Том 91, номер 1, 2021

2-Арилбензотиазолы: перспективы создания противораковых и диагностических препаратов Е. П. Студенцов, А. А. Головина, Р. Н. Красикова, В. В. Орловская, Д. Д. Ваулина, В. И. Крутиков, С. М. Рамш	3
Кислотно-каталитическое окисление тиофена пероксидом водорода в системе <i>n</i> -октан-вода <i>Т. В. Безбожная, А. К. Любимова, В. Л. Лобачев</i>	38
Синтез новых {2-[5(4)-нитрофенил]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил}метил-4-(2,5-дигидро-2,5-диоксо- 1 <i>Н</i> -пиррол-1-ил)бензоатов О. А. Колямшин, Ю. Н. Митрасов, В. А. Данилов, А. А. Авруйская, Ю. Ю. Пыльчикова, Н. П. Савинова	42
Синтез 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов В. Л. Гейн, Е. В. Пастухова	49
Производные 1,6-диамино-2-оксопиридин-3,5-дикарбонитрила в реакции Манниха В. В. Доценко, А. Н. Хрусталева, К. А. Фролов, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, С. Г. Кривоколыско	54
Синтез и биологическая активность 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро- 2 <i>H</i> -индазол-5-карбоксамидов	
В. Л. Гейн , Н. В. Носова, Д. Д. Лежнина, О. Н. Гейн, Э. В. Воронина, М. О. Старовойтова, М. В. Дмитриев	68
Взаимодействие N'-(арилметилиден)-2-оксо-2 <i>H</i> -хромен-3-карбогидразидов с метиловыми эфирами 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинком <i>Е. А. Никифорова, Р. Р. Махмудов, А. А. Рудин, М. В. Дмитриев,</i> <i>Д. В. Байбародских, Н. Ф. Кириллов, Д. П. Зверев, А. М. Романов</i>	76
Реакция диэтилхлорэтинилфосфоната с 3-амино-1,2,4-триазолами А. С. Крылов, В. В. Толстяков, В. В. Гуржий, А. В. Догадина	85
Синтез функционализированных по метильной группе производных эфира 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты <i>А. Г. Машичев, Л. М. Певзнер, М. Л. Петров</i>	91
Гидросилилирование аллилгерманов В. Г. Лахтин, Д. А. Ефименко, А. М. Филиппов, Т. И. Шулятьева, И. Б. Сокольская, И. А. Семяшкина, Н. Г. Комаленкова, П. А. Стороженко	102
Экстракционные и мембранно-транспортные свойства 8-(1-О,О-диамилфосфорил-3,5-диоксапентан)хинолина H B Даелетична A P Хабибиллина A З Гайниллин P P Даелетични	
Г. В. Дивлетиини, А. Г. Лиойоумини, А. Э. Гийнумин, Г. Г. Дивлетийн, Е. В. Осипова, Р. А. Черкасов	110
о-(тозиламино)бензальдегида и реактива Жирара Т Л. Д. Попов, С. И. Левченков, В. В. Луков, К. Б. Гишко, С. А. Бородкин, Ю. П. Туполова, О. И. Догаларова, В. Г. Власацио, Л. В. Спитидонова, В. А. Лагарацию, А. С. Бургов, И. Н. Шарбанов	116
Синтез, строение и биологическая активность смешанно-лигандных аминсодержащих координационных соединений меди(II) с 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом	110
А. П. Гуля, В. О. Граур, Я. И. Улькина, П. Н. Боурош, В. А. Смаглий, О. С. Гарбуз, В. И. Цапков	125
Синтез и люминесцентные свойства координационных соединений тербия(III), европия(III) и гадолиния(III) с <i>о</i> -арилбензойными кислотами <i>А. А. Николаев, А. Н. Кулясов, В. Т. Панюшкин</i>	136
Взаимодействие In(C ₆ F ₅) ₃ Et ₂ O с комплексами монохлорида меди и серебра с 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиденом <i>H</i> 4 Шербина M B Казаков Л В Спириденова В В Сусленов	
О. В. Хорошилова, В. Н. Михайлов, А. Ю. Тимошкин	142

Влияние исходного содержания солей металлов на формирование наночастиц твердого раствора Fe–Co в ИК-пиролизованной матрице хитозана Д. В. Биндюг, А. А. Васильев, Э. Л. Дзидзигури,

Д. Б. Биноюс, Л. А. Бисилоев, Э. Л. Дзиозисури,	
М. Н. Ефимов, Г. П. Карпачева	149
Роль кислорода в формировании перовскитоподобных оксидов гомологического ряда Ba _m Bi _{m+n} O _v	
(m = 1-9; n = 0-3, 5, 7, 9)	
Н. В. Барковский	157

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2021, том 91, № 1, с. 3–37

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 577.58.54

2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛЫ: ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ПРОТИВОРАКОВЫХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

© 2021 г. Е. П. Студенцов^{*a*}, А. А. Головина^{*a*,*}, Р. Н. Красикова^{*b*}, В. В. Орловская^{*b*}, Д. Д. Ваулина^{*b*}, В. И. Крутиков^{*a*}, С. М. Рамш^{*a*}

^а Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

^b Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, 197376 Россия *e-mail: golovina@technolog.edu.ru

> Поступило в Редакцию 7 октября 2020 г. После доработки 15 ноября 2020 г. Принято к печати 3 декабря 2020 г.

В обзоре обобщены и проанализированы литературные данные по медицинской химии физиологически активных 2-арилбензотиазолов – перспективного класса противораковых соединений и средств диагностики болезни Альцгеймера. Рассмотрены соотношения структура–активность в ряду 2-арилбензотиазолов и механизмы биоактивации субстанций с использованием меченых радиофармпрепаратов. В результате проведенного анализа выбраны и отдельно рассмотрены соединения-лидеры, которые прошли или рекомендованы для клинических испытаний. Проанализированы методы синтеза 2-арилбензотиазолов, которые легли в основу разработок лекарственных препаратов нового поколения. Рассмотрены методы получения биологически активных фторсодержащих 2-арилбензотиазолов, включая противоопухолевые препараты РМХ 610, 5-Фтор 203, Фортресс с высокой антипролиферативной активностью. Обсуждаются перспективы применения 2-арилбензотиазолов в биологии и медицине.

Ключевые слова: 2-арилбензотиазолы, структура–активность, противораковые препараты, диагностика болезни Альцгеймера, радиофармпрепараты, позитронно-эмиссионная томография

DOI: 10.31857/S0044460X21010017

1. Введение	3
2. Биологическая активность 2-арилбензотиазолов	5
3. Основные методы получения 2-арилбензотиазолов	6
4. Противоопухолевые свойства фторсодержащих 2-арилбензотиазолов	12
5. Способы получения противоопухолевых фторсодержащих 2-арилбензотиазолов	17
6. Применение 2-арилбензотиазолов в биологии и медицине	24
7. Заключение	31

1. ВВЕДЕНИЕ

Бензотиазолы — уникальный класс гетероциклических соединений с широким спектром фармакологической активности [1, 2]. Среди них найдены лекарственные препараты, обладающие антитуберкулезным [3], антималярийным [4], противосудорожным [5], антидиабетическим [6], антимикробным [3,7], противовирусным (включая вирус иммунодефицита) [8] и противораковым [9] действием.



Рис. 1. 2-Арилбензотиазолы и их индольный аналог – потенциальные противоопухолевые и терапевтические препараты:: PMX 610 (GW610, NSC 721648) [23, 24], 6F PMX 610 [24], 5F 203 (NSC 703786) [25], Фортресс (NSC 710365) [26], DF 203 (NSC 674495) [27], PMX 464 (AW 464, NSC 706704, хинол) [28, 29], фторированный хинол (AJM 290) [30, 31], Френтизол [32]. (*) Нетоксичный противовирусный и иммуносупрессорный агент, используется в клинике при лечении ревматоидного артрита и красной волчанки [32].

Данный обзор является продолжением серии наших обзорных работ по синтезу и фармакологическим свойствам лекарственных препаратов, таких как: фторированные гетероциклы, нуклеиновые основания, нуклеозиды, обладающие противораковой активностью [10]; производные D-люциферина, являющегося биомаркером для выявления различных микробных заболеваний и патологий человека [11]; фторуглеводы и радиофармпрепараты, используемые в практической медицине [12]; иммуностимуляторы и адаптогены [13]. Отличительной особенностью данного обзора является детальное освещение химических аспектов методологии направленного синтеза биологически активных 2-арилбензотиазолов и биохимической трансформации лекарственных и диагностических субстанций.

Особое место в стратегии решения социально-экономических проблем занимает создание эффективных лекарственных средств нового поколения для лечения тяжелых заболеваний человека: СПИДа, рака, болезни Альцгеймера. Выполнение этой сложной задачи требует объединения усилий в междисциплинарных исследованиях в различных областях химии, фармакологии, молекулярной биологии. Перспективным направлением поиска новых терапевтических средств является всесто-



Рис. 2. Препараты для диагностической визуализации β-амилоидов [33].

