стеариновой кислоты, который в ДМСО находится в виде двух таутомерных форм. В зависимости от иона металла-комплексообразователя и аниона полученное соединение образует комплексы различного строения и состава.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 240С в лаборатории микроанализа Южного федерального университета. Спектры ЯМР получены на спектрометре Varian Unity 300. ИК спектры регистрировали на приборе Varian Scimitar 1000 FT-IR в вазелиновом масле в области 400–4000 см<sup>-1</sup>. Электронные спектры регистрировали на приборе Varian Cary 5000 в области 200–800 нм. Спектры диффузного отражения регистрировали на приборе Varian Cary 5000 с использованием приставки Internal DRA 2500 в области 400–1500 нм.

Магнитную восприимчивость поликристаллических образцов определяли относительным методом Фарадея в интервале температур 77.4– 300 К при напряженности магнитного поля 9000 Э. Калибровку установки проводили по стандарту Hg[Co(CNS)<sub>4</sub>]. Температурную зависимость магнитной восприимчивости комплексов интерпретировали в рамках модели изолированного обменного кластера Гейзенберга–Дирака–Ван Флека [26, 27]. Параметр 2*J* антиферромагнитного обменного взаимодействия рассчитывали с помощью модифицированного уравнения Блини–Бауэрса (1) [28], учитывающего присутствие в комплексе некоторой доли парамагнитной примеси.

$$\chi'_{\mathsf{M}} = \frac{2N_{\mathsf{A}}g^{2}\beta^{2}}{3kT} \left[ (1-f) \left[ 1 + \frac{1}{3} \exp\left(\frac{-2J}{kT}\right) \right]^{-1} + f \cdot S(S+1) \right] + N_{\alpha}.$$
(1)

Здесь  $\chi'_{\rm M}$  – молярная магнитная восприимчивость, исправленная на диамагнетизм атомов по аддитивной схеме Паскаля; f – мольная доля парамагнитной примеси;  $N_{\alpha}$  – температурно-независимый парамагнетизм.

Рентгеновская спектроскопия поглощения. Рентгеновские Си и Ni К-края поглощения соединений регистрировали на станции «Структурное материаловедение» Курчатовского источника синхротронного излучения (Москва) [29]. Рентгеновские спектры поглощения обрабатывали путем стандартных процедур выделения фона, нормирования на величину скачка К-края и выделения атомного поглощения µ<sub>0</sub> [30], после чего проводили Фурье-преобразование выделенного EXAFS (у)-спектра в интервале волновых векторов фотоэлектронов *k* от 2.5 до 12–13 Å<sup>-1</sup> с весовой функцией k<sup>3</sup>. Полученный модуль Фурье-трансформанты (МФТ) EXAFS с точностью до фазового сдвига соответствовал радиальной функции распределения атомов вокруг поглощающего иона металла. Точные значения параметров ближайшего окружения иона меди или никеля в исследованных соединениях определяли путем нелинейной подгонки параметров соответствующих координационных сфер при сопоставлении рассчитанного EXAFS и выделенного из полного спектра поглощения методом Фурье-фильтрации. Указанную нелинейную подгонку производили с использованием пакета программ IFFEFIT-1.2.11 [31]. Необходимые для построения модельного спектра фазы и амплитуды рассеяния фотоэлектронной волны рассчитывали по программе FEFF7 [32], используя кристаллографические данные модельных соединений с близкой атомной структурой из базы данных КСБ.

Расчетные методы. Квантово-химический расчет проводили в рамках теории функционала плотности с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP [33] в валентно-расщепленном базисе гауссовых функций, расширенного поляризационными и диффузными функциями на всех атомах 6-311++G\*\*. Использовалась программа Gaussian'09 [34]. Оптимизацию геометрии проводили без ограничения по симметрии, минимумы поверхности потенциальной энергии характеризовали отсутствием мнимых частот рассчитанных нормальных колебаний. Влияние среды учитывали в рамках модели непре-

рывной поляризуемой среды (PCM) [35] с использованием параметров для растворителя (ДМСО), принятых в программе Gaussian'09 по умолчанию. Для подготовки данных, презентационной графики, визуализации результатов расчетов использовали программу Chemcraft [36].

В работе использовали коммерчески доступные 2-хлорхинолин-3-карбальдегид, гидразид стеариновой кислоты и соли металлов (Aldrich).

N'-[(E)-(2-Оксо-1*H*-хинолин-3-ил)метилиден]октадекангидразид (1). К горячей суспензии 1.73 г (0.01 моль) 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида [37] в 20 мл бутанола добавляли 2.99 г (0.01 моль) гидразида стеариновой килоты. Через 10 мин образовался желтый раствор, который кипятили 3 ч и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристализовывали из бутан-1-ола. Выход 2.94 г (65%), желтые кристаллы, т. пл. 150°С. ИК спектр (вазелин), v, см<sup>-1</sup>: 3198 (NH), 2500–3100 (ОН или NH), 1680 (C=O), 1660 (C=O), 1620 (CH=N), 1564, 1554, 1500, 1436, 1260, 1220, 1101, 950, 900, 751, 701, 648, 607, 529, 467. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): форма **1А** (55%), 0.82 т (3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.0), 1.17-1.33 м (28Н, 14СН<sub>2</sub>), 1.58 квинтет (2Н, β-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.0), 2.64 т (2H, α-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.0), 7.17 т (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8), 7.30 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.8), 7.49 т. д (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.8, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 1.2), 7.74 д. д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.8,  ${}^{3}J_{\text{HH}}$  1.2), 8.22 c (1H, CH=N), 8.30 c (1H, H<sup>3</sup>), 11.30 с (1H, N<sub>гилр</sub>H), 11.97 с (1H, N<sub>хин</sub>H); форма **1Б** (45%), 0.82 т (3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0), 1.17–1.33 м (28H, 14CH<sub>2</sub>), 1.55 квинтет (2H, β-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0), 2.18 T (2H, α-CH<sub>2</sub>,  ${}^{3}J_{\text{HH}}$  7.0), 7.18 T (1H, H<sup>6</sup>,  ${}^{3}J_{\text{HH}}$  7.8), 7.31 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.8), 7.50 т. д (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.8, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 1.2), 7.79 д. д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.8, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 1.2), 8.36 с (1H, H<sup>3</sup>), 8.39 с (1H, CH=N), 11.42 с (1H, N<sub>гилр</sub>H), 11.94 с (1H, N<sub>хин</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: форма **1А**, 13.8 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (π-CH<sub>2</sub>), 24.2 (β-CH<sub>2</sub>), 28.4-29.0 м (12CH<sub>2</sub>), 31.2 (*о*-CH<sub>2</sub>), 31.6 (α-CH<sub>2</sub>), 115.0 (C<sup>8</sup>), 118.9 (C<sup>4</sup>), 122.2 (C<sup>6</sup>), 125.5 (C<sup>2</sup>), 128.6 (C<sup>5</sup>), 130.8 (C<sup>7</sup>), 133.7 (C<sup>3</sup>), 137.5 (C<sup>10</sup>), 138.8 (С<sup>9</sup>), 160.9 (С<sup>1</sup>), 174.4 (С<sup>11</sup>); форма **1Б**, 13.8 (СН<sub>3</sub>), 22.0 (π-СН<sub>2</sub>), 24.9 (β-СН<sub>2</sub>), 28.4-29.0 м (12СН<sub>2</sub>), 31.2 (*o*-CH<sub>2</sub>), 34.1 (α-CH<sub>2</sub>), 115.0 (C<sup>8</sup>), 119.0 (C<sup>4</sup>), 122.2 (C<sup>6</sup>), 125.3 (C<sup>2</sup>), 128.8 (C<sup>5</sup>), 130.9 (C<sup>7</sup>), 134.4  $(C^3)$ , 140.5  $(C^{10})$ , 138.8  $(C^9)$ , 160.9  $(C^1)$ , 168.5  $(C^{11})$ . Найдено, %: С 74.30; Н 9.20; N 9.40. С<sub>28</sub>Н<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74.13; Н 9.55; N 9.26.

Комплекс 2. К горячей суспензии 0.100 г (0.22 ммоль) гидразона 1 в 10 мл метанола приливали горячий раствор 0.044 г (0.22 ммоль) моногидрата ацетата меди в 10 мл метанола. Сразу наблюдалось выпадение осадка. Смесь кипятли 4 ч, осадок отфильтровывали и промывали горячим метанолом. Выход 0.079 г (70%), зеленый аморфный порошок, т. пл. > 250°С. ИК спектр (вазелин), v, см<sup>-1</sup>: 1610 (CH=N), 1562, 1514, 1438, 1397, 1355, 1151, 969, 787, 755, 741, 646, 517. Найдено, %: С 65.00; Н 7.90; Си 12.50; N 8.40.  $C_{56}H_{82}Cu_2N_6O_4$ . Вычислено, %: С 65.28; Н 8.02; Си 12.33; N 8.16.

Комплекс 3 получен аналогично из дигидрата хлорида меди(II). Через 3 сут осадок отфильтровывали и промывали горячим метанолом. Выход 0.072 г (56%), зеленые кристаллы, т. пл. > 250°С. ИК спектр (вазелин), v, см<sup>-1</sup>: 3187 (NH), 1648 (C=O), 1603 (CH=N), 1558, 1497, 1418, 1379, 1245, 1200, 1161, 974, 877, 793, 757, 613, 501, 475. Найдено, %: С 59.90; Н 8.00; СІ 6.00; Си 10.60; N 7.40. С<sub>29</sub>H<sub>46</sub>ClCuN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 59.67; Н 7.94; СІ 6.07; Си 10.89; N 7.20.

Комплекс 4 получен аналогично из перхлората меди(II). Через 3 сут осадок отфильтровывали и промывали горячим метанолом. Выход 0.083 г (58%), зеленые кристаллы, т. пл. > 250°С. ИК спектр (вазелин), v, см<sup>-1</sup>: 3222 (NH), 1632 (С=О), 1602 (СH=N), 1561, 1420, 1383, 1195, 1137, 1120 (СЮ<sub>4</sub>), 982, 874, 792, 758, 622, 503, 469. Найдено, %: С 54.10; Н 6.90; СІ 5.70; Си 9.70; N 6.60. С<sub>29</sub>H<sub>46</sub>ClCuN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 53.78; Н 7.16; СІ 5.47; Си 9.81; N 6.49.

Комплекс 5 получен аналогично из тетрагидрата ацетата никеля(II). Через сутки осадок отфильтровывали и промывали горячим метанолом. Выход 0.065 г (61%), коричневые кристаллы, т. пл. > 250°С. ИК спектр (вазелин), v, см<sup>-1</sup>: 3124 (NH), 1652 (С=О), 1600 (СН=N), 1524, 1355, 1273, 1237, 1154, 1060, 953, 777, 752, 708, 574, 482. Найдено, %: С 69.50; H 8.70; Ni 6.40; N 9.00. С<sub>56</sub>H<sub>82</sub>NiN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.92; H 8.59; Ni 6.10; N 8.74.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Туполова Юлия Павловна, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-1214-6408

Попов Леонид Дмитриевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-9565-8005

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

Щербаков Игорь Николаевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-7799-5075

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖА

Рентгеноспектральные исследования выполнены при финансовой поддержке Южного федерального университета (проект № ВнГр/2020-01-ИФ). Исследование выполнено с использованием оборудования Центров коллективного пользования «Молекулярная спектроскопия» и «Высокопроизводительные вычисления» Южного федерального университета.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shakdofa M.M.E., Shtaiwi M.H., Morsy N., Abdelrassel T.M.A. // Main Group Chem. 2014. Vol. 13. P. 187. doi 10.3233/MGC-140133
- Коган В.А., Луков В.В., Щербаков И.Н. // Коорд. хим. 2010. Т. 36. № 6. С. 403; Kogan V.A., Lukov V.V., Shcherbakov I.N. // Russ. J. Coord. Chem. 2010. Vol. 36. N 6. P. 401. doi 10.1134/S1070328410060011
- Луков В.В., Щербаков И.Н., Левченков С.И., Попов Л.Д., Панков И.В. // Коорд. хим. 2017. Т. 43. № 1. С. 3; Lukov V.V., Shcherbakov I.N., Levchenkov S.I., Popov L.D., Pankov I.V. // Russ. J. Coord. Chem. 2017. Vol. 43. N 1. P. 1. doi 1134/S1070328417010055
- Луков В.В., Щербаков И.Н., Левченков С.И., Туполова Ю.П., Попов Л.Д., Панков И.В., Посохова С.В. // Коорд. хим. 2019. Vol. 45. № 3. С. 131; Lukov V.V., Shcherbakov I.N., Levchenkov S.I., Tupolova Yu.P., Popov L.D., Pankov I.V., Posokhova S.V. // Russ. J. Coord. Chem. 2019. Vol. 45. N 3. P. 163. doi 10.1134/ S1070328419030060
- Бурлов А.С., Власенко В.Г., Чальцев Б.В., Кощиенко Ю.В., Левченков С.И. // Коорд. хим. 2021. Т. 47.
  № 7. С. 391; А.S. Burlov A.S., Vlasenko V.G., Chal'tsev B.V., Koshchienko Yu.V., Levchenkov S.I. // Russ. J. Coord. Chem. 2021. Vol. 47. N 7. P. 439. doi 10.1134/S1070328421070010
- Duh P.-D., Wu S.-C., Chang L.-W., Chu H.-L., Yen W.-J., Wang B.-S. // Food Chem. 2009. Vol. 114. N 1. P. 87. doi 10.1016/j.foodchem.2008.09.020
- Paritala H., Firestine S.M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. N 6. P. 1584. doi 10.1016/j. bmcl.2009.02.016

- Andaloussi M., Moreau E., Masurier N., Lacroix J., Gaudreault R.C., Chezal J.M., Laghdach A.E., Canitrot D., Debiton E., Teulade J.C., Chavignon O. // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. N 11. P. 2505. doi 10.1016/j. ejmech.2008.02.017
- Chen Y.-L., Fang K.-C., Sheu J.-Y., Hsu S.-L., Tzeng C.-C. // J. Med. Chem. 2001. Vol. 44. N 14. P. 2374. doi 10.1021/jm0100335
- Hewawasam P., Fan W., Knipe J., Moon S.L., Boissard C.G., Gribkoff V.K., Starrett J.E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. Vol. 12. N 13. P. 1779. doi 10.1016/ S0960-894X(02)00240-8
- Kaschula C.H., Egan T.J., Hunter R., Basilico N., Parapini S., Taramelli D., Pasini E., Monti D. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. N 16. P. 3531. doi 10.1021/ jm020858u
- Muruganantham N., Sivakumar R., Anbalagan N., Gunasekaran V., Leonard J. T. // Biol. Pharm. Bull. 2004. Vol. 27. N 10. P.1683. doi 10.1248/bpb.27.1683
- Bhat I.H., Tabassum S. // Spectrochim. Acta (A). 2009 Vol. 72. N 5. P. 1026. doi 10.1016/j.saa.2008.12.037
- Uma V., Kanthimathi M., Weyhermuller T., Nair B.U. // J. Inorg. Biochem. 2005. Vol. 99. N 12. P. 2299. doi 10.1016/j.jinorgbio.2005.08.011
- Santini C., Pellei M., Gandin V., Porchia M., Tisato F., Marzano C. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 11. P. 815. doi 10.1021/cr400135x
- Raja D.S., Bhuvanesh N.S.P., Natarajan K. // J. Biol. Inorg. Chem. 2012. Vol. 17. N 2. P. 223. doi 10.1007/ s00775-011-0844-1
- Liu Z.-C., Wang B.-D., Yang Z.-Y., Li Y., Qin D.-D., Li T.-R. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. N 11. P. 4477. doi 10.1016/j.ejmech.2009.06.009
- Kurdekar G.S., Puttanagouda S.M., Kulkarni N.V., Budagumpi S., Revankar V.K. // Med. Chem. Res. 2011. Vol. 20. N 4. P. 421. doi 10.1007/s00044-010-9330-5
- Karekal M.R., Biradar V., Mathada M.B.H. // Bioinorg. Chem. Appl. 2013. Vol. 22. P. 16. doi 10.1155/2013/315972
- Луков В.В., Коган В.А., Левченков С.И., Щербаков И.Н., Попов Л.Д. // Коорд. хим. 2015. Т. 41. № 1. С. 3; Lukov V.V., Kogan V.A., Levchenkov S.I., Shcherbakov I.N., Popov L.D. // Russ. J. Coord. Chem. 2015. Vol. 41. N 1. P. 1. doi 10.1134/ S1070328415010054
- 21. *Луков В.В.* Дис. ... докт. хим. наук. Ростов-на-Дону, 2000.
- Луков В.В., Левченков С.И., Щербаков И.Н., Посохова С.В., Коган В.А. // Коорд. хим. 2001. Т. 27. № 2. С. 148; Lukov V.V., Levchenkov S.I.,

Shcherbakov I.N., Posokhova S.V., Kogan V.A. // Russ. J. Coord. Chem. 2001. Vol. 27. N 2. P. 135. doi 10.1023/A:1009587502176

- Шульгин В.Ф., Конник О.В., Работягов К.В., Еременко И.Л., Нефедов С.Е., Эллерт О.Г., Щербаков В.М., Стручков Ю.Т., Новоторцев В.М. // ЖНХ. 1994. Т. 39. № 3. С. 450.
- Шульгин В.Ф., Конник О.В., Работягов К.В., Новоторцев В.М., Эллерт О.Г., Щербаков В.М., Еременко И.Л., Нефедов С.Е., Стручков Ю.Т. // ЖНХ. 1994. Т. 39. № 9. С. 1486.
- Попов Л.Д., Туполова Ю.П., Левченков С.И., Луков В.В., Коган В.В. // Коорд. хим. 2007. Т. 33. № 3.
  С. 216; Popov L.D., Tupolova Yu.P., Levchenkov S.I., Lukov V.V., Kogan V.A. // Russ. J. Coord. Chem. 2007.
  Vol. 33. N 3. P. 208. doi 10.1134/S1070328407030098
- 26. *Коган В.А., Луков В.В.* // Коорд. хим. 1997. Т. 23. № 1. С. 13.
- Iskander M.F., Khalil T.E., Werner R., Haase W., Svoboda I., Fuess H. // Polyhedron. 2000. Vol. 19. N 8. P. 949. doi 10.1016/S0277-5387(00)00340-5
- Iskander M.F., El-Sayed L., Salem N.M.H., Haase W., Linder H.J., Foro S. // Polyhedron. 2004. Vol. 23. N 1. P. 23. doi 10.1016/j.poly.2003.09.022
- Chernyshov A.A., Veligzhanin A.A., Zubavichus Y.V. // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. (A). 2009. Vol. 603. N 1–2. P. 95. doi 10.1016/j.nima.2008.12.167
- 30. Кочубей Д.И., Бабанов Ю.А., Замараев К.И., Ведринский Р.В., Крайзман В.Л., Кулипанов Г.Н., Мазалов Л.Н., Скринский А.Н., Федоров В.И., Хельмер Б.Ю., Шуваев А.Т. Рентгеноспектральный метод изучения структуры аморфных тел: EXAFS-спектроскопия. Новосибирск: Наука, СО, 1988. 306 с.
- Newville M. // J. Synchrotron Rad. 2001. Vol. 8. Part 2. P. 96. doi 10.1107/S0909049500016290
- Zabinsky S.I., Rehr J.J., Ankudinov A., Albers R.C., Eller M. J. // Phys. Rev. (B). 1995. Vol. 52. P. 2995. doi 10.1103/PhysRevB.52.2995
- Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
- 34. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., G. Scalmani V.B., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S.,

Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision A.02. 2009.

- Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005.
  Vol. 105. N 8. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
- Zhurko G.A., Zhurko D.A. Chemcraft ver. 1.6 (build 338). http://www.chemcraftprog.com.
- Bazine I., Cheraiet Z., Bensegueni R., Bensouici Ch., Boukhari A. // J. Het. Chem. 2020. Vol. 57. N 5. P. 2139. doi 10.1002/jhet.3933

## Structure and Properties of the Condensation Product of 2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde with Stearic Acid Hydrazide and Its Complexes with Cu(II) and Ni(II)

Yu. P. Tupolova<sup>*a*</sup>, L. D. Popov<sup>*a*,\*</sup>, S. A. Borodkin<sup>*a*</sup>, G. S. Borodkin<sup>*b*</sup>, V. G. Vlasenko<sup>*c*</sup>, Ya. V. Zubavichus<sup>*d*</sup>, I. N. Shcherbakov<sup>*a*</sup>, V. A. Chetverikova<sup>*a*</sup>, and E. V. Ivannikova<sup>*e*</sup>

<sup>a</sup> South Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

<sup>b</sup> Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

<sup>c</sup> Research Institute of Physics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

<sup>d</sup> Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Center for Collective Use "SKIF", Kol'tsovo, 630090 Russia

> <sup>e</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, 344022 Russia \*e-mail: ldpopov@mail.ru

Received July 28, 2021; revised August 13, 2021; accepted August 16, 2021

The complexing ability of the condensation product of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde with stearic acid hydrazide in relation to Cu(II) and Ni(II) ions was studied. Complex compounds of various compositions and structures were formed depending on the nature of the metal and acid residue. The obtained compounds were studied by spectral methods, the temperature dependence of the magnetic susceptibility in a constant magnetic field was measured. Quantum-chemical modeling of possible isomers of *N*'-acylhydrazone in solution was carried out.

Keywords: hydrazone, NMR spectroscopy, EXAFS spectroscopy, quantum-chemical calculation, metal complexes, magnetochemistry УДК 541.49

# ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ(II) И ЦИНКА(II) С НИКОТИНОВОЙ И ПИКОЛИНОВОЙ КИСЛОТАМИ

© 2021 г. Е. О. Андрийченко\*, В. И. Зеленов, А. В. Беспалов, В. Е. Бовыка, Н. Н. Буков

Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия \*e-mail: leka91@mail.ru

> Поступило в Редакцию 14 июля 2021 г. После доработки 14 июля 2021 г. Принято к печати 29 июля 2021 г.

Разработаны новые способы получения координационных соединений меди(II) и цинка(II) с пиридинкарбоновыми кислотами (никотиновой и пиколиновой) на основе метода электрохимического синтеза. Полученные соединения охарактеризованы методами количественного анализа и ИК спектроскопии. Осуществлен квантово-химический расчет колебательных частот синтезированных соединений методом DFT, на основании которого проведена интерпретация экспериментальных ИК спектров. Установлено, что во всех случаях пиридинкарбоксилат-ионы координированы как по атому азота, так и по карбоксилатной группе, однако в случае никотиновой кислоты это приводит к формированию координационных полимеров, в то время как для пиколиновой кислоты характерно образование моноядерных комплексов.

Ключевые слова: электрохимический синтез, комплексные соединения меди(II), комплексные соединения цинка(II), никотиновая кислота, пиколиновая кислота

DOI: 10.31857/S0044460X21090134

Координационные соединения *d*-элементов с пиридинкарбоновыми кислотами являются широко известными терапевтическими средствами и биодобавками, находящими применение в медицине и сельском хозяйстве вследствие выраженной биологической активности [1-6]. Большинство предложенных к настоящему времени способов получения этих соединений основаны на методе обмена лигандов: синтез осуществляется путем взаимодействия соли *d*-металла с пиридинкарбоновой кислотой или ее натриевой солью в водной или спиртовой среде [7-12]. Описаны также процессы, протекающие с участием производных пиридинкарбоновых кислот (нитрилов, фосфонатов) через стадию гидролиза или окислительной деструкции пролиганда: в ряде случаев такой подход позволяет получить продукты с нестандартной структурой, недоступные путем прямого взаимодействия иона металла с кислотой [13–14]. Многие из предложенных методик требуют длительного нагревания реакционной смеси (иногда до кипения), описан и гидротермальный синтез пиридинкарбоксилатов *d*-металлов [15–16]. Еще одним недостатком классического химического синтеза следует считать длительность кристаллизации целевого продукта из раствора, которая в некоторых случаях может требовать до нескольких недель.

Другие методы, традиционно применяемые для получения координационных соединений (например, механохимический синтез [11]), также не лишены недостатков – таких, как трудоемкость отделения непрореагировавших веществ, что делает поиск новых эффективных подходов актуальной научной задачей. Метод электрохимического синтеза зарекомендовал себя в качестве хорошей альтернативы описанным методам [17–20]: его использование зачастую позволяет упростить процедуру синтеза, а при корректном выборе параметров процесса – значительно увеличить выход продукта и снизить временные затраты.

В этой связи целью настоящей работы являлась разработка новых эффективных способов получения комплексных соединений меди и цинка с никотиновой (HNic) и пиколиновой (HPic) кислотами на основе метода электрохимического синтеза, а также исследование полученных веществ методами химического и физико-химического анализа.

Осуществленные нами процессы синтеза могут быть описаны уравнениями (1)–(3) (в уравнениях возможные процессы сольватации не учитываются).

Анод (+):  $M - 2e^- \rightarrow M^{2+}$ , где M = Cu, Zn, (1) Катод (-):  $2HA + 2e^- \rightarrow 2A^- + H_2$ , где  $A^- = Nic^-$ , Pic<sup>-</sup>, (2) Суммарное уравнение:  $M^{2+} + 2A^- \rightarrow [MA_2]$ . (3)

При оптимизации процессов электрохимического синтеза ключевым параметром является плотность электрического тока. Слишком высокие значения приводят к эрозии анода и загрязнению продукта порошком металла, слишком низкие не позволяют достичь приемлемой скорости процесса и, следовательно, желаемых выходов. Установлено, что в случае использования медного анода оптимальные значения плотности тока лежат в диапазоне 5–8 мА/см<sup>2</sup>, в случае цинкового – 3–5 мА/см<sup>2</sup>.

Известно, что пиридинкарбоксилаты меди отличаются низкой растворимостью в воде и по этой причине могут быть достаточно легко выделены из водных растворов [21]. Тем не менее, было установлено, что применение систем растворителей на основе диметилформамида в условиях электрохимического синтеза позволяет заметно увеличить выход. Можно предположить, что ДМФА, являясь высокодонорным растворителем, избирательно сольватирующим катионы, облегчает выход ионов меди из кристаллической решетки, что и служит основной причиной отмеченных различий.

В отличие от соединений меди, пиридинкарбоксилаты цинка кристаллизуются из водных растворов в течение нескольких суток [22]. С целью сокращения временных затрат для получения никотината и пиколината цинка нами были опробованы некоторые органические среды, среди которых наиболее эффективными оказались системы на основе ацетонитрила – растворителя, широко используемого при электрохимическом синтезе координационных соединений благодаря устойчивости в широком диапазоне потенциалов и отсутствию нежелательных сольватационных эффектов [17]. При использовании систем состава ацетонитрил–этанол–вода с объемной долей ацетонитрила более 60% помутнение раствора, вызванное образованием осадка целевого вещества, в обоих случаях было отмечено уже спустя 15–20 мин синтеза.

Согласно результатам количественного анализа, состав полученных веществ соответствует следующим формулам:  $[CuNic_2]$  (1),  $[CuPic_2]$  (2),  $[ZnNic_2]$  (3) и  $[ZnPic_2(H_2O)_2]$  (4).

Для установления способа координации лигандов были записаны ИК спектры синтезированных соединений. ИК спектры пиридинкарбоксилатов меди и цинка подробно рассмотрены в литературе, однако выполненные разными авторами отнесения полос имеют значительные расхождения. Так, авторы [22], рассматривая спектры пиколината и никотината цинка, относят к валентным симметричным колебаниям карбоксилатной группы полосы поглощения в области 1400–1450 см<sup>-1</sup>, а к валентным асимметричным – полосы около 1580 см<sup>-1</sup>. Разность волновых чисел, полученная с использованием данной интерпретации, для соединения 4 составила 125 см<sup>-1</sup>, для соединения 3 - 164 см<sup>-1</sup> (по данным работы [22], 135 см<sup>-1</sup> для пиколината цинка и 180 см<sup>-1</sup> для никотината цинка). В случае соединения 4 величина разности свидетельствует о бидентатной координации по карбоксилатной группе, что противоречит структурным данным, согласно которым пиколинат-ион образует с ионом цинка хелатный цикл, выступая в качестве N,О-донорного лиганда, карбоксилатная группа в котором координирована по монодентатному типу. Такое несоответствие может быть связано с участием в координации пиридинового атома азота, что, по мнению авторов, делает критерий разности волновых чисел не вполне применимым для определения способа связывания карбоксилатной группы. В случае соединения 3 полученное значение соответствует ионизированной карбоксильной группе (примерно 170 см<sup>-1</sup>), не образующей прочных связей с ионом металла, что согласуется с



**Рис. 1.** Оптимизированные структуры координационых узлов никотинатов меди (а) и цинка (б), расчет на уровне B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p).

данными структурного анализа: установлено, что остаток никотиновой кислоты координирован через N-атом пиридинового кольца, в то время как карбоксилатная группа участвует лишь в образовании водородных связей.

К тем же выводам о строении никотинатного комплекса цинка приходят и авторы работы [23], но предложенное ими отнесение полос в ИК спектрах (для валентных симметричных колебаний – около 1400 см<sup>-1</sup>, валентных асимметричных – 1618 см<sup>-1</sup>) не вполне согласуется с данными об отсутствии связи между карбоксилатной группой и ионом металла: разность волновых чисел при этом составляет более 200 см<sup>-1</sup>, что соответствует монодентатной координации.

Отнесение полос в спектрах никотинатов меди и цинка, выполненное авторами [7], согласуется с предложенным в работе [22], однако на его основе сделаны принципиально иные выводы. Разность волновых чисел, составляющая 210 см<sup>-1</sup> для соединения 1 и 164 см<sup>-1</sup> для соединения 3 (212 см<sup>-1</sup> в случае никотината меди и 166 см<sup>-1</sup> в случае никотината цинка по данным [7]), интерпретирована авторами как свидетельство монодентатного или псевдо-мостикового типа координации по карбоксилатной группе, при этом данных структурного анализа, подтверждающих это предположение, не приводится. Следует отметить, что полученные авторами соединения по составу отличаются от рассматриваемых в работах [22, 23] низким содержанием молекул воды, что делает невозможным описанный выше способ координации, при котором ионизированная карбоксильная группа участвует только в образовании водородных связей с молекулами воды. Однако даже в этом случае более правомерным кажется предположение о формировании полимерной структуры, в составе которой никотинат-ион координирован как по карбоксилатной группе, так и по N-атому пиридинового кольца [12, 16]. На основании изложенного можно предположить, что соединения 1 и 3, не содержащие в своем составе молекул воды, являются координационными полимерами, где никотинат-ион выступает в качестве N,O-донорного лиганда. Карбоксилатная группа при этом связана монодентатно, о чем свидетельствует разность волновых чисел симметричных и асимметричных колебаний.

Данные по интерпретации ИК спектров пиколинатных комплексов также достаточно противоречивы. Авторы [24], рассматривая ИК спектры пиколинатов *d*-металлов (в том числе меди и цинка), относят к колебаниям карбоксилатной группы полосы, расположенные в области 1350–1400

Соединение	Связь	d, Å	Угол	ω, град
[CuNic <sub>2</sub> ] (1)	Cu <sup>1</sup> –N <sup>1</sup>	2.002	N <sup>1</sup> Cu <sup>1</sup> N <sup>2</sup>	179.8
	Cu <sup>1</sup> –N <sup>2</sup>	2.002	$N^1Cu^1O^5$	90.1
	Cu <sup>1</sup> –O <sup>5</sup>	1.968	$N^1Cu^1O^6$	89.9
	Cu <sup>1</sup> –O <sup>6</sup>	1.968	$N^2Cu^1O^5$	89.9
			N <sup>2</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>6</sup>	90.1
			O <sup>5</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>6</sup>	179.7
$[\operatorname{ZnNic}_2](3)$	Zn <sup>1</sup> –N <sup>1</sup>	2.031	$N^{1}Zn^{1}N^{2}$	106.0
	Zn <sup>1</sup> –N <sup>2</sup>	2.037	$N^{1}Zn^{1}O^{6}$	107.6
	Zn <sup>1</sup> –O <sup>6</sup>	1.971	$N^{1}Zn^{1}O^{7}$	109.4
	$Zn^1-O^7$	1.967	$N^2Zn^1O^6$	126.6
			$N^2Zn^1O^7$	95.0
			$O^{6}Zn^{1}O^{7}$	111.0

**Таблица 1.** Геометрические параметры координационных узлов никотинатов меди и цинка по результатам квантово-химического расчета на уровне B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p)

(валентные симметричные) и 1600–1650 см<sup>-1</sup> (валентные асимметричные), что значительно отличается от изложенного в работе [22]. Если следовать данному отнесению, разность волновых чисел составляет 285 см<sup>-1</sup> для соединения **2** и 247 см<sup>-1</sup> для соединения **4** (по данным работы [24], 296 и 254 см<sup>-1</sup> для пиколинатов меди и цинка соответственно), что лучше согласуется с данными о монодентатной координации по карбоксилатной группе.

С целью точной интерпретации полос в экспериментальных ИК спектрах исследуемых соединений был осуществлен квантово-химический расчет (DFT) колебательных частот с предварительной оптимизацией геометрии на уровне B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p). Оптимизированные структуры координационных узлов никотинатов меди и цинка представлены на рис. 1. Как можно заметить, координационный узел никотината меди имеет плоскую квадратную конфигурацию (рис. 1а), в то время как никотината цинка – искаженную тетраэдрическую (рис. 1б). В данных комплексах каждый катион металла связан с двумя никотинат-анионами через пиридиновый атом азота, и с двумя другими – через атом кислорода карбоксилатной группы, что приводит к формированию металлополимерной структуры. В целом результаты квантово-химического расчета согласуются с представленными в литературе данными рентгеноструктурного анализа никотинатов меди [12] и цинка [16], полученных методом обмена лигандов. Рассчитанные геометрические параметры оптимизированных структур представлены в табл. 1.

Пиколинат меди имеет плоскую квадратную конфигурацию, в которой с ионом Cu<sup>2+</sup> бидентатно связаны два пиколинат-аниона (рис. 2а). Ди-



**Рис. 2.** Оптимизированные структуры координационных узлов пиколинатов меди (а) и цинка (б), расчет на уровне B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p).

Соединение	Связь	d, Å	Угол	ω, град
[CuPic <sub>2</sub> ] ( <b>2</b> )	Cu <sup>1</sup> –N <sup>1</sup>	1.965	N <sup>1</sup> Cu <sup>1</sup> N <sup>2</sup>	180.0
	Cu <sup>1</sup> –N <sup>2</sup>	1.965	N <sup>1</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>1</sup>	83.6
	Cu <sup>1</sup> –O <sup>1</sup>	1.937	N <sup>1</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>3</sup>	96.4
	Cu <sup>1</sup> –O <sup>3</sup>	1.938	N <sup>2</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>1</sup>	96.4
			N <sup>2</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>3</sup>	83.6
			$O^1Cu^1O^3$	180.0
$[ZnPic_2(H_2O)_2](4)$	Zn <sup>1</sup> –N <sup>1</sup>	2.097	$N^{1}Zn^{1}N^{2}$	179.9
	Zn <sup>1</sup> –N <sup>2</sup>	2.097	N <sup>1</sup> Zn <sup>1</sup> O <sup>1</sup>	80.2
	Zn <sup>1</sup> –O <sup>1</sup>	2.046	$N^{1}Zn^{1}O^{3}$	99.8
	Zn <sup>1</sup> –O <sup>3</sup>	2.048	N <sup>1</sup> Zn <sup>1</sup> O <sup>5</sup>	90.5
	Zn <sup>1</sup> –O <sup>5</sup>	2.193	$N^{1}Zn^{1}O^{6}$	89.5
	Zn <sup>1</sup> –O <sup>6</sup>	2.195	$N^2Zn^1O^1$	99.7
			$N^2Zn^1O^3$	80.3
			$N^2Zn^1O^5$	89.6
			$N^2Zn^1O^6$	90.4
			$O^1Zn^1O^3$	179.9
			$O^1Zn^1O^5$	90.7
			$O^1Zn^1O^6$	89.8
			$O^{3}Zn^{1}O^{5}$	89.2
			$O^3Zn^1O^6$	90.3
			$O^5Zn^1O^6$	179.5

Таблица 2. Геометрические параметры координационных узлов пиколинатов меди и цинка по результатам квантово-химического расчета на уровне B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p)

гидрат пиколината цинка имеет октаэдрическую конфигурацию (рис. 26), при этом в двух вершинах октаэдра расположены молекулы воды. Полученные результаты также хорошо согласуются с данными рентгеноструктурного анализа [25–26], рассчитанные геометрические параметры оптимизированных структур пиколинатов меди и цинка представлены в табл. 2.

В результате проведенных расчетов колебательных частот пиколинатов меди и цинка было установлено, что использование поправочных коэффициентов улучшает сходимость расчетных значений с экспериментом, аналогичный эффект дает использование континуумной модели СРСМ для кристаллического состояния. Так, для пиколината меди (табл. 3) средняя абсолютная ошибка (MAPE) в определении колебательных частот составляет 2.81 (без использования поправочных коэффициентов), 2.44 (с их использованием) и 2.37% (с использованием модели СРСМ). Однако при расчете колебательных частот никотинатов меди и цинка (табл. 4) использование поправочных коэффициентов не приводит к улучшению сходимости расчетных значений с экспериментальными, в то время как применение континуумной модели так же, как и в случае пиколинатов, повышает точность расчета колебательных частот.

Таким образом, использование модели проводящего континуума СРСМ во всех рассматриваемых случаях является предпочтительным, так как средняя абсолютная ошибка в этом варианте минимальна. Также следует отметить, что точность расчета колебательных частот для комплексов меди несколько выше, чем для комплексов цинка. В целом, используемые расчетные схемы приводят к достаточно хорошему согласию между расчетными и экспериментальными частотами.

Расчетная разность волновых чисел валентных симметричных и асимметричных колебаний карбоксилатной группы с использованием модели СРСМ составляет 348 и 303 см<sup>-1</sup> для пиколинатов меди и цинка соответственно (эксперименталь-
		[CuPi	$c_{2}](2)$			$[ZnPic_2(H_2O)_2]$ (4)		
	<u>د</u>		расчет				расчет	
Отнесение	эксперимент	B3LYP-D3BJ	с поправкой <sup>а</sup>	CPCM	эксперимент	B3LYP-D3BJ	с поправкой <sup>а</sup>	CPCM
$v_{as}(H_2O)$	-	-	-	-	3163	3890	3742	3878
v(C–H) <sub>Ar</sub>	3060	3206	3084	3218	_	_	_	_
v <sub>as</sub> (COO <sup>-</sup> )	1635	1770	1703	1704	1620	1760	1693	1671
$v(C-C)_{Ar}$ , $v(C-N)_{Ar}$	1600	1650	1587	1644	1589	1644	1581	1635
$v(C-C)_{Ar}, v(C-N)_{Ar}$	1570	1613	1552	1610	1566	1611	1550	1607
$v(C-C)_{Ar}$ , $v(C-N)_{Ar}$	1470	1504	1447	1501	1474	1501	1444	1497
$v(C-C)_{Ar}, v(C-N)_{Ar}$	1455	1475	1419	1470	1441	1470	1414	1466
v <sub>s</sub> (COO <sup>-</sup> )	1350	1342	1291	1356	1373	1345	1294	1368
ρ(C–H) <sub>Ar</sub>	1287	1314	1264	1308	1290	1316	1266	1312
$v(C-C)_{Ar}$ , $v(C-N)_{Ar}$	1265	1295	1246	1297	1259	1294	1245	1295
$\delta_{\rm s}({\rm C-H})_{\rm Ar}$	1160	1190	1145	1190	1169	1188	1143	1189
$\delta_{\rm s}({\rm C-H})_{\rm Ar}$	1142	1175	1130	1163	1142	1172	1127	1160
$\delta_{\rm s}({\rm C-H})_{\rm Ar}$	1100	1116	1073	1113	1092	1113	1071	1109
$\delta_{\rm s}({\rm C-H})_{\rm Ar}$	1045	1070	1029	1069	1047	1066	1025	1064
$\delta(C-C)_{Ar}$ , $\delta(C-N)_{Ar}$	1031	1052	1012	1052	1020	1046	1006	1046
δ(COO <sup>-</sup> )	845	855	864	855	856	849	857	850
ω(C–H) <sub>Ar</sub>	773	775	783	767	762	781	789	773
$\omega$ (C–H) <sub>Ar</sub>	693	703	710	702	700	714	721	710
$\delta(C-C)_{Arr} \delta(C-N)_A$	658	681	688	678	638	668	675	665
τ(H <sub>2</sub> O)	_	_	_	_	432	566	572	489
v(Me–O)	440	475	480	468	411	443	447	438
MAPE, %	_	2.81	2.44	2.37	_	5.40	4.98	3.80

Таблица 3. Экспериментальные и расчетные колебательные частоты (v, см<sup>-1</sup>) в ИК спектрах пиколинатов меди и цинка

<sup>а</sup>Поправочный коэффициент 0.9619 для высокочастотных (>1000 см<sup>-1</sup>) и 1.0100 для низкочастотных колебаний (<1000 см<sup>-1</sup>) [27]..

ные значения для соединений 2 и 4 составляют 285 и 247 см<sup>-1</sup>), что позволяет сделать вывод о монодентатной координации катионов металла в полученных комплексах. В случае никотинатов меди и цинка расчетная разность волновых чисел составляет 259 и 274 см<sup>-1</sup> соответственно (экспериментальные значения для соединений 1 и 3 составляют 243 и 218 см<sup>-1</sup>), что также указывает на монодентатную координацию. Таким образом, данные ИК спектроскопии свидетельствуют в пользу геометрии, полученной с использованием квантово-химических расчетов.

Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что метод электрохи-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

мического синтеза может быть успешно применен для получения координационных соединений меди и цинка с пиридинкарбоновыми кислотами, а выбор оптимальных параметров процесса позволяет увеличить выход и значительно снизить временные затраты по сравнению с классическими методами. На основании данных ИК спектров показано, что структура комплексов, образуемых пиридинкарбоксилатными лигандами, зависит от взаимного расположения карбоксильной группы и N-атома пиридинового кольца: так, никотинат-ион проявляет склонность к формированию полимерных структур, в то время как для пиколинат-иона характерно образование хелатных циклов.

### АНДРИЙЧЕНКО и др.

		[CuNi	$c_{2}](1)$	[ZnNic <sub>2</sub> ] ( <b>3</b> )				
	τ.		расчет				расчет	
Отнесение	эксперимент	B3LYP-D3BJ	с поправкой <sup>а</sup>	CPCM	эксперимент	B3LYP-D3BJ	с поправкой <sup>а</sup>	CPCM
v(C-H) <sub>Ar</sub>	3094	3160	3040	3188	3080	3140	3020	3183
v(C–H) <sub>Ar</sub>	3042	3114	2995	3153	3049	3109	2991	3152
v <sub>as</sub> (COO <sup>-</sup> )	1628	1690	1626	1642	1616	1696	1631	1657
$\nu$ (C–C) <sub>Ar</sub> , $\nu$ (C–N) <sub>Ar</sub>	1595	1627	1565	1625	1599	1642	1579	1635
v(C–C) <sub>Ar</sub> , v(C–N) <sub>Ar</sub>	1570	1610	1549	1603	1562	1610	1549	1599
$\nu$ (C–C) <sub>Ar</sub> , $\nu$ (C–N) <sub>Ar</sub>	1474	1494	1437	1497	1468	1495	1438	1497
$\nu$ (C–C) <sub>Ar</sub> , $\nu$ (C–N) <sub>Ar</sub>	1425	1453	1398	1453	1439	1465	1409	1460
v <sub>s</sub> (COO <sup>-</sup> )	1385	1383	1330	1383	1398	1390	1337	1383
$\rho(C-H)_{Ar}$	1308	1320	1270	1329	1323	1328	1277	1336
$v(C-C)_{Ar}$ , $v(C-N)_{Ar}$	1250	1284	1235	1282	1248	1284	1235	1283
δ <sub>s</sub> (C–H) <sub>Ar</sub>	1190	1210	1164	1207	1194	1219	1173	1209
$\nu(C-C)_{Ar}$ , $\nu(C-N)_{Ar}$	1157	1168	1123	1170	1159	1170	1125	1171
$\delta_{\rm s}(\rm C-H)_{\rm Ar}$	1113	1117	1074	1117	1119	1118	1075	1119
$\delta_{\rm s}({\rm C-H})_{\rm Ar}$	1092	1105	1063	1115	1099	1106	1064	1115
$\delta_{\rm s}({\rm C-H})_{\rm Ar}$	1049	1077	1036	1078	1053	1078	1037	1077
$\delta(C-C)_{Ar}$ , $\delta(C-N)_{Ar}$	1036	1046	1006	1043	1032	1046	1006	1043
$\tau$ (C–H) <sub>Ar</sub>	970	969	979	979	959	979	989	979
$\delta(C-C)_{Ar}$ , $\delta(C-N)_{Ar}$	851	831	839	842	866	831	839	841
$\omega$ (C–H) <sub>Ar</sub>	760	760	768	763	762	772	780	768
$\omega$ (C–H) <sub>Ar</sub>	717	721	728	718	719	725	732	723
$\delta(C-C)_{Ar}$ , $\delta(C-N)_{Ar}$	692	718	725	715	702	720	727	717
$\delta(C-C)_{Ar}, \delta(C-N)_{Ar}$	650	678	685	676	650	675	682	672
v(Me–O)	586	570	576	573	536	560	566	562
$\delta(C_{Ar}-COO^{-})$	447	450	455	450	440	441	445	449
δ(COO <sup>-</sup> )	430	444	448	443	409	431	435	431
MAPE, %	_	1.82	2.29	1.74	_	2.18	2.71	2.14

Таблица 4. Экспериментальные и расчетные колебательные частоты (v, см<sup>-1</sup>) в ИК спектрах никотинатов меди и цинка

<sup>а</sup> Поправочный коэффициент 0.9619 для высокочастотных (>1000 см<sup>-1</sup>) и 1.0100 для низкочастотных колебаний (<1000 см<sup>-1</sup>) [27].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали коммерческие продукты HNic, HPic, KCl квалификации ЧДА, безводные ДМФА, ацетонитрил, этанол (Merck) и электроды, изготовленные из меди марки M00 и цинка марки Ц00.

Содержание металлов в синтезированных образцах определяли методом комплексонометрического титрования, содержание пиридинкарбоксилат-ионов – по методике, описанной ранее [28], содержание координированных молекул воды – методом термического анализа. Для фотометрического определения пиридинкарбоксилат-ионов использовали прибор Leki SS 2110 UV со спектральным диапазоном 190–1100 нм, спектры записывали в кварцевых спектрофотометрических кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см. ИК спектры синтезированных соединений записывали на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70, оснащенном приставкой НПВО, в области 400–4000 см<sup>-1</sup>.

1422

Квантово-химические расчеты методом DFT проводили в программном пакете ORCA [29, 30], с использованием широко известного гибридного функционала B3LYP [31, 32] с дисперсионной поправкой D3BJ [33] и валентно-расщепленного базисного набора 6-311G(d,p). Расчет колебательных частот осуществлялся после предварительной оптимизации геометрии соответствующих координационных узлов исследуемых соединений. Сравнение рассчитанных частот с экспериментальными осуществляли как с учетом поправочных коэффициентов (0.9619 для высокочастотных (>1000 см<sup>-1</sup>) и 1.0100 для низкочастотных колебаний (<1000 см<sup>-1</sup>) [27]), так и с использованием модели проводящего континуума (СРСМ) для кристаллического состояния [34]. Для генерации Input-файлов применяли программу Gabedit [35]. Для визуализации молекулярной геометрии и колебательных частот использовали программу ChemCraft.

Никотинат меди(II) (1). Раствор 2.00 г (16.2 ммоль) никотиновой кислоты и 0.03 г (0.4 ммоль) хлорида калия в 100 мл смешанного растворителя, содержащего ДМФА и воду в объемном соотношении 85:15, помещали в бездиафрагменную ячейку с медными электродами и подвергали электролизу в течение 1.5 ч при постоянном электрическом токе плотностью 8 мА/см<sup>2</sup>. Осадок отделяли фильтрованием и подвергали сушке. Выход 81%. Найдено, %: Cu<sup>2+</sup> 21.91; Nic<sup>-</sup> 77.53; H<sub>2</sub>O 0.22. [CuNic<sub>2</sub>]. Вычислено, %: Cu<sup>2+</sup> 20.78; Nic<sup>-</sup> 79.22; H<sub>2</sub>O 0.00.

**Пиколинат меди(II) (2)** получали аналогично. Выход 78%. Найдено, %: Cu<sup>2+</sup> 20.33; Nic<sup>-</sup> 80.12; H<sub>2</sub>O 0.11. [CuPic<sub>2</sub>]. Вычислено, %: Cu<sup>2+</sup> 20.78; Nic<sup>-</sup> 79.22; H<sub>2</sub>O 0.00.

Никотинат цинка (3). Раствор 1.00 г (8.1 ммоль) никотиновой кислоты и 0.03 г (0.4 ммоль) хлорида калия в 100 мл смешанного растворителя, содержащего ацетонитрил, этанол и воду в объемном соотношении 75:23:2, помещали в бездиафрагменную ячейку с цинковыми электродами и подвергали электролизу в течение 1.5 ч при постоянном электрическом токе плотностью 5 мА/см<sup>2</sup>. Осадок отделяли фильтрованием и подвергали сушке. Выход 72%. Найдено, %: Zn<sup>2+</sup> 20.97; Nic<sup>-</sup> 78.32; H<sub>2</sub>O 0.17. [ZnNic<sub>2</sub>]. Вычислено, %: Zn<sup>2+</sup> 21.12; Nic<sup>-</sup> 78.88; H<sub>2</sub>O 0.00.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

**Пиколинат цинка (4)** получали аналогично при объемном соотношении ацетонитрил:этанол:вода 70:25:5. Выход 90%. Найдено, %: Zn<sup>2+</sup> 18.42; Pic<sup>-</sup> 69.89; H<sub>2</sub>O 9.91. [ZnPic<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]. Вычислено, %: Zn<sup>2+</sup> 18.84; Pic<sup>-</sup> 70.72; H<sub>2</sub>O 10.44.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андрийченко Елена Олеговна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-2324-8987

Зеленов Валерий Игоревич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-3031-3844

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

Бовыка Валентина Евгеньевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-9419-0818

Буков Николай Николаевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-8559-110X

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Эколого-аналитического центра системных исследований, математического моделирования и экологической безопасности Юга России Кубанского государственного университета и Научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Кубанского государственного университета.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21090134 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abdel-Mohsen M.A., Malak C.A.A., El-Shafey E.S. // Adv. Med. Sci. 2019. Vol. 64. P. 202. doi 10.1016/j. advms.2018.08.014
- Tuorkey M.J.F.-A., Abdul-Aziz K.K. // Biomed. Pharmacother. 2009. Vol. 63. P. 194. doi 10.1016/j. biopha.2008.01.015
- 3. Broadhurst C.L., Schmidt W.F., Reeves J.B., Polansky M.M., Gautschi K., Anderson R.A. // J. Inorg.

Biochem. 1997. Vol. 66. N 2. P. 119. doi 10.1016/ S0162-0134(96)00192-4

- Nair L.P., Bijini B.R., Divya R., Nair P.B., Eapen S.M., Dileep Kumar B.S., Nishanth Kumar S., Nair C.M.K., Deepa M., RajendraBabu K. // J. Mol. Struct. 2017. Vol. 1147. P. 397. doi 10.1016/j.molstruc.2017.06.047
- Sahin K., Onderci M., Sahin N. Gulcu F., Yildiz N., Avci M., Kucuk O. // Anim. Feed Sci. Technol. 2006. Vol. 129. P. 39. doi 10.1016/j.anifeedsci.2005.11.009
- Ciubotariu D., Nechifor M., Dimitriu G. // J. Trace Elem. Med. Biol. 2018. Vol. 50. P. 676. doi 10.1016/j. jtemb.2018.06.025
- Do Nascimento A.L.C.S., Caires F.J., Gomes D.J.C., Gigante A.C., Ionashiro M. // Thermochim. Acta. 2014. Vol. 575. P. 212. doi 10.1016/j.tca.2013.10.014
- Liu B., Liu Y., Chai J., Hu X., Wu D., Yang B. // J. Inorg. Biochem. 2016. Vol. 164. P. 110. doi 10.1016/j. jinorgbio.2016.09.006
- Xue D., Peng Q.-X., Li D., Zhan S.-Z. // Polyhedron. 2017. Vol. 126. P. 239. doi 10.1016/j.poly.2017.01.044
- Goher M.A.S., Abu-Youssef M.A.M., Mautner F.A. // Polyhedron. 1996. Vol. 15. N 3. P. 453. doi 10.1016/0277-5387(95)00245-N
- Tella A.C., Oladipo A.C., Adeyemi O.G., Oluwafemi O.S., Oguntoye S.O., Alimi L.O., Ajayi J.T., Degni S.K. // Solid State Sci. 2017. Vol. 68. N 6. P. 1. doi 10.1016/j.solidstatesciences.2017.03.017
- Yeh Ch.-W., Suen M.-Ch. Hu H.-L., Chen J.-D., Wang J.-Ch. // Polyhedron. 2004. Vol. 23. N 11. P. 1947. doi 10.1016/j.poly.2004.04.026
- Segl'a P., Jamnický M., Koman M., Šima J., Glowiak T. // Polyhedron. 1998. Vol. 17. N 25–26. P. 4525. doi 10.1016/S0277-5387(98)00259-9
- Żurowska B., Ochocki J., Mroziński J., Ciunik Z., Reedijk J. // Inorg. Chim. Acta. 2004. Vol. 357. P. 755. doi 10.1016/j.ica.2003.06.017
- Jia H.-B., Yu J.-H., Xu J.-Q., Ye L., Ding H., Jing W.-J., Wang T.-G., Xu J.-N., Li Z.-Ch. // J. Mol. Struct. 2002. Vol. 641. P. 23. doi 10.1016/S0022-2860(02)00168-0
- Lu J.Y., Kohler E.E. // Inorg. Chem. Commun. 2002.
   Vol. 5. P. 600. doi 10.1016/S1387-7003(02)00490-2
- Rodríguez A., García-Vázquez J.A. // Coord. Chem. Rev. 2015. Vol. 303. P. 42. doi 10.1016/j.ccr.2015.05.006
- Скопенко В.В., Гарновский А.Д., Кокозей В.Н., Кужаров А.С., Гохон-Зорилла Г., Бурлов А.С., Васильева О.Ю., Павленко В.А., Харисов Б.И., Херец Б.М., Бланко М.Л., Гарновский Д.А. Прямой синтез координационных соединений. К.: Вентури, 1997. 176 с.
- 19. Гарновский Д.А., Анцышкина А.С., Макарова Н.И., Власенко В.Г., Садиков Г.Г., Сергиенко В.С.,

Зубавичус Я.В., Левченков С.И., Ураев А.И., Бурлов А.С. // ЖНХ. 2015. Т. 60. № 12. С. 1670. doi 10.7868/S0044457X15120119; Garnovskii D.A., Levchenkov S.I., Antsyshkina A.S., Sadikov G.G., Sergienko V.S., Makarova N.I., Uraev A.I., Burlov A.S., Vlasenko V.G., Zubavichus Ya.V. /// Russ. J. Inorg. Chem. 2015. Vol. 60. N 12. P. 1528. doi 10.1134/ S0036023615120116

- Андрийченко Е.О., Зеленов В.И., Бовыка В.Е., Буков Н.Н. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 4. С. 638. doi 10.31857/S0044460X2104020X; Andriychenko E.O., Zelenov V.I., Bovyka V.E., Bukov N.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 4. Р. 707. doi 10.1134/ S1070363221040204
- 21. *Березовский В.М.* Химия витаминов. М.: "Пищевая промышленность", 1973. 634 с.
- Vargová Z., Zeleòák V., Císaøová I., Györyová K. // Termochim. Acta. 2004. Vol. 423. P. 149. doi 10.1016/j. tca.2004.03.016
- Xin Y., Zhang N., Han X.X., Li B., Sun Y., Sun L.X., Bai F.Y., Xing Y.H. // J. Mol. Struct. 2020. Vol. 1205. P. 1. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127656
- Kalinowska M., Borawska M., Świsłocka R., Piekut J., Lewandowski W. // J. Mol. Struct. 2007. Vol. 834–836. P. 419. doi 10.1016/j.molstruc.2006.11.045
- Wang Q., Yu Z., Wang Q., Li W., Gao F., Li Sh. // Inorg. Chim. Acta. 2012. Vol. 383. P. 230. doi 10.1016/j. ica.2011.11.013
- Enthaler S., Wu X.-F., Weidauer M., Irran E., Döhlert P. // Inorg. Chem. Commun. 2014. Vol. 46. P. 320. doi 10.1016/j.inoche.2014.06.020
- Andersson M.P., Uvdal P. // J. Phys. Chem. (A). 2005.
   Vol. 109. P. 2937–2941. doi 10.1021/jp045733a
- 28. Зеленов В.И., Андрийченко Е.О., Швырева П.С. Деп. ВИНИТИ. Краснодар, 2013. № 199-В2013
- Neese F. // WIREs Comput. Mol. Sci. 2011. Vol. 2. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
- Neese F. // WIREs Comput. Mol. Sci. 2017. Vol. 8:e1327. P. 1. doi 10.1002/wcms.1327
- Becke A. D. // Phys. Rev. (A). 1988. Vol. 38. P. 3098. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
- Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. (B). 1988.
   Vol. 37. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
- Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. // J. Comput. Chem. 2011. Vol. 32. 1456. doi 10.1002/jcc.21759
- Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
- Allouche A.-R. // J. Comput. Chem. 2011. Vol. 32. P. 174. doi 10.1002/jcc.21600

# Electrochemical Synthesis and Characterization of Copper(II) and Zinc(II) Coordination Compounds with Nicotinic and Picolinic Acid

## E. O. Andriychenko\*, V. I. Zelenov, A. V. Bespalov, V. E. Bovyka, and N. N. Bukov

Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia \*e-mail: leka91@mail.ru

Received July 14, 2021; revised July 14, 2021; accepted July 29, 2021

New synthetic approach for copper(II) and zinc(II) coordination compounds with pyridinecarboxylic acids (nicotinic and picolinic) based on the method of electrochemical synthesis was developed. The substances were characterized by methods of quantitative analysis and IR spectroscopy. The vibrational frequencies of the compounds were calculated by using DFT and the experimental IR spectra were interpreted on the basis of the results. It was found that in all cases pyridinecarboxylate ions are coordinated both via nitrogen atom and carboxyl group; however, in the case of nicotinic acid, it leads to the formation of coordination polymers, while picolinic acid forms mononuclear complexes.

Keywords: electrochemical synthesis, copper(II) complexes, zinc(II) complexes, nicotinic acid, picolinic acid

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2021, том 91, № 9, с. 1426–1437

УДК 541.49;543.428.3;544.52;546.47;547.574

# СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ АЗОМЕТИНОВ И КОМПЛЕКСОВ ЦИНКА(II) НА ИХ ОСНОВЕ

© 2021 г. М. С. Милутка<sup>*a*</sup>, А. С. Бурлов<sup>*a*,\*</sup>, В. Г. Власенко<sup>*b*</sup>, Ю. В. Кощиенко<sup>*a*</sup>, Н. И. Макарова<sup>*a*</sup>, А. В. Метелица<sup>*a*</sup>, Е. В. Коршунова<sup>*a*</sup>, А. Л. Тригуб<sup>*c*</sup>, А. А. Зубенко<sup>*d*</sup>, А. И. Клименко<sup>*d*</sup>

<sup>а</sup> Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 Россия <sup>b</sup> Научно-исследовательский институт физики Южного федерального университета,

Ростов-на-Дону, 344090 Россия

<sup>с</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия <sup>d</sup> Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, Новочеркасск, 346421 Россия \*e-mail: anatoly.burlov@yandex.ru

> Поступило в Редакцию 12 июля 2021 г. После доработки 20 июля 2021 г. Принято к печати 22 июля 2021 г.

Синтезирован ряд хлорзамещенных азометинов 2-гидроксибензальдегидов и комплексов цинка(II) на их основе. Структура азометинов и комплексов цинка установлена методами элементного анализа, ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н и рентгеновской спектроскопии. Комплексы ZnL<sub>2</sub> имеют тетраэдрическое строение. В хлористом метилене комплексы проявляют слабые фотолюминесцентные свойства, тогда как для твердых комплексов квантовые выходы фотолюминесценции в 100 раз выше. Изучена биологическая активность азометинов и комплексов цинка.