роннее исследование биологической активности производных 2-арилбензотиазолов, которые относятся к привилегированному классу, содержащему активные фармакофоры. В Национальном раковом институте (США) выполнен большой объем работ по экспериментальному изучению различных гетероциклических соединений – потенциальных противораковых препаратов и неинвазивных диагностических средств для профилактики и лечения рака [14]. В данном институте в рамках государственных программ на протяжении более 20 лет осуществлялся планомерный скрининг противоопухолевых препаратов в классе бензотиазолов на 60 линиях опухолевых клеток человека, а также углубленное экспериментальное изучение наиболее активных препаратов на животных со злокачественными новообразованиями. В результате, отобрано значительное количество веществ с противоопухолевой активностью, а среди них выявлены наиболее перспективные малотоксичные лекарственные субстанции с установлением возможного механизма их действия. Эти работы были сопряжены с разработкой средств для диагностики нейродегенеративных заболеваний методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с визуализацией короткоживущими изотопами (¹¹C, ¹⁸F). Итоги этих и других работ отражены в научных обзорах [15–22].

2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ

Изучение литературы по биологической активности производных 2-арилбензотиазолов позволило выделить в этом ряду два класса перспективных лекарственных препаратов: противоопухолевые соединения и средства, предназначенные для диагностики нейродегенеративных заболеваний. На рис. 1, 2 приведены химические структуры потенциальных лекарственных средств и диагностических препаратов, обладающих в эксперименте выраженной биологической активностью. Соединения-лидеры обозначены медицинскими номе-





рами и шифрами, они рекомендованы к клиническим испытаниям.

3. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ

Способы получения, строение и реакционная способность 2-арилбензотиазолов подробно рассмотрены в монографиях и обзорах [20, 21, 34–38]. Ниже приведена краткая сводка способов получения и свойств 2-арилбензотиазолов, подготовленная по указанным источникам с привлечением, по мере необходимости, дополнительных данных.

3.1. Конденсация 2-аминотиофенола с бензальдегидами, бензойными кислотами и их производными. Бо́льшая часть методов синтеза 2-арилбензотиазолов, о которых сообщается в литературе, относится к получению незамещенных в бензотиазольном фрагменте 2-арилбензотиазолов 3а. К таким методам относится циклоконденсация 2-аминотиофенола 1 с бензальдегидами, бензойными кислотами 2, а также с их эфирами или хлорангидридами [34].

Предложены различные варианты синтеза 2-арилбензотиазолов **3a** из 2-аминотиофенола **1** и бензальдегидов [39–55]. 2-Аминотиофенол **1** чувствителен к кислороду воздуха, неустойчив при нагревании, склонен к самопроизвольной димеризации, поэтому целесообразно проводить синтез соединений **3a** в мягких условиях с использованием катализаторов. В качестве катализаторов могут использоваться FeCl₃ в метаноле [45], *n*-толуолсульфокислота (PTSA) [46, 49], 4-метокси-TEMPO (свободный радикал 4-метокси-2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси) [47], І2 [42]. Высокий выход 2-(R-фенил)бензотиазолов **3а**, где R = n- или м-CH₃, OCH₃, CN, NO₂, достигнут при проведении реакции в спирте при комнатной температуре в течение 15-40 мин в присутствии иммобилизированной серной кислоты на силикагеле (H₂SO₄/SiO₂) [53]. В некоторых синтезах соединений За ионная жидкость – [PMIM]Br (1-пропил-3-метилимидазолийбромид) – выполняет роль и растворителя, и катализатора [48]. В так называемых «зеленых» методах синтеза соединений За реакцию проводят в полиэтиленгликоле (PEG) [49] или глицерине [44], в гамма-валеролактоне [54], а также в воде с ионнообменной смолой Dowex 50W в качестве катализатора [50]. При проведении конденсации без растворителя в условиях микроволновой активации в качестве катализатора применяют CuSO₄ [51] или SiO₂ [52].

И в кислотной, и в щелочной среде при конденсации 2-аминотиофенола 1 с бензальдегидами сначала через промежуточные 2-(бензилиденамино)тиофенолы 4 (основания Шиффа) образуются 2,3-дигидробензотиазолы 5, которые при окислении FeCl₃ превращаются в соответствующие 2-арилбензотиазолы **3a** (схема 1). В отдельных случаях окисление может происходить за счет кислорода воздуха, в том числе в процессе кристаллизации из спирта [20, 41, 47, 53, 55].

Классические методы синтеза 2-арилбензотиазолов **3a** путем конденсации 2-аминотиофенола **1** с бензойной кислотой **2** (схема 2) или ее произво-



дными, которая проводится при нагревании в полифосфорной кислоте (PPA), не утратили своего значения и по сей день [56, 57]. Взаимодействие *о*-аминотиофенола 1 с бензоилхлоридами происходит в основных растворителях (пиридин, триэтиламин) [58, 59]. В этой реакции, как и в случае конденсации с бензальдегидами, была успешно применена ионная жидкость [60].

Конденсацию аминотиофенола 1 с эфирами проводят в N-метилпирролидоне (NMP) с использованием K_2CO_3 в качестве катализатора [61] (схема 3).

Относительно новым, альтернативным способом получения 2-арилбензотиазолов является окислительная конденсация бензотиазола с бензальдегидами в присутствии персульфата калия [62] (схема 4).

Реакцию проводят в инертной среде при 100°С. Выходы варьируются от умеренных до хороших

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

(38–74%). Лучшие выходы были достигнуты при использовании избытка исходного бензотиазола.

3.2 Конденсация дифенилдисульфидов с бензальдегидами. Синтез 2-арилбензотиазолов с различными заместителями в бензотиазольном фрагменте осуществляется по модифицированному методу [36] конденсацией 2-аминотиодисульфидов **6** с замещенными бензальдегидами в кипящем толуоле в присутствии трифенилфосфина при катализе PTSA (схема 5).

Исходный дисульфид 6 легко получить путем окислительного гидролитического расщепления тиазольного цикла в 2-амино-5(6)-замещенных бензотиазолах при нагревании (100°С) в водном растворе гидроксида калия [36]. Синтез исходных 2-аминобензотиазолов 7 проводят циклизацией соответствующих N-арилтиомочевин 8 бромом или хлором в хлороформе или уксусной кислоте [37, 63]. В синтезах 2-арилбензотиазолов трифенилфосфин выполняет роль мягкого восстанови-





теля с образованием in situ соответствующего тиола. Процесс полной циклизации промежуточного продукта происходит медленно (15-30 ч, 110°С, толуол) с выходом около 60% в зависимости от типа заместителей в исходном дисульфиде 6. По литературным данным [63], полученные таким образом 2-арилбензотиазолы необходимо очищать от побочных продуктов, в том числе от образующейся окиси трифенилфосфина, с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. В связи с этим в той же работе сообщается об упрощенном способе синтеза биологически активных производных 2-арилбензотиазолов конденсацией замещенных 2-аминотиофенолдисульфидов с рядом бензальдегидов с использованием в качестве окислителя метабисульфита натрия (Na₂S₂O₅) при нагревании в ДМСО или ДМФА при 120°С в течение 40-90 мин (схема 6). После обработки продуктов реакции водой 2-арилбензотиазолы 3 с различными заместителями в гетероцикле и фенильном кольце ($R^1, R^2 =$ OCH₃, OC₂H₅, F, Cl, Br, NO₂, CN, OH, без защиты фенольной группы) очищают кристаллизацией из хлористого метилена и выделяют с выходом более 80% в большинстве случаев.

Использование в данных реакциях циклизации окислителя Na₂S₂O₅ вместо восстановителя трифенилфосфина является довольно необычным. Рабочая гипотеза возможного механизма протекания реакции была подробно рассмотрена в работах [20, 63] (схема 7). Предполагают, что аминогруппа замещенного 2-аминотиофенолдисульфида А на первой стадии сначала реагирует с бензальдегидом с образованием иминодисульфида Б. Циклизация интермедиата В с самопроизвольным расщеплением дисульфидной связи приводит к образованию катиона 2-фенилбензотиазола Г (в оригинале ошибочно назван таутомером) и иминотиофенола Д, который может либо циклизоваться в дигидробензотиазол Ж, либо повторно окислен до промежуточного соединения Б, которое потом циклизуется в бензотиазольный продукт через интермедиаты В и Г. Авторы [63] допускают альтернативный механизм данной реакции, связывая его с возможностью тиол-дисульфидного равновесия в высокополярном растворителе ДМСО. Считают, что в силу гигроскопичности последнего небольшие количества воды могут реагировать при нагревании с бисульфитом натрия с выделением SO₂, способного выступать в качестве восстановителя с образованием тиофенола Д и промежуточного интермедиата Е, который обычным путем циклизуется в дигидробензотиазол Ж, а затем окисляется в 2-арилбензотиазол.

3.3. Внутримолекулярная циклизация замещенных тиоанилидов. Внутримолекулярная циклизация замещенных тиоанилидов может быть





осуществлена под действием таких реагентов, как NaH–I₂ [64], Cs₂CO₃–CuI, 2,6-дихлор-3,5-дициано-1,4-бензохинон [65, 66], гипервалентный реактив Мартина [67], Cs₂CO₃–CuI–1,10-фенантролин [68, 69], NaOH [70]. Классическим реагентом циклизации тиоанилидов в бензотиазолы по методу Якобсона является феррицианид калия, метод основан на прямой радикально-окислительной циклизации тиоанилидов в щелочной среде (схема 8) [20, 34].

При трактовке механизма реакции Якобсона рассматриваются два возможных пути превращения: путь *а* связывают с промежуточным образованием тиоамидного катиона I с последующей

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

атакой бензольного цикла с отщеплением протона и превращением в бензотиазол II; путь δ включает реакцию тиобензамида с основанием, который в форме тиолат-иона III превращается в тиорадикал IV в результате одноэлектронного окисления, с последующим элиминированием водород-радикала и образованием бензотиазола II (схема 9) [71].