Ключевые слова: азометины, комплексы цинка, фотолюминесценция, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21090146

Хелатообразующие азометиновые соединения и комплексы металлов на их основе привлекают постоянное внимание исследователей [1–12]. Это обусловлено их относительной синтетической доступностью, большой вариабельностью структур и целым рядом практически важных свойств. Азометины и комплексы металлов на их основе обладают широким спектром биологической активности [13–18], в том числе противогрибковой [19, 20], антибактериальной [21, 22], противомалярийной [23–25], противораковой [26–29], противовирусной [30, 31], что делает их востребованными в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве. Комплексы металлов с основаниями Шиффа находят применение в гомогенном и гетерогенном катализе. Например, комплексы меди N-(2-гидроксибензилиден)арил(алкил)аминов используются в качестве катализаторов эпоксидирования и окисления олефинов [32–34]. Комплексы цинка, кадмия, бериллия и др. с азометиновыми лигандами, проявляющие фотолюминесцентные свойства, могут быть использованы при изготовлении электролюминесцентных устройств, например, в качестве эмиссионных слоев OLED [35, 36–38]. Они обладают термической стабильностью, высокими электронно-транспортными свойствами, легко субли-



 $R^{1} = R^{5} = Cl, R^{2} = R^{3} = R^{4} = R^{6} = H (a); R^{1} = R^{4} = R^{5} = Cl, R^{2} = R^{3} = R^{6} = H (b); R^{1} = R^{2} = R^{5} = Cl, R^{3} = R^{4} = R^{6} = H (B); R^{1} = R^{2} = R^{4} = R^{5} = Cl, R^{3} = R^{6} = H (F).$ 

мируются при формировании пленок. Наиболее востребованы люминесцентные соединения, излучающие в диапазоне 400–450 нм, – основные составляющие синих, красных и белых излучателей в оптоэлектронике [39–41]. На основе комплексов цинка с N-(2-гидроксибензилиден)ариламинами изготовлены OLED устройства различных конфигураций, которые продемонстрировали изменение характеристик яркости в зависимости от структуры комплексов [35, 36–38].

Ранее получена серия обладающих фотолюминесцентными свойствами,  $\lambda_{\phi n}$  465–541 нм, комплексов цинка с бидентатными азометиновыми лигандами – N-[2-гидрокси-3-метокси(метил)бензилиден]-2,4,6-триметилиминами [42]. На их основе изготовлены три различные OLED устрой-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

ства, одно из которых имело максимальную яркость около 8000 кд/м<sup>2</sup> при 17 В, а для двух других яркость составила 2500 и 3000 кд/м<sup>2</sup> соответственно. Синтез новых азометиновых комплексов цинка, обладающих фото- и электролюминесцентными свойствами, по-прежнему актуален.

Нами получена серия хлорзамещенных азометинов и комплексов цинка(II) на их основе, изучены фотолюминесцентные свойства и биологическая активность этих соединений. Азометины **1а**-г получали конденсацией замещенных 2-гидроксибензальдегидов и аминов в ледяной уксусной кислоте (схема 1).

Азометины **1а**-г – мелкокристаллические вещества от светло-желтого до оранжевого цвета с т. пл. от 122 до 172°С. Их строение установлено





на основании элементного анализа, ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии. В ИК спектрах соединений 1а-г наблюдаются полосы поглощения v(CH=N) в области 1615–1620 см<sup>-1</sup> и v(Ph–O) 1277–1278 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР  $^{1}$ Н азометинов **1а**, **б**, **г** присутствуют сигналы протонов, соответствующих их структурам. Сигналы протонов фенольных групп ОН проявляются в виде синглета в интервале 12.36-13.57 м. д., а сигналы протонов групп CH=N – в интервале 8.52-8.92 м. д. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н азометина 1в наряду с сигналом протона группы ОН при 12.70 м. д. и сигнала протона группы CH=N при 8.91 м. д. появляются сигнал протона группы NH хиноидной формы при 14.11 м. д. и сигнал протона при атоме углерода в группе CH-NH при 9.00 м. д. Как известно [43, 44], для N-(2-гидроксибензилиден)арилиминов возможна бензоидно-хиноидная таутомерия (схема 2), обусловленная переносом протона от атома кислорода к атому азота. Таким образом, на основании проявления в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н сигналов протонов групп ОН, СН=N, СН–NН и анализа их интегральных интенсивностей в растворе в ДМСО предполагается существование смеси бензоидного (А) и хиноидного (Б) таутомеров азометина **1**в в соотношении 1:1.

С целью подтверждения этого предположения проведены квантово-химические расчеты методом функционала плотности для определения относительной устойчивости в ДМСО двух таутомерных форм **A** и **Б** азометина **1в**. Из данных расчетов установлено, что энергия хиноидной формы таутомера **Б** всего на 0.66 ккал/моль ниже, чем энергия бензоидной формы **A**, что указывает на существование таутомерного равновесия комплекса **1в** в ДМСО. Бисхелатные комплексы цинка 2a-r синтезировали кипячением в смеси метанол–хлороформ (1:1) азометина 1a-r и метанольного раствора дигидрата ацетата цинка в мольном отношении 2:1 (схема 1). Комплексы 2a-r – желтые мелкокристаллические вещества с высокими температурами плавления от 262 до >290°С. Согласно данным элементного анализа, комплексы цинка 2a-r имеют состав  $ZnL_2$ . В ИК спектрах комплексов цинка полосы поглощения v(CH=N) наблюдаются при 1599–1606 см<sup>-1</sup>, смещаясь в низкочастотную область на 9–16 см<sup>-1</sup> по сравнению с исходными азометинами 1a-r, тогда как полосы поглощения v(Ph–O) смещаются в высокочастотную область на 25–42 см<sup>-1</sup> до 1301–1319 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н комплексов **2а**–г исчезают сигналы протонов групп ОН азометинов **1а**–г, а сигналы протонов в группах СН=N по сравнению с азометинами незначительно сдвигаются на 0.06–0.48 м. д. в сильное поле и проявляются при 8.46–8.53 м. д. Изменения, наблюдаемые в спектрах комплексов **2а**–г, по сравнению с исходными азометинами, характерны для образования хелатных структур [19, 20, 42, 45, 46].

В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н комплекса цинка **2в** исчезают сигналы протонов групп ОН и NH лиганда **1в**, и координация атома цинка, как и в других комплексах **2а**, **б**, **г**, осуществляется с бензоидной формой, о чем свидетельствует вид и характер ЯМР <sup>1</sup>Н и ИК спектров.

Локальное атомное строение ближайшего атомного окружения ионов цинка в комплексах **2а**–г установлено по данным рентгеновской спектроскопии из анализа XANES (X-Ray Absorption Near Edge Structure–околопороговая тонкая структура рентге-



Рис. 1. Нормированные спектры XANES (а) и МФТ EXAFS (б) Zn *K*-краев поглощения комплексов 2a (1), 26 (2), 2в (3),  $2\Gamma(4)$ , сплошная линия – экспериментальные данные, светлые кружки – теория.

новского спектра поглощения) и EXAFS (Extended X-Ray Absorption Fine Structure – протяженная тонкая структура рентгеновского спектра поглощения) Zn К-краев поглощения. На рис. 1 показаны нормированные спектры XANES и соответствующие модули Фурье-трансформант (МФТ) EXAFS для полученных соединений. Можно отметить, что положение и форма Zn K-краев поглощения комплексов 2а-г очень близки, указывая на одинаковое окружение ионов цинка в этих соединениях. В спектрах XANES (рис. 1a) комплексов 2а-г отсутствует предкраевой пик А изза заполненной 3d-орбитали Zn(II). Наличие нескольких максимумов В, С и D обычно указывает на смешанный состав ближайшего окружения ионов цинка (в нашем случае – атомы кислорода и азота).

Количественные характеристики координационного полиэдра в комплексах **2а**–г получены из анализа EXAFS Zn *K*-краев поглощения. На рис. 16 показаны MФT EXAFS этих соединений. Все МФТ имеют основной пик при r 1.51-1.53 Å, который соответствует рассеянию фотоэлектронной волны на ближайшей координационной сфере из атомов азота и кислорода лигандов. Пики МФТ при больших значениях r связаны с последующими координационными сферами, включающими различные атомы лигандов, в основном атомы углерода. В результате произведенных расчетов модельных спектров EXAFS установлено, что ближайшее окружение ионов цинка в комплексах 2а-г одинаково и состоит из двух атомов азота и двух атомов кислорода со средними расстояниями Zn ···О около 1.92 Å, Zn ···N около 2.01 Å (табл. 1). Полученные факторы Дебая–Уоллера около 0.0032 Å<sup>2</sup> типичны для таких расстояний Zn…O/N в близких по строению координационных соединениях [47].

Проведено сравнительное исследование электронных спектров азометинов 1a-г и комплексов цинка 2a-г, снятых при комнатной температуре в хлористом метилене и в твердом состоянии. Элек-

Комплекс	Связь	<i>r</i> , Å	$\sigma^2$ , Å <sup>2</sup>	Q, %
2a	Zn–O	1.90	0.0031	3.0
	Zn–N	2.02	0.0031	
26	Zn–O	1.92	0.0032	1.9
	Zn–N	2.01	0.0032	
2в	Zn–O	1.92	0.0032	1.1
	Zn–N	2.01	0.0032	
2г	Zn–O	1.92	0.0033	6.1
	Zn–N	2.01	0.0033	

**Таблица 1**. Параметры<sup>а</sup> локального атомного окружения в комплексах цинка(II)<sup>6</sup> **2**а–г, полученные из анализа EXAFS Zn *K*-краев поглощения

<sup>а</sup> *r* – межатомные расстояния, σ<sup>2</sup> – фактор Дебая–Уоллера, *Q* – функция качества подгонки. Область аппроксимации в пространстве Δ*r* = 1.00–1.9 Å.

<sup>6</sup> Координационное число N = 2.

тронные спектры поглощения (ЭСП) растворов комплексов цинка 2a-r приведены на рис. 2, спектральные и фотолюминесцентные характеристики исследованных соединений даны в табл. 2. В спектральном диапазоне от 300 до 400 нм электронные спектры поглощения азометинов 1a-r характеризуются близкими по форме, положению и интенсивности тремя полосами поглощения (табл. 2).

В ЭСП комплексов цинка **2а**–г в хлористом метилене наблюдаются 4 полосы поглощения в области 309–418 нм. Наиболее длинноволновые полосы поглощения в спектрах комплексов цинка **2а**–г смещены батохромно по сравнению с азометинами **1а**–г на 58–60 нм и наблюдаются при 412 (**2a**), 418 (**26**), 413 (**2в**) и 417 нм (**2**г) соответственно.

Азометины **1а**–г не люминесцируют. Комплексы **2а**–г в хлористом метилене проявляют слабую фотолюминесценцию, квантовые выходы фотолюминесценции незначительны,  $\varphi$  0.002–0.008. Полосы фотолюминесценции комплексов цинка по сравнению с азометинами **1а**–г претерпевают батохромный сдвиг. Стоксов сдвиг (разница максимумов спектров длинноволновых полос поглощения и флуоресценции) составил 4431 (**2a**), 4584 (**2б**), 4643 (**2в**), 4903 см<sup>-1</sup> (**2**г) в хлористом метилене и 4923 (**2а**), 5923 (**2б**), 6626 (**2в**), 6634 см<sup>-1</sup> (**2**г) для комплексов в твердом виде.

Максимумы полос фотолюминесценции  $\lambda_{\phi n}$  комплексов **2а**-г в твердом виде еще более смещены батохромно по сравнению со спектрами их



**Рис. 2.** Электронные спектры поглощения (1-4) и фотолюминесценции (1'-4') ( $\lambda_{ex}$  410 нм) комплексов **2а**–г в хлористом метилене при комнатной температуре.



Рис. 3. Спектры фотолюминесценции ( $\lambda_{ex}$  390 нм) комплексов 2a (1), 2б (2), 2в (3) и 2г (4) в твердом виде при комнатной температуре.

		Фотолюминесценция				
Соединение	$\lambda_{ m max}$ , нм ( $\epsilon  imes 10^4$ , $M^{-1} \cdot cm^{-1}$ )	возбуждение	эмиссия	0		
		$\lambda_{max}$ , нм	$\lambda_{max}$ , нм	Ффл		
1a	311 (11.53), 326 (11.74), 354 (12.84)					
2a	268 (2.68), 309 (2.65), 353 (1.97), 412 (1.09)	410/390 <sup>a</sup>	504/543 <sup>a</sup>	$0.002/0.147^{a}$		
16	310 (10.16), 327 (9.94), 358 (10.96)					
26	269пл (2.50), 310 (2.41), 358 (1.70), 416 (0.99)	416/390 <sup>a</sup>	514/552 <sup>a</sup>	0.002/0.191ª		
1в	314 (12.58), 328 (12.42), 355 (12.20)					
2в	274 (2.62), 314 (2.75), 354 (2.28), 413пл (0.49)	412/390 <sup>a</sup>	511/560 <sup>a</sup>	$0.008/0.108^{a}$		
1г	315 (11.92), 331 (11.74), 359 (10.36)					
2г	278 (2.55), 315 (2.76), 355пл (1.82), 415пл (0.70)	418/390 <sup>a</sup>	521/572 <sup>a</sup>	$0.003/0.077^{a}$		

**Таблица 2**. Параметры электронных спектров поглощения и фотолюминесценции азометинов **1а**–г и комплексов **2а–г** в хлористом метилене и в твердом виде при 293 К

<sup>а</sup> Данные для комплексов в твердом виде.

Таблица 3. Протистоцидная, фунгистатическая и антибактериальная активности азометинов 1а-г и комплексов цинка 2а-г

	MIC, мкг/мл	Диаметр зоны задержки роста, мм				
Соединение	Colpoda steinii	Penicillium italicum	Staphylococcus aureus 6538 P	Escherichia coli F 50		
1a	>500	0	0	0		
16	>500	0	9	8		
1в	250	0	0	0		
1г	500	0	0	0		
2a	>500	0	0	0		
26	500	0	10	8		
2в	>500	0	0	0		
2Γ	500	0	0	0		
Байкокс (толтразурил)	62.5	_	-	_		
Фундазол	_	40	_	_		
Фуразолидон			20	18		

растворов (на 38–41 нм, рис. 3). Квантовые выходы фотолюминесценции комплексов в твердом виде значительно выше (почти в 100 раз) квантовых выходов их растворов в хлористом метилене (табл. 2). Наиболее высокие квантовые выходы у комплексов **2a** ( $\varphi$  0.147) и **26** ( $\varphi$  0.191).

Азометины 1a-r и комплексы цинка 2a-r были исследованы на антибактериальную, протистоцидную и фунгистатическую активности (табл. 3). Азометины 1a-r и комплексы цинка 2a-r не проявили фунгистатическую активность в отношении *Penicillium italicum*. Антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* обладал

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

азометин 16, но его активность в 2 раза слабее препарата сравнения фуразолидона. В отношении *Escherichia coli* средне активным оказался азометин 16 (его активность в 2.2 раза слабее фуразолидона). Комплексы 2 не проявили бактериостатической активности в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, за исключением комплекса 26, активность которого в отношении этих бактерий по сравнению с препаратом сравнения фуразолидоном оказалось в 2 и 2.2 раза слабее соответственно.

При изучении протистоцидных свойств (табл. 3) обнаружено, что среди азометинов наиболее ак-

тивен в отношении Colpoda steinii азометин 1в, активность которого в 4 раза слабее активности препарата сравнения, в то время как активность азометина 1г в 8 раз меньше активности байкокса. Азометины 1а, б не проявили протистоцидной активности. Наибольшей активностью в отношении Colpoda steinii обладали комплексы цинка 26 и 2г, но их активность была в 8 раз слабее по сравнению с препаратом байкоксом. У комплексов 2а и 2в протистоцидная активность отсутствовала.

Таким образом, получен ряд хлорзамещенных азометинов 2-гидроксибензальдегидов и комплексов цинка(II) на их основе. Структура комплексов установлена методом рентгеновской спектроскопии поглощения. Во всех полученных комплексах вокруг ионов цинка(II) реализуется тетраэдрическая конфигурация из двух атомов кислорода и двух атомов азота. Комплексы цинка в хлористом метилене проявляют слабые фотолюминесцентные свойства, однако в твердом виде квантовые выходы фотолюминесценции для этих комплексов примерно в 100 раз выше.

Изучена биологическая активность азометинов и комплексов цинка. Азометин, имеющий два атома хлора в положениях 4, 6 альдегидного фрагмента и один атом хлора в положении 4 аминного фрагмента, проявил наибольшую протистоцидную активность среди изученных азометинов и комплексов цинка. Наибольшей антибактериальной активностью обладали 2-[(Е)-(3,4-дихлорфенил)иминометил]-4-хлорфенол и его комплекс с цинком, но их активность в 2-2.2 раза слабее активности препарата сравнения фуразолидона. Полученные результаты изучения биологической активности позволяют считать поиск антипротозойных препаратов среди хлорзамещенных азометинов 2-гидроксибензальдегида и комплексов металлов на их основе перспективным.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные растворители, дигидрат ацетата цинка (CAS № 5970-45-6), 2-гидроксибензальдегид (CAS № 90-02-8), 2-гидрокси-5-хлорбензальдегид (CAS № 635-93-8), 2-гидрокси-3,5-дихлорбензальдегид (CAS № 90-60-8), 2-гидрокси-3,4-дихлорбензальдегид, уксусную кислоту (CAS № 64-19-7), гидроксид натрия (CAS № 1310-73-2), 4-хлоранилин (CAS № 106-47-8), анилин (CAS № 62-53-3), и 3,4-дихлоранилин (CAS № 95-76-1) (Alfa Aesar) без предварительной очистки.

Элементный анализ С, Н, N выполняли на приборе Carlo Erba Instruments TCM 480. Количество металла определяли весовым методом. Температуру плавления измеряли на столике Кофлера. ИК спектры образцов регистрировали на приборе Varian 3100-FTIR Excalibur в области 4000-400 см<sup>-1</sup> методом нарушенного полного внутреннего отражения. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н регистрировали на приборе Varian Unity-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> и CDCl<sub>2</sub>. Химические сдвиги ядер <sup>1</sup>Н приведены относительно остаточных сигналов дейтерорастворителя. Электронные спектры поглощения получены для 2.0×10<sup>-5</sup> М. растворов на спектрофотометре Agilent 8453. Фотолюминесцентные спектры регистрировали для 5.0×10<sup>-6</sup> М. растворов на флуоресцентном спектрофотометре Varian Cary Eclipse. Все спектры записаны для растворов в дихлорметане (для спектроскопии, Acros Organics) при комнатной температуре. Квантовый выход флуоресценции определяли относительно 3-метоксибензантрона в толуоле в качестве стандарта ( $\phi_{du}$  0.1, возбуждение при 365 нм) [48]. Спектры фотолюминесценции соединений в твердом состоянии регистрировали с помощью спектрометра абсолютного квантового выхода Hamamatsu С11347-01. Абсолютный квантовый выход фотолюминесценции определяли с помощью интегрирующей сферы спектрометра Hamamatsu C11347-01 (возбуждение при 390 нм).

Рентгеновские Zn K-края поглощения комплексов цинка получены на станции «Структурного материаловедения» в Курчатовском синхротронном центре (Москва) [49]. Энергия электронного пучка, который использовался в качестве источника рентгеновского синхротронного излучения, 2.5 ГэВ при среднем токе 100-120 мА. Рентгеновские спектры поглощения обрабатывали путем стандартных процедур выделения фона, нормирования на величину скачка К-края и выделения атомного поглощения µ0, после чего проводили Фурье-преобразование выделенного EXAFS (у)-спектра в интервале волновых векторов фотоэлектронов *k* от 2.5 до 12–13 Å<sup>-1</sup> с весовой функцией *k*<sup>3</sup>. Точные параметры ближайшего окружения иона цинка в исследованных соединениях определяли нелинейной подгонкой параметров соответству-

ющих координационных сфер при сопоставлении рассчитанного EXAFS и выделенного из полного спектра поглощения методом Фурье-фильтрации. Указанную процедуру производили с использованием пакета программ IFFEFIT [50]. Необходимые для построения модельного спектра фазы и амплитуды рассеяния фотоэлектронной волны рассчитывали по программе FEFF7 [51]. В качестве исходных атомных координат, необходимых для расчета фаз и амплитул рассеяния и дальнейшей подгонки, использовали рентгеноструктурные данные для монокристаллов комплексов металлов с близкой молекулярной структурой из Кембриджской базы данных. Функцию качества подгонки О, минимизацию которой проводили при нахождении параметров структуры ближайшего окружения, рассчитывали по формуле (1).

$$Q^{2} = \frac{\sum_{i=1}^{m} w(k_{i}) \left[ k_{i} \chi_{\exp}(k_{i}) - k_{i} \chi_{th}(k_{i}) \right]^{2}}{\sum_{i=1}^{m} w(k_{i}) \left[ k_{i} \chi_{\exp}(k_{i}) \right]^{2}}.$$
 (1)

Здесь  $w(k_i)$  – весовая функция, m – количество экспериментальных точек,  $\chi_{data}(R_i)$  и  $\chi_{th}(R_i)$  – EXAFS-функции в *r*-пространстве.

Квантово-химические расчеты проводили в рамках теории функционала плотности с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP [52,53] и валентно-расщепленного базиса гауссовых функций, расширенного поляризационными *d*-функциями на тяжелых атомах 6-311++G(d,p) [54]. Использовали программу Gaussian'03 [55]. Геометрию молекул оптимизировали без ограничения по симметрии, минимумы поверхности потенциальной энергии характеризовали отсутствием мнимых частот рассчитанных нормальных колебаний. Влияние среды учитывали в рамках модели непрерывной поляризуемой среды [56] с использованием параметров для растворителя (ДМСО).

Антибактериальную активность оценивали с использованием штаммов *Staphylococcus aureus* 6538 Р и *Escherichia coli* F 50 (полевые изоляты из коллекции Ростовской областной ветеринарной лаборатории) методом диффузии в агар [20, 57]. Фуразолидон использовали в качестве эталона.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

Уровень антибактериальной активности определяли по размеру зон ингибирования роста.

Изучение фунгистатической активности новых веществ проводили на культуре грибов рода *Penicillium*, вида *Penicillium italicum Wehmer* (1894) (полевой изолят) из коллекции микромицетов лаборатории микотоксикологии ФГБНУ Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института по методике [20]. Препаратом сравнения служил фундазол.

Протистоцидную активность изучали на простейших вида *Colpoda steinii* (полевой изолят), коллекция лаборатории паразитологии СКЗНИВИ. Протистоцидную активность изучали методом серийных разведений по методике [20, 57, 58] на культуре простейших вида *Colpoda steinii*. Препаратом сравнения служил байкокс (2.5 %-ный раствор толтразурила) в виде водных растворов в тех же концентрациях, что испытуемые соединения.

Общая методика синтеза азометинов 1а-г. К горячему раствору 10 ммоль хлорзамещенного анилина в 5 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли горячий раствор 10 ммоль хлорзамещенного 2-гидроксибензальдегида в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 100°С, затем охлаждали до комнатной температуры и приливали 10 мл этанола. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакуумном шкафу при 100°С. Перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты и промывали этанолом.

**4-Хлор-2-[(***E***)-(4-хлорфенил)иминометил]фенол (1а)** получен из 1.56 г 2-гидрокси-5-хлорбензальдегида и 1.27 г 4-хлоранилина. Выход 2.07 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 151–152°С (АсОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1615 ср (СН=N), 1276 с (Ph–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 6.99 д (1H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>*J* 8.7 Гц), 7.41–7.53 м (5H<sub>Ar</sub>), 7.74 д (1H<sub>Ar</sub>, <sup>4</sup>*J* 2.7 Гц), 8.91 с (1H, CH=N), 12.70 с (1H, OH). Найдено, %: С 58.63; Н 3.47; N 5.23. С<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO. Вычислено, %: С 58.67; Н 3.41; N 5.26.

**2-[(Е)-(3,4-Дихлорфенил)иминометил]-4-хлорфенол (16)** получен из 1.56 г 2-гидрокси-5-хлорбензальдегида и 1.62 г 3,4-дихлоранилина. Выход 2.4 г (80%), оранжевый порошок, т. пл. 137–138°С (АсОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1620 с (CH=N), 1278 с (Ph–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.99 д (1 $H_{Ar}$ , <sup>3</sup>J 9.0 Гц), 7.38–7.47 м (2 $H_{Ar}$ ), 7.68 с (1 $H_{Ar}$ ), 7.71–7.73 м (2 $H_{Ar}$ ), 8.92 с (1H, CH=N), 12.36 с (1H, OH). Найдено, %: C 51.93; H 2.65; N 4.62. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>NO. Вычислено, %: C 51.95; H 2.68; N 4.66.

**2,4-Дихлор-6-**[*(Е)*-(**4-хлорфенил)имино**метил]фенол (1в) получен из 1.91 г 2-гидрокси-3,5-дихлорбензальдегида и 1.27 г 4-хлоранилина. Выход 2.52 г (84%), оранжевый порошок, т. пл. 121–122°С (АсОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1615 ср (СН=N), 1277 ср (Ph–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.41–7.46 м (1.5H<sub>Ar</sub>), 7.49–7.57 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.71–7.74 м (1.5H<sub>Ar</sub>), 8.91 с (0.5H, CH=N), 9.00 с (0.5H, <u>СН</u>–NH),12.70 с (0.5H, OH), 14.11 с (0.5H, NH). Найдено, %: С 51.98; Н 2.63; N 4.69. С<sub>13</sub>Н<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>NO. Вычислено, %: С 51.95; Н 2.68; N 4.66.

**2,4-Дихлор-6-[(***E***)-(3,4-дихлорфенил)иминометил]фенол (1г)** получен из 1.91 г 2-гидрокси-3,5-дихлорбензальдегида и 1.62 г 3,4-дихлоранилина. Выход 2.58 г (77%), оранжевый порошок, т. пл. 171–172°С (АсОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1615 ср (СН=N), 1278 ср (Рh–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 7.13 д. д (1H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 8.7, <sup>4</sup>J 2.4 Гц), 7.3 д (1H<sub>Ar</sub>, <sup>4</sup>J 2.7 Гц), 7.38 д (1H<sub>Ar</sub>, <sup>4</sup>J 2.4 Гц), 7.47 д (1H<sub>Ar</sub>, <sup>4</sup>J 2.4 Гц), 7.5 д (1H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 8.52 с (1H, CH=N), 13.57 с (1H, OH). Найдено, %: С 46.54; H 2.15; N 4.12. С<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub>NO. Вычислено, %: С 46.61; H 2.11; N 4.18.

Общая методика синтеза комплексов 2а-г. К кипящему раствору 2 ммоль азометина 1а-г в 30 мл смеси метанола и хлороформа (1:1) прибавляли раствор дигидрата ацетата цинка (0.22 г, 1 ммоль) в 5 мл метанола. Далее по каплям приливали раствор 0.08 г (2 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл метанола. Реакционную массу кипятили 2 ч, осадок отфильтровывали, промывали метанолом и сушили в вакуумном шкафу при 100°С.

**Бис {4-хлор-2-[(***E***)-(4-хлорфенил)иминометил]фенокси}цинк (2а)** получен из 0.53 г (2 ммоль) азометина **1а**. Выход 0.42 г (70%), желтый порошок, т. пл. 267–268°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1600 ср (CH=N), 1301 ср (Ph–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 6.67 д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 9.0 Гц), 7.27 д. д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 9.3, <sup>4</sup>J 2.7 Гц), 7.28 д (4H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 9.0 Гц), 7.33 д (4H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 9.0 Гц), 7.49 д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>4</sup>J 2.7 Гц), 8.53 с (2H, CH=N). Найдено, %: С 52.47; H 2.76; N 4.73; Zn 10.95. C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Zn. Вычислено, %: C 52.43; H 2.71; N 4.70; Zn 10.98.

Бис{2-[(*E*)-(3,4-дихлорфенил)иминометил]-4-хлорфенокси}цинк (26) получен из 0.6 г (2 ммоль) азометина 16. Выход 0.49 г (73%), желтый порошок, т. пл. 261–262°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1604 ср (CH=N), 1312 ср (Ph–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ), δ, м. д.: 6.62 д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 9.0 Гц), 7.24 д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 8.4 Гц), 7.34 д. д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 9.0 Гц), 7.24 д (2H<sub>Ar</sub>, 7.6 д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J 8.4 Гц), 7.69 с (2H<sub>Ar</sub>), 8.45 с (2H, CH=N). Найдено, %: С 46.94; Н 2.16; N 4.25; Zn 9.85. С<sub>26</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Zn. Вычислено, %: С 46.99; Н 2.12; N 4.22; Zn 9.84.

Бис {2,4-дихлор-6-[(*E*)-(4-хлорфенил)иминометил]фенокси]цинк (2в) получен из 0.6 г (2 ммоль) азометина 1в. Выход 0.51 г (76%), желтый порошок, т. пл. >290°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1599 с (СН=N), 1319 сл (Рh–О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.24 д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>*J*8.1 Гц), 7.35–7.52 м (10H<sub>Ar</sub>), 8.47 с (2H, CH=N). Найдено, %: С 46.95; Н 2.16; N 4.27; Zn 9.80. С<sub>26</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Zn. Вычислено, %: С 46.99; Н 2.12; N 4.22; Zn 9.84.

**Бис[2,4-дихлор-6-[(***E***)-(3,4-дихлорфенил)иминометил]фенокси]цинк (2г)** получен из 0.67 г (2 ммоль) азометина 1г. Выход 0.52 г (71%), желтый порошок, т. пл. >290°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1606 с (CH=N), 1318 сл (Ph–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7.46–7.49 м (6H<sub>Ar</sub>), 7.61 д (2H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.2 Гц), 7.93 уш. с (2H<sub>Ar</sub>), 8.46 с (2H, CH=N). Найдено, %: С 42.53; Н 1.69; N 3.86; Zn 8.95. C<sub>26</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Zn. Вычислено, %: С 42.58; Н 1.65; N 3.82; Zn 8.91.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Милутка Максим Сергеевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-4265-8540

Бурлов Анатолий Сергеевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-9532-7801

Власенко Валерий Григорьевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-5470-1564

Кощиенко Юрий Владимирович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6937-0152

Макарова Надежда Ивановна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7196-9842

Метелица Анатолий Викторович, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3645-5528

Коршунова Евгения Васильевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2755-0291

Тригуб Александр Леонидович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-1823-887X

Зубенко Александр Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7943-7667

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-33-90044 «Аспиранты».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hernandez Molina R., Mederos A. In: Comprehensive Coordination Chemistry II / Ed. A.B.P. Lever. Amsterdam; Oxford; New York: Elsevier-Pergamon Press, 2003. Vol. 1. P. 411.
- Synthetic Coordination and Organometallic Chemistry / Eds A.D. Garnovskii, B.I. Kharisov. New York; Basel: Marcel Dekker, 2003. 513 p. doi 10.1023/B:RU CO.0000011647.15103.04
- Vigato P.A., Tamburini S. // Coord. Chem. Rev. 2004. Vol. 248. N 17–20. P. 1717. doi 10.1016/j. cct.2003.09.003
- Vigato P.A., Tamburini S., Bertolo L. // Coord. Chem. Rev. 2007. Vol. 251. N 11–12. P. 1311. doi 10.1016/j. ccr.2006.11.016
- Vigato P.A., Tamburini S. // Coord. Chem. Rev. 2008. Vol. 252. N 18–20. P. 1871. doi 10.1016/j. ccr.2007.10.030
- Гарновский А.Д., Васильченко И.С., Гарновский Д.А. // Усп. хим. 2002. Т. 71. № 11. С. 1064; Garnovskii A.D., Vasil'chenko I.S., Garnovskii D.A. // Russ. Chem. Rev. 2002. Vol. 71. N 11.P. 943. doi 10.1070/ RC2002v071n11ABEH000759
- Гарновский А.Д., Васильченко И.С. // Усп. хим. 2005.
   Т. 74. № 3. С.211; Garnovskii A.D., Vasil'chenko I.S. // Russ. Chem. Rev. 2005. Vol. 74. N 3. P. 193. doi 10.1070/RC2005v074n03ABEH001164
- Garnovskii A.D., Vasilchenko I.S., Garnovskii D.A., Kharisov B.I. // J. Coord. Chem. 2009. Vol. 62. N 2. P. 151. doi 10.1080/00958970802398178
- 9. Garnovskii A.D., Sadimenko A.P., Vasilchenko I.S., Garnovskii D.A., Sennikova E.V., Minkin V.I. // Adv.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

Heterocycl. Chem. 2009. Vol. 97. P. 291. doi 10.1016/ S0065-2725(08)00205-5

- Darensbourg D.J., Mackiewicz R.M., Phelps A.L., Billodeaux D.R. // Acc. Chem. Res. 2004. Vol. 37. N 11. P. 836. doi 10.1021/ar030240u
- Miyasaka H., Saitoh A., Abe S. // Coord. Chem. Rev. 2007. Vol. 251. N 21-24. P. 2622. doi 10.1016/j. ccr.2007.07.028
- Gupta K.S., Sutar A.K. // Coord. Chem. Rev. 2008. Vol. 252. N 12–14. P. 1420. doi 10.1016/j. ccr.2007.09.005
- Yousif E., Majeed A., Al-Sammarrae K., Salih N., Salimon J., Abdullah B. // Arab. J. Chem. 2017. Vol. 10. S1639. doi 10.1016/j.arabjc.2013.06.006
- Arunadevi A., Raman N. // J. Coord. Chem. 2020. Vol. 73. P. 2095. doi 10.1080/00958972.2020.1824293
- More M.S., Joshi P.G., Mishra Y.K., Khanna P.K. // Mat. Today Chem. 2019. Vol. 14. P. 100195. doi 10.1016/j. mtchem.2019.100195
- Loginova N.V., Harbatsevich H.I., Osipovich N.P., Ksendzova G.A., Koval'chuk T.V., Polozov G.I. // Curr. Med. Chem. 2020. Vol. 27. P. 5213. doi 10.2174/09298 67326666190417143533
- 17. *Erxleben A.* // Inorg. Chim. Acta. 2018. Vol. 472. P. 40. doi 10.1016/j.ica.2017.06.060
- Kumar S., Dhar D.N., Saxena P. N. // J. Sci. Ind. Res. 2009. Vol. 68. P. 181.
- Vlasenko V.G., Burlov A.S., Koshchienko Yu.V., Kiskin M.A., Garnovskii D.A., Zubavichus Ya.V., Kolodina A.A., Trigub A.L., Zubenko A.A., Drobin Yu.D. // Inorg. Chim. Acta 2020. Vol. 510. P. 119776. doi 10.1016/j.ica.2020.119766
- Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Makarova N.I., Zubenko A.A., Drobin Yu.D., Fetisov L.N., Kolodina A.A., Zubavichus Ya.V., Trigub A.L., Levchenkov S.I., Garnovskii D.A. // Polyhedron. 2018. Vol. 154. P. 65. doi 10.1016/j.poly.2018.07.034
- 21. *Hui R.-H., Zhou P., You Z.-L.* // Indian J. Chem. (A). 2009. Vol. 48. P. 1102.
- Adhikary C., Banerjee S., Chakraborty J., Ianelli S. // Polyhedron 2013. Vol. 65. P. 48. doi 10.1016/j. poly.2013.08.019
- Lopes F., Capela R., Goncaves J.O., Horton P.N., Hursthouse M.B., Iley J., Casimiro C.M., Bom J., Moreira R. // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. P. 7663. doi 10.1016/j.tetlet.2004.08.093
- 24. Savir S., Wei Z.J., Liew J.W.K., Vythilingam I., Lim Y.A.L., Saad H.M., Sim K.S., Tan K.W. // J. Mol. Struct. 2020. Vol. 1211. P. 128090. doi 10.1016/j. molstruc.2020.128090
- Mehta J.V., Gajera S.B., Patel M.N. // Spectrochim. Acta (A). 2015. Vol. 136. P. 1881. doi 10.1016/j. saa.2014.10.103

- Tadele K.T., Tsega T.W. // Med. Chem. 2019. Vol. 19.
   P. 1786. doi 10.2174/1871520619666190227171716
- Parsekar S.U., Haldar P., Antharjanam P.K.S., Kumar M., Koley A.P. // Appl. Organomet. Chem. 2021. e6152. doi 10.1002/aoc.6152
- Kargar H., Behjatmanesh-Ardakani R., Torabi V., Sarvian A., Kazemi Z., Chavoshpour-Natanzi Z., Mirkhani V., Sahraei A., Tahir M.N., Ashfaq M. // Inorg. Chim. Acta 2021. Vol. 514. P. 120004. doi 10.1016/j. ica.2020.120004
- Ribeiro N., Bulut I., Cevatemre B., Teixeira C., Yildizhan Y., Andre V., Adao P., Pessoa J.C., Acilan C., Correia I. // Dalton Trans. 2021. Vol. 50. P. 157. doi 10.1039/d0dt03331f
- Malik M.A., Dar O.A., Gull P., Wani M.Y., Hashmi A.A. // Med. Chem. Commun. 2018. Vol. 9. P. 409. doi 10.1039/ c7md00526a
- Shah S.S., Shah D., Khan I., Ahmad S., Ali U., Rahman A.U. // Res. Appl. Chem. 2020. Vol. 10. P. 6936. doi 10.33263/BRIACI06.69366963
- Das G., Shukla R., Mandal S., Singh R., Bharadwaj P.K. // Inorg. Chem. 1997. Vol. 36. P. 323. doi 10.1021/ ic9510371
- Lu X.-H., Xia Q.-H., Zhan H.-J., Yuan H.-X., Ye C.-P., Su K.-X., Xu G. // J. Mol. Catal. (A). 2006. Vol. 250. P. 62. doi 10.1016/j.molcata.2006.01.055
- Bunce S., Cross R.J., Farrugia L.J., Kunchandy S., Meason L.L., Muir K.W., O'Donnell M., Peacock R.D., Stirling D., Teat S.J. // Polyhedron. 1998. Vol. 17. P. 4179. doi 10.1016/S0277-5387(98)00226-5
- Chen L., Qiao J., Xie J., Duan L., Zhang D., Wang L., Qiu Y., Chen L. // Inorg. Chim. Acta. 2009. Vol. 362. P. 2327. doi 10.1016/J.ICA.2008.10.016
- Sano T., Nishio Y., Hamada Y., Takahashi H., Usuki T., Shibata K. // J. Mater. Chem. 2000. Vol. 10. P. 157. doi 10.1039/A903239H
- Пивоваров А.П., Каплунов М.Г., Якущенко И.К., Белов М.Ю., Николаева Г.В., Ефимов О.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 1. С. 65; Pivovarov A.P., Kaplunov M.G., Yakushchenko I.K., Belov M.Y., Nikolaeva G.V., Efimov O.N. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 1. P. 67. doi 10.1023/A:1015053512033
- 38. Каллунов М.Г., Якущенко И.К, Красникова С.С., Шамаев С.Н., Пивоваров А.П., Ефимов О.Н. // Изв. РАН. Сер.хим. 2004. № 10. С. 2056; Kaplunov M.G., Yakushchenko I.K., Krasnikova S.S., Shamaev S.N., Pivovarov A.P., Efimov O.N. // Russ. Chem. Bull. 2004. Vol. 53. N 10. P. 2148. doi 10.1007/s11172-005-0088-8
- Ma D.Y., Zhang L.X., Rao X.Y., Wu T.L., Li D.H., Xie X.Q., Guo H.F., Qin L. // J. Coord. Chem. 2013. Vol. 66. N 18. P. 3261. doi 10.1080/00958972.2013.832230
- 40. Бурлов А.С., Власенко В.Г., Гарновский Д.А., Ураев А.И., Мальцев Е.И., Лыпенко Д.А., Ванников А.В.

Электролюминесцентные органические светодиоды на основе координационных соединений металлов. Ростов-на-Дону: Изд. ЮФУ, 2015. 232 с.

- Пушкарев А.П., Бочкарев М.Н. // Усп. хим. 2016. T. 85. № 12. С.1338; Pushkarev A.P., Bochkarev M.N. // Russ. Chem. Rev. 2016. Vol. 85. N 12. P. 1338. doi 10.1070/RCR4665
- Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Milutka M.S., Mal'tsev E.I., Dmitriev A.V., Lypenko D.A., Nekrasova N.V., Kolodina A.A., Makarova N.I., Metelitsa A.V., Lazarenko V.A., Zubavichus Y.V., Khrustalev V.N., Garnovskii D.A. //Appl. Organomet. Chem. 2021. Vol. 35. N 2. P. e6107. doi 10.1002/ aoc.6107
- Кузнецова Л.И., Бурлов А.С., Волбушко Н.В., Коршунов О.Ю., Залетов В.Г., Гарновский А.Д. // ЖОХ. 1998. Т. 68. Вып. 8. С. 1338.
- 44. Сергиенко В.С., Абраменко В.Л., Горбунова Ю.Е. // Кристаллография. 2020. Т. 65. № 1. С. 59; Sergienko V.S., Abramenko V.L., Gorbunova Yu.E. // Crystallogr. Rep. 2020. Vol. 65. N 1. P. 53. doi 10.31857/ S0023476120010233
- Burlov A.S., Mal'tsev E.I., Vlasenko V.G., Garnovskii D.A., Dmitriev A.V., Lypenko D.A., Vannikov A.V., Dorovatovskii P.V., Lazarensko V.A., Zubavichus Ya.V., Khrustalev V.N. // Polyhedron. 2017. Vol. 133. P. 231. doi 10.1016/j.poly.2017.05.045
- 46. Лысакова Т.П., Бурлов А.С., Власенко В.Г., Кощиенко Ю.В., Александров Г.Г., Левченков С.И., Зубавичус Я.В., Чепрасов А.С., Гарновский Д.А., Метелица А.В. // Коорд. хим. 2016. Т. 42. № 11. С. 701; Lysakova T.P., Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Aleksandrov G.G., Levchenkov S.I., Zubavichus Ya.V., Cheprasov A.S., Garnovskii D.A., Metelitsa A.V. // Russ. J. Coord. Chem. Vol. 42. N 11. P. 701. doi 10.1134/S1070328416110075
- Burlov A.S., Vlasenko V.G., Dmitriev A.V., Chesnokov V.V., Uraev A.I., Garnovskii D.A., Zubavichus Y.V., Trigub A.L., Vasilchenko I.S., Lypenko D.A., Mal'tsev E.I., Lifintseva T.V., Borodkin G.S. // Synth. Met. 2015. Vol. 203. P. 156. doi 10.1016/j.synthmet.2015.02.028
- 48. *Красовицкий Б.М., Болотин Б.М.* Органические люминофоры. Москва: Химия, 1984. С. 292.
- Chernyshov A.A., Veligzhanin A.A., Zubavichus Ya.V. // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. (A). 2009. Vol. 603. P. 95. doi 10.1016/j.nima.200812.167
- Newville M. // J. Synchrotron Rad. 2001. Vol. 8. P. 96. doi 10.1107/S0909049500016290
- Zabinski S.I., Rehr J.J., Ankudinov A., Alber R.C. // Phys. Rev. 1995. Vol. 52. P. 2995. doi 10.1103/ PhysRevB.52.2995
- Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. (B). 1988.
   Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785

- Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
- Ditchfield R., Hehre W.J., Pople J.A. // J. Chem. Phys. 1971. Vol. 54. N 2. P. 724. doi 10.1063/1.1674902
- 55. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Vreven Jr.T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Ivengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazvev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J.,

Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. Gaussian 03, Revision A.1 // Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, USA (2003).

- Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005.
   Vol. 105. P. 2999.
- Burlov A.S., Vlasenko V.G., KoshchienkoYu.V., Makarova N.I., Zubenko A.A., DrobinYu.D., Borodkin G.S., Metelitsa A.V., ZubavichusYa.V., Garnovskii D.A. // Polyhedron. 2018. Vol. 144. P. 249. doi 10.1016/j.poly.2018.01.020
- 58. Фетисов Л.Н., Зубенко А.А., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А. // Международный паразитологический симпозиум «Современные проблемы общей и частной паразитологии» 2012. С. 70.

# Synthesis, Structure, Spectral-Luminescent Properties and Biological Activity of Chlorine-Substituted Azomethines and Their Zinc(II) Complexes

M. S. Milutka<sup>*a*</sup>, A. S. Burlov<sup>*a*,\*</sup>, V. G. Vlasenko<sup>*b*</sup>, Yu. V. Koschienko<sup>*a*</sup>, N. I. Makarova<sup>*a*</sup>, A. V. Metelitsa<sup>*a*</sup>, E. V. Korshunova<sup>*a*</sup>, A. L. Trigub<sup>*c*</sup>, A. A. Zubenko<sup>*d*</sup>, and A. I. Klimenko<sup>*d*</sup>

<sup>a</sup> Scientific Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

<sup>b</sup> Research Institute of Physics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia
 <sup>c</sup> National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, 123182 Russia
 <sup>d</sup> North Caucasian Zonal Research Veterinary Institute, Novocherkassk, 346421 Russia

\*e-mail: anatoly.burlov@yandex.ru

Received July 12, 2021; revised July 20, 2021; accepted July 22, 2021

A number of chlorine-substituted azomethines 2-hydroxybenzaldehydes and zinc(II) complexes based on them were synthesized. Structure of azomethines and zinc complexes was established by elemental analysis, IR, <sup>1</sup>H NMR and X-ray spectroscopy data.  $ZnL_2$  complexes have a tetrahedral structure. In methylene chloride, the complexes exhibit weak photoluminescent properties, while for solid complexes the quantum yields of photoluminescence are 100 times higher. Biological activity of azomethines and zinc complexes was studied.

Keywords: azomethines, zinc complexes, photoluminescence, biological activity

УДК 546.86;546.712;547.53.024;548.312.5

## РЕАКЦИИ ДИБРОМИДОВ ТРИАРИЛСУРЬМЫ Ar<sub>3</sub>SbBr<sub>2</sub> C СОЛЯМИ НАТРИЯ NaX (X = NO<sub>3</sub>, NCS, F)

© 2021 г. В. В. Шарутин\*, О. К. Шарутина, Д. М. Сопшина

Национальный исследовательский Южно-Уральский государственный университет, пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия \*e-mail: vvsharutin@rambler.ru

> Поступило в Редакцию 22 июля 2021 г. После доработки 11 августа 2021 г. Принято к печати 13 августа 2021 г.

Взаимодействие дибромида триарилсурьмы с нитратом, роданидом и фторидом натрия в водно-ацетоновом растворе при комнатной температуре приводит к образованию биядерных мостиковых соединений сурьмы [(4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbONO<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O, (Ph<sub>3</sub>SbNCS)<sub>2</sub>O, [(3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbNCS]<sub>2</sub>O, [(4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbNCS]<sub>2</sub>O и моноядерных производных (2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>Sb(NCS)<sub>2</sub> и (3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbF<sub>2</sub>. Атомы металла в молекулах полученных соединений имеют искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с электроотрицательными атомами в аксиальных положениях.

**Ключевые слова:** дибромид триарилсурьмы, нитрат натрия, роданид натрия, фторид натрия, моно(би) ядерные соединения сурьмы

DOI: 10.31857/S0044460X21090158

Особенности синтеза, строения и химического поведения арильных соединений сурьмы описаны в монографии [1] и обзорной статье [2], в которых достаточно подробно рассмотрены реакции обмена между дигалогенидами триарилсурьмы и солями щелочных металлов, серебра или аммония (мольное соотношение 1:2, полярный растворитель, комнатная температура), позволяющие получать самые разнообразные соединения сурьмы в зависимости от аниона соли. Как правило, в указанных реакциях получаются соединения Ar<sub>3</sub>SbX<sub>2</sub>, однако в некоторых случаях удается выделить только биядерные соединения сурьмы с мостиковым атомом кислорода (Ar<sub>3</sub>SbX)<sub>2</sub>O, которые образуются, как предполагают авторы [1], в результате частичного гидролиза дигалогенидов Ar<sub>3</sub>SbX<sub>2</sub>, если их гидролитическая устойчивость недостаточно высока. Стойкость к гидролизу определяется не только группой Х, но и органическими лигандами при атоме сурьмы. Например, устойчивые к гидролизу дифториды триарилсурьмы с практически ковалентными связями SbF не претерпевают изменений [3–6]. Однако дибромиды и дихлориды трифенилсурьмы гидролизуются в жестких условиях (кипячение в спиртовом растворе щелочи) [1], а эти же дигалогениды трис(пентафторфенил)сурьмы легко превращаются в «ангидридные» структуры в водно-спиртовом растворе [7].

Нами исследовано взаимодействие дибромидов трифенил-, трис(4-метилфенил)-, трис(3-метилфенил)-, трис(2-метилфенил)- и трис(3-фторфенил)сурьмы с нитратом, роданидом и фторидом натрия при комнатной температуре в водно-ацетоновой среде при комнатной температуре.

Реакции дибромидов трифенил-, трис(4-метилфенил)-, трис(3-метилфенил)сурьмы с нитратом и роданидом натрия приводят к образованию мостиковых соединений сурьмы[(4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbONO<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O (1), [Ph<sub>3</sub>SbNCS]<sub>2</sub>O (2), [(3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbNCS]<sub>2</sub>O (3), [(4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbNCS]<sub>2</sub>O (4, схема 1).

В аналогичных реакциях дибромидов трис-(2-метилфенил)сурьмы и трис(3-фторфенил)сурьмы с роданидом натрия и фторидом натрия Схема 1. 2 Ar<sub>3</sub>SbBr<sub>2</sub> + 4 NaX + H<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO  $\rightarrow$  (Ar<sub>3</sub>SbX)<sub>2</sub>O + 4 NaBr 1–4

1, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $X = NO_3$ ; 2, Ar = Ph, X = NCS; 3, Ar = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = NCS; 4, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = NCS.

Схема 2.  
(2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbBr<sub>2</sub> + 2 NaNCS 
$$\rightarrow$$
 (2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>Sb(NCS)<sub>2</sub> + 2 NaBr  
5

$$(3-FC_6H_4)_3SbBr_2 + 2NaF \rightarrow (3-FC_6H_4)_3SbF_2 + 2NaBr_6$$

Схема 3.  
Ar<sub>3</sub>SbHlg<sub>2</sub> + 4H<sub>2</sub>O 
$$\longrightarrow$$
 Ar<sub>3</sub>Sb(OH)<sub>2</sub> + 2Hlg + 2H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>  
Ar<sub>3</sub>SbHlg<sub>2</sub> + Hlg + H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  Ar<sub>3</sub>Sb(OH)Hlg + 2H<sub>2</sub>O

образуются только моноядерные производные (2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>Sb(NCS)<sub>2</sub> (**5**) и (3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbF<sub>2</sub> (**6**) соответственно (схема 2).

Можно предположить, что стадии гидролиза соединений  $Ar_3SbX_2$  обратимы, и тогда строение продукта реакции дибромида триарилсурьмы с солями натрия определяется не только склонностью к гидролизу дигалогенида триарилсурьмы (а значит, количеством галогенид-ионов и ионов гидроксония), но также растворимостью соединений  $Ar_3SbHlg_2$ ,  $(Ar_3SbHlg_2O /Ar_3SbX_2 u (Ar_3SbX)_2O (схема 3).$ 

Следовательно, соединения (Ar<sub>3</sub>SbX)<sub>2</sub>O получаются либо в реакции обмена с последующим гидролизом образующегося дигалогенида Ar<sub>3</sub>SbX<sub>2</sub>, либо на первой стадии гидролизуется исходный дигалогенид триорганилсурьмы до (Ar<sub>3</sub>SbHlg)<sub>2</sub>O, который затем реагирует с солью NaX.

В реакции трис(3-фторфенил)сурьмы с фторидом натрия ожидаемо образуется дифторид триарилсурьмы, как и в других случаях, независимо

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

от природы и количества заместителей в арильных лигандах при атоме сурьмы [1–6].

О влиянии стерических факторов на устойчивость металлоорганических соединений сообщалось ранее [8, 9]. С учетом пространственных факторов, образование соединения с мостиковым атомом кислорода в реакции дибромида трис(2-метилфенил)сурьмы с роданидом натрия было бы предпочтительным. Однако продуктом реакции был дитиоизоцианат трис(2-метилфенил)сурьмы 5. Следовательно, стерические затруднения в исходном дибромиде триарилсурьмы не оказывают влияния на структуру продукта реакции, а решающую роль играют факторы, перечисленные выше.

При добавлении растворов дибромида триарилсурьмы в ацетоне к водному раствору соли натрия при комнатной температуре образуется бесцветный осадок. С целью получения монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурных исследований, осадок сушили и перекристаллизовывали из смесей ацетонитрил–октан (1), бензол–октан (2,

Ma	C		Длина с	Угол, град		
JNO	Соединение	Sb–X	Sb-O <sub>MOCT</sub>	Sb–C	SbOSb	XSbO
1	$(4-MeC_6H_4)_3SbONO_2)_2O$	2.277(2),	1.956(2),	2.068(2)-2.094(3)	140.64(9)	176.93(6),
		2.288(2)	1.959(2)			179.35(6)
2	(Ph <sub>3</sub> SbNCS) <sub>2</sub> O	2.282(6)	1.952(1)	2.104(6)-2.116(6)	180.0	178.37(18)
3	$(3-MeC_6H_4)_3SbNCS)_2O$	2.333(5),	1.967(3),	2.097(4)-2.116(5)	141.91(17)	179.02(14),
		2.356(6)	1.979(3)			175.05(15)
4	$(4-\text{MeC}_6\text{H}_4)_3\text{SbNCS})_2\text{O}$	2.275(8)	1.952(3)	2.076(13)-2.087(10)	180.0	179.80(19)

Таблица 1. Основные геометрические параметры комплексов (Ar<sub>3</sub>SbX)<sub>2</sub>O

4), ацетонитрил-бутан-1-ол (3, 6), хлороформоктан (5). Полученные соединения 1-6 представляют собой бесцветные кристаллические вещества, устойчивые к действию влаги и кислорода воздуха, хорошо растворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, тетрагидрофуране, хлороформе, ацетонитриле.

В ИК спектрах соединений **1–6** наблюдаются интенсивные полосы в областях 424–484 (Sb–C), 1470–1493 (Ar), 3022–3067 см<sup>-1</sup> (H–C<sub>Ar</sub>), а также при 2920 (**1**), 2918 (**3**), 2818 (**4**), 2924 (**5**) см<sup>-1</sup> (H–C<sub>Alk</sub>). Кроме того, в ИК спектрах соединений **2–5** наблюдаются интенсивные полосы в области 2018–2045 см<sup>-1</sup>, отвечающие валентным колебаниям групп NCS, а в спектре комплекса **6** – полосы при 1211 и 1086 см<sup>-1</sup> (C–F) [10, 11].

Из анализа данных РСА полученных соединений (табл. 1) следует, что атомы сурьмы в биядерных структурах 1–4 имеют искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с мостиковым атомом кислорода и монодентатным лигандом Х в аксиальных положениях (рис. 1).

В экваториальной плоскости располагаются арильные заместители. Такой же координационный полиэдр для атомов сурьмы реализуется в моноядерных комплексах 5 и 6. Молекулы соединений 2, 4 с линейным фрагментом Sb–O–Sb центросимметричны (центр симметрии – мостиковый атом кислорода); в «уголковых» молекулах соединений 1, 3 [углы SbOSb 140.64(9), 141.91(17)° соответственно] два фрагмента Ar<sub>3</sub>SbX несколько



Рис. 1. Общий вид молекулы µ-оксобис[(изотиоцианато)трифенилсурьмы] 2 в кристалле (атомы водорода не показаны).



Рис. 2. Общий вид молекулы ди(тиоцианато)трис(2-метилфенил)сурьмы 5 в кристалле(атомы водорода не показаны).

### РЕАКЦИИ ДИБРОМИДОВ ТРИАРИЛСУРЬМЫ

Параметр	1	2	3	4	5	6
М	971.33	838.26	922.42	922.41	511.29	445.03
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная	Триклинная
Пространственная	$P\overline{1}$	$P2_1/n$	$P2_1/c$	$P\overline{1}$	$P2_1/n$	$P\overline{1}$
группа		1	1		1	
a, Å	10.790(8)	10.591(7)	10.729(4)	10.92(2)	12.162(13)	6.867(6)
b, Å	11.474(10)	9.309(5)	30.355(11)	10.923(18)	14.693(14)	8.558(10)
<i>c</i> , Å	18.308(12)	19.118(11)	13.097(5)	10.923(19)	12.721(11)	14.431(11)
α, град	75.78(3)	90.00	90.00	69.59(13)	90.00	88.19(3)
β, град	83.95(3)	97.66(2)	92.451(16)	69.6(2)	91.42(5)	85.56(3)
ү, град	75.88(4)	90.00	90.00	69.60(15)	90.00	78.68(4)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2128(3)	1868.1(19)	4261(3)	1106(4)	2272(4)	828.9(13)
Ζ	2	2	4	1	4	2
<i>d</i> <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>	1.516	1.490	1.438	1.385	1.494	1.783
μ, мм	1.321	1.588	1.399	1.348	1.408	1.711
<i>F</i> (000)	976.0	828.0	1848.0	462.0	1024.0	432.0
Размер кристалла,	0.27×0.24×0.2	0.65×0.11×0.1	0.5×0.35×0.28	0.3×0.27×0.19	0.38×0.2×0.11	0.24×0.19× 0.17
MM						
Область сбора	5.882-56.998	5.84-66.26	5.882-56.998	7.614–56.94	6.404–57.652	5.662–56.994
данных по 20, град						
Интервалы индек-	$-14 \le h \le 14,$	$-16 \le h \le 16,$	$-17 \le h \le 17$ ,	$-13 \le h \le 13,$	$-16 \le h \le 16,$	$-9 \le h \le 9,$
сов	$-15 \le k \le 15,$	$-14 \le k \le 14,$	$-49 \le k \le 48,$	$-14 \le k \le 14,$	$-19 \le k \le 19,$	$-11 \le k \le 11,$
отражений	$-24 \le l \le 24$	$-29 \le l \le 29$	$-21 \le l \le 20$	$-14 \le l \le 14$	$-17 \le l \le 17$	$-19 \le l \le 19$
Измерено	101685	56396	179247	7823	35915	34155
отражений						
Независимых	10799	7074	18720	3774	5890	4196
отражений	$(R_{int} \ 0.0318)$	$(R_{int} \ 0.1168)$	$(R_{int} \ 0.0571)$	$(R_{int} \ 0.0637)$	$(R_{int} \ 0.0844)$	$(R_{int} \ 0.0228)$
Отражений	10799	7074	18720	3774	5890	3835
$c I > 2\sigma(I)$		• • •			• 10	
Переменных	520	205	466	259	248	218
уточнения	1.0.40	1.072	1 100	1.000	1.004	1.000
GOOF	1.049	1.073	1.198	1.089	1.004	1.096
R-Факторы по	$R_1 0.0238,$	$R_1 0.1017,$	$R_1 0.0744,$	$R_1 0.0756,$	$R_1 0.0614,$	$R_1 0.0259,$
$F^2 > 2\sigma(F^2)$	$wR_2 0.0519$	$wR_2 0.1218$	$wR_2 0.1228$	$wR_2 0.1433$	$wR_2 0.1157$	$WR_2 0.0599$
<i>R</i> -Факторы по	$R_1 0.0356,$	$R_1 0.1970,$	$R_1 0.1210,$	$R_1 0.1364,$	$R_1 0.1469,$	$R_1 0.0302,$
всем	$WR_2 0.0585$	$WR_2 0.1452$	$WR_2 0.1359$	$WR_2 0.1/32$	$WR_2 0.1465$	$WR_2 0.0615$
отражениям	0.76/ 0.55	1 20/ 1 54	1 77/ 1 93	1 42/ 1.04	0 (2/ 0 57	0.59/ 0.42
остаточная	0.70/-0.55	1.30/-1.34	1.///-1.82	1.43/-1.04	0.03/-0.3/	0.38/-0.42
электронная						
$(\min/\max) e/\lambda^3$						
(IIIII/IIIax), e/A						

Таблица 2. Кристаллографические данные, примеры эксперимента и уточнения структур соединений 1–6

отличаются друг от друга. Величина угла SbOSb изменяется от 125.5° [12] до 180° [17], причины, вызывающие его изменение, являются предметом дискуссии [13–20].

Вопрос о факторах, влияющих на величину угла при мостиковом атоме кислорода, остается открытым, и нельзя спрогнозировать, линейную или угловую форму будет иметь фрагмент Sb–O–Sb



Рис. 3. Межмолекулярные контакты в кристалле соединения 5.