При синтезе тиоанилидов по Якобсону может быть использован реагент Лавессона или пентасульфид фосфора (P_2S_5) при нагревании бензанилидов в гексаметилфосфортриамиде (ГМФА), гексаметилдисилоксане (ГМДСО) или хлорбензоле, но применение их ограничено, если бензанилид содержит другие функциональные карбонильные





группы. В большинстве случаев внутримолекулярная циклизация (реакция Якобсона) протекает региоселективно с замещением протона. Однако, когда в *о*-положении по отношению к тиоамидной находится метоксигруппа, а также присутствуют еще две электронодонорные группы, то циклизация идет с *unco*-замещением *о*-метоксигруппы с очень низкими выходами. Например, в случае *N*-(2,4,5-триметоксифенил)тиобензанилида 11 по реакции Якобсона продуктом реакции является не 4,6,7-триметоксибензотиазол 12, а 5,6-диметоксифенилбензотиазол 13. Выход продукта *ипсо*-замещения может быть увеличен в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN) при циклизации соединения 11 в нитробензоле, когда после кипячения в течение 15 мин образуется 5,6-диметоксифенилбензотиазол 13 с выходом 93% (схема 10) [71].



14

3.4 Прямое арилирование 2-галоидбензотиазолов. Открытая в 1972 г. реакция Кумада–Тамао–Корриу [72] нашла широкое применение в органической химии при осуществлении кросс-сочетания алкил-, алкенил- и арил- и гетарилгалогенидов с образованием новой углерод-углеродной связи при катализе комплексными соединениями палладия (PEPPSI, pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initation), никеля (NiPPh₃), а также переходными металлами [73, 74]. В частности, этот метод был использован в синтезе 2-арилбензотиазолов в реакциях сочетания с реак-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

тивом Гриньяра (арилмагнийгалогенидом) при катализе PEPPSI-IPr 14, содержащим в своей структуре 4 изопропильные группы. Реакция проходит при комнатной температуре в тетрагидрофуране и представляет собой региоселективный способ получения 2-арилбензотиазолов (схема 11) [75].

3.5. Реакция Сузуки. Одним из методов синтеза 2-арилбензотиазолов является реакция Сузуки [76] – сочетание арил- и винилборных кислот с арил- или винилгалогенидами при катализе комплексными соединениями палладия(0) (схема 12) [77] или палладий-медными комплексами [78].

Схема 12.





4. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ФТОРСОДЕРЖАЩИХ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ

Фторсодержащие соединения находят широкое применение в биологии и медицине [79]. В последние два десятилетия медицинская химия фтора привлекает интерес многих исследователей, а дизайн и разработка фторорганических фармацевтических препаратов приобретают все большее значение. Селективное ввеление фтора может улучшить фармакокинетические и физико-химические свойства активного соединения, а также его метаболическую стабильность [79, 80]. Специфичность действия фторсодержащих соединений обусловлена наличием атома фтора, близкого по размерам к атому водорода, но отличающегося липофильностью и высокой электрофильностью. Понимание влияния фторирования на биологические особенности молекулы привело к открытию эффективных терапевтических средств [21].

К ним относятся, например, препараты антиметаболитного типа – производные углеводов, аминокислот, стероидов, компонентов нуклеиновых кислот и родственных гетероциклов [79–81]. В частности, к антиметаболитам относятся широко используемые в онкологии производные 5-фторурацила (фторафур), в том числе нуклеозидные, являющиеся эффективными ингибиторами тимидилатсинтетазы [82].

Не составляют исключения в этом отношении и производные бензотиазола, среди которых найдено большое число физиологически активных веществ (антибиотиков, антидепрессантов, психотропных препаратов и др.) [1, 2, 19, 21, 22, 81, 83]. Так, ряд фторированных 2-арилбензотиазолов продемонстрировал широкий спектр действия *in vivo* и *in vitro* на клеточных опухолях человека [84–86]. Меченные фтором 18 и углеродом 11 производные бензотиазола могут быть использованы при диагностике опухолевого процесса, а также в качестве рецепторных лигандов при исследовании болезни Альцгеймера с помощью метода ПЭТ [87–89]. Использование таких радиофармацевтических препаратов позволяет изучать процессы метаболизма, механизмы ферментативных реакций и структуры активных центров ферментов [90].

4.1 Противоопухолевые свойства и метаболизм наиболее эффективных препаратов РМХ 610 и 5F 203. Соединение лидер РМХ 610 (NSC 721648) — 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазол — обладает мощной антипролиферативной активностью в наномолярных концентрациях на многих видах раковых клеток человека (молочной железы, толстой кишки, кишечника и др.) [23, 24, 91].

Высокую противоопухолевую активность с избирательным действием на определенных линиях опухолевых клеток человека (МСF-7, MDA-468 и др.) проявляют и другие липофильные фторсодержащие 2-арилбензотиазолы, например, 5F 203 (NSC 703786) – 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол [25,86,92]. Они эффективны на опухолевых штаммах почек, толстой кишки, что подтверждают доклинические испытания [25, 85, 86]. Несмотря на структурные различия препаратов РМХ 610 и 5F 203, эти липофильные соединения обладают сходными механизмами действия.

Исследование биологической активности се-2-(4-аминофенил)бензотиарии производных золов показало, что некоторые из них являются сильнодействующими агентами избирательного действия за счет биотрансформации с участием специфических ферментов клеточных рецепторов [9, 18, 27, 93, 94]. Вообще в процессе метаболизма может происходить либо биоактивация 2-фенилбензотиазолов с увеличением противоопухолевой активности, либо наблюдается образование неактивных метаболитов. Так, в процессе окислительного метаболизма высокоэффективного препарата DF 203 (NSC 674495), 2-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазола, его противоопухолевая активность Таблица 1. Противоопухолевые фторированные бензотиазолы, их неактивные метаболиты и активные фторированные аналоги



Соединение	\mathbb{R}^1	R ²	R ³	R ⁴
2-(4-Амино-3-метилфенил)бензотиазол (DF 203)	Н	Н	Н	Н
2-(4-Амино-3-метилфенил)-6-гидроксибензотиазол (6-ОН 203)	Н	Н	OH	Н
2-(4-Амино-3-метилфенил)-4-фторбензотиазол (4F 203)	F	Н	Н	Н
2-(4-Амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол (5F 203)	Н	F	Н	Н
2-(4-Амино-3-метилфенил)-6-фторбензотиазол(6F 203)	Н	Н	F	Н
2-(4-Амино-3-метилфенил)-5,6-дифторбензотиазол (5,6-F ₂ 203)	Н	F	F	Н
2-(4-Амино-3-метилфенил)-7-фторбензотиазол(7F 203)	Н	Н	Н	F

ослабеваетиз-заобразованиянеактивного6-гидрокси-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазола (6-ОН 203) (табл. 1) [95, 96].

Метаболитная дезактивация может быть успешно заблокирована фторированием бензотиазолов по положениям 5 или 5 и 6 с получением препаратов 5F 203 и 5,6-F₂ 203 с высокой противоопухолевой активностью, некоторые из них приведены в таблице **1** [97].

В патенте [98] представлены данные по соотношению структура – активность в ряду производных РМХ 610 и их аналогов (более 100 соединений). Экспериментально установлено, что изменения в структуре производных и аналогов РМХ 610 оказывают сильное влияние на биологическую активность этих соединений. Обнаружено, что у соединений 15 и 16 с атомом F в 4- или 6-положении сохраняется противоопухолевая активность. Удаление атома фтора из бензотиазольной части (соединения 17 и 21) или его замена на другие галогены (соединения 22 и 23), равно как и замена одной или двух метоксигрупп в фенильном кольце в 3',4'- положениях на гидроксильные (соединения 18, 19 и 20) или другие группы приводят к потере ингибирующей активности в отношении противоопухолевых клеток [86]. Вместе с тем при наличии хлора или брома вместо метоксигруппы в З'-положении фенильного кольца противоопухолевая активность сохраняется (соединения 24 и 25, табл. 2).

Таким образом, структурные изменения в рядах производных РМХ 610 и 5F 203 оказывают силь-

ное влияние на биологическую активность этих соединений [84, 98], при этом эффективность и избирательность противоопухолевого действия зависят от природы заместителя и его местонахождения в гетероциклическом или фенильном фрагменте [15, 92, 99, 100]. Активными соединениями оказались производные с метил-, гидрокси-, аминогруппами, атомами галогена в положении 3' фенильного кольца [15, 86]. Это свидетельствует о важной роли структурных особенностей молекул 2-арилбензотиазолов для их взаимодействия с арилгидрокарбоновыми рецепторами (AhR) [95, 96, 101]. Этот механизм был подтвержден при испытаниях новых 2-(4-аминофенил)бензотиазолов, содержащих другие группы в гетероциклическом фрагменте и положении 3' фенильного кольца. Высокую активность по аналогии с препаратом 5F 203 проявляют 4-, 6-, 7-фторсодержащие аминофенилбензотиазолы.

Механизм визуализации опухолевого процесса основан на специфическом связывании меченого соединения с арилгидрокарбоновыми рецепторами (AhR) с последующей экспрессией в пораженных клетках. В метаболизм метки вовлечен цитохром 450 – один из ключевых ферментов нейтрализации ксенобиотиков у человека. [93,94].