той или иной молекулы. Искажение тригонально-бипирамидальной конфигурации молекул 1–4 проявляется в отклонении валентных углов от теоретических значений и в выходе атомов сурьмы из экваториальной плоскости к мостиковому атому кислорода. Длины связей между атомами сурьмы и мостиковым атомом кислорода Sb–O меньше суммы ковалентных радиусов атомов сурьмы и кислорода (2.07 Å [21]). Расстояния Sb–X в  $\mu$ -оксопроизводных (Ar<sub>3</sub>SbX)<sub>2</sub>O значительно меньше аналогичных связей в соединениях Ar<sub>4</sub>SbX и немного больше, чем в соединениях Ar<sub>3</sub>SbX<sub>2</sub> [12]. В молекулах изотиоционата тетрафенилсурьмы и ди(изотиоционата) трифенилсурьмы длины связей



**Рис. 4.** Общий вид молекулы дифторида трис(3фторфенил)сурьмы 6 в кристалле (атомы водорода не показаны).

Sb–N – 2.507(2) Å [22] и 2.128(4)–2.162(4) Å [23] соответственно, в соединениях **2**, **3**, **4** –2.282(6); 2.333(5), 2.356(6); 2.275(8) Å соответственно, при этом в молекулах соединений **2**, **4** с линейным центральным фрагментом указанные связи короче, чем в молекуле соединения **3** с угловым строением этого фрагментом. Несмотря на одинаковую конфигурацию молекул **2** и **4**, эти соединения не изоструктурны: сингония моноклинная и триклинная, пространственные группы  $P2_1/n$  и P-1 соответственно (табл. 2).

По данным PCA, атом сурьмы в соединении **5** имеет искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с атомами азота изотиоцианатных лигандов в аксиальных положениях (рис. 2).

Величина аксиального угла NSbN составляет 178.9(2)°, сумма углов в экваториальной плоскости равна 359.9°. Углы между экваториальными фенильными заместителями неравноценны [124.3(2), 123.6(4), 112.0(4)°] и существенно отличаются от теоретического значения. Подобное неравенство экваториальных углов отмечалось во многих арильных производных сурьмы  $Ar_3SbX_2$ [12]. Длины связей Sb–N [2.177(6), 2.170(6) Å] и Sb–C [2.077(7)–2.108(7) Å] в комплексе **5** незначительно превышают сумму ковалентных радиусов указанных атомов (2.15 и 2.19 Å [21]). Кристалл соединения **5** включает полимерные цепи молекул, связанных между собой межмолекулярными контактами S…H (2.80 Å) (рис. 3).

Молекула дифторида (3-фторфенил)сурьмы имеет мало искаженную тригонально-бипирамидальную конфигурацию с атомами фтора в аксиальных положениях и атомами углерода арильных групп в экваториальной плоскости (рис. 4).

Углы в экваториальной плоскости CSbC [115.92– 122.16(10)°], сумма углов в экваториальной плоскости (359.99°) близки по своим значениям к наблюдаемым в дифториде трифенилсурьмы [24]. Длины связей Sb–F [1.970(2) и 1.976(2) Å] короче суммы ковалентных радиусов атомов (2.13 Å [21]). Все три бензольных кольца в молекуле **6** имеют стерически напряженную конформацию, близкую к заслоненной с аксиальными связями Sb–F и диапазоном соответствующих торсионных углов FSbCC 8.04–15.51°.

В структуре соединения 6 обнаружена сложная система внутримолекулярных водородных связей С-Н...F, в которых участвуют шесть *орто*-атомов водорода трех фенильных заместителей. Все расстояния Н…F (2.29, 2.34, 2.35 Å с одним атомом фтора и 2.39, 2.41, 2.41 Å – с другим атомом фтора) заметно меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов водорода и фтора (2.7 Å [21]), и это – главный геометрический критерий существования водородных связей. Сокращенные контакты могли бы легко исчезнуть при повороте бензольных колец вокруг связей Sb-C. То, что этого не происходит, свидетельствует об энергетически выгодном взаимодействии орто-атомов водорода с атомами фтора. Внутримолекулярные водородные связи не вызывают искажения аксиального угла FSbF и углов между аксиальными и экваториальными связями FSbC, которые имеют практически идеальные значения [179.86(6) и 89.70(10)-90.44(9)°].

Таким образом, из дибромида триарилсурьмы и солей натрия по реакции замещения синтезирован ряд биядерных и моноядерных арилпроизводных сурьмы и изучены особенности их строения.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S; образцы готовили таблетированием с KBr (область поглощения 4000–400 см–<sup>1</sup>).

Рентгеноструктурный анализ (РСА) кристаллов соединений 1–6 проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST Bruker (Мо $K_{\alpha}$ -излучение,  $\lambda$  0.71073 Å, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

SMART и SAINT-Plus [25]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [26] и OLEX2 [27]. Структуры соединений 1–6 определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для не водородных атомов. Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структур 1–6 приведены в табл. 2. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных [ССDC 2070388 (1), 2076856 (2), 2074538 (3), 2074510 (4), 2076852 (5), 2074518 (6)].

[(4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbONO<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O (1)·MeCN. К раствору 0.13 г (0.8 ммоль) нитрата серебра в 100 мл воды прибавляли раствор 0.22 г (0.4 ммоль) дибромида трис(4-метилфенил)сурьмы в 10 мл ацетона и выдерживали 24 ч при 20°С. Нерастворимый в воде остаток перекристаллизовывали из смеси октан–ацетонитрил (1:2, по объему). Выход 0.22 г, (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3024, 2920, 2253, 1591, 1491, 1395, 1314, 1283, 1272, 1209, 1186, 1119, 1070, 982, 799, 733, 714, 696, 586, 484. Найдено, %: С 54.29; H 4.53. С<sub>44</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Sb<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.38; H 4.63.

Соединения 2-6 получали аналогично.

[**Ph<sub>3</sub>SbNCS**]<sub>2</sub>**O** (2). Выход 60%, бесцветные кристаллы, т. пл. 228°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3051, 2043, 1477, 1435, 1306, 1180, 1067, 1020, 997, 735, 718, 689, 455. Найдено, %: С 54.38; Н 3.62. С<sub>38</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>Sb<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.54; Н 3.58.

[(3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbNCS]<sub>2</sub>O (3). Выход 55%, бесцветные кристаллы, т. пл. 164°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3051, 2918, 2035, 2018, 1589, 1472, 1402, 1097, 991, 772, 726, 687, 505, 424. Найдено, %: С 57.12; H 4.62. C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>Sb<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.27; H 4.56.

**[(4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbNCS]<sub>2</sub>O (4).** Выход 82%, бесцветные кристаллы, т. пл. 269°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3022, 2918, 2045, 1591, 1493, 1447, 1395, 1312, 1188, 1119, 1067, 804, 770, 698, 586, 480. Найдено, %: С 57.16; Н 4.61. С<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>Sb<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.27; Н 4.56.

**(2-МеС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>Sb(NCS)<sub>2</sub> (5).** Выход 57%, бесцветные кристаллы, т. пл. 230°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3040, 2924, 2018, 1537, 1560, 1470, 1446, 1363, 1274, 1204, 1183, 1121, 1026, 858, 799, 748, 700, 540, 436, 409. Найдено, %: С 53.98; H 4.18. С<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Sb. Вычислено, %: С 54.01; H 4.11. **(3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>SbF<sub>2</sub> (6).** Выход 85%, бесцветные кристаллы, т. пл. 276°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3067, 1578, 1521, 1474, 1412, 1304, 1267, 1211, 1161, 1124, 1086, 1061, 999, 980, 899, 856, 765, 679, 662, 544, 525, 505, 440. Найдено, %: С 48.47; Н 2.81. С<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>Sb. Вычислено, %: С 48.54; Н 2.70.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарутин Владимир Викторович, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2582-4893

Сопшина Дарья Михайловна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-3402-621X

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов,

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кочешков К.А., Сколдинов А.П., Землянский Н.Н. Методы элементоорганической химии. Сурьма, висмут. М.: Наука, 1976, 483 с.
- Шарутин В.В., Поддельский А.И., Шарутина О.К. // Коорд. хим. 2020. Т. 46. № 10. С. 579; Sharutin V.V., Poddel'skiy A.I., Sharutina O.K. // Russ. J. Coord. Chem. 2020. Vol. 46. N 10. P. 663. doi 10.31857/ S0132344X20100011
- 3. Чехлов А.Н. // Докл. АН СССР. 1993. Т. 328. № 2. С. 205.
- Шарутин В.В., Сенчурин В.С., Шарутина О.К., Акулова Е.В. // ЖОХ. 2008. Т. 78. Вып. 12. С. 1999; Sharutin V.V., Senchurin V.S., Sharutina O.K., Akulova E.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2008. Vol. 78. N 12. P. 2344. doi 10.1134/S1070363208120098
- Sen S., Ke I.S., Gabbai F.P. // J. Inorg. Chem. 2016. Vol. 55. N 18. P. 9162. doi 10.1021/acs. inorgchem.6b01290
- Jones J.S., Wade C.R. Gabbai F.P. // Organometallics. 2015. Vol. 34. N 11. P. 2647. doi 10.1021/om501291g
- Otero A., Royo P. // J. Organomet. Chem. 1978. Vol. 154. N. 1. P. 13. doi 10.1016/S0022-328X(00)82787-4
- Tolman C.A. // J. Am. Chem. Soc. 1970. Vol. 92. N 10. P. 2956. doi 10.1021/ja00713a007
- 9. Захаров Л.Н., Домрачев Г.А., Стручков Ю.Т. // ЖСХ. 1982. Т. 24. № 3. С. 75.
- Васильев А.В., Гриненко Е.В., Щукин А.О., Федулина Т.Г. Инфракрасная спектроскопия органических и природных соединений. СПб: СПбГЛТА, 2007. 54 с.
- 11. *Тарасевич Б.Н.* ИК спектры основных классов органических соединений. М.: МГУ, 2012. 55 с.

- Шарутин В.В., Шарутина О.К., Молокова О.В., Пакусина А.П., Бондарь Е.Н., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. // ЖОХ. 2001. Т. 71. Вып. 9. С. 1507; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Molokova O.V., Pakusina A.P., Bondar' E.N., Krivolapov D.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2001. Vol. 71. N 9. P. 1426. doi 10.1023/A:1013910120594
- Grigsby E.W.J., Hart R.D., Raston C.L., Skelton B.W., White A.H. // Aust. J. Chem. 1997. Vol.50. N 6. P. 675. doi 10.1071/C96042
- Tiekink E.R.T. // J. Organomet. Chem. 1987. Vol. 333. N 2. P. 199. doi 10.1016/0022-328X(87)85152-5
- Ouchi A., Sato S. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1988. Vol. 61. N 5. P. 1806. doi 10.1246/bcsj.61.1806
- Шарутин В.В., Шарутина О.К., Пакусина А.П., Смирнова С.А. // ЖНХ. 2009. Т. 54. № 10. С. 1705; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Pakusina A.P., Smirnova S.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2009. Vol. 54. N 10. P. 1630. doi 10.1134/S0036023609100209
- Gibbons M.N., Blake A.J., Sowerby D.B. // J. Organomet. Chem. 1997. Vol. 543. N 2. P. 217. doi 10.1016/S0022-328X(97)00208-8
- Balazs L., Breunig H.J., Ghesher I., Lork E. // J. Organometal. Chem. 2002. Vol. 648. N 1. P. 33. doi 10.1016/S0022-328X(01)01467-X
- Taylor M.J., Baker L.-J., Rickard C.E.F., Surman P.W.J. // J. Organomet. Chem. 1995. Vol. 498. N 1. P. C14. doi 10.1016/0022-328X(95)05555-4
- Almond M.J., Drew M.G.B., Rice D.A., Salisbury G., Taylor M.J. // J. Organomet. Chem. 1996. Vol. 522. N 2. P. 265. doi 10.1016/0022-328X(96)06304-8
- 21. Бацанов С.С. // ЖНХ. 1991. Т. 36. № 12. С. 3015.
- 22. Шарутин В.В., Пакусина А.П., Шарутина О.К., Платонова Т.П., Смирнова С.А., Герасименко А.В., Пушилин М.А. // Бутлеровск. сообщ. Химия и компьютерное моделирование. 2003. № 1. С. 22.
- Forster G.E., Begley M.J., Sowerby D.B. // J. Organomet. Chem. 1996. Vol. 507. N 1–2. P. 263. doi 10.1016/0022-328X(95)05775-K
- 24. Чехлов А.Н. // Докл. РАН. 1993. Т. 328. № 2. С. 205.
- SMART and SAINT-Plus. Version 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 1998.
- 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.
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/ S0021889808042726

# Reactions of Triarylantimony Dibromides Ar<sub>3</sub>SbBr<sub>2</sub> with Sodium Salts NaX (X = NO<sub>3</sub>, NCS, F)

## V. V. Sharutin\*, O. K. Sharutina, and D. M. Sopshina

National Research South Ural State University, Chelyabinsk, 454080 Russia \*e-mail: vvsharutin@rambler.ru

Received July 22, 2021; revised August 11, 2021; accepted August 13, 2021

The reaction of triarylantimony dibromide with sodium nitrate, thiocyanate and fluoride in an aqueous acetone solution at room temperature leads to the formation of bridging binuclear antimony compounds  $(p-\text{Tol}_3\text{SbONO}_2)_2\text{O}$ ,  $(Ph_3\text{SbNCS})_2\text{O}$ ,  $(m-\text{Tol}_3\text{SbNCS})_2\text{O}$ ,  $(p-\text{Tol}_3\text{SbNCS})_2\text{O}$  and mononuclear derivatives  $o-\text{Tol}_3\text{Sb}(\text{NCS})_2$  and  $(3-\text{FC}_6\text{H}_4)_3\text{SbF}_2$ . The metal atoms in the molecules of the obtained compounds have a distorted trigonal-bipyramidal coordination with electronegative atoms in the axial positions.

Keywords: triarylantimony dibromide, sodium nitrate, sodium thiocyanate, sodium fluoride, mono(bi)nuclear antimony compounds

УДК 546.86;546.712;547.53.024;548.312.5

# ДИКАРБОКСИЛАТЫ ТРИС(2-МЕТОКСИ-5-ХЛОРФЕНИЛ)СУРЬМЫ – НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ГИПЕРКООРДИНИРОВАННОЙ СУРЬМЫ

© 2021 г. В. В. Шарутин\*, О. К. Шарутина, О. А. Хайбуллина

Национальный исследовательский Южно-Уральский государственный университет, пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия \*e-mail: vvsharutin@rambler.ru

> Поступило в Редакцию 7 июля 2021 г. После доработки 15 июля 2021 г. Принято к печати 17 июля 2021 г.

Взаимодействием трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы с пентафторпропионовой, гептафторбутановой, пентафторбензойной и 2-метоксибензойной кислотами в присутствии пероксида водорода (1:2:1 мольн.) в диэтиловом эфире синтезированы дикарбоксилаты трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы (2-MeO-5-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sb[OC(O)R]<sub>2</sub>, R = C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-2. Изучено строение полученных соединений.

Ключевые слова: трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма, перфторкарбоновые кислоты, 2-метоксибензойная кислота, дикарбоксилаты трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы

DOI: 10.31857/S0044460X2109016X

Известно, что дикарбоксилаты триарилсурьмы обладают противоопухолевыми, антилейшманиозными, антибактериальными и другими практически полезными свойствами [1–12]. Установлено, что фторсодержащие заместители влияют на такие свойства, как способность к абсорбции и липофильность, а значит и на химическую и биологическую активность соединений [13] и могут быть использованы в медицине [14, 15]. Однако только в нескольких работах обсуждается вопросы синтеза и строения дикарбоксилатов триарилсурьмы с атомами фтора в карбоксилатных лигандах [16–21].

Из методов синтеза арильных соединений пятивалентной сурьмы следует выделить один из наиболее эффективных способов, в основе которого лежит реакция окислительного присоединения [22].

В продолжение изучения синтеза и особенностей строения производных высококоординированной сурьмы(V) с объемными арильными лигандами, содержащими потенциальные координирующие центры, в настоящей работе реакциями окислительного присоединения трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы с пентафторпропионовой, гептафторбутановой, пентафторбензойной и 2-метоксибензойной кислотами в присутствии пероксида водорода (1:2:1 мольн.) в диэтиловом эфире синтезированы дикарбоксилаты трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы с выходом до 85% (схема 1).

Схема 1. (2-MeO-5-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sb + 2HOC(O)R + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $\rightarrow$  (2-MeO-5-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sb[OC(O)R]<sub>2</sub> + 2H<sub>2</sub>O, R = C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> (1), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (2), C<sub>6</sub>F<sub>5</sub> (3), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-2 (4). Соединения 1–4 представляют собой бесцветные кристаллические вещества, устойчивые к действию влаги и кислорода воздуха, хорошо растворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, тетрагидрофуране, хлороформе.

В ИК спектрах соединений 1–4 наблюдаются интенсивные полосы при 444, 447, 446, 444 см<sup>-1</sup> (Sb–C), 1258, 1258, 1258, 1250 см<sup>-1</sup> (O–C), 1479, 1479, 1477 см<sup>-1</sup> (Ar), 2849, 2847, 2851, 2833 см<sup>-1</sup> (H–C<sub>Alk</sub>), 3103, 3107, 3107, 3103 см<sup>-1</sup> (H–C<sub>Ar</sub>). Кроме того, наблюдаются интенсивные полосы при 1715, 1713, 1678, 1655 см<sup>-1</sup>, отвечающие валентным колебаниям карбонильных групп [23, 24].

По данным РСА, молекулы соединений 1–4 имеют конфигурацию тригональной бипирамиды с карбоксилатными лигандами в аксиальных положениях (табл. 1, рис. 1, 2). Аксиальные углы OSbO в соединениях 1–4 равны 174.05(13), 174.9(2), 175.94(12) и 172.95(12)° соответственно (табл. 2). Атомы сурьмы практически находятся в экваториальной плоскости [C<sub>3</sub>], отклонения атома металла составляют 0.013, 0.049, 0.049 и 0.054 Å. Плоские арильные кольца в структурах развернуты вокруг



**Рис. 1.** Общий вид молекулы бис(пентафторпропионато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы 1 в кристалле (атомы водорода не показаны).

связей Sb–C таким образом, чтобы свести к минимуму внутри- и межмолекулярные контакты. Длины связей Sb–C в соединениях **1–4** равны 2.102(4)– 2.109(5), 2.098(11)–2.143(9), 2.096(11)–2.118(4) и 2.115(4)–2.125(4) Å соответственно, расстояния Sb–O составляют 2.132(3), 2.109(3) (1), 2.121(7),



Рис. 2. Общий вид молекулы бис(пентафторбензоато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы 3 в кристалле (атомы водорода не показаны).

Параметр	1	2	3	4
	C H CIE O Sh	C H CIE OSh	CHCLEOS	C H CLOSh
то-формула М	872 51	072 51	068 50	8/8 73
	072.51	972.51 Моноклиния	700.37	очо.75 Моноклиния
Простроистроинод групно	D2/2		риклинная Д 1	D2 /m
	12525(5)	$\frac{12}{a}$	F = 1	$\Gamma Z_{1}/n$ 16 701(12)
	12.323(3) 16.800(7)	19.04(2) 17.82(2)	10.444(0) 12.205(8)	10.791(15)
<i>D</i> , A	10.809(7)	17.62(3)	15.295(8)	9.082(0)
С, А	17.248(7)	22.59(2)	16.156(8)	23.402(17)
α, град	90.00	90.00	113.82(3)	90.00
β, град	110.437(13)	109.38(8)	90.46(2)	103.58(5)
ү, град	90.00	90.00	110.66(2)	90.00
$V, A^3$	3403(2)	7534(17)	1890.4(18)	3698(5)
Z	4	8	2	4
$d_{\rm выч},  \Gamma/c{ m M}^3$	1.703	1.715	1.702	1.524
$\mu_{Mo}$ , mm <sup>-1</sup>	1.142	1.056	1.038	1.016
F(000)	1712.0	3808.0	952.0	1712.0
Размер кристалла, мм	0.56×0.4×0.23	0.38×0.2×0.1	0.65×0.58×0.55	0.5×0.13×0.06
20, град	5.962-53.644	4.572-55.764	6.162-56.98	4.58-52.92
Интервалы индексов	$-15 \le h \le 15,$	$-26 \le h \le 25$ ,	$-13 \le h \le 13,$	$-18 \le h \le 20,$
	$-21 \le k \le 21,$	$-22 \le k \le 22,$	$-17 \le k \le 17,$	$-12 \le k \le 12,$
	$-21 \le l \le 21$	$-15 \le l \le 27$	$-21 \le l \le 21$	$-28 \le l \le 29$
Всего отражений	49802	15304	42852	21475
Независимых отражений	7242	7703	8493	7270
$R_{\rm int}$	0.0242	0.0828	0.0335	0.1206
Число уточняемых	481	527	497	456
параметров				
GOOF	1.044	0.992	1.121	1.051
$R$ -Факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$	$R_1 0.0495,$	$R_1 0.0783,$	$R_1 0.0497,$	$R_1 0.0482,$
•	$wR_2 0.1313$	$wR_2 0.2030$	$wR_2 0.1520$	$wR_2 0.0954$
<i>R</i> -Факторы по всем	$R_1 0.0614,$	$R_1^{2}$ 0.1832,	$R_1 0.0582,$	$R_1 0.0770,$
отражениям	$wR_2 0.1468$	$wR_2 0.3038$	$wR_2 0.1630$	$wR_2 0.1040$
Остаточная электронная	0.04/ 0.00	-	0.04/ 1.02	0.04/ 0.07
плотность (min/max), <i>e</i> /Å <sup>3</sup>	0.84/-0.88	0.83/-1.81	0.94/-1.02	0.84/-0.8/

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры соединений 1-4

2.131(7) (2), 2.092(3), 2.124(3) (3), 2.100(3), 2.110(3) Å (4) и приближаются по своему значению к сумме ковалентных радиусов атомов сурьмы и кислорода (2.14 Å [25]).

Как правило, карбоксилатные лиганды в дикарбоксилатах трифенилсурьмы имеют относительно фрагмента SbC<sub>3</sub> *цис*-ориентацию и расположены таким образом, что внутримолекулярные контакты Sb····O(=C) (расстояния Sb····O во всех случаях меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов Sb и O 3.58 Å [25]), формируются внутри одного экваториального угла, значение которого возрастает, например, до  $151.7^{\circ}$  [26], при уменьшении значений двух других экваториальных углов. В отличие от большинства структурно охарактеризованных дикарбоксилатов триарилсурьмы в соединениях 1–4 углы между плоскостями карбоксильных групп составляют 62.20, 61.35, 64.21 и 43.75°, контакты Sb···O(=C) расположены внутри разных экваториальных углов CSbC, которые мало отличаются от идеального значения 120°: 115.34(17)–125.41(18), 112.4(4)–125.0(4), 110.75(18)–124.51(18) и 109.35(17)–128.57(19)°. В соединениях 1–4 расстояния Sb···O(=C) составляют 3.155(7), 3.210(7) (1), 3.139(11), 3.275(11) (2),

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Угол	ω, град	Угол	ω, град		
1									
Sb1-O4	2.109(3)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>1</sup>	3.055(15)	O <sup>4</sup> Sb <sup>1</sup> O <sup>6</sup>	174.05(13)	C <sup>1</sup> Sb <sup>1</sup> O <sup>4</sup>	94.18(15)		
Sb1-O6	2.132(3)	Sb <sup>1</sup> ···O <sup>2</sup>	3.143(16)	$O^4Sb^1C^{31}$	89.41(17)	C <sup>1</sup> Sb <sup>1</sup> O <sup>6</sup>	85.31(14)		
$Sb^1-C^{11}$	2.106(4)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>3</sup>	3.160(12)	$C^{11}Sb^1O^4$	87.80(16)	$C^1Sb^1C^{11}$	115.34(17)		
$Sb^1-C^1$	2.102(4)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>5</sup>	3.210(12)	$C^{11}Sb^1O^6$	87.07(16)	$C^1Sb^1C^{31}$	119.24(18)		
$Sb^{1}-C^{31}$	2.109(5)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>7</sup>	3.155(15)	$C^{11}Sb^1C^{31}$	125.41(18)	$C^{31}Sb^1O^6$	96.02(17)		
				2					
$Sb^1-O^4$	2.121(7)	$O^1 - C^7$	1.430(17)	O <sup>4</sup> Sb <sup>1</sup> O <sup>6</sup>	174.9(2)	C <sup>11</sup> Sb <sup>1</sup> O <sup>4</sup>	87.8(4)		
Sb1-O6	2.131(7)	$Sb^1 \cdots O^1$	3.081(15)	$O^4Sb^1C^1$	98.6(3)	$C^{11}Sb^1O^6$	94.7(4)		
$Sb^1-C^1$	2.123(10)	Sb <sup>1</sup> ···O <sup>2</sup>	3.113(16)	$O^4Sb^1C^{21}$	88.1(3)	$C^{11}Sb^1C^1$	122.4(4)		
$Sb^{1}-C^{11}$	2.098(11)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>3</sup>	3.089(12)	$O^6Sb^1C^{21}$	86.8(3)	C <sup>11</sup> Sb <sup>1</sup> C <sup>21</sup>	125.0(4)		
$Sb^1-C^{21}$	2.143(9)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>5</sup>	3.139(12)	$C^1Sb^1O^6$	83.9(3)	$C^2O^1C^7$	116.0(12)		
$O^{1}-C^{2}$	1.363(13)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>7</sup>	3.275(15)	$C^1Sb^1C^{21}$	112.4(4)	$Cl^2O^2C^{17}$	121.2(11)		
				3					
$Sb^1-O^4$	2.092(3)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>1</sup>	3.089(5)	O <sup>4</sup> Sb <sup>1</sup> O <sup>6</sup>	175.94(12)	C <sup>11</sup> Sb <sup>1</sup> C1	124.57(16)		
Sb1-O6	2.124(3)	Sb <sup>1</sup> ···O <sup>2</sup>	3.096(6)	$O^4Sb^1C^{11}$	87.86(15)	C <sup>21</sup> Sb <sup>1</sup> O6	88.04(16)		
$Sb^1-C^{11}$	2.113(4)	$Sb^1 \cdots O^3$	3.187(4)	$O^4Sb^1C^{21}$	87.90(16)	C <sup>21</sup> Sb <sup>1</sup> C11	124.51(18)		
$Sb^{1}-C^{21}$	2.096(4)	Sb <sup>1</sup> ···O <sup>5</sup>	3.224(4)	$O^4Sb^1C^1$	98.73(17)	C <sup>21</sup> Sb <sup>1</sup> C1	110.75(18)		
$Sb^1-C^1$	2.118(4)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>7</sup>	3.361(5)	$C^{11}Sb^1O^6$	94.46(15)	C <sup>1</sup> Sb <sup>1</sup> O6	82.70(17)		
				4					
Sb <sup>1</sup> –O <sup>4</sup>	2.100(3)	$Sb^1 \cdots O^1$	3.193(5)	$O^4Sb^1O^7$	172.95(12)	$O^7Sb^1C^{11}$	89.05(14)		
$Sb^1-O^7$	2.110(3)	Sb <sup>1</sup> ···O <sup>2</sup>	3.186(6)	$O^4Sb^1C^1$	101.61(15)	$O^7Sb^1C^{21}$	91.50(14)		
$Sb^1-C^1$	2.125(4)	Sb <sup>1</sup> ···O <sup>3</sup>	3.123(5)	$O^4Sb^1C^{11}$	85.52(14)	$C^{11}Sb^1C^1$	109.35(17)		
$Sb^{1}-C^{11}$	2.115(4)	Sb <sup>1</sup> ···O <sup>5</sup>	3.060(7)	$O^4Sb^1C^{21}$	88.40(15)	$C^{11}Sb^1C^{21}$	128.57(19)		
$Sb^{1}-C^{21}$	2.122(4)	Sb <sup>1</sup> …O <sup>8</sup>	3.011(6)	$O^7Sb^1C^1$	84.41(14)	$C^{21}Sb^1C^1$	121.88(17)		

Таблица 2. Основные длины связей и валентных углов в соединениях 1-4

3.224(4), 3.361(4) (3), 3.011(4), 3.060(4) Å (4), при этом самые короткие контакты, ожидаемо, наблюдаются в молекуле 4, в которой органический радикал в остатке кислоты не содержит электроотрицательных групп, снижающих донорные способности карбонильного кислорода. Атомы кислорода метоксигрупп координированы на атом сурьмы [внутримолекулярные расстояния Sb---O составляют 3.055(5)-3.160(5), 3.081(10)-3.113(11), 3.089(4)-3.187(4), 3.123(5)-3.193(5) Å в соединениях 1-4 соответственно]. Однако в молекулах трех ранее синтезированных дикарбоксилатов трис-(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы, содержащих в карбоксилатных лигандах ОС(О)R электроотрицательные заместители ( $R = CH_2Br, CH_2C_6H_4F-3$ , Sb····O=C [2.997(2)–  $C_6H_3F_2-2.3$ ) расстояния 3.181(3) Å] и Sb…OMe [3.060(1)–3.203(1) Å] [20] близки к аналогичным величинам, наблюдаемым в соединениях 1–3, что не свидетельствует о влиянии природы заместителя R на внутримолекулярные контакты атома Sb с потенциальными координирующими центрами лигандов, окружающих центральный атом.

Возможно, особенность строения молекул 1–4, которая проявляется в нарушении типичной для дикарбоксилатов триарилсурьмы *цис*-ориентации карбоксилатных лигандов относительно фрагмента SbC<sub>3</sub>, объясняется наличием внутримолекулярных взаимодействий между атомами металла и кислорода метоксигрупп.

Таким образом, реакцией окислительного присоединения впервые синтезирован ряд дикарбоксилатов трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы и изучены особенности их строения. Внутримолекулярная координация атомов кислорода метоксигрупп с центральным атомом металла не изменяет тригонально-бипирамидальной конфигурации молекул полученных дикарбоксилатов триарилсурьмы, однако приводит к изменению конформации карбоксилатных лигандов, характерной для фенильных производных сурьмы. Во всех дикарбоксилатах триарилсурьмы расстояния Sb–O близки к сумме ковалентных радиусов атомов сурьмы и кислорода, а средние значения длин связей Sb–C изменяются в узком интервале значений и не зависят от числа электроноакцепторных заместителей в карбоксигруппах.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений 1–4 записывали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S; образцы готовили таблетированием с KBr (область поглощения 4000–400 см<sup>-1</sup>). Элементный анализ на углерод и водород выполнен на элементном анализаторе Carlo Erba CHNS-O EA 1108. Температуры плавления измерены на синхронном термоанализаторе Netzsch 449C Jupiter.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений 1-4 проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST Bruker (Мо $K_{\alpha}$ -излучение,  $\lambda 0.71073$  Å, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [27]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [28] и OLEX2 [29]. Структуры соединений 1-4 определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структур приведены в табл. 1, основные длины связей и валентные углы – в табл. 2. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных [CCDC 2048154 (1), 2048288 (2), 2048150 (3), 2049696 (4)].