AhR – белок, кодируемый у человека AhR-геном, он является лиганд-зависимым внутриклеточным рецептором, который стимулирует транскрипцию генов в ответ на связывание с ксенобиотиком. Таким образом запускаются каскадные реакции сегментного метаболизма лекарств

$\begin{array}{c} R^2 \\ R^3 \\ R^3 \\ R^4 \end{array} \xrightarrow{R^4} R^{3'} \\ R$									
Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R1'	R ^{2'}	R ^{3'}		
PMX 610 (NSC 721648)	Н	F	Н	Н	Н	OMe	OMe		
15	F	Н	Н	Н	Н	OMe	OMe		
16	Н	Н	F	Н	Н	OMe	OMe		
17	Н	Н	Н	Н	Н	OMe	OMe		
18	Н	F	Н	Н	Н	OH	OMe		
19	Н	F	Н	Н	Н	OMe	OH		
20	Н	F	Н	Н	Н	OH	OH		
21	Н	Н	Н	Н	Н	OH	OH		
22	Н	Cl	Н	Н	Н	OMe	OMe		
23	Н	Br	Н	Н	Н	OMe	OMe		
24	Н	F	Н	Н	Н	Cl	OMe		
25	Н	F	Н	Н	Н	Br	OMe		

Таблица 2. Вариации заместителей в молекуле соединения РМХ 610 для изучения соотношения структура-активность

с участием цитохромов Р450, которые, в свою очередь, являются мишенями для противоопухолевой терапии [102]. В ходе связывания с такими лигандами AhR перемещается в ядро клетки, где образует комплекс со своим гетеродимеризующим партнером – арилгидрокарбонатным ядерным транслокатором (AhRNT). Этот комплекс, в свою очередь, усиливает экспрессию в AhR мишенных генах, содержащих необходимую ДНК-последовательность, что приводит к изменению внутриклеточных превращений, вызывающих экспрессию м-РНК и вытекающую из этого индукцию необходимого гена, например, цитохромов Р450 1А1 и P450 2W1 [103]. Этот механизм, опубликованный в большом числе работ, был подтвержден при испытаниях новых 2-(4-аминофенил)бензотиазолов, содержащих амино-, метил-, ацетилоксигруппы в гетерофрагменте и атомы Cl или I в положении 3' фенильного кольца [15, 103]. В последней работе были проведены широкие исследования метаболизма препаратов РМХ 610 и 5F 203 при микросомальном окислении их конъюгатов с глутатионом (GSH) цитохромами Р450 1А1 и Р450 2W1 [103].

В результате детального изучения состава и строения образующихся метаболитов и их интермедиатов с помощью ЯМР ¹Н, ¹⁹F высокого разрешения, хромато-масс-спектрометрии и независимых синтезов установлено, что в случае препарата РМХ 610 продуктами микросомального С-окисления является 2-(2,3-дигидрокси-4-метоксифенил)-5-фторбензотиазол в виде конъюгата с GSH; в случае соединения 5F 203 происходит N-окисление с образованием 5-фтор-2-(2-гидрокси-3-метил-4амино)бензотиазола с промежуточным образованием хинонимина (схема 13). Различия в структуре и физико-химических свойствах метаболитов определяют селективное противоопухолевое действие препаратов РМХ 610 и 5F 203. Повреждение ДНК объясняют возможностью образования электрофильного интермедиата – нитрений-иона, выполняющего функцию алкилирующего агента ДНК по положению N⁷ 2'-дезоксигуанозина. При этом не исключено образование комплексов ДНК с липофильными производными бензотиазола, имеющими планарную структуру. Они, как специфические интеркаляторы, изменяют активность ДНК в процессе синтеза м-РНК [103].

4.2. Уникальный противораковый препарат Фортресс. В связи с тем, что тестирование 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазола (5F 203) выявило его высокую противоопухолевую активность по отношению к человеческим клеточным культурам карциномы яичников, груди, почек и кишечника, опосредованную индуцирова-



2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛЫ



нием разрушения ДНК и блокированием митоза [25, 104–106], большой клинический интерес вызывает тестирование и метаболическое превращение аминокислотного прекурсора (пролекарства) 5F 203 – его L-лизиламида NSC 710305 (**26**), он же Фортресс [26, 107].

Фортресс, 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол-L-лизиламид гидрохлорид 26, показал выраженную избирательную противоопухолевую активность, как отдельно [108–111], так и в комбинации с антибиотиком доксорубицином [112]. Преимуществами соединения 26 по сравнению с препаратом 5F 203 являются его стабильность и хорошая растворимость в воде, что допускает разработку инъекционных форм лекарств, что, в свою очередь, улучшает биодоступность и предотвращает быструю дезактивацию в печени через СҮР1А-медиированный механизм [26]. На момент обсуждаемых публикаций Фортресс проходил первую фазу клинических испытаний в Великобритании.

Механизм действия этого уникального представителя семейства бензотиазолов может быть обобщен следующим образом: благодаря химической стабильности молекулы пролекарства спонтанный гидролиз амидной связи в отсутствие клеток не имеет места, но пролекарство быстро и количественно гидролизуется в исходный амин (лекарство) в присутствии как чувствительных, так и не чувствительных к нему клеток. В то же время метаболизм лекарства протекает лишь в чувствительных, т. е. пораженных опухолевым процессом, клетках. Исходный амин (5F 203) селективно захватывается опухолевыми клетками, связывается с их AhR рецепторами и транслоцируется в ядра клеток, с последующей индукцией изоформы СҮР1А1 цитохрома Р450 и конверсией молекулы лекарства в электрофильный реакционноспособный интермедиат - нитрений-ион, который ковалентно связывается с ДНК, вызывая летальные повреждения клеток-мишеней [26]. Механизм ингибирования опухоли, обусловленного повреждением ДНК опухолевых клеток, схематично отражен на схеме 14.

4.3. Свойства противоопухолевых 4-гидроксициклогекса-2,5-диенонов (хинолов). Представ-



ДНК-карциногенный аддукт

ляют интерес новые противораковые препараты, относящиеся к группе 4-гидроксициклогекса-2,5-диенонов (так называемых хинолов), в частности, препарат РМХ 464 (ранее назывался AW 464) и его фторированные аналоги (схема 15).

Хинолы и их аналоги проявили антипролиферативную активность по отношению к клеточным линиям карциномы толстой кишки (HCT116 и HT29) [29], что открывает возможность создания новых, более эффективных лекарственных препаратов, альтернативных 5-F-урацилу, остающемуся основным препаратом выбора для лечения этой формы рака. Как показали исследования, мишенью препарата PMX 464 являются тиоредоксин-редуктазная сигнальная система [28, 29, 113] и ядерный «каппа-би» фактор (NF-кB) [114]. Тиоредоксины представляют собой небольшие белки с молекулярной массой около 12 кДа, характерной особенностью которых является наличие двух расположенных рядом остатков цистеина, заключенных в





мотив типа СХХС, где С – цистеин, а X – любая, как правило гидрофобная, аминокислота. Еще одна отличительная черта всех тиоредоксинов специфическая третичная структура, которая называется тиоредоксиновой укладкой. Тиоредоксин посредством фермента тиоредоксин-редуктазы осуществляет НАДФ-зависимое восстановление дисульфидных связей других белков [115-118]. Тиоредоксин оказывает плейотропное влияние на клеточный метаболизм: усиливает клеточную пролиферацию через воздействие на рибонуклеиновую редуктазу [117]; вовлечен в реакции оксидативного стресса через регуляцию активности тиоредоксин-пероксидазы [118]; предотвращает апоптоз через ингибирование апоптической сигнальной киназы (АРК-1) [119]. Таким образом, ингибирование тиоредоксина может проявляться антипролиферативным и проапоптическим эффектами, что и лежит в основе терапевтических механизмов препарата РМХ 464 [28, 120].

4.4. Полигидроксибензотиазольные аналоги флавоноидов – активные ингибиторы тирозинкиназ. Интенсивно исследуются полигидроксилированные 2-арилбензотиазолы [121, 122] с новым механизмом действия по типу флавоновых кварцетинов [123] и изофлавоновых генистеинов





[124], которые являются активными ингибиторами тирозинкиназы – ключевого фермента в передаче внутриклеточных сигналов при каталитическом переносе фосфатного остатка от АТФ на тирозиновый компонент белка мишени, с чем связывают ингибирование роста опухолей. Рецепторы тирозинкиназ являются ключевыми регуляторами нормальных клеточных процессов, включая факторы роста, цитокины и гормоны. Кроме того, они являются критичным фактором в развитии и прогрессировании многих видов опухолей [125]. Наиболее активным ингибитором оказался 4,6-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензотиазол, который имеет расположение гидроксильных групп, подобное генистеину [121]. Кроме того, N-замещенные 2-(аминоарил)бензотиазолы были подвергнуты скринингу в программе «Ингибиторы киназ», в результате была идентифицирована и оптимизирована хиназолин-связанная 4-(бензотиазол-2-ил) анилиновая структура, показавшая наибольшую in vitro активность против киназ [126, 127].

5. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВООПУ-ХОЛЕВЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ 2-АРИЛ-**БЕНЗОТИАЗОЛОВ**

В развитие работ по целенаправленному синтезу физиологически активных препаратов в классе 2-арилбензотиазолов, представленных в разделах 1-3, большое практическое значение имеет разработка способов получения и изучение физико-хи-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

мических свойств фторсодержащих 2-арилбензотиазолов, в первую очередь, соединений лидеров РМХ 610 [2-(3.4-лиметоксифенил)-5-фторбензотиазол], его 6-фторированного аналога [2-(3,4-диметоксифенил)-6-фторбензотиазол]. 5F 203 [2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол], Фортресс (лизиламидное производное препарата 5F 203) и их производных, а также промежуточных продуктов их синтеза.

5.1. Синтез препарата РМХ 610. Известно несколько способов получения препарата РМХ 610 -2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазола [23. 24, 36, 98, 128].

Препаративный метод синтеза 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазола включает несколько стадий (схема 16):

– получение 3-фторфенилтиомочевины 8 взаимодействием 3-фторанилина 27 с бензоилхлоридом в присутствии тиоцианата аммония при кипячении в ацетоне (1 ч) с выходом 90%;

– циклизацию 3-фторфенилтиомочевины 8 в 2-амино-5-фторбензотиазол 7 под действием брома в дихлорметане (30°С, 3 ч) с последующей кристаллизацией продукта из бензола с выходом 64%;

- щелочной гидролиз 2-амино-5-фторбензотиазола 7 (КОН, 100°С) по методу [36] с образованием бис(2-амино-4-фторфенил)дисульфида 6 с выходом 76%;



– конденсацию дисульфида 6 с 3,4-диметоксибензальдегидом при кипячении (15–24 ч) в толуоле в инертной атмосфере в присутствии трифенилфосфина и каталитических количеств PTSA с последующей очисткой целевого продукта колоночной хроматографией на силикагеле в системе метилендихлорид–гексан с 60%-ным выходом чистого препарата PMX 610.

Недостатками описанного выше способа получения препарата РМХ 610 является образование трудноотделимых изомерных соединений и необходимость использования колоночной хроматографии при очистке целевого продукта, что снижает практическую значимость способа при масштабировании процесса. Первые три стадии могут быть реализованы в препаративном варианте, однако при конденсации бис(2-амино-4-фторфенил)дисульфида 6 с 3,4-диметоксибензальдегидом реакция протекает медленно (24 ч), несмотря на избыток 3-фенилфосфина [20, 63].

Авторам [63] удалось устранить эти недостатки. Модифицированный способ получения препарата РМХ 610 включает использование в качестве катализатора бисульфита натрия ($Na_2S_2O_5$) вместо трифенилфосфина и проведение реакции конденсации дисульфида 6 с 3,4-диметоксибензальдегидом при нагревании в ДМСО (115–120°С). По данным TCX, реакция полностью проходит за 1–1.5 ч с образованием только 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазола с выходом 75–80% (схема 17). Продукт выделяли осаждением избытком воды и флеш-фильтрацией метиленхлоридного экстракта через силикагель. Указанный способ может быть использован и для получения других 2-арилзамещенных бензотиазолов, причем без необходимости защиты фенольной группы в исходном бензальдегиде [63].

Стратегия однореакторного способа получения препарата РМХ 610 заключается в совмещенной трехкомпонентной конденсации 5-фтор-2-иоданилина **28**, 3,4-диметоксибензальдегида и тиомочевины в кипящей воде (100°С, 24 ч) в присутствии карбоната калия и эффективного мезопористого катализатора Cu-Py-SBA-15 [128]. Способ был апробирован при синтезе миллиграммовых количеств препарата РМХ 610 (схема 18).

Функционализированный пиразолом SBA-15 (Py-SBA-15) был получен путем модификации SBA-15 (микромезопористая модификация кремнезема Santa Barbara Amorphous) триаминопропилтриэтоксисиланом с последующей конденсацией с 1-фенил-2-гидроксифенил-4-формилпиразолом с образованием основания Шиффа. Обработка Ру-SBA-15 хлоридом меди(II) в абсолютном этаноле привела к образованию целевого комплекса Сu-Py-SBA-15. Каталитическая активность создается за счет привитой Cu(II) внутри функционализированного мезапористого SBA-15 [128].

Трактовка авторами механизма трехкомпонентного синтеза препарата РМХ 610 представлена на схеме 19 и состоит в следующем: сначала 5-фтор-2-иоданилин **28** образует промежуточное основание Шиффа с 3,4-диметоксибензальдегидом (продукт **3**), при этом гетерогенный катализатор генерирует активные частицы Cu(I) под действием



основания in situ. Активная часть Cu(I) далее вступает в окислительное присоединение к промежуточному продукту З с образованием интермедиата И. Затем тиомочевина вовлекается в лигандный обмен с образованием комплекса К, гидролиз которого в присутствии основания приводит к соответствующему комплексу Л. Следующий шаг заключается в восстановительном расщеплении комплекса Л с образованием промежуточного аниона М и активных частиц Cu(I). Аэробное окисление активного промежуточного Cu(I) приводит к

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

регенерации Cu(II)-катализатора. Внутримолекулярная циклизация аниона М приводит к образованию промежуточного дигидропроизводного Н, которое в присутствии воздуха окисляется с образованием конечного продукта РМХ 610.

При масштабировании данного процесса наблюдалась плохая воспроизводимость результатов вследствие, по-видимому, сложного характера параллельных восстановительно-окислительных реакций с образованием различных интермедиатов, специфических особенностей мезапористого ката-



лизатора, а также образования побочных окрашенных продуктов окисления иоданилина и комплексных оснований Шиффа.

Среди работ по синтезу 2-арилбензотиазолов заслуживает внимания эффективный одностадийный метод синтеза 2-замещенных бензазолов по Бала и др. Особенностью метода является катализируемая водой стадия, он исключает использование каких-либо токсичных катализаторов и реагентов, обеспечивает отличную селективность и хорошие выходы при высокой устойчивости функциональных групп (схема 20) [129].

5.2. Синтез 6-фтор-2-(3,4-диметоксифенил)бензотиазола. Получение 6-фтор-2-(3,4-диметоксифенил)бензотиазола **29** осуществляется по аналогии с синтезом препарата РМХ 610 по методу [24] конденсацией дисульфида **30** с 3,4-диметоксибензальдегидом [98] (схема 21).

Альтернативным способом получения является радикальная циклизация тиобензамидов по методу Якобсона (схема 8) [34].

5.3. Синтез и физико-химические свойства **2-(4-аминофенил)бензотиазолов.** Новым клас-

сом противоопухолевых веществ являются производные 2-(4-аминофенил)бензотиазола, обладающие in vivo и in vitro избирательным действием в отношении ряда штаммов опухолей человека. Родоначальным соединением является препарат DF 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазол. Введение атома фтора в молекулу этого соединения и его производных привело к увеличению противоопухолевой активности. Основным способом получения фторированных 2-(4-аминофенил)бензотиазолов, содержащих атом фтора в гетеро- или фенильном фрагменте, является использование моно- или дифторнитроанилидов 32, получаемых бензоилированием соответствующих фторанилинов 31 при кипячении в пиридине. Фторнитробензанилиды 32 под действием реагента Лавессона в ДМФА или ГМФТА превращаются во фторнитрофенилтиобензамиды 33, циклизация которых по методу Якобсона и последующее восстановление нитрогруппы приводит к 2-(4-аминофенил)бензотиазолам 35 с атомами фтора в положениях 4, 5, 6 или 7 (схема 22).

5.3.1. Синтез препарата 5F 203. Региоселективный синтез противоопухолевого препарата 5F 203







[2-(3-метил-4-аминофенил)-5-фторбензотиазола] [84] состоит в щелочном гидролизе 2-амино-5фторбензотиазола 7 с последующим превращением в промежуточный нитробензанилиддисульфид **36**, восстановление которого приводит к препарату 5F 203 (схема 23).

Реакция Якобсона может быть использована для получения других фторсодержащих 4-аминофенилбензотиазолов, на основе которых могут быть синтезированы новые лекарственные препараты. При взаимодействии 3,4-дифторнитротиобензамида 37 с феррицианидом калия в щелочной среде образуется трудноразделимая смесь изоме-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

ров 5,6-дифтор- и 6,7-дифторнитрофенилбензотиазола **38** и **39** в соотношении 2:1 (схема 24) [84, 97].

Для получения 5- или 7-фтор- и 5,6-дифтор-2-(4-нитро-3-метилфенил)бензотиазолов был осуществлен альтернативный путь синтеза действием гидрида натрия в *N*-метилпирролидоне (схема 25).

Их восстановление приводит к целевым фторированным 2-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазолам. Региоспецифичность в данном синтезе обеспечивается наличием атома брома в *о*-положении по отношению к тиоамидной группе.



 $R = 5-F (45\%), 7-F (82\%), 5,6-F_2 (54\%)$

5.3.2. Синтез противоопухолевого препарата Фортресс. На основе препарата 5F 203 был синтезирован противоопухолевый препарат пролонгированного действия Фортресс 26, который в момент написания обзора проходил клинические испытания [106].

Синтез соединения **26** осуществлялся конденсацией препарата 5F 203 с Вос-защищенным L-лизином в присутствии карбодиимида в метиленхлориде по типу образования пептидной связи (схема 26). Аналогичным образом синтезирован аланиновый аналог Фортресса (**40**), также обладающий противоопухолевым действием.

5.4. Получение противоопухолевых хинолов. Хинолами называют 4-замещенные производные 4-гидроксициклогекса-2,5-диенона. Среди них высокой антипролиферативной активностью обладают препараты-лидеры РМХ 464 и АЈМ 290 (схема 27).