Бис(пентафторпропионато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма (1). К смеси 117 мг (0.2 ммоль) сольвата трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы с бензолом [30] и 66 мг (0.4 ммоль) пентафторпропионовой кислоты в 20 мл диэтилового эфира прибавляли 23 мг 30%-ного водного раствора пероксида водорода. Полученную смесь выдерживали 18 ч при 20°С. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 148 мг (85%), т. пл. 177°С. Найдено, %: С 31.08; Н 2.09. С<sub>27</sub>Н<sub>18</sub>Сl<sub>3</sub>F<sub>10</sub>O<sub>7</sub>Sb. Вычислено, %: С 31.13; Н 2.06.

Соединения 2-4 получены аналогично.

Бис(гептафторбутаноато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма (2). Выход 79%, бесцветные кристаллы, т. пл. 147°С. Найдено, %: С 35.69; Н 1.92. С<sub>29</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>14</sub>O<sub>7</sub>Sb. Вычислено, %: С 35.78; Н 1.85.

Бис(пентафторбензоато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма (3). Выход 84%, бесцветные кристаллы, т. разл. 146°С. Найдено, %: С 43.22; Н 1.90. С<sub>35</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>10</sub>O<sub>7</sub>Sb. Вычислено, %: С 43.36; Н 1.86.

Бис(2-метоксибензоато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма (4). Выход 80%, бесцветные кристаллы, т. пл. 201°С. Найдено, %: С 52.26; Н 3.81. С<sub>37</sub>Н<sub>32</sub>O<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>Sb. Вычислено, %: С 52.31; Н 3.77.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарутин Владимир Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-2582-4893

Хайбуллина Ольга Андреевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-0411-6847

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Iftikhar T., Rauf M.K., Sarwar S., Badshah A., Waseem D., Tahir M.N., Khan A., Khan K.M., Khan G.M. // J. Organomet. Chem. 2017. Vol. 851. P. 89. doi 10.1016/j. jorganchem.2017.09.002
- Mushtaq R., Rauf M.K., Bond M., Badshah A., Ali M.I., Nadhman A., Yasinzai M. // Appl. Organomet. Chem. 2016. Vol. 30. N 6. P. 465. doi 10.1002/aoc.3456
- Mushtaq R., Rauf M.K., Bolte M., Nadhman A., Badshah A., Tahir M.N., Yasinzai M. // Appl. Organomet. Chem. 2017. Vol. 31. N 5. P. e3606. doi 10.1002/aoc.3606
- Ali M.I., Rauf M.K., Badshah A., Kumar I., Forsyth C.M., Junk P.C., Kedzierski L., Andrews P.C. // J. Chem.

Soc. Dalton Trans. 2013. Vol. 42. N 48. P. 16733. doi 10.1039/c3dt51382c

- Ma Y.Q., Yu L., Li J.S. // Heteroat. Chem. 2002. Vol. 13. N 4. P. 299. doi 10.1002/hc.10033
- Islam A., Da Silva J.G., Berbet F.M., Da Silva S.M., Rodriques B.L., Beraldo H., Melo M.N., Frezard F., Demicheli C. // Molecules. 2014. Vol. 19. N 5. P. 6009. doi 10.3390/molecules19056009
- Liu R.C., Ma Y.Q., Yu L., Li J.S., Cui J.R., Wang R.Q. // Appl. Organomet. Chem. 2003. V. 17. N 9. P. 662. doi 10.1002/aoc.491
- Li J.S., Liu R.C., Chi X.B., Wang G.C., Guo Q.S. // Inorg. Chim. Acta. 2004. Vol. 357. N 7. P. 2176. doi 10.1016/j.ica.2003.12.012
- Ma Y., Li J., Xuan Z., Liu R. // J. Organomet. Chem. 2001. Vol. 620. N 1–2. P. 235. doi 10.1016/S0022-328X(00)00799-3
- Li J.S., Ma Y.Q., Cui J.R., Wang R.Q. // Appl. Organomet. Chem. 2001. Vol. 15. N 7. P. 639. doi 10.1002/aoc.200.
- Zhang X.-Y., Cui L., Zhang X., Jin F., Fan Y.-H. // J. Mol. Struct. 2017. Vol. 134. P. 742. doi 10.1016/j. molstruc.2017.01.039
- Lowe K., Powell R. // J. Fluor. Chem. 2001. Vol. 109. N 1. P. 1. doi 10.1016/S0022-1139(01)00371-2
- Smart B.E. // J. Fluor. Chem. 2001. Vol. 109. N 1. P. 3. doi 10.1016/S0022-1139(01)00375-X
- Park B.K., Kitteringham N.R. // Drug Metab. Rev. 1994. Vol. 26, N 3. P. 605. doi 10.3109/ 03602539408998319
- Maienfisch P., Hall R.G. // Chimia Int. J. Chem. 2004.
   Vol. 58. N 3. P. 93. doi 10.2533/000942904777678091
- Wen L., Yin H., Quan L., Wang D. // Acta Crystallogr. (E). 2008. Vol. 64. N. 10. P. m1303. doi 10.1107/ s1600536808029656
- Ferguson G., Kaitner B., Glidewell C., Smith S. // J. Organomet. Chem. 1991. Vol. 419. N. 3. P. 283. doi 10.1016/0022-328x(91)80241-b
- Zhang X.-Y., Cui L., Zhang X., Jin F., Fan Y.-H. // J. Mol. Struct. 2017. Vol. 1134. P. 742. doi 10.1016/j. molstruc.2017.01.039

- Quan L., Yin H., Cui L., Yang M., Wang D. // Acta Crystallogr. 2009. Vol. 65. N. 6. P. m656. doi 10.1107/ s1600536809017449
- Шарутин В.В., Шарутина О.К. // ЖНХ. 2021. T. 66. № 3. С. 358. doi 10.31857/S0044457X21030156; Sharutin V.V., Sharutina O.K. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. Vol. 66. N 3. P. 361. doi 10.1134/ S0036023621030153
- Шарутин В.В., Шарутина О.К. // ЖОХ. 2021. T. 91. № 4. С. 598. doi 10.31857/S0044460X21040156; Sharutin V.V., Sharutina O.K. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 4. P. 672. doi 10.1134/ S1070363221040150
- Шарутин В.В., Поддельский А.И., Шарутина О.К. // Коорд. хим. 2020. Т. 46. № 10. С. 579. doi 10.31857/ S0132344X20100011; 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
- Васильев А.В., Гриненко Е.В., Щукин А.О., Федулина Т.Г. Инфракрасная спектроскопия органических и природных соединений. СПб: СПбГЛТА, 2007. 54 с.
- 24. *Тарасевич Б.Н.* ИК спектры основных классов органических соединений. М.: МГУ, 2012. 55 с.
- 25. Бацанов С.С. // ЖНХ. 1991. Т. 36. № 12. С. 3015.
- Шарутин В.В., Шарутина О.К., Пакусина А.П., Бельский В.К. // ЖОХ. 1997. Т. 67. № 9. С. 1536.
- SMART and SAINT-Plus. Version 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Madison (WI, USA): Bruker AXS Inc., 1998.
- 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.
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
- Шарутин В.В., Шарутина О.К. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 10. С. 1577. doi 10.31857/ S0044460X20100133; Sharutin V.V., Sharutina O.K. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. № 10. Р. 1901. doi 10.1134/S1070363220100138

ШАРУТИН и др.

## Tris(2-methoxy-5-chlorophenyl)antimony Dicarboxylates as a New Hypercoordinated Antimony Compounds

## V. V. Sharutin\*, O. K. Sharutina, and O. A. Khaybullina

National Research South Ural State University, Chelyabinsk, 454080 Russia \*e-mail: vvsharutin@rambler.ru

Received July 7, 2021; revised July 15, 2021; accepted July 17, 2021

The reaction of tris(2-methoxy-5-chlorophenyl)antimony with pentafluoropropionic, heptafluorobutanoic, pentafluorobenzoic and 2-methoxybenzoic acids in the presence of hydrogen peroxide (1:2:1 mol.) in diethyl ether was used to synthesize tris(2-methoxy-5-chlorophenyl)antimony dicarboxylates (2-MeO-5-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sb[OC(O)R]<sub>2</sub>,  $R = C_2F_5$ ,  $C_3F_7$ ,  $C_6F_5$ ,  $C_6H_4$ OMe-2. Structure of the synthesized compounds was studied.

**Keywords:** tris(2-methoxy-5-chlorophenyl)antimony, perfluorocarboxylic acids, 2-methoxybenzoic, acid, tris(2-methoxy-5-chlorophenyl)antimony dicarboxylates

УДК 546.881;546.881.5

# КОМПЛЕКСЫ ВАНАДИЯ(V) С УГЛЕВОДАМИ И СПИРТАМИ

© 2021 г. Г. В. Горкуша\*, Г. Э. Литосов, Д. О. Рузанов

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия \*e-mail: grigorygor2014@yandex.ru

> Поступило в Редакцию 16 июня 2021 г. После доработки 20 августа 2021 г. Принято к печати 22 августа 2021 г.

Получены продукты взаимодействия цитратного биядерного комплекса ванадия(IV) с глюкоза-6-фосфатом, глюкозой, мальтозой и монофосфатом глицерина. Изучено строение полученных комплексов.

Ключевые слова: ванадий, глюкоза-6-фосфат, комплексы ванадия, углеводы

DOI: 10.31857/S0044460X21090171

Координационные соединения играют важную роль в живых организмах, участвуя в важнейших процессах жизнедеятельности. Комплексные соединения ванадия(IV) и (V) – подтвержденные инсулиномиметики – используются при лечении сахарного диабета, а также в целях кардиозащиты и иммуномодуляции в ультрамалых концентрациях [1–3].

Координационные соединения ванадия с органическими лигандами имеют преимущества перед свободными ионами ванадия в растворе ввиду устойчивости комплекса и возможности контроля над ионным замещением окружения металла [1]. Комплексы воздействуют на компоненты ферментов, отвечающих за углеводный обмен в организме. Важной задачей остается выяснение процессов замещения или координации комплексов ванадия при взаимодействии с фосфатами углеводов и их влияние на сами ферменты.

Модельные реакции с углеводами и сложными спиртами могут раскрыть способ взаимодействия, если использовать в реакциях комплекс ванадия  $K_4[(VO)_2Citr_2]\cdot 4H_2O$  **1**, структура которого подтверждена методом РСА. По данным рентгеноструктурного анализа, комплекс **1** кристаллизуется в моноклинной сингонии в пространственной группе  $P2_1/c$  с параметрами элементарной ячейки *а* 8.9440(6), *b* 15.2560(10), *c* 9.2970(6) Å, β 107.4370(10)°, *V* 1210.28(14) Å<sup>3</sup>, *Z* 2. Исходный комплекс ванадия(IV) **1** состоит из биядерного аниона [(VO)<sub>2</sub>Citr<sub>2</sub>]<sup>4–</sup>, четырех внешнесферных катионов калия и четырех сольватных молекул воды. Структура комплексных катионов представляет собой два катиона оксованадия(IV), связанных между собой двумя остатками лимонной кислоты. Каждый остаток лимонной кислоты в нейтральной и слабощелочной средах связывает попарно фрагменты V=O. Установлено антигликемическое действие комплекса **1**.

Ванадий в высших валентностях и фосфор сходны по свойствам и могут взаимодействовать с различными координационными рецепторами, которые функционализированы фосфатной группой (АДФ, АТФ). Фосфатная группа в составе углевода или  $\beta$ -глицерофосфата обладает высокой селективностью к соединениям ванадия, и это можно использовать для построения модельных реакций. Фосфатные группы некоторых соединений в гомогенной водной среде способны присоединяться к комплексам ванадия (V<sup>+5</sup>O<sub>2</sub><sup>+</sup>). Биядерные комплексы ванадия (V<sup>+4</sup>O<sup>2+</sup>) в меньшей степени способны







2а-г

присоединять фосфатную группу, координируясь через кислород к фосфорсодержащим ионам. Окислительно-восстановительная биокаталитическая способность соединений ванадия исследована в ряде работ [4–6].

Нами получены ванадий-углеводные и ванадий-спиртовые комплексы, установлен их состав. Комплекс ванадия(IV) **1** чувствителен к pH раствора. Слабокислая среда активирует металлоцентры и увеличивает способность присоединения к фосфатным группам углеводов и спиртов с образованием комплексов **2а**–г (схема 1), а в нейтральной или слабощелочной среде происходит их отрыв от фосфатной и гидроксильной групп углеводов.

Результаты ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С, ИК, УФ спектроскопии комплексов **2а**–г указывают на их устойчивый состав. Биядерный остов комплекса остается без изменения. Атомы ванадия становятся V-валентными.

Сопоставление ИК спектров исходных углеводов и комплексов **2а**–г показало, что комплекс **1** может координироваться как к глюкоза-6-фосфату (R–O–P–O–V) (**26**), так и к глюкозе, и мальтозе (R–O–V) (**2а**, в). Комплекс **1** присоединяется к группе (HO)<sub>2</sub>P=O через кислород OH-группы.

Из сравнения ИК спектров глюкозы (v, см<sup>-1</sup>: 623, 777, 916, 996, 1024, 1051, 1112, 1149, 1204, 1226, 1341, 1378, 1460, 2924, 3311, 3411) и комплекса **2a** следует, что глюкоза в исходном виде и в полученном соединении находится в циклической форме (полоса 916 см<sup>-1</sup> [7]), изменения полосы при 996 см<sup>-1</sup>, а также полоса при 1650 см<sup>-1</sup> и смещение полосы при 777 см<sup>-1</sup> в комплексе **2a** свидетельствуют о присоединении комплекса **1** к спиртовой группе CH<sub>2</sub>OH глюкозы с образованием связи CH<sub>2</sub>O–V. Металлоцентры биядерного цитратного комплекса ванадия проявляются полосами при 775, 553 см<sup>-1</sup> [8].

В комплексе с глюкоза-6-фосфатом **26** глюкоза также находится в циклической форме (916 см<sup>-1</sup>), присоединение происходит по фосфатной группе. Образовавшаяся группировка ROPO–V характеризуется полосами при 1047 (Р–О–С), 1224 (Р–О–Н), 1076 см<sup>-1</sup> (Р–О–V).

Присоединение комплекса 1 к β-глицерофосфату идет по фосфатной группе, что подтверждается сопоставлением спектральных данных реагентов и продукта реакции [полосы в ИК спектре при 1049 (P–O–C), 1240 (P–O–H), 1068 см<sup>-1</sup> (P–O–V) и в электронном спектре при 270 нм].

Согласно данным электронной спектроскопии, в каждом из полученных комплексов присутствует ион  $VO^{2+}$ , которому соответствуют длины волн от 270 до 350 нм [9] (рис. 1, 2).



**Рис. 1.** Электронный спектр комплекса **2a** (306, 323 нм).

Все полученные соединения были охарактеризованы данными ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С. Основные различия наблюдаются в положениях сигналов протонов и атомов углерода в молекулах углеводов и β-глицерофосфата в области 90–60 (<sup>13</sup>C) и 6–3 м. д. (<sup>1</sup>H). Сигналы атомов углерода углеводного остатка комплекса **26** смещены на 3 м. д., комплекса **2а** – на 2 м. д. относительно исходного углевода. Структура двух соединенных между собой молекул глюкозы в мальтозе остается без изменения, ионное присоединение приводит к сильному сдвигу (4–5 м. д.) сигналов в спектре ЯМР <sup>13</sup>С комплекса **2в** по сравнению с мальтозой. В β-глицерофос-



Рис. 2. Электронный спектр комплекса 26 (315, 341 нм).

фате комплекс ванадия присоединен к фосфатной группе, о чем свидетельствует сдвиг сигнала атома  $C^2$  на 3 м. д. (табл. 1, 2).

Для уточнения структуры полученных соединений были использованы методы гетероядерной корреляционной спектроскопии <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC и HSQC. Сдвиги сигналов атомов углерода (в среднем на 3 м. д.) и протонов (на 0.1–0.3 м. д.) свидетельствуют о взаимодействии углеводных лигандов с комплексом ванадия 1. Сопоставление с ИК и электронными спектрами показывает, что комплекс V(IV) не оказывает каталитическое влияние на углеводы и глицерофосфат. Координация

A	δ <sub>C</sub> , 1	м. д.		δ, м. д.		
Атом углерода	глюкоза	комплекс 2а	Атом водорода	водорода глюкоза	комплекс 2а	
C1	94.84	92.05	H <sup>1</sup>	5.22	5.13	
$C^2$	74.15	71.38	H <sup>2</sup>	5.22	5.12	
C <sup>3</sup>	75.58	72.72	$H^3$	3.53	3.34	
$C^4$	74.29	71.44	$H^4$	3.73	3.63	
C <sup>5</sup>	72.40	69.60	$H^5$	3.40	3.31	
C <sup>6</sup>	63.40	60.54	$H^6$	3.82	3.72	
$C^{1'}$	94.84	95.87	$H^{1'}$	5.22	5.12	
C <sup>2′</sup>	74.15	75.90	H <sup>2′</sup>	5.22	5.13	
C <sup>3′</sup>	75.58	75.72	H <sup>3′</sup>	3.53	3.60	
$C^{4'}$	74.29	74.10	H <sup>4′</sup>	3.73	3.58	
C <sup>5'</sup>	72.40	69.55	H <sup>5′</sup>	3.40	3.29	
C <sup>6′</sup>	63.40	60.70	H <sup>6′</sup>	3.82	3.75	

Таблица 1. Сравнение параметров спектров ЯМР исходной глюкозы и комплекса 2а

	δ <sub>C</sub> , M	1. д.		δ, м. д.		
Атом углерода	β-глицеро-фосфат	комплекс 2г	Атом водорода	β-глицеро-фосфат	комплекс 2г	
C1	75.81	74.83	$H^1$	4.15	4.03	
$C^{1'}$	75.61	74.81	$H^2$	3.69	3.57	
$C^2$	63.29	62.33	$H^3$	3.67	3.56	
$C^{2'}$	63.12	62.30				
$C^{1\alpha}$	75.81	74.81	$\mathrm{H}^{1'}$	4.15	3.97	
$C^{1\alpha'}$	75.61	74.79	$\mathrm{H}^{2'}$	3.69	3.51	
$C^{2\alpha}$	63.29	62.29	H <sup>3'</sup>	3.67	3.48	
$\mathrm{C}^{2lpha'}$	63.12	62.22				

Таблица 2. Сравнение параметров спектров ЯМР β-глицерофосфата и комплекса 2га

<sup>а</sup> Сигнал центрального атома углерода в глицерофосфате имеет два пика – C<sup>1</sup>, C<sup>1α</sup>. Сигналы первого и третьего углеродов обозначены C<sup>2</sup>, C<sup>2α</sup> соответственно. Сигналы второй молекулы обозначены штрихом.

происходит с участием гидроксильной и фосфатной групп углеводов, а также фосфатной группы β-глицерофосфата.

Таким образом, на примере взаимодействия цитратного биядерного комплекса ванадия(IV) с глюкоза-6-фосфатом, глюкозой, мальтозой и монофосфатом глицерина показано, что присоединение комплекса протекает селективно по фосфатной группе в фосфатах углеводов и по гидроксильной группе индивидуальных углеводов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С снимали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на рабочих частотах 400.17 и 100.63 МГц соответственно. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С использовали методы двумерной гомо- и гетероядерной спектроскопии ЯМР НМВС и HSQC. ИК спектры записывали на ИК спектрометре Shimadzu IR Tracer-100 с приставкой Quest на длинах волн 4000–400 см<sup>-1</sup>. Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре СФ-56. Количество ванадия в комплексах определяли гравиметрически.

Тетракалий бис[( $\mu_2$ -цитрато)оксованадий-(IV)] тетрагидрат, K<sub>4</sub>[(VO)<sub>2</sub>Citr<sub>2</sub>]·4H<sub>2</sub>O (1) получен по модифицированной нами методике [10]. К водному раствору V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.6 г. 3.33 ммоль) добавляли твердый КОН (0.81 г. 14.4 ммоль). Реакционную массу нагревали до 90°С. После образования прозрачного раствора добавляли моногидрат лимонной кислоты (2.41 г, 11.5 ммоль), раствор охлаждали до комнатной температуры и подщелачивали 12 мл 1 М. КОН до рН  $\approx$  5.5, затем добавляли 50 мл этанола. После выдерживания при 2–4°С в течение недели образовывались синие кристаллы, которые отфильтровывали, промывали спиртом и сушили на воздухе. Выход 97%. УФ спектр (H<sub>2</sub>O):  $\lambda$  300 нм.

Бис(D-глюконато)бис[(µ2-цитрато)оксованадий(V)]тетракалий (2а). 0.1 г. (0.13 ммоль) комплекса 1 растворяли в 20 мл H<sub>2</sub>O и добавляли 0.08 г D-глюкозы (0.30 ммоль). Полученный раствор кипятили 25 мин, затем упаривали. Полученный серо-фиолетовый осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 0.07 г (40%), т. пл. 178°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3253, 2942, 2912, 2891, 1650 (C=O), 1369, 1302, 1287, 1224 (C-O), 1201 (C-O), 1145, 1103, 1082, 1041 (C-O-C), 1020, 991, 916, 839, 775 (V=O), 702, 646, 601, 553 (V=O), 433, 405. УФ спектр, λ, нм: 315, 341. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O), δ, м. д.: 5.13 д (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.4 Гц), 5.12 д (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.1 Гц), 4.54 с (1H, CHO), 4.52 с (1H, CHO), 3.81 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 8.8 Гц), 3.78 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.7 Гц), 3.75 с (1H, CHO), 3.72 с (1H, CHO), 3.63 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.2 Гц), 3.60 с (1H, CHO), 3.58 с (1H, CHO), 3.40 д (2H, CH<sub>2</sub>,  ${}^{3}J_{HH}$ 10.3 Гц), 3.34 м (1Н, СООН), 3.31 с (1Н, СНО), 3.29 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (D<sub>2</sub>O), δ<sub>C</sub>, м. д.: 95.87  $(C^{1'}), 92.05 (C^{1}), 75.90 (C^{2'}), 75.72 (C^{3'}), 72.72 (C^{3}),$ 71.44 (C<sup>4</sup>), 71.38 (C<sup>2</sup>), 74.10 (C<sup>4</sup>), 69.60 (C<sup>5</sup>), 69.55 (C<sup>5'</sup>), 60.70 (C<sup>6'</sup>), 60.54 (C<sup>6</sup>). Найдено, % С 33.02; Н
3.91; V 11.72. С<sub>24</sub>Н<sub>34</sub>О<sub>28</sub>V<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 33.02; Н 3.89; V 11.69

Бис(D-глюконато-6-фосфат)бис[(µ2-цитрато) оксованадий(V)]тетракалий (2б) получали аналогично из 0.1 г. (0.13 ммоль) комплекса 1 и 0.1 г (0.38 ммоль) глюкоза-6-фосфата. Выход 0.14 г (70%), светло-синий кристаллический порошок, т. пл. 192°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3253, 2942, 2912, 2891, 2364, 1602, 1460, 1408, 1369, 1340, 1300, 1224 (P-O-H), 1201, 1145, 1103, 1076 (P-O-V), 1047 (P-O-C), 1020, 991, 916, 839, 775 (V=O), 702, 646, 601, 553 (V=O), 433, 405. УФ спектр,  $\lambda$ , нм: 306, 323. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O), δ, м. д.: 5.24 д (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.1 Гц), 5.20 д (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.3 Гц), 4.81 с (1H, CHO), 4.76 д (2H, CH<sub>2</sub>OP, <sup>3</sup>*J*<sub>HP</sub> 12.2 Гц), 4.52 с (1H, CHO), 4.01 с (1H, CHO), 3.97 с (1H, CHO), 3.92 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.5 Гц), 3.87 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 8.6 Гц), 3.79 с (1H, CHO), 3.69 д  $(2H, CH_2, {}^{3}J_{HH}9.3 \Gamma \mu), 3.59 c (1H, CHO), 3.51 д (2H,$ СН<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>НН</sub> 10.7 Гц), 3.46 с (1Н, СНО), 3.36 м (1Н, СООН), 3.30 с (1Н, СНО). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (D<sub>2</sub>O), δ<sub>C</sub>, м. д.: 94.67 (С<sup>1</sup>), 94.37 (С<sup>1</sup>), 77.29 (С<sup>2</sup>), 74.22  $(C^{3'})$ , 73.97  $(C^{3})$ , 73.30  $(C^{2'})$ , 73.12  $(C^{4'})$ , 72.98  $(C^{4})$ , 66.41 (C<sup>5'</sup>), 65.23 (C<sup>5</sup>), 61.65 (C<sup>6'</sup>), 61.68 (C<sup>6</sup>). Найдено, % С 27.94; Н 3.46; V 9.90. V<sub>2</sub>C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>34</sub>P<sub>2</sub> Вычислено, %: С 27.90; Н 3.48; О 52.71; Р 6.00; V 9.88.

Бис(D-мальтолато)бис[(µ2-цитрато)оксованадий(V)]тетракалий (2в). 0.1 г (0.13 ммоль) комплекса 1 растворяли в 25 мл H<sub>2</sub>O, раствор нагревали до 50°С, затем добавляли 0.07 г (0.20 ммоль) мальтозы и кипятили при перемешивании 10 мин. Раствор упаривали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 0.06 г (20%), серо-фиолетовый кристаллический порошок, т. пл. 178°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3292, 2924, 2358, 2341, 1589 (С=О), 1446, 1404, 1359, 1199 (C-O), 1143, 1102 (C-O), 1070, 1014, 990, 920, 900, 844, 669, 781 (V=O), 754, 549 (V=O), 509. УФ спектр: λ 305 нм. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O), δ, м. д.: 5.30 д (2Н, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 8.1 Гц), 5.21 д (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.5 Гц), 5.13 д (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 7.9 Гц), 5.10 д (2Н, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 6.1 Гц), 4.77 с (1H, CHO), 4.56 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>нн</sub> 9.8 Гц), 4.42 с (1H, CHO), 4.12 c (1H, CHO), 3.95  $\pm$  (2H, CH<sub>2</sub>,  ${}^{3}J_{\rm HH}$ 8.7 Гц), 3.93 с (1H, CHO), 3.87 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.1 Гц), 3.84 с (1H, CHO), 3.77 с (1H, CHO), 3.69 с (1H, CHO), 3.65 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.0 Гц), 3.57 с (1H, CHO), 3.53 с (1H, CHO), 3.50 с (1H, CHO), 3.44 с (1H, CHO), 3.39 с (1H, CHO), 3.31 с (1H, CHO), 3.26 м (1H, COOH), 3.25 с (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (D<sub>2</sub>O),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 99.58 (C<sup>1</sup>), 99.50 (C<sup>1</sup>), 95.74 (C<sup>2</sup>), 93.32 (C<sup>2</sup>), 74.51 (C<sup>3</sup>), 74.25 (C<sup>4</sup>), 74.32 (C<sup>3</sup>), 74.17 (C<sup>4</sup>), 73.13 (C<sup>5</sup>), 73.08 (C<sup>5</sup>), 72.85 (C<sup>6</sup>), 72.80 (C<sup>7</sup>), 72.65 (C<sup>7</sup>), 72.61 (C<sup>6</sup>), 71.27 (C<sup>8</sup>), 71.24 (C<sup>9</sup>), 71.14 (C<sup>8</sup>), 71.11 (C<sup>10</sup>), 70.90 (C<sup>9</sup>), 70.83 (C<sup>10</sup>), 67.30 (C<sup>11</sup>), 67.05 (C<sup>11</sup>), 61.87 (C<sup>12</sup>), 61.71 (C<sup>12</sup>). Найдено, % С 36.14; H 4.46; V 8.52. C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>O<sub>38</sub>V<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 36.12; H 4.51; V 8.52.

Бис(β-глицеро-6-фосфато)бис[(µ<sub>2</sub>-цитрато)оксованадий(V)]тетракалий **(2**г). 0.1(0.13 ммоль) комплекса 1 растворяли в 30 мл H<sub>2</sub>O, раствор нагревали до 90°С, затем добавляли 0.09 г (0.52 ммоль) В-глицерофосфата натрия и кипятили при перемешивании 40 мин. Раствор упаривали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 0.06 г (32%), голубой порошок, т. пл. 129 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3346, 3217, 2945, 2804, 1666, 1585, 1475, 1444, 1398, 1354, 1334, 1284, 1269, 1240 (P-O-H), 1120, 1068 (P-O-V), 1049 (P-O-C), 983, 954, 912, 893, 771, 700, 621, 518. УФ спектр: λ 270 нм. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O), δ, м. д.: 4.03 м (2H, CH<sub>2</sub>O), 3.97 м (2Н, СН<sub>2</sub>О), 3.57 с (1Н, СНОР), 3.56 д (2Н, СН<sub>2</sub>О, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 8.9 Гц), 3.51 д (2Н, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> 9.4 Гц), 3.48 с (1H, CHOP). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (D<sub>2</sub>O), δ<sub>C</sub>, м. д.: 74.86  $(C^{1}), 74.83 (C^{1'}), 74.81 (C^{1\alpha}), 74.79 (C^{1\alpha'}), 62.33 (C^{2}).$ 62.30 (С<sup>2'</sup>), 62.29 (С<sup>2α</sup>), 62.22 (С<sup>2α'</sup>). Найдено, % С 25.24; Н 3.27; V 11.90. С<sub>18</sub>Н<sub>28</sub>О<sub>28</sub>Р<sub>2</sub>V<sub>2</sub>. Вычислено. %: C 25.23; H 3.27; P 7.24; V 11.91.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Горкуша Григорий Владимирович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8027-935X

Литосов Герман Эдгарович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-7851-0148

Рузанов Даниил Олегович, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-8567-4578

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Инжиниринговому центру Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) за проведение ИК и ЯМР спектральных исследований, а также преподавателям кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) и А.А. Федоришкиной за помощь в написании рукописи.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Воробьева Н.М., Федорова Е.В., Баранова. Н.И. // Биосфера. 2013. Т. 5. №1. С. 77.
- Kaliva M., Gabriel C., Raptopoulou A.T., Salifoglou A. // Inorg. Chim. Acta. 2008. Vol. 361. P. 2631. doi 10.1016/j.ica.2007.11.014
- Shechter Y., Karlish S.J, Karlish D. // Nature. 1980. Vol. 284. P. 556. doi 10.1038/284556a0
- 4. Федорова Е.В., Рыбаков В.Б., Сенявин В.М., Асланов Л.А., Анисимов А.В. // Коорд. хим. 2002. Т. 28.