Отправной точкой синтеза 5- и 6-фторхинолов является однореакторное восстановление 4-фторили 5-фтордисульфидов трифенилфосфином с конденсацией *in situ* продуктов восстановления с 4-гидроксибензальдегидом в присутствие *n*-толуолсульфокислоты (PTSA), приводящее к 5- или 6-фтор-2-(4-гидроксифенил)бензотиазолу. Второй путь, использованный для синтеза 4-фтор-2-(4-гидроксифенил)бензотиазола **45**, состоит в получении из *о*-фторанилина **41** анилида **42**, перевод его в тиоанилид **43** действием P_2S_5 в ГМДСО с последующим деметилированием метоксипроизводного **44** гидрохлоридом пиридина при 210°С (схема 28) [30].

Превращение в хинолы 46 фенольных соединений 45 происходит при их окислении гипервалент-

2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛЫ





ным иодом(III) [бис(трифторацетокси)иодбензол] в присутствии стабильного радикала ТЕМРО (2.2.6.6-тетраметил-1-пиперидинилокси) в смеси ацетонитрил-вода (схема 29).

6. ПРИМЕНЕНИЕ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

6.1. Перспективы использования меченных фтором-18 и углеродом-11 производных 2-арилбензотиазолов в ПЭТ-диагностике опухолей. Ввиду того, что некоторые 2-арилбензотиазолы обладают высокой противоопухолевой активностью, их меченые производные могут рассматриваться в качестве радиотрейсеров в диагностике опухолей методом позитронной эмиссионной томографии. В основе метода лежит изучение in vivo распределения соединений, меченных радиоактивными изотопами (радиотрейсеров, радиофармпрепаратов), с помощью внешней системы детекторов. Радиоактивной меткой в ПЭТ служат короткоживущие радиоактивные изотопы с позитронным типом распада, который сопровождается образованием двух гамма-квантов аннигиляции энергией 0.511 МэВ, испускаемых под углом 180°, детектируемых камерой томографа с использованием схемы совпадений. Наиболее короткоживущие циклотронные ПЭТ радионуклиды (¹⁵О, $T_{1/2}$ 2.04 мин; ¹³N, T_{1/2} 9.96 мин; ¹¹С, T_{1/2} 20.4 мин) являются изотопами жизненно важных биологических элементов. Введение этих изотопов в структуру различных молекул не влияет на биохимическое поведение и метаболизм. Четвертый радионуклид, фтор-18, не входит в число элементов-органогенов, однако считается идеальным ПЭТ-радионуклидом благодаря относительно длительному периоду полураспада (110 мин) и другим важным ядерно-физическим характеристикам. Основным радиофармацевтическим препаратом для ПЭТ, используемым в более 90% всех исследований, является меченный фтором-18 фторированный аналог глюкозы, 2-[¹⁸F]фтор-2-дезокси-D-глюкоза ([¹⁸F]ФДГ) – радиотрейсер гликолиза. Повышенное накопление [¹⁸F]ФДГ

46. R=5-F (44%), 6-F (18%), 4-F (27%)

в опухоли обусловлено тем, что злокачественные клетки характеризуются более активными процессами гликолиза ввиду повышенного уровня белков, транспортирующих глюкозу (транспортеров глюкозы GLUT1 и GLUT2), и, в большей степени, увеличения активности гексокиназы в неоплазме.

За более чем 30-летний период развития ПЭТ разработан целый ряд других радиофармацевтических препаратов с различными механизмами включения в метаболические и другие процессы, ассоциирующиеся со злокачественностью опухолей (транспорт аминокислот, пролиферация, апоптоз и ангиогенез, гипоксия). Особый интерес представляют радиофармацевтические препараты на основе лекарственных средств, используемых для лечения гормонозависимых опухолей, характеризующихся повышенной экспрессией определенного типа рецепторов. Так, в диагностике нейроэндокринных опухолей с повышенной экспрессией рецепторов соматостатина (SSRT) в качестве радиофармацевтических препаратов используют различные пептиды, меченные генераторным изотопом галлия (68 Ga, $T_{1/2}$ 68 мин), а также фтором-18. Кроме того, меченые аналоги лекарственных средств могут использоваться для изучения их фармакокинетки методом ПЭТ.

Недавние исследования показали, что образование опухолей молочной железы сопровождается повышенной экспрессией арилгидрокарбоновых рецепторов (AhR) [130]. АhR является одним из нескольких лиганд-зависимых внутриклеточных рецепторов, которые стимулируют транскрипцию генов в ответ на воздействие ксенобиотиков, прежде всего высокотоксичного диоксина. Показано, что AhR играет важную роль в процессах пролиферации и дифференциации клеток при раке предстательной железы [131]. Недавно в результате пионерских работ группы ученых из Хайдельберга была высказана гипотеза о том, что именно нарушения AhR, вызванные действием эндогенного кинуренина (kynurenine – Kyn), продукта катаболизма триптофана, являются определяющим фак-

тором в степени агрессивности глиом – опухолей мозга, практически не поддающихся лечению [132].

Как указано в разделе 4, противоопухолевое действие некоторых соединений из ряда 2-арилбензотиазолов осуществляется посредством их воздействия на AhR рецепторы. В настоящее время на стадии клинических испытаний находится пролекарственное средство Фортресс 26, действие которого непосредственно связано с транскрипционным фактором, который опосредует индукцию СҮР1-семейства цитохрома Р450. Для фармакокинетических исследований этого препарата был синтезирован его меченный фтором-18 аналог 5F 203 [133], однако данные о результатах доклинических или клинических испытаний данного радиотрейсера не приводились. Следует отметить, что в данном исследовании для введения метки фтор-18 в исходную молекулу был использован метод электрофильного радиофторирования газообразным фтором-18 ([¹⁸F]F₂). Работа с этим агентом, генерируемым в газовой мишени циклотрона, сопряжена с целым рядом технических сложностей, а получаемые радиофармацевтические препараты обладают низкой удельной мольной активностью [134].

Что касается других ПЭТ-радиотрейсеров, предложенных для визуализации AhR рецепторов, то немногочисленные исследования в этой области включают синтез меченных фтором-18 производных стильбенов [135], без дальнейшей оценки возможностей их использования в ПЭТ.

Большой интерес представляет получение меченных фтором-18 аналогов 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазола (РМХ 610), отличающегося высокой антипролиферативной активностью с уровнем ГТ₅₀ < 0.1 нМ. в отношении опухолей молочной железы MCF-7 и MDA-46841 [24]. Для получения меченного фтором-18 аналога препарата РМХ 610 необходимо введение метки в пятое положение молекулы. Однако использование для этой цели традиционного метода нуклеофильного радиофторирования с использованием [¹⁸F]фторида, генерируемого по ядерной реакции ${}^{18}\text{O}(p,n){}^{18}\text{F}$ при облучении воды-¹⁸О в мишени циклотрона, представляет собой нетривиальную задачу. Положение нуклеофильной атаки в этой молекуле не активировано, поэтому реакция нуклеофильного замещения нитрогруппы, брома и других групп, традиционно используемых в качестве уходящих, при введении фтора-18 в ароматические субстраты [¹⁸F]фторидом в составе комплекса с криптофиксом ([K/K 2.2.2]^{+ 18}F⁻), малоэффективна.

Более перспективным методом введения метки в пятое положение молекулы РМХ 610 является использование в качестве предшественников солей диарилиодония с различными противоионами. Этим методом были получены производные 2-арил-6-[¹⁸F]фторбензотиазола с различными заместителями в бензольном кольце: 2-(4'-аминофенил)-6-[¹⁸F]фторбензотиазол, 2-(4'-*N*-диметиламинофенил)-6-[¹⁸F]фторбензотиазол и 2-(4'-*N*-метиламинофенил)-6-[¹⁸F]фторбензодиазол [136]. Радиотрейсеры были получены с высокими радиохимическими выходами (19-40%, без поправки на радиоактивный распад изотопа) и высокой удельной мольной активностью с перспективой их использования в качестве рецепторных радиолигандов в диагностике болезни Альцгеймера – основной области применения меченых производных 2-арилбензотиазолов в ПЭТ.

Недавно для целей онкодиагностики было предложено использовать меченный фтором-18 фторэтилированный аналог препарата РМХ 610, 2-(3,4-диметоксифенил-6-(2-[¹⁸F]фторэтокси)бензотиазол **48** [137]. Получение предшественника, 6-тозилоксиэтокси-2-(3,4-диметоксифенил)бензотиазола **47**, показано на схеме 30.

Сам радиотрейсер [¹⁸F]ФЭДБТ **48** был получен реакцией прямого нуклеофильного замещения тозильной группы в молекуле соответствующего предшественника **47** на фтор-18 (схема 31). Для выделения целевого продукта из реакционной смеси был разработан метод твердофазной экстракции – современная технология, преимуществом которой по сравнению с традиционной ВЭЖХ-очисткой является быстрота и возможность автоматизации в модулях синтеза радиофармацевтических препаратов для ПЭТ. Радиохимический выход с поправкой на радиоактивный распад составлял 60%.

Изучение биораспределения [¹⁸F]ФЭДБТ в органах и тканях крыс с индуцированной опухолью MDA-MB-231 (рак молочной железы с тройным негативным фенотипом) и *in vivo* динамические ПЭТ-исследования указывают на перспективность использования нового радиофармацевтического препарата в ПЭТ-диагностике рака молочной же-



лезы [137]. Данные по биораспределению показали, что максимум накопления радиотрейсера [% $ID/g = 2.73\pm0.36$ (n = 3) – процентное содержание от введенной дозы на **1** г ткани) достигался на 30-й мин, а максимальное отношение опухоль/мышца (Tumour/Muscle, T/M) составляло 1.82 \pm 0.25 на 120 мин после инъекции. Сходное значение T/M = 1.65 \pm 0.59 на 120-й мин было получено при ПЭТ-исследовании на сканнере для малых животных.