№ 7. C. 516; *Fedorova E.V., Rybakov V.B., Senyavin V.M., Aslanov L.A., Anisimov A.V. //* Russ. J. Coord. Chem. 2002. Vol. 28. N 7. P. 483. doi 10.1023/A:1016201311785

- Marzban L., McNeill H. J. // J. Trace Elem. Exp. Med. 2003. Vol. 16. N 4. P. 253. doi 10.1016/j. ica.2020.120057
- Kaliva M., Kyriakakis E., Salifoglou A. // Inorg. Chem. 2002. Vol. 41. P. 7015. doi 10.1021/ic020323r
- Driss H., Bannani F., Thouvenot R., Debbabi M. // J. Soc. Chim. Tunisie. 2010. Vol. 12. P. 173.
- Neves A., Romanowski S., Bortoluzzi A.J., Mangrich A.S. // Inorg. Chim. Acta. 2001. Vol. 313. P. 137. doi 10.1016/s0020-1693(00)00379-0
- Maurya M.R., Kumar A., Bhat A., Azam A., Bader C., Rehder D. // Inorg. Chem. 2006. Vol. 45. P. 1260. doi 10.1021/ic050811
- Tsaramyrsi M., Kaliva M., Salifoglou A., Raptopoulou C.P., Terzis A., Tangoulis V., Giapintzakis J. // Inorg. Chem. 2001. Vol. 40. P. 5772. doi 10.1021/ic010276n

# Vanadium(V) Complexes with Some Carbohydrates and Alcohols

# G. V. Gorkusha\*, H. E. Litosov, and D. O. Ruzanov

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia \*e-mail: grigorygor2014@yandex.ru

Received June 16, 2021; revised August 20, 2021; accepted August 22, 2021

The products of the reaction of a citrate binuclear vanadium(IV) complex with glucose-6-phosphate, glucose, maltose, and glycerol monophosphate were obtained. Structure of the obtained complexes was studied.

Keywords: vanadium, glucose-6-phosphate, vanadium complexes, carbohydrates

УДК 547.455.522:546.59

# ГЛИКОНАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА НА ОСНОВЕ 1-[2-(6-СУЛЬФАНИЛГЕКСАНОИЛ)ГИДРАЗИНИЛ]-АЛЬДОЗ И ИХ ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2021 г. А. Ю. Ершов<sup>*a*,\*</sup>, А. А. Мартыненков<sup>*a*</sup>, И. В. Лагода<sup>*b*</sup>, М. А. Копаница<sup>*c*</sup>, В. В. Зарубаев<sup>*d*</sup>, А. В. Слита<sup>*d*</sup>, Е. В. Бучков<sup>*d*</sup>, Е. Ф. Панарин<sup>*a*</sup>, А. В. Якиманский<sup>*a*,*e*</sup>

<sup>а</sup> Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Большой пр. В.О. 31, Санкт-Петербург, 199004 Россия <sup>b</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны России, Санкт-Петербург, 195043 Россия <sup>c</sup> Рязанский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова Министерства здравоохранения России, Рязань, 390026 Россия <sup>d</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, 197101 Россия <sup>e</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия \*e-mail: ershov305@mail.ru

> Поступило в Редакцию 16 июня 2021 г. После доработки 25 июня 2021 г. Принято к печати 1 июля 2021 г.

На основе 1-[2-(6-сульфанилгексаноил)гидразинил]альдоз – продуктов конденсации природных альдоз (*N*-ацетиламино-D-глюкозы, D-маннозы, D-галактозы и L-фукозы) с гидразидом 6-сульфанилгексановой кислоты – разработан метод синтеза смешанно-лигандных гликонаночастиц золота с варьированием соотношения исходных гликолигандов в широких пределах и со средним размером частиц 20–25 нм. Полученные гликонаночастицы золота обладают низкой токсичностью и высокой активностью против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в концентрациях 3 и 6 мкг/мл.

Ключевые слова: монозы с тиольными группами, гликонаночастицы золота, антивирусная активность

DOI: 10.31857/S0044460X21090183

Моделирование естественной клеточной поверхности – важная задача современной молекулярной биологии. Особое место в таких исследованиях отводится гликопротеиновым клеточным рецепторам – лектинам, отвечающим за механизмы распознавания и связывания клеткой производных углеводов [1–6]. Интенсивно развиваются направления, связанные с исследованием структуры, биосинтеза и функций углеводных цепей, а также причин их патологий.

При изучении таких систем целесообразно располагать модельными супрамолекулярными системами заданного химического строения, имеющими в своей структуре набор углеводных фрагментов, характерный для поверхностных клеточных рецепторов. Подходящие объекты исследования – гликонаночастицы серебра и золота, поскольку они открывают возможность варьирования структуры углеводного лиганда, а наличие в их составе металлического ядра придает им уникальные оптические свойства [7–16].

Основу углеводной части клеточных рецепторов млекопитающих и человека преимущественно составляют фрагменты четырех моносахаридов: N-ацетиламино-D-глюкозы (GlcNAc), D-маннозы (Man), D-галактозы (Gal) и L-фукозы (Fuc) [17].



R = CH<sub>2</sub>OH, X = NCOMe, N-ацетиламино-D-глюкоза (**a**); R = CH<sub>2</sub>OH, X = O, D-манноза (**б**), D-галактоза (**в**); R = Me, X = O, L-фукоза (**г**).

Разработанный ранее [18] метод синтеза лигандов с тиольными группами, основанный на взаимодействии вышеуказанных альдоз с гидразидом 6-сульфанилгексановой кислоты, предполагает возможность получения гликонаночастиц Au смешанно-лигандного типа с регулируемым составом исходных гликолигандов. Это открывает перспективы моделирования лектин–углеводных взаимодействий и использования подобных супрамолекулярных систем как для изучения их собственной биологической активности, так и для целевой доставки лекарственного препарата, иммобилизированного на их поверхности, в определенный орган или ткань живого организма.

Нами получены гликонаночастицы Аи смешанно-лигандного типа, моделирующие природные



Рис. 1. Распределение размера гликонаночастиц Au 3г по диаметру.

лектины, с варьированием состава углеводных лигандов в широких пределах, а также изучена противовирусная активность полученных соединений против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1).

Гидразид 6-сульфанилгексановой кислоты 1 был получен с выходом 85% по известной методике [19]; его физико-химические и спектральные характеристики полностью соответствовали литературным данным. Лиганды 2a-г с тиольными группами получены с выходами 60–85% при кипячении эквимольных количеств исходных альдоз и гидразида 1 в метаноле в течение 5 ч (схема 1) [18]. Коллоидное золото диаметром 14 нм получено восстановлением золотохлористоводородной кислоты цитратом натрия по методу Туркевича [20].

Образование гликонаночастиц Au **3** начинается через несколько часов после смешивания исходных соединений **2а**–г с коллоидным золотом в смеси H<sub>2</sub>O–ДМСО (10:1) и завершается через 2– 3 сут (схема 2). Для изучения физико-химических параметров синтезированных гликонаночастиц Au **3** использовались методы электронной спектроскопии, динамического светорассеяния и просвечивающей электронной микроскопии (рис. 1). В электронных спектрах гликонаночастиц Au **3а**–д с различным соотношением углеводных лигандов наблюдается плазмонное поглощение, максимум которого находится в диапазоне 523–524 нм (табл. 1).

Для предотвращения агрегации полученных гликонаночастиц Au **3** в качестве стабилизатора использовали додецилсульфат натрия, который добавляли в реакционную смесь при синтезе гликонаночастиц Au в количестве 10 мас% от суммарной массы исходных гликолигандов.

Оценку противовирусной активности гликонаночастиц золота 3 проводили по отношению к





вирусу гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) по стандартной методике [21]. Наночастицы **3а**–д показали низкую цитотоксичность на клетках MDCK (более 100 мкг/мл) и высокую противовирусную активность в концентрациях 3 и 6 мкг/мл. Наибольшая противовирусная активность проявилась у образца **3а** с соотношением входящих в

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

его структуру гликолигандов GlcNAc:Man:Fuc = 20:75:5 мол% соответственно (табл. 2).

Таким образом, на основе разработанного ранее метода синтеза производных сахаров с тиольными группами – продуктов конденсации серии природных альдоз с гидразидом 6-сульфанилгексановой

	Состав, мол%					Индоко	
Образец	GlcNAc	Man	Gal	Fuc	Средний диаметр, нм	полидисперсности	λ, нм
<b>3</b> a	20	75	_	5	21	0.28	523
36	20	55	20	5	21	0.28	523
3в	45	45	_	10	23	0.24	524
3г	50	20	20	10	24	0.30	523
3д	30	30	30	10	24	0.28	524

**Таблица 1.** Данные об углеводном составе, размере, полидисперсности и световому поглощению водных растворов гликонаночастиц Au **3***a*–д через 72 ч после приготовления

кислоты [18] – были получены гликонаночастицы Au с варьированием соотношения исходных гликолигандов в широких пределах. Предварительные данные по активности в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) позволяют рекомендовать данные соединения для дальнейшего углубленного изучения с целью поиска эффективных средств профилактики и лечения ряда острых вирусных респираторных заболеваний.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры поглощения гликонаночастиц Au 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 определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе Malvern Zetasizer Nano-ZS с длиной волны лазерного излучения 633 нм. Морфологию гликонаночастиц Au исследовали методом просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе Jeol JEM 100 S.

Таблица 2. Активность гликонаночастиц Au 3а–д с различным соотношением углеводных лигандов против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

Наночастицы	Снижение титра вируса (lgTCID/0.2 мл) при концентрации			
	3 мкг/мл	6 мкг/мл		
3a	3.0	4.0		
36	0.0	1.5		
3в	2.0	3.5		
3г	2.5	3.5		

Изучение антивирусной активности гликонаночастиц Au **3а**–д проводили в Государственном научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург). Развернутые результаты этих исследований будут представлены в виде отдельных публикаций в специализированных журналах.

Раствор коллоидного золота. К 200 мл  $2.5 \times 10^{-4}$  М. раствора HAuCl<sub>4</sub> при кипячении и интенсивном перемешивании добавляли горячий раствор 0.075 г дигидрата цитрата натрия в 10 мл H<sub>2</sub>O. После появления ярко-красного окрашивания смесь кипятили 30 мин при перемешивании, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и использовали в синтезе гликонаночастиц Au **3а**–д. Судя по данным динамического светорассеяния и электронной спектроскопии, в полученном растворе присутствовала основная фракция коллоидного золота с диаметром частиц 14.0±1 нм (максимум поглощения при  $\lambda$  520 нм).

Гликонаночастицы золота (За–д). К 10 мл раствора коллоидного золота при перемешивании добавляли смесь соединений **2а–г** с суммарной концентрацией 2.5×10<sup>-5</sup> моль/л и 2–3 мг додецилсульфата Na в 1 мл ДМСО. Полученную смесь выдерживали при 25°С 48–72 ч. Протекание реакции контролировали с использованием методов динамического светорассеяния, просвечивающей электронной микроскопии и электронной спектроскопии.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ершов Андрей Юрьевич, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-2266-4380

Мартыненков Александр Алексеевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0951-1451

Лагода Игорь Викторович, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-3906-2909

Зарубаев Владимир Викторович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5224-3771

Слита Александр Валентинович, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8229-0715

Бучков Егор Владимирович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-9121-3049

Панарин Евгений Фёдорович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7005-5838

Якиманский Александр Вадимович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8770-1453

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lectins / Eds N. Sharon, H. Lis. New Delhi: Thomson Press, 1989. 127 p. doi 10.1007/978-94-011-4846-7
- Lectins. Methods and protocols. / Ed. J. Hirabayashi. Tsukuba: Humana Press, 2014. 599 p. doi 10.1007/978-1-4939-1292-6
- Ghazarian H., Idoni B., Oppenheimer S.B. // Acta Histochem. 2011. Vol. 113. N 3. P. 236. doi 10.1016/ j.acthis.2010.02.004
- Nascimento K.S., Silva M.T.L., Oliveira M.V., Lossio C.F., Pinto-Junior V.R., Osterne V.J.S., Cavada B.S. // Int. J. Biol. Macromol. 2020. Vol. 144. P. 509. doi 10.1016/j. ijbiomac. 2019.12.117
- Valverde P., Ardá A., Reichardt N.-C., Jiménez-Barbero J., Gimeno A. // Med. Chem. Commun. 2019. Vol. 10. P. 1678. doi 10.1039/C9MD 00292H
- Van Breedam W., Pöhlmann S., Favoreel H.W., de Groot R.J., Nauwynck H.J. // FEMS Microbiol. Rev. 2014. Vol. 38. N 4. P. 598. doi10.1111/1574-6976.12052.
- Glycochemical synthesis: strategies and applications / Eds S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2016, 576 p. doi 10.1002/97811190 06435.ch16
- 8. Engineered carbohydrate-based materials for biomedical applications: polymers, surfaces, dendrimers,

nanoparticles, and hydrogels / Ed. R. Narain. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011. 424 p. doi 10.1002/9780470 944349.ch6

- *Yilmaz G., Becer C.R.* // Polym. Chem. 2015. Vol. 6. N 31. P. 5503. doi 10.1039/c5py00089k
- Jayawardena H.S.N., Wang X., Yan M. // Anal. Chem. 2013. Vol. 85. N 21. P. 10277. doi: 10.1021 /ac402069j
- Application of Nanotechnology in Biomedical Sciences / Ed. F.A. Sheikh. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2020. 164 p. doi 10.1007/978-981-15-5622-7
- Carbohydrate Nanotechnology / Ed. K.J. Stine. New Jersey: John Wiley & Sons, 2016. 470 p. doi 10.1002/ 9781118 860212.ch3
- Carbohydrate / Eds M. Caliskan, I.H. Kavakli, G.C. Oz. Istanbul: InTech Publisher, 2017. 164 p. doi 10.5772/66194
- Zhang X., Huang G., Huang, H. // Drug Deliv. 2018. Vol. 25. N 1. P. 1840. doi 10.1080/ 10717544.2018. 1519001
- Martínez-Ávila O., Hijazi K., Marradi M., Clavel C., Campion C., Kelly C., Penadés S. // Chem. Eur. J. 2009. Vol. 15. N 38. P. 9874. doi 10.1002/chem. 200900923
- Van Breedam W., Pöhlmann S., Favoreel H.W., de Groot R.J., Nauwynck H.J. // FEMS Microbiol. Rev. 2014. Vol. 38. N 4. P. 598. doi 10.1111/1574-6976. 12052
- Дорохов Ю.Л., Шешукова Е.В., Кособокова Е.Н., Шиндяпина А.В., Косоруков В.С., Комарова Т.В. // Биохимия. 2016. Т. 81. № 8. С. 1069; Dorokhov Y.L., Sheshukova E.V., Kosobokova E.N., Shindyapina A.V., Kosorukov V.S., Komarova T.V. // Biochemistry (Moscow). 2016. Vol. 81. N 8. С. 835. doi 10.1134/ S0006297916080058
- Ершов А.Ю., Мартыненков А.А., Лагода И.В., Якиманский А.А. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 10. С. 1863; Ershov A.Yu., Martynenkov A.A., Lagoda I.V., Yakimansky A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 10. P. 1863. doi 10.1134/S107036322 0100084
- von Delius M., Geertsema E.M., Leigh D.A. // Nat. Chem. 2010. Vol. 2. N 2. P. 96. doi 10.1038/nchem.481
- Turkevich J. // Gold Bull. 1985. Vol. 18. P. 125. doi 10. 1007/ BF03214694
- Mosmann T. // J. Immun. Methods. 1983. Vol. 65. N 1–2. P. 55. doi 10.1016/0022-1759(83)90303-4

ЕРШОВ и др.

# Gold Glyconanoparticles Based on Aldose 6-Mercaptohexanoyl Hydrazones and their Anti-Influenza Activity

A. Y. Ershov<sup>*a*,\*</sup>, A. A. Martynenkov<sup>*a*</sup>, I. V. Lagoda<sup>*b*</sup>, M. A. Kopanitsa<sup>*a*</sup>, V. V. Zarubaev<sup>*d*</sup>, A. V. Slita<sup>*d*</sup>, E. V. Buchkov<sup>*d*</sup>, E. F. Panarin<sup>*a*</sup>, and A. V. Yakimansky<sup>*a*,*e*</sup>

 <sup>a</sup> Institute of Macromolecular Compound, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199004 Russia
 <sup>b</sup> State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of Russian Federation, St. Petersburg, 195043 Russia
 <sup>c</sup> I.P. Pavlov Ryazan Medical University, Ryazan, 390026 Russia
 <sup>d</sup> St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, 197101 Russia
 <sup>e</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia
 \*e-mail: ershov305@mail.ru

Received June 16, 2021; revised June 25, 2021; accepted July 1, 2021

On the basis of 6-mercaptohexanoylhydrazones aldoses – condensation products of a series of natural aldoses (*N*-acetylamino-D-glucose, D-mannose, D-galactose and L-fucose) with 6-mercaptohexanoic acid hydrazide – a method for the synthesis of mixed-ligand gold glyconanoparticles has been developed with varying the ratio of the initial glycoligands in a wide range and with an average particle size of 20–25 nm. It was shown that the obtained gold glyconanoparticles have low toxicity and high activity against influenza A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) virus at concentrations of 3 and 6 mg/mL.

Keywords: thiol-containing monoses, gold glyconanoparticles, anti-influenza activity

УДК 542.61:546.98:547.786.1

# ЭКСТРАКЦИЯ ПАЛЛАДИЯ(II) ИЗ СОЛЯНОКИСЛЫХ РАСТВОРОВ 4-[(ГЕКСИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]-3,5-ДИМЕТИЛИЗОКСАЗОЛОМ

## © 2021 г. Г. Р. Анпилогова\*, Л. А. Баева, Ю. И. Муринов

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, пр. Октября 69, Уфа, 450054 Россия \*e-mail: sulfur@anrb.ru

> Поступило в Редакцию 14 июля 2021 г. После доработки 29 июля 2021 г. Принято к печати 31 июля 2021 г.

Изучены экстракционные свойства нового экстрагента – 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазола (разбавитель толуол) – в условиях извлечения палладия(II) из солянокислых растворов. Экстрагент эффективно и с высокой селективностью относительно Pt(IV), Cu(II), Ni(II), Fe(III) и Al(III) извлекает Pd(II) из 0.1–6 М. растворов HCl. Установлен координационный механизм экстракции Pd(II) из 1 М. растворов HCl с образованием экстрагируемого соединения [Cl<sub>2</sub>Pd( $\mu$ -L)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>]. Оценены значения концентрационной константы и термодинамических параметров экстракции Pd(II) из 1 М. растворов HCl. Палладий(II) количественно реэкстрагируется солянокислым раствором тиомочевины.

Ключевые слова: экстракция, 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол, палладий(II), хлористоводородная кислота

DOI: 10.31857/S0044460X21090195

Палладий - один из наиболее востребованных и дорогих металлов платиновой группы [1]. Большая часть потребляемого в мире палладия используется в электронной, химической, нефтехимической и автомобильной промышленности. Селективное и полное извлечение платиновых металлов из растворов выщелачивания вторичного сырья (электронный лом, отработанные промышленные и автомобильные катализаторы и др.) особенно актуально для стран, не имеющих природных источников этих металлов [2]. В гидрометаллургии платиновых металлов при переработке концентратов и вторичного сырья получают солянокислые растворы. Разделение и очистку платиновых металлов проводят по классической технологии осаждения или с использованием более эффективных и технологичных экстракционных и сорбционных методов. В технологической экстракционной схеме для селективного извлечения палладия(II) используются диалкилсульфиды (алкил–гексил, октил), α- и β-гидроксиоксимы (LIX 63, LIX 64N, LIX 84I) [3, 4]. Общий недостаток этих промышленных экстрагентов – медленная скорость извлечения Pd(II). Добавка солей четвертичных аммониевых оснований или третичных аминов ускоряет экстракцию, но ухудшает селективность извлечения Pd(II).

В обзорных работах [4, 5] рассмотрен широкий ряд промышленных и синтезированных за последние 20 лет экстрагентов различных классов в аспекте селективности, эффективности и кинетики извлечения палладия(II) из солянокислых растворов. Анализ литературных данных показал, что высокой селективностью характеризуются в основном серосодержащие экстрагенты, извлекающие Pd(II) по координационному механизму и не протонирующиеся при контакте с кислыми растворами [4]. К ним относятся функционализированные алифатическими тиоэфирными



Рис. 1. Кинетические кривые экстракции Pd(II) из солянокислых сред раствором реагента L в толуоле ( $c_{\rm L}$  0.0040 моль/л). 1 - 0.1 моль/л HCl,  $c_{\rm Pd}$  0.0048 моль/л; 2 - 1.0 моль/л HCl,  $c_{\rm Pd}$  0.0048 моль/л; 3 - 4.0 моль/л HCl,  $c_{\rm Pd}$  0.0051 моль/л.

группами N,N-диалкилзамещенные моноамиды и N,N,N',N'-тетраалкилзамещенные диамиды [6, 7], N,N,N',N'-тетра-(2-этилгексил)дитиодигликольамид [8]; новые макроциклические экстрагенты – диметоксидиоксадитиабензо-14-краун-эфиры [9]; пинцерные SCS-лиганды – 1,3-бис[2-(октилсульфанил)пропан-2-ил]бензол и 1,3-бис[(октилсульфанил)метил]бензол [10]; хелатообразующий дитиоэфир – 1,2-бис(2-метоксиэтилсульфанил)бензол [11]; функционализированные алкилсульфанилметильными группами каликс[4,6]арены [12], тиоамидными группами азотиакаликс[4]арен [13]; эктрагенты с двумя тиоамидными группами – *п*- и *м*-бис(диметилтиокарбамоилокси)бензолы и др. [14, 15]; новый тиофосфатный экстрагент 1,3-бис(диэтокситиофосфиноилокси)бензол [16].

Нами изучены новые комплексообразующие бидентатные реагенты: 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*Н*-пиразол (хлороформ) и 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*Н*-пиразол (толуол, хлороформ) – высокоэффективные экстрагенты для извлечения палладия(II) из солянокислых растворов. Уменьшение основности аминосульфида путем введения фенильного заместителя к атому N<sup>1</sup> пиразольного кольца позволило повысить селективность экстрагента по палладию(II) относительно меди(II) и платины(IV) [17, 18]. С целью расширения области селективной экстракции палладия(II) относительно платины(IV) (из солянокислых растворов с концентрацией более 2 моль/л HCl) и железа(III) (из растворов с концентрацией HCl более 3– 4 моль/л) проведено дальнейшее уменьшение основности экстрагента путем замены пиразольного кольца изоксазольным. Сведения об экстракционных свойствах реагентов с диалкилсульфидным заместителем в изоксазольном кольце отсутствуют.

Нами изучены экстракционные свойства нового комплексообразующего экстракционного агента 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазола (толуол) в условиях извлечения палладия(II) из солянокислых растворов.

Предварительно установлено, что 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (L, схема 1) характеризуется низкой растворимостью в воде (~0.061 г/л при 20°С).

Хлороформ и толуол могут быть использованы в качестве разбавителя реагента L при извлечении палладия(II) из солянокислых растворов. Выбор толуола обусловлен применением ароматических разбавителей в промышленных экстракционных процессах [4]. Реагент L можно отнести к нейтральным экстрагентам, поскольку экстракция кислоты 0.030 М. раствором реагента L в толуоле из 0.1–5 М. растворов HCl не обнаружена, а степень его протонирования при контакте с 6 М. раствором HCl не превышает 4%.

Время установления равновесия экстракции палладия(II) реагентом L (толуол) из 0.1, 1 и 4 М. растворов HCl составляет 10, 60 и 45 мин соответственно (рис. 1).

Более быстрая экстракция палладия(II) из 0.1 М. раствора HCl реагентом L так же, как и



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

комплексообразующими экстрагентами *п*-толил-(сульфанилметил)каликс[4]ареном (толуол) [12] 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1и фенил-1Н-пиразолом (толуол) [18], обусловлена более быстрым замещением внутрисферных молекул воды нейтральными лигандами в аквахлоридных комплексах палладия(II), присутствующих в водном растворе [19], по сравнению с замещением хлорид-ионов в доминирующем комплексе [PdCl<sub>4</sub>]<sup>2-</sup> при концентрации HCl в водной фазе более 1 моль/л [19]. В аналогичных условиях 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1фенил-1*H*-пиразол (толуол) извлекает палладий(II) из 0.1 М. раствора HCl в 4 раза медленнее реагента L [18], что обусловлено, вероятно, стерическими затруднениями, создаваемыми фенильным заместителем в пиразольном цикле. Время достижения равновесия экстракции палладия(II) данными гетероциклическими реагентами из более кислых 1 и 4 М. растворов НСІ сопоставимо [18]. Реагент L значительно быстрее извлекает палладий(II) из солянокислых растворов, чем промышленные экстрагенты диоктилсульфид и β-гидроксиоксимы (время установления равновесия экстракции несколько часов [4]) и 1,2-бис(2-метоксиэтилсульфанил)бензол в хлороформе (более 3 ч при экстракции из 1-5 М. растворов HCl [11]). Дальнейшее изучение экстракционных свойств реагента L проводили при времени контакта фаз 1 ч.

Установлено, что реагент L с высокой эффективностью извлекает палладий(II) из 0.1-1 М. растворов HCl (рис. 2). С увеличением концентрации хлористоводородной кислоты до 6 моль/л степень извлечения палладия(II) уменьшается до 92%, что несколько ниже, чем при экстракции 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*Н*-пиразолом (толуол) в аналогичных условиях (96%) [18]. При экстракции палладия(II) из растворов с концентрацией кислоты более 6 моль/л наблюдается образование третьей фазы в виде тонкого коричневого осадка на границе радела фаз, объем которого возрастает с увеличением концентрации HCl в водной фазе до 10 моль/л. Экстракции реагентом L из 0.1-6 М. растворов HCl сопутствующих элементов: платины(IV) ( $c_{Pt}$  0.0056 моль/л, сь 0.010 моль/л), железа(III) (0.1-5 моль/л HCl, рис. 2), меди(II), никеля(II) и алюминия(III) (*с*<sub>си.Ni.Al</sub> 0.010 моль/л, *с*<sub>L</sub> 0.030 моль/л) – не обна-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021



**Рис. 2.** Зависимость степени извлечения Pd(II) и Fe(III) реагентом L (толуол) от концентрации хлористоводородной кислоты в водной фазе.  $1 - c_{Pd} 0.0047$  моль/л,  $c_L 0.010$  моль/л;  $2 - c_{Fe} 0.0096$  моль/л,  $c_L 0.030$  моль/л; время контакта фаз – 1 ч.

ружено (в пределах ошибки определения). В одинаковых условиях экстракции степень извлечения железа(III) из 6 М. раствора HCl реагентом L (рис. 2) значительно ниже, чем 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразолом (89%) [18].

Таким образом, замена пиразольного кольца в структуре аминосульфида менее основным изоксазольным позволила повысить селективность экстрагента (реагент L) по палладию(II) относительно платины(IV), железа(III) и меди(II), существенно увеличить интервал концентрации кислоты (до 6 моль/л) для высокоселективного отделения палладия(II) от платины(IV) и железа(III) по сравнению с промышленными диалкилсульфидами и аминосульфидами на основе пиразола [4, 17, 18], а также расширить область применения реагента L для извлечения палладия(II) до 6 моль/л растворов HCl и использовать подходящий для промышленных процессов ароматический разбавитель по сравнению с 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолом (0.1-4 моль/л HCl, разбавитель хлороформ) [17].

В равновесных условиях при постоянной ионной силе водного раствора 2 моль/л (HCl + NaCl) коэффициент распределения палладия(II)



**Рис. 3.** Изотермы экстракции Pd(II) из 1 М. растворов HC1 реагентом L (толуол).  $c_{\rm L}$  0.010 (1), 0.015 (2) и 0.020 (3) моль/л; *точки* – экспериментальные данные, *сплошные линии* – расчетные.

практически не зависит от концентрации ионов Н<sup>+</sup> в области 0.1–2 г-ион/л (D<sub>Pd</sub> 12.9±0.1 при с<sub>Pd</sub> 0.0058 моль/л, с<sub>L</sub> 0.010 моль/л). Увеличение концентрации NaCl от 0 до 3 моль/л при постоянной концентрации кислоты в водной фазе 1 моль/л (с<sub>Рd</sub> 0.0047 моль/л и с<sub>L</sub> 0.010 моль/л) сопровождается уменьшением коэффициента распределения палладия(II) от ~10<sup>4</sup> до 18 и небольшим изменением степени извлечения: от 99.9 до 94.6%. Данные факты наряду с достаточно медленным установлением равновесия экстракции палладия(II) из 1 и 4 М. растворов HCl позволяют предположить координационный механизм экстракции палладия(II) из солянокислых растворов непротонированной формой реагента L. Подтверждением координационного механизма может служить присутствие в видимой области электронных спектров поглощения (ЭСП) экстрактов палладия(II), полученных при концентрации HCl в водной фазе 0.1-6 моль/л в условиях, (рис. 2) полосы поглощения (плечо) с максимумом при 423 нм (є ~300), соответствующей *d*-*d*-переходам в ионе палладия(II) в плоскоквадратных хлорокомплексах с нейтральными S-и S,N-лигандами [17, 18].

Для получения большей информации о механизме и стехиометрии экстракционного взаимодействия рассмотрены изотермы экстракции палладия(II) из 1 М. раствора HCl; экстрагируемое соединение палладия(II), выделенное из насыщенного при данной кислотности водной фазы экстракта, охарактеризовано элементным анализом и рядом спектральных методов.

Крутизна начальных участков изотерм экстракции палладия(II) (рис. 3) свидетельствует о высокой эффективности экстрагента. Сольватное число палладия(II), определенное методом насыщения (рис. 3, *l*), равно единице.

Содержание элементов в экстрагируемом соединении соответствует составу  $PdCl_2L$ , что согласуется со значением сольватного числа. В молекуле реагента L два электронодонорных атома: атом S тиоэфирной группы и атом N изоксазольного кольца – способны к образованию донорно-акцепторной связи с палладием(II). Известно, что в комплексах типа [ $PdCl_2L_2$ ] изоксазол и 3,5-диметилизоксазол координируются к центральному иону металла через атом азота [20, 21].