Данные по биораспределению [¹⁸F]ФЭДБТ сравнимы с результатами, полученными с использованием рецепторных AhR радиолигандов на основе технеция-99т – широко используемого радионуклида для диагностики методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Радиотрейсеры были получены конъюгашией 2-(4'-аминофенил)бензотиазола и его 6-метилпроизводного с комплексными карбонильными производными технеция ^{99m}Tc(I)(CO)₃(NNO) [138]. Максимальное отношение опухоль/мышца составляло 2.17 на 15-й мин и уменьшалось до 1.76 на 60-й мин после инъекции; данные были получены при исследовании мышей типа SCID с индуцированными опухолями MCF-7. Этими же авторами были получены и соответствующие комплексы рения, поскольку меченные рением-188 комплексы могут быть использованы в качестве радиотерапевтических агентов при лечении рака молочной железы.

Тем не менее, несмотря на результаты, полученные при использовании [¹⁸F]ФЭДБТ, синтез меченного фтором-18 истинного аналога препарата РМХ 610 для ПЭТ-исследований AhR рецепторов остается актуальной задачей. Для ее решения может быть эффективно использован предложенный недавно [139] метод введения фтора-18 в неактивированное положение ароматического кольца биологически активных молекул реакцией прямого нуклеофильного радиофторирования предшественника, содержащего в качестве уходящей пинаколборонатную группу, при катализе комплексом двухвалентной меди Cu(OTf)₂Py₄.

Представляет интерес и изучение производных препарата РМХ 610, меченных углеродом-11, которые легко получаются метилированием соответствующих фенольных предшественников с помощью стандартного в ПЭТ-радиохимии метилирующего агента метилтрифлата, [¹¹C]CH₃OTf. В работе [33] была получена серия радиотрейсеров с различными заместителями (схема 32). Метилирование проводили в ацетонитриле в присутствии





3-[¹¹C]: 4-F, R¹ = O¹¹CH₃, R² = OCH₃, R³ = H 4-[¹¹C]: 5-F, R¹ = OCH₃, R² = O¹¹CH₃, R³ = H 3-[¹¹C]: 5-F, R¹ = O¹¹CH₃, R² = OCH₃, R³ = H 5-[¹¹C]: 5-F, R¹ = OCH₃, R² = OCH₃, R³ = O¹¹CH₃ 4-[¹¹C]: 5-F, R¹ = OCH₃, R² = O¹¹CH₃, R³ = OCH₃ 4-[¹¹C]: 6-F, R¹ = OCH₃, R² = O¹¹CH₃, R³ = H 3-[¹¹C]: 6-F, R¹ = OCH₃, R² = OCH₃, R³ = H 5-[¹¹C]: 6-F, R¹ = OCH₃, R² = OCH₃, R³ = O¹¹CH₃ 4-[¹¹C]: 6-F, R¹ = OCH₃, R² = OCH₃, R³ = O¹¹CH₃ 4-[¹¹C]: 6-F, R¹ = OCH₃, R² = OCH₃, R³ = O¹¹CH₃ 4-[¹¹C]: 6-F, R¹ = OCH₃, R² = OCH₃, R³ = O¹¹CH₃

NaOH с последующей очисткой методом твердофазной экстракции.

Однако дальнейшие биологические исследования этой группы радиотрейсеров не проводились, поэтому судить об их перспективности в качестве туморотропных ПЭТ-агентов не представляется возможным.

6.2. Использование меченых производных 2-арилбензотиазолов в качестве рецепторных радиолигандов в ПЭТ-исследованиях болезни Альцгеймера. Метод ПЭТ предоставляет уникальные возможности in vivo изучения нейрохимических процессов с участием рецепторов и нейротрансмиттеров как в норме, так и при различных патологиях. Благодаря исключительно высокой мольной (удельной) активности ПЭТ-радиотрейсеров (до 100 Ки/мкмоль) количество вводимого в составе радиофармацевтических препаратов нерадиоактивного субстрата минимально (на уровне нано- и пико молей), что является определяющим фактором при проведении рецепторных исследований. За годы развития ПЭТ создан целый ряд меченых соединений (рецепторных радиолигандов), специфично связывающихся с отдельными типами и подтипами рецепторов центральной нервной системы (ЦНС), вовлеченных в патологию различных нейропсихических заболеваний, таких как паркинсонизм, шизофрения, болезнь Альцгеймера, депрессивный синдром и другие. Наряду с высокой мольной удельной активностью к радиолигандам для исследования мозга предъявляются дополнительные требования, основными из которых являются [140]:

проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), определяемая липофильностью (logP 1.5–4) и низкой молекулярной массой (<450);

– высокая аффинность к исследуемому типу рецепторов (K_d 0.1–1 нМ.);

 низкое неспецифическое связывание с альбумином и другими протеинами крови (которое возрастает с ростом липофильности);

 отношение специфического/неспецифического связывания не менее 2;

 медленный метаболизм и отсутствие меченых метаболитов, проникающих через ГЭБ;

 достижение равновесия за время ПЭТ исследования (лимитированное периодом полураспада радионуклида);

В связи с быстрым старением населения особое значение приобретает ПЭТ диагностика болезни Альцгеймера, где на настоящий момент достоверное подтверждение диагноза возможно только с помощью данных нейроморфологического, как правило, посмертного, исследования головного мозга. К ключевым гистологическим признакам болезни Альцгеймера относятся образование нейрофибриллярных клубков в нейронах и сенильных бляшек. Оба вида поражения вызваны отложением аномальных белков и развиваются относительно независимо друг от друга. В сенильных бляшках таким аномальным белком является бета-амилоидный пептид (амилоид-β-протеин, Аβ-пептид), а в нейрофибриллярных клубках – тау-протеин. Хотя патогенетического лечения болезни Альцгеймера пока нет, при ранней диагностике можно приостановить развитие симптомов болезни с использованием уже имеющихся в арсенале врачей средств. Разработка радиотрейсеров для ПЭТ-диагностики болезни Альцгеймера – бурно развивающаяся область исследований, что отражено в ряде обзоров [141-143]. Структуры наиболее значимых радиофармацевтических препаратов, применяемых в клинических ПЭТ-исследованиях пациентов с болезни Альцгеймера, приведены на рис. 3.

Одним из первых радиофармацевтических препаратов, предложенных для ПЭТ диагностики болезни Альцгеймера, был 2-(1-{6-[(2-¹⁸F-фторэтил)-(метил)амино]-2-нафтил}этилиден)малонитрил



([¹⁸F]FDDNP), однако радиотрейсер обладал низкой селективностью, связываясь как с β-амилоидными агрегатами, так и с тау-протеинами [144]. В отличие от [¹⁸F]FDDNP, меченные углеродом-11 производные арилбензотиазола, полученные путем модификации структуры известного флуоресцентного маркера Тиофлавина-Т (Th-T) (рис. 4), применяемого в посмертной (post-mortem) диагностике пациентов с болезнью Альцгеймера [145, 146], специфически связываются с β-амилоидными протеинами. Было показано, что удаление метильной группы при атоме азота в гетероциклическом фрагменте молекулы ThT, т. е. элиминирование положительного заряда, позволяет получить липофильные производные нейтральных бензотиазоланилинов (рис. 4). Эти соединения обладают высокой аффинностью к β-амилоиду (на уровне наномолей), проходят через ГЭБ в количествах, достаточных для проведения ПЭТ-исследований,





[¹¹C] AZD2184



[¹⁸F] Флорбетабен



[¹⁸F] Флорбетапир

и быстро выводятся из здоровых клеток мозга.

Из серии производных Th-T для использования в клинических ПЭТ-исследованиях был [¹¹С]-2-[4-метиламино)фенил]-1,3-бенвыбран зотиазол-6-ол ([¹¹C]-6-ОН-ВТА-1, [¹¹C]РІВ или Pittsburgh Compound-B) (рис. 4) [146]. Этот радиотрейсер обладает высокой аффинностью к β-амилоиду, K_i 4.3 нМ. по отношению к синтетическому Аβ(1-40) пептиду (табл. 3). Образующиеся меченые метаболиты являются полярными и не проходят через ГЭБ. В исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера накопление [¹¹C]РІВ в коре головного мозга было в 2-3 раза выше по сравнению здоровыми добровольцами и коррелировало с данными проведенных посмертных in vitro исследований.

Для введения метки в молекулу [¹¹C]РІВ используется стандартная реакция N-метилирования деметильного предшественника **49** с использова-



Рис. 4. Структуры тиофлавина-Т, его нейтральных аналогов и [¹¹C]-6-OH-BTA-1 ([¹¹C]PIB).

нием [¹¹C]CH₃I в качестве метилирующего агента с последующим снятием защиты гидроксильной группы (схема 33). [¹¹C]CH₃I получают так называемым газофазным методом, основанным на радикальной реакции [¹¹C]CH₄, производимого в газовой мишени медицинского циклотрона, с кристаллическим иодом, находящимся при температуре реакции иодирования (720–730°C) в виде паров. Для увеличения выхода [¹¹C]CH₃I процесс иодирования многократно повторяют за счет циркуляции при непрерывном извлечении полученного меченого продукта адсорбцией на сорбенте типа Рогарак при –196°С.