Поскольку взаимное расположение донорных атомов реагента L неблагоприятно для образования комплекса хелатного типа, то, можно предположить, что в экстрагируемом соединении реагент L выступает в роли мостикового лиганда, а само соединение представляет собой полиядерный комплекс, как и соединения палладия(II), экстрагируемые из 1 М. растворов HCl аминосульфидами на основе пиразола [17, 18]. Для описания экстракции палладия(II) по координационному механизму с образованием *n*-ядерного экстрагируемого хлорокомплекса может быть предложено уравнение (1) [22].

$$n \operatorname{PdCl}_{4 \operatorname{ag}}^{2-} + n \operatorname{L}_{\operatorname{org}} \rightleftharpoons \operatorname{Pd}_n \operatorname{Cl}_{2n} \operatorname{L}_{n \operatorname{org}} + 2n \operatorname{Cl}_{\operatorname{ag}}^{-}.$$
 (1)

Концентрационная константа равновесия экстракции имеет вид (2).

$$K_{\text{ex}} = [\text{Pd}_n \text{Cl}_{2n} \mathbf{L}_n]_{\text{org}} \cdot [\text{Cl}^{-}]_{\text{aq}}^{2n} / ([\text{PdCl}_4^{2-}]_{\text{aq}}^n \cdot [\mathbf{L}]_{\text{org}}^n).$$
(2)

Принимая равновесные концентрации палладия(II) в водной фазе, экстрагируемого соединения и реагента L в органической фазе соответственно:  $[PdCl_4^{2-}]_{aq} = x$ ,  $[Pd_nCl_{2n}L_n]_{org} = y/n$ ,  $[L]_{org} = c_L - y$ , где  $c_L$  – исходная концентрация реагента, y – равновесная концентрации палладия(II) в экстракте, моль/л, получаем выражение (3).

$$K_{\rm ex} = y [{\rm Cl}^{-}]_{\rm aq}^{2n} / [n \cdot x^{n} \cdot (c_{\rm L} - y)^{n}].$$
(3)

После замены  $y/x = D_{Pd}$  и логарифмирования уравнения (3) получена зависимость  $lgD_{Pd}$  от

концентрации компонентов экстракционной системы (4).

$$lgD_{Pd} = lgK_{ex} + lgn + (n-1)lgx + nlg(c_L - y)$$
$$- 2nlg[Cl^-]_{aq}.$$
(4)

Винтервалеконцентраций с. 0.005-0.020 моль/л по тангенсу угла наклона прямолинейной зависимости  $\lg D_{Pd}$  от  $\lg (c_L - y)$  (коэффициент прямолинейной корреляции по методу наименьших квадратов r 0.999, tga 2.05), полученной при постоянной равновесной концентрации палладия(II) в водной фазе x = 0.0020 моль/л и концентрации хлорид-ионов, равной концентрации хлористоводородной кислоты,  $[{\rm Cl}^-]_{\rm aq} \approx c_{\rm HCl} = 1$  моль/л, определено число n = 2. Следовательно, экстрагируемое соединение, вероятно, является биядерным. Значения Кех для начальных участков изотерм экстракции рассчитывали по уравнению (3) при n = 2, используя рассчитанные значения концентрации хлорид-ионов в водной фазе  $[Cl^{-}]_{aq} = c_{HCl} + c_{HCl}$ 2у, моль/л. Доверительный интервал концентрационной константы экстракции  $K_{ex}$  (1.92± 0.62)×10<sup>8</sup> рассчитан по t-распределению Стьюдента для P 0.95 и числа экспериментальных точек 6 в области равновесных концентраций палладия(II) в водной фазе 0.0012-0.0028 моль/л и с<sub>L</sub> 0.005-0.020 моль/л. Отклонение расчетных значений у от экспериментальных не превышает 6% в области концентраций x = 0.0012 - 0.0130 моль/л почти до полного насыщения органической фазы (рис. 3).

Концентрационная константа экстракции палладия(II) из 1 М. раствора HCl уменьшается с возрастанием температуры от 10 до 40°С, следовательно, экстракция – экзотермический процесс. В соответствии с интегральной формой уравнения Вант-Гоффа (5) по тангенсу угла наклона прямолинейной зависимости  $\ln K_{\rm ex} = f(1/T)$  оценен термодинамический параметр экстракции  $\Delta H = -10.2 \pm 0.8$  кДж/моль.

$$\ln K_{\rm ex} = -\Delta H/(RT) + \text{Constant},$$
 (5)

где R = 8.314 Дж/(моль·К).

Оценка термодинамических параметров  $\Delta G$  и  $\Delta S$  экстракции палладия(II) из 1 М. растворов HCl при 297 К проведена по уравнениям (6) и (7) соответственно:  $\Delta G = -47.1 \pm 0.8$  кДж/моль,  $\Delta S = 124 \pm 6$  Дж/(моль·К).

$$\Delta G = -RT \ln K_{av}, \tag{6}$$

$$K_{\rm ex} 1.92 \times 10^8$$
,

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S. \tag{7}$$

Экстрагируемое соединение  $Pd_2Cl_4L_2$  хорошо растворимо в толуоле, хлороформе и ацетоне, мало растворимо в этаноле, нерастворимо в гексане и в воде. Низкое значение молярной электропроводности раствора соединения в ацетоне 0.7 см<sup>2</sup>/(Ом·моль) свидетельствует о том, что оно представляет собой нейтральный комплекс.

В ЭСП раствора соединения в хлороформе присутствуют интенсивная полоса поглощения переноса заряда L→Pd с максимумом при 302 нм (є 5600) и слабая полоса с максимумом при 417 нм (є 268), соответствующая *d*-*d*-переходам в ионе палладия(II). Спектр соединения аналогичен спектрам плоско-квадратных комплексов палладия(II) с аминосульфидами хелатного типа [PdCl<sub>2</sub>L] [23] и спектру экстрагируемого комплексного соединения  $[PdCl_2\mu-L]_n$  { $n \ge 2$ , L – 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*Н*-пиразол} с плоско-квадратной геометрией координационных узлов [17]. В ЭСП экстрагируемого соединения наблюдается также край сильно интенсивной полосы переноса заряда Cl->Pd, максимум которой, вероятно, находится в области 240-250 нм [17, 23]. Присутствующие в дальней области ИК спектра экстрагируемого соединения две интенсивные полосы при 365 и 349 см<sup>-1</sup> соответствуют частотам валентных колебаний v(Pd-Cl) в координационных узлах иис-конфигурации, как в спектрах хелатных комплексов[PdCl<sub>2</sub>L],гдеL-1,1'-(3-тиапентан-1,5-диил)бис(3,5-диметил-1Н-пиразол) (координационный узел цис-PdCl<sub>2</sub>NS) и 1,1'-(3-оксапентан-1,5-диил)бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол) (*цис*-PdCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) [24, 25]. В ближней области (4000-600 см<sup>-1</sup>) ИК спектр экстрагируемого соединения мало отличается от спектра реагента L (вазелиновое масло). Смещение полосы поглощения валентных колебаний связи v(C=N) изоксазольного кольца в спектре экстрагируемого соединения на 11 см<sup>-1</sup> в низкочастотную область относительно ее положения в спектре реагента (при 1639 см<sup>-1</sup>) косвенно свидетельствует о координации реагента к ионам палладия(II) через атом азота. Это согласуется с данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С для экстрагируемого соединения.

1469

Значительное слабопольное смещение синглетных сигналов протонов метильных заместителей изоксазольного кольца 3-CH<sub>3</sub> и 5-CH<sub>3</sub> в спектре ЯМР <sup>1</sup>Н экстрагируемого соединения (на 0.24 и 0.32 м. д. соответственно относительно их положения в спектре реагента L), а также сигналов атомов углерода данных метильных групп (на 1.8 и 2.0 м. д. соответственно) и сигналов атомов гетероцикла  $C^3$  и  $C^5$  (на 3.7 и 6.2 м. д. соответственно) в спектре ЯМР <sup>13</sup>С экстрагируемого соединения относительно положения сигналов соответствующих атомов в спектре реагента L позволяет предположить участие атома азота изоксазольного кольца в образовании координационной связи.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н экстрагируемого соединения наибольшее изменение химического сдвига наблюдается для уширенного синглетного сигнала неэквивалентных протонов соседней с атомом серы метиленовой группы ( $\Delta \delta = 0.45$  м. д.). В спектре ЯМР <sup>13</sup>С сильное смещение в слабое поле испытывают сигналы углеродных атомов С<sup>1</sup>' ( $\Delta \delta =$ 7.5 м. д.) и С<sup>3'</sup> ( $\Delta \delta = 4.6$  м. д.) гексилсульфанилметильного заместителя. В совокупности эти данные указывают на координацию реагента через атом серы [17, 18, 23].

Таким образом, данные ИК и ЯМР спектроскопии свидетельствуют о том, что реагент L координирован к ионам палладия(II) через донорные атомы серы и азота. Вероятные координационные узлы  $PdCl_2NS$  в комплексе  $[Cl_2Pd(\mu-L)_2PdCl_2]$  имеют *цис*-конфигурацию.

В одинаковых условиях [ $c_{Pd}$  0.0055 моль/л,  $c_L$  0.0050 моль/л, разбавитель толуол, соотношение водной (В) и органической (О) фаз В:О = 1:1, время контакта фаз 1 ч] эффективность экстракции палладия(II) из 1 М. раствора HCl реагентом L ( $D_{Pd}$  1.8) меньше, чем 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразолом ( $D_{Pd}$  5.6 [18]), что обусловлено, вероятно, меньшей электронодонорной способностью атома N<sup>2</sup> изоксазольного цикла.

Изучение возможности использования реагента L в циклическом режиме экстракция—реэкстракция показало, что при проведении трех циклов, включающих стадии экстракции палладия(II) из 1 М. раствора HCl ( $c_{Pd}$  0.0056 моль/л,  $c_L$  0.010 моль/л, время контакта фаз 1 ч), реэкстракции палладия(II) раствором, содержащим по 0.1 моль/л тиомочевины и HCl (время контакта фаз 10 мин) и промывки экстрагента 1 М. раствором HCl (B:O = 1:1, время контакта фаз 3 мин), экстракция палладия(II) уменьшилась от 99% в первом цикле до 97% в последнем, реэкстракция составляла не менее 99% в каждом цикле.

Высокая эффективность реагента L позволяет проводить концентрирование палладия(II) при небольшом стехиометрическом избытке реагента и меньшем времени контакта фаз. Показана возможность 10-кратного концентрирования палладия(II) из 1 М. раствора HCl ( $c_{Pd}$  0.0056 моль/л,  $c_L$ 0.17 моль/л, B:O = 10:1, время контакта фаз 20 мин) с полным (> 99.9%) извлечением палладия(II) в органическую фазу. Реэкстракция палладия(II) солянокислым (0.1 моль/л HCl) 0.8 М. раствором тиомочевины при B:O = 1:1 и времени контакта фаз 15 мин составила > 99.9%.

Результаты проведенных исследований показали, что нейтральное комплексообразующее соединение 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол L (в толуоле) является эффективным и высокоселективным экстрагентом для извлечения палладия(II) из 0.1-6 М. растворов HCl с умеренным солевым фоном. Возможность применения ароматического разбавителя позволяет использовать экстрагент в гидрометаллургических процессах для концентрирования и высокоселективного отделения палладия(II) от Pt(IV), Cu(II), Ni(II), Fe(III) и Al(III) в циклическом режиме экстракция-реэкстракция. Палладий(II) извлекается из 1 М. растворов хлористоводородной кислоты нейтральной формой реагента L по координационному механизму с образованием экстрагируемого соединения [Cl<sub>2</sub>Pd( $\mu$ -L)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали  $K_2PdCl_4$ , полученный известным методом [26] из  $PdCl_2$  (Ч, ОАО «Красцветмет»), реактивы и растворители, указанные в работе [18]. Концентрацию Pd(II) и Pt(IV) в водных растворах, концентрацию Pd(II) в экстрагируемом соединении определяли спектрофотометрическими методами с хлоридом олова(II) [18, 19]. Концентрацию ионов других металлов в водных растворах определяли комплексонометрическими методами [17, 18].

Методики проведения спектрофотометрических анализов и исследований, регистрации спектров ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С соединений (растворитель CDCl<sub>2</sub>), определения температуры плавления экстрагируемого соединения см. [18]. ИК спектры соединений регистрировали на спектрофотометрах IR Prestige-21 (Shimadzu) и Specord M80 в области 4000-400 и 600-250 см<sup>-1</sup> соответственно (тонкая пленка или вазелиновое масло). Удельную электропроводность 0.001 М. раствора экстрагируемого соединения в ацетоне (ХЧ, АО «ЭКОС-1») определяли с помощью кондуктометра типа ОК 102/1 (Венгрия) с электродом ОР-907/3. Запись ИК и ЯМР спектров и элементный анализ соединений выполняли на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Экстракцию ионов металлов и соляной кислоты и реэкстракцию палладия(II) проводили по методике [18] при  $24\pm1^{\circ}$ С, объемное соотношение водной (B) и органической (O) фаз B:O = 1:1, разбавитель – толуол. Экстракцию соляной кислоты проводили при времени контакта фаз 10 мин, достаточном для установления экстракционного равновесия. Время расслоения фаз во всех экспериментах составляло 30–60 с.

4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазол (L) получали методом гетероциклизации 3-[(гексилсульфанил)метил]пентан-2,4-диона при взаимодействии с солянокислым гидроксиламином в этаноле в присутствии NaOH при нагревании и очищали хроматографическим методом [27]. Соединение представляет собой вязкую бесцветную жидкость. Его индивидуальность подтверждена элементным анализом, методами ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С спектроскопии. Спектральные характеристики соответствуют литературным данным [27], чистота, по данным газожидкостной хроматографии и спектроскопии ЯМР, не менее 97%. Реагент L хорошо растворим в ацетоне, ацетонитриле, этаноле, хлороформе, толуоле и гексане. Растворимость реагента в воде определяли по описанной методике [17]. Концентрацию реагента в насыщенном водном растворе оценивали методом электронной спектроскопии в среде водаэтанол (1:1) при длине волны 216.5 нм (є 4930),

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

соответствующей максимуму широкой полосы поглощения (плечо)  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов 3,4,5-триалкилзамещенного изоксазольного кольца [28]. Растворы реагента L в толуоле готовили по точным навескам.

Экстрагируемое соединение палладия(II) [Cl<sub>2</sub>Pd(µ-L)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>] осаждали гексаном из насыщенного экстракта, полученного при концентрации HCl в водной фазе 1 моль/л,  $c_{\rm Pd}$  0.0165 моль/л,  $c_{\rm L}$  0.060 моль/л, B:O = 10:1 и времени контакта фаз 1 ч. Промытое гексаном соединение сушили на воздухе. Выход 71%, светло-желтый порошок, т. пл. 101-106°С. ИК спектр (вазелиновое масло), v, см<sup>-1</sup>: 1628 ср (С=N), 349 ср, 365 с (Pd-Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 0.89 т (3H, C<sup>8</sup>'H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* 6.7 Гц), 1.24–1.38 м (4Н, С<sup>6',7'</sup>Н<sub>2</sub>), 1.38–1.52 м (2H, C<sup>5</sup>'H<sub>2</sub>), 1.75–1.88 м и 1.88–2.00 м (2H, C<sup>4</sup>'H<sub>2</sub>), 2.40-2.76 м (2Н, С<sup>3</sup>'Н<sub>2</sub>), 2.52 с (3Н, СН<sub>3</sub>С<sup>3</sup>), 2.67 с (3H, CH<sub>3</sub>C<sup>5</sup>), 3.83–3.94 уш. с (2H, C<sup>1</sup>'H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 12.1 (<u>C</u>H<sub>3</sub>C<sup>5</sup>), 12.8 (<u>CH</u><sub>3</sub>C<sup>3</sup>), 14.0 (C<sup>8</sup>), 22.4 (C<sup>7</sup>), 28.2, 28.6 (C<sup>4</sup>, C<sup>5</sup>), 31.1, 31.2 (C<sup>1'</sup>, C<sup>6'</sup>), 36.3 (C<sup>3'</sup>), 110.9 (C<sup>4</sup>); 163.3 (C<sup>3</sup>), 171.9 (C<sup>5</sup>). Найдено, %: С 35.41; Н 5.43; Сl 16.29; N 3.27; Pd 28.88; S 7.89. C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 35.61; Н 5.24; СІ 17.52; N 3.46; Рd 26.29; S 7.92.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анпилогова Галина Рудольфовна, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6541-3285

Баева Лариса Асхатовна, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-4475-8556

Муринов Юрий Ильич, ORCID: http://orcid. org/0000-0002-8199-1912

#### БПАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Л.Г. Голубятниковой (Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН) за регистрацию ИК спектров и Н.Г. Афзалетдиновой (Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН) за определение молярной электропроводности раствора экстрагируемого соединения.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (темы № АААА-А20-120012090027-6 и № АААА-А19-119011790021-4).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Cowley A*. // Pgm Market Report May 2021. Johnson Matthey PLC, 2021. 60 p.
- Moon J., Nishihama S., Yoshizuka K. // Solvent Extr. Ion Exch. 2018. Vol. 36. N 5. P. 470. doi 10.1080/07366299.2018.1527806
- Bernardis F.L., Grant R.A., Sherrington D.C. // React. Funct. Polym. 2005. Vol. 65. N 3. P. 205. doi 10.1016/j. reactfunctpolym.2005.05.011
- Wang J., Xu W., Liu H., Yu F., Wang H. // Min. Eng. 2021. Vol. 163. P. 106798. doi 10.1016/j.mineng.2021.106798
- Paiva A.P. // Metals. 2017. Vol. 7. N 11. P. 505. doi 10.3390/met7110505
- Narita H., Morisaku K., Tamura K., Tanaka M., Shiwaku H., Okamoto Y., Suzuki S., Yaita T. // Ind. Eng. Chem. Res. 2014. Vol. 53. N 9. P. 3636. doi 10.1021/ie404363b
- Narita H., Tanaka M., Morisaku K. // Miner. Eng. 2008.
  Vol. 21. N 6. P. 483. doi 10.1016/j.mineng.2008.01.011
- Das A., Ruhela R., Singh A.K., Hubli R.C. // Sep. Purif. Technol. 2014. Vol. 125. P. 151. doi 10.1016/j. seppur.2014.01.001
- Torrejos R.E.C., Nisola G.M., Min S.H., Han J.W., Lee S.-P., Chung W.-J. // J. Ind. Eng. Chem. 2020. Vol. 89. P. 428. doi 10.1016/j.jiec.2020.06.015
- Gandhi R.M., Yamada M., Haga K., Shibayama A. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. N 1. P. 8709. doi 10.1038/s41598-017-09053-z
- Traeger J., Koenig J., Staedtke A., Holdt H.J. // Hydrometallurgy. 2012. Vol. 127–128. P. 30. doi 10.1016/j.hydromet.2012.07.002
- Торгов В.Г., Костин Г.А., Машуков В.И., Корда Т.М., Драпайло А.Б., Касьян О.В., Кальченко В.И. // ЖНХ.
   2008. Т. 53. № 11. С. 1932; Torgov V.G., Kostin G.A., Mashukov V.I., Korda T.M., Drapailo A.B., Kas'yan O.V., Kal'chenko V.I. // Russ. J. Inorg. Chem. 2008.
   Vol. 53. N 11. P. 1809. doi 10.1134/S0036023608110235
- Senthil K., Akiba U., Fujiwara K., Kondo Y. // Sep. Sci. Technol. 2017. Vol. 52. N 8. P. 1365. doi 10.1080/01496395.2017.1288743
- Gandhi M.R., Yamada M., Kondo Y. Shibayama A., Hamada F. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 1243. doi 10.1039/C5RA23146A

- Yamada M., Gandhi M.R., Sato D., Kaneta Y., Kimura N. // Ind. Eng. Chem. Res. 2016. Vol. 55. N 33. P. 8914. doi. 10.1021/acs.iecr.6b02135
- Yamada M., Gandhi M.R., Kunda U.M.R., Morti T., Haga K., Shibayama A. // Hydrometallurgy. 2020. Vol. 191. 105221. doi 10.1016/j.hydromet.2019.105221
- Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. // ЖНХ. 2018. Т. 63.
   № 8. С. 1065; Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. Vol. 63. N 8. P. 1100. doi 10.1134/ S0036023618080028
- Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. // ЖНХ. 2020. Т. 65.
   № 1. С. 104; Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. N 1. P. 106. doi 10.1134/ S0036023620010027
- Гинзбург С.И., Езерская Н.А., Прокофьева И.В., Федоренко Н.В., Шленская В.И., Бельский Н.К. Аналитическая химия платиновых металлов. М.: Наука, 1972. 616 с.
- Pinna R., Ponticelli G., Preti C. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1975. Vol. 37. N 7/8. P. 1681. doi 10.1016/0022-1902(75)80298-3
- *Kim J.-S., Song Y.-D.* // J. Korean Chem. Soc. 1998.
  Vol. 42. N 4. P. 369.
- 22. Вольдман Г.М. Основы экстракционных и ионообменных процессов гидрометаллургии // М.: Металлургия, 1982. С. 85.
- 23. Хисамутдинов Р.А., Афзалетдинова Н.Г., Муринов Ю.И., Никифорова Г.И., Шакирова А.М. // ЖНХ. 1988. Т. 33. № 11. С. 2864.
- Garsia-Anton J., Pons J., Solans X., Font-Bardia M., Ros J. // Eur. J. Inorg. Chem. 2003. N 8. P. 3952. doi 10.1002/ejic.200300235
- Boixassa A., Pons J., Solans X., Font-Bardia M., Ros J. // Inorg. chim. acta. 2004. Vol. 357. N 3. P. 827. doi 10.1016/j.ica.2003.10.001
- Синтез комплексных соединений металлов платиновой группы: Справ. / Под ред. И.И. Черняева. М.: Наука, 1964. 340 с.
- Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 3. С. 439; Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 3. P. 444. doi 10.1134/S1070428018030120
- The Chemistry of Heterocyclic Compounds / Eds P. Grunanger, P. Vita-Finzi. New-York: J. Willey & Sons Inc., 1991. Vol. 49. Pt 1. P. 8.

# Palladium(II) Extraction from Hydrochloric Acid Solutions with 4-[(Hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethylisoxazole

# G. R. Anpilogova\*, L. A. Baeva, and Yu. I. Murinov

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

Received July 14, 2021; revised July 29, 2021; accepted July 31, 2021

The extraction properties of the novel extracting agent 4-[(hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethylisoxazole have been studied in the palladium(II) extraction from hydrochloric acid solutions using toluene as a diluent. The extractant efficiently recovers Pd(II) from the solutions of 0.1–6 mol/L HCl with high selectivity toward palladium(II) over Pt(IV), Cu(II), Ni(II), Fe(III) and Al(III). The coordination mechanism of the extraction of Pd(II) from 1 mol/L HCl solutions with the formation of an extracted compound of the type  $[Cl_2Pd(\mu-L)_2PdCl_2]$  has been established. The values of the concentration constant and thermodynamic parameters of the extraction of Pd(II) were estimated at the aqueous phase acidity of 1 mol/L HCl. Complete stripping of Pd(II) was achieved with a hydrochloric acid solution of thiourea.

Keywords: extraction, 4-[(hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethylisoxazole, palladium(II), hydrochloric acid

# КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 544.344.3

# КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ИОНОВ КОБАЛЬТА(II) С 4,4'-БИПИРИДИНОМ В НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

© 2021 г. М. М. Жеребцова, Н. А. Богачев, М. Ю. Скрипкин, А. С. Мерещенко\*

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия \*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

> Поступило в Редакцию 4 июня 2021 г. После доработки 28 июня 2021 г. Принято к печати 3 июля 2021 г.

Получены электронные спектры комплексов кобальта(II) и 4,4'-бипиридина в неводных растворителях и определены константы устойчивости комплексов. Величины констант устойчивости комплексов и донорных чисел растворителей изменяются антибатно.

**Ключевые слова:** комплексообразование, 4,4'-бипиридин, кобальт, неводные растворители, электронная спектроскопия

DOI: 10.31857/S0044460X21090201

Ионы кобальта(II) и 4,4'-бипиридин (4,4'-bpy) как бидентатный лиганд используются для создания металлоорганических каркасных структур [1– 3]. На топологию каркасных структур существенным образом влияют условия синтеза, в частности, подбор растворителей, для сольвотермального синтеза [4]. Наиболее часто в сольвотермальном синтезе применяются полярные донорные органические растворители, такие как диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, этанол [5]. Подробные механизм и кинетика кристаллизации каркасных структур не изучены, несмотря на большое число синтезированных соединений и широкие области применения [6].

Нами исследована первая стадия образования вторичных строительных блоков каркасных структур на основе 4,4'-бипиридина и ионов кобальта(II). Методом УФ спектроскопии исследовано комплексообразование ионов кобальта(II) и 4,4'-бипиридина и определены константы устойчивости комплексов в неводных растворителях (ДМСО, ДМФА, диметилацетамид, этанол). Измерены электронные спектры поглощения растворов Co(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (10 ммоль/л) и 4,4'-бипиридина (0-200 ммоль/л) в ДМСО, ДМФА, диметилацетамиде и этаноле. Установлено, что во всех растворителях образуется только один комплекс –  $Co(4,4'-bpy)^{2+}$ . Индивидуальные спектры комплекса в разных растворителях, полученные по результатам хемометрической обработки спектров указанных выше серий растворов, показаны на рис. 1. В исследуемом спектральном диапазоне наблюдается полоса поглощения с максимумами поглощения при 490-525 нм как для сольватокомплексов Со<sup>2+</sup>, так и для комплексов Co(4,4'-bpy)<sup>2+</sup> (*d*-*d*-переходы). Спектры комплекса  $Co(4,4'-bpy)^{2+}$  характеризуются более высокими коэффициентами экстинкции, чем спектры сольватокомплексов, что, по-видимому, связано с более низкой симметрией комплексов кобальта(II) с 4,4'-бипиридином, чем сольватокомплексов.

На основании полученных данных рассчитаны равновесные концентрации комплексов и константы их устойчивости (табл. 1). Выявлена



**Puc. 1**. Электронные спектры поглощения сольватокомплексов  $Co^{2+}$  (a) и комплексов кобальта(II) с 4,4'-бипиридином (4,4'-bpy):  $Co(4,4'-bpy)^{2+}$  (б) в диметилсульфоксиде (1), диметилацетамиде (2), диметилформамиде (3) и этаноле (4).

антибатность изменения констант устойчивости комплексов кобальта(II) с 4,4'-бипиридином и донорных чисел растворителей [7]: с увеличением основности растворителя константы устойчивости комплексов уменьшаются. Следовательно, именно сольватация катиона конкурирует с ацидокомплексообразованием в рассмотренных системах и определяет возможность формирования каркасных структур в этих системах.

В работе использовали реактивы: 4,4'-бипиридин (>98%, Sigma-Aldrich), Co(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (>98%, Sigma-Aldrich), ДМСО (XЧ, Ленреактив), ДМФА (ХЧ, Ленреактив), диметилацетамид (ХЧ, Невареактив), этанол (ХЧ, Ленреактив); растворы с одинаковой концентрацией перхлората кобаль-

Таблица 1. Полные константы образования комплексов кобальта(II) с 4,4'-бипиридином в различных раствориы телях и донорные числа растворителей

Растворитель	$K_1$	Донорное число, ккал/моль
ДМСО	1.52±0.02	29.8
Диметилацетамид	2.04±0.01	27.8
ДМФА	$3.03 \pm 0.05$	26.6
EtOH	$3.28 \pm 0.02$	19.2

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

та(II) (5 ммоль/л) и различными концентрациями 4,4'-бипиридина (0–200 ммоль/л).

Измерение спектров проводили в течение 5 мин после приготовления растворов во избежание полимеризации (образования каркасных структур) при 25°С на прецизионном спектрофотометре марки СФ-2000 в кварцевых кюветах толщиной 1 см. Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения ReactLab Equilibria.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Жеребцова Марианна Михайловна, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5556-7002

Богачев Никита Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-9495-0669

Скрипкин Михаил Юрьевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9841-150X

Мерещенко Андрей Сергеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-9390-1446

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-70025 «Стабильность») с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета «Оптические и лазерные методы исследования вещества».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhang Y.-S., Enright G. D., Breeze S. R., Wang S. // New J. Chem. 1999. Vol. 23. P. 625. doi 10.1039/A900562E
- Lu J., Yu C., Niu T., Paliwala T., Crisci G., Somosa F., Jacobson A. J. // Inorg. Chem. 1998. Vol. 37. P. 4637. doi 10.1021/ic971614g

- Amiri N., Nouir S., Hajji M., Roisnel T., Guerfel T., Simonneaux G., Nasri H. // J. Saudi Chem. Soc. 2019. Vol. 23. N 7. P. 781. doi 10.1016/j.jscs.2019.03.003
- Niu Y.-F., Cui L.-T., Han J., Zhao X.-L. // J. Solid State Chem. 2016. Vol. 241. P. 18. doi 10.1016/j. jssc.2016.05.024
- Seetharaj R., Vandana P.V., Arya P., Mathew S. // Arab.
  J. Chem. 2019. Vol. 12. N 3. P. 295. doi 10.1016/j. arabjc.2016.01.003
- Safaei M., Foroughi M. M., Ebrahimpoor N., Jahani S., Omidi A., Khatami M. // Trends Analyt. Chem. 2019. Vol. 118. P. 401. doi 10.1016/j.trac.2019.06.007
- 7. *Marcus Y.* Ions in solution and their solvation. Hoboken: John Wiley & Sons, 2015. P. 82.

# Complex Formation of Cobalt(II) Ions with 4,4'-Bipyridine in Non-Aqueous Solvents

M. M. Zherebtsova, N. A. Bogachev, M. Yu. Skripkin, and A. S. Mereshchenko\*

St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia \*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Received June 4, 2021; revised June 28, 2021; accepted July 3, 2021

The electronic absorption spectra of cobalt(II) complexes with 4,4'-bipyridine in non-aqueous solvents were registered, and the stability constants of these complexes were determined. The values of stability constants decrease by increase of the donor numbers of solvents.

**Keywords:** complex formation, 4,4'-bipyridine, cobalt, non-aqueous solvents, electronic absorption spectroscopy

1476