В настоящее время препарат [¹¹C]РІВ используется в качестве золотого стандарта при разработке новых радиофармацевтических препаратов для визуализации областей накопления бета-амилоидного пептида у пациентов с болезнью Альцгеймера. ПЭТ исследования с [¹¹C]РІВ проводятся в более чем 60 ПЭТ-центрах; к 2012 г. было проведено более 10 тысяч ПЭТ-исследований.

Среди других радиофармацевтических препаратов, меченных углеродом-11, следует отметить разработанный фирмой «Астра-Зенека» (Astra-Zeneka) [¹¹C]-2-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3-бензотиазол-6-ол ([¹¹C]AZD2184), где 2-фенильный фрагмент молекулы [¹¹C]PIB заменен на пиридильный (рис. 3) [148]. Преимуществом этого радиотрейсера, имеющего такое же

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

высокое, как и у [¹¹C]PIB, значение аффинности к А_β-пептиду, является более низкое неспецифическое связывание, что обусловлено меньшей липофильностью соединения.

Ввиду малого периода полураспада углерода-11 ($T_{1/2}$ 20.4 мин) соответствующие радиотрейсеры могут использоваться лишь в ПЭТ-центрах, оборудованных собственным циклотроном для про-



R^1 S R^2							
\mathbb{R}^1							
	NH ₂	NHCH ₃	N(CH ₃) ₂				
CH ₃	9.5	10	64				
Н	37	10	4.0				
ОН	46	4.3	4.4				
OCH ₂	7.0	4 9	19				

Таблица 3. Вл	ияние структ	уры нейтральных	произво	дных Th	-Т на а	ффинность	$(K_i,$ нмоль)	к пептиду	$A\beta(1-40)$) ^a
			\land	N						

^а Значения K_i определены с использованием меченного тритием [N-метил-³H]6-OH-BTA-1 в качестве радиолиганда синтетических Аβ (1–40) агрегатов [147].

изводства ¹¹С, что ограничивает зону применения ПЭТ-диагностики. В последние годы отмечается интерес к радиофармацевтическим препаратам на основе наиболее долгоживущего из циклотронных ПЭТ-радионуклидов, фтора-18 (*T*_{1/2} 110 мин), которые можно доставлять на достаточно большие расстояния в клиники, оборудованные лишь ПЭТ-сканнерами. Кроме того, в случае фтора-18 обеспечивается наиболее высокое пространственное разрешение, что обусловлено низкой энергией испускаемых позитронов и, соответственно, минимальным пробегом в клетке (2.4 мм). Был синтезирован ряд меченных фтором-18 производных Th-T [147], наилучшим из которых оказался ¹⁸F-аналог РІВ, 2-(3-[¹⁸F]фтор-4-метиламино-фенил)бензотиазол-6-ол [149], по диагностическим свойствам близкий к [¹¹С]РІВ. Этот радиофармацевтический препарат под коммерческим названием GE-067 или [¹⁸F]флутеметамол (Визамил) зарегистрирован в США и Европе фирмой «Дженерал электрик» как агент для визуализации амилоидного пептида у пациентов с болезнью Альцгеймера [150]. Синтез [¹⁸F]флютеметамола основан на стандартной реакции нуклеофильного замещения нитро-группы в молекуле предшественника [¹⁸F] фторидом в присутствии криптофикса (К2.2.2.) в качестве катализатора фазового переноса. По окончании радиофторирования проводится дериватизация избытка нитропредшественника метилатом калия. Это позволило провести выделение меченного фтором-18 продукта из реакционной смеси экспресс-методом твердофазной экстракции на одноразовых картриджах. На основе этой разработки была создана так называемая кассетная версия синтеза [¹⁸F]флутеметамола на автоматизированном модуле GE FastLab, обеспечивающая

наработку радиофармацевтических препаратов в стерильной инъекционной форме с высоким радиохимическим выходом при минимальном вмешательстве оператора-радиохимика.

Соответственно, фирмой «Астра-Зенека» был получен и ¹⁸F-фторированный аналог [¹¹C] AZD2184, 2-[2-[¹⁸F]Фтор-6-(метиламино)-3-пиринидил]-1-бензофуран-5-ол ([¹⁸F]AZD4694) (рис. 3), с высокой аффинностью к Аβ-пептиду и более благоприятной фармакокинетикой, а также другими преимуществами, обеспечиваемыми использованием долгоживущего фтора-18 [151]. В настоящее время [¹⁸F]AZD4694 также используется в клинических ПЭТ-исследованиях [152].

В последние годы разработке меченных фтором-18 радиотрейсеров для визуализации областей концентрирования Аβ-протеинов при болезни Альцгеймера было посвящено множество исследований, подробно рассмотренных в обзоре [142]; был выполнен также ряд коммерческих разработок. Например, фирмой «Piramal Imaging» разработано производное стильбена, (E)-4-(N-метиламино)-4'-{2-[2-(2-[¹⁸F]фторэтокси)этокси]}стильбен ([¹⁸F]ВАҮ94-9172, [¹⁸F]флорбетабен) (рис. 3); этот радиотрейсер также зарегистрирован в США (FDA) и Европе [153]. Среди недавно разработанных и одобренных ¹⁸F-меченных трейсеров также можно отметить флорбетапир (рис. 3), выпускаемый компанией «Eli Lilly» под торговой маркой Амивид [142].

Менее успешными оказались разработки в области радиофармацевтических препаратов для ОФЭКТ-исследований пациентов с болезнью Альцгеймера. Так, наиболее перспективный радиотрейсер на основе меченого иодом-123 ($T_{1/2}$ 13.2 ч) производного бензофурана, [¹²³I]6-иодо-2-(4'-ди-

метиламино)фенилимидазо[1,2-*а*]пиридин ([¹²³I] IMPY), обладал достаточно высокой аффинностью к синтетическим $A\beta$ (1-42)-агрегатам (K_i 10.5 нМ.) *in vitro*. Однако уже в первых ПЭТ-исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено низкое отношение сигнал-шум, затрудняющее визуализацию областей с повышенной плотностью $A\beta$ -протеина [154]. Это было объяснено относительно высокой липофильностью и низкой *in vivo* стабильностью данного соединения. Работы по изучению других меченых иодпроизводных бензофурана продолжаются, но пока ограничиваются исследованиями на экспериментальных животных.

Наиболее востребованными для ОФЭКТ-диагностики являются радиофармацевтические препараты на основе ^{99m}Tc ($T_{1/2}$ 6.01 ч), что обусловлено широкой доступностью этого изотопа, произволимого в изотопном генераторе. Так, в нелавней работе [155] были получены четыре нейтральных меченных технецием-99т конъюгата 2-арил-(гетарил)бензоксазолов с бис(аминоэтантиол)хелатирующим лигандом. Аффинность полученных радиотрейсеров к Аβ(1-42)-агрегатам варьировала в широких пределах: показатель *К*, колебался в пределах от 15.86 до 393.18 нМ. Исследования, проведенные на срезах мозга трансгенных мышей с индуцированной болезнью Альцгеймера, указывают на принципиальную возможность использования радиофармацевтических препаратов этого класса в ОФЭКТ-диагностике пациентов с болезнью Альцгеймера [155], однако соответствующие клинические исследования не проводились.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на огромное число работ, диагностическая ценность ПЭТ-исследований пациентов с болезнью Альцгеймера с использованием амилоидных рецепторных радиолигандов до сих пор остается предметом научной дискуссии [156]. В последние 3-5 лет интерес исследователей прикован к изучению других маркеров болезнью Альцгеймера, в частности, тау-протеинов, образующихся в нейрофибриллярных клубках нейронов у пациентов с болезни Альцгеймера. За очень короткий период была создана серия меченных фтором-18 радиотрейсеров на основе производных арилхинолинов (так называемая ТНК-серия), специфически связывающихся с тау-протеинамии и отличающихся исключительно высокой селективностью тау/Аβ. Информация на эту тему подробно представлена в недавних обзорах [157, 158] и других работах.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщены и проанализированы литературные данные по методам направленного синтеза 2-арилбензотиазофизиологически активных лов. Выявлены два направления использования 2-арилбензотиазолов в фармакологии: в качестве противоопухолевых препаратов и средств для диагностики болезни Альцгеймера. Рассмотрены соотношения структура – активность в ряду 2-арилбензотиазолов, вопросы терапии опухолевых заболеваний с помощью 2-арилбензотиазолов, а также диагностики опухолей и нейродегенеративных заболеваний методом позитронной эмиссионной томографии с использованием соответствующих 2-арилбензотиазолов, меченных короткоживущими радиоизотопами ¹¹С и ¹⁸F. Обсуждаются возможные механизмы действия лекарственных препаратов – фторпроизводных 2-арилбензотиазолов, их метаболизм, процессы активации и биоактивации на примере соединений-лидеров PMX 610, 5F 203, Фортресс, Pittsburg Compound В и др. Рассмотрены схемы синтеза указанных перспективных соединений. Показано, что экспериментальные достижения в области мелицинской химии 2-арилбензотиазолов позволяют вести целенаправленное конструирование эффективных лекарственных и диагностических средств в указанном ряду.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

[¹¹C]-6-ОН-ВТА-1 – [¹¹C]-2-[4-метиламино)фенил]-1,3-бензотиазол-6-ол

[¹¹C]AZD2184 – [¹¹C]-2-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3-бензотиазол-6-ол

[¹¹C]PIB – Питтсбургский комплекс В (Pittsburgh Compound-B)

[¹²³I]IMPY – [¹²³I]6-иодо-2-(4-диметиламино)фенилимидазо[1,2-а]пиридин

[¹²³I]ТZDМ–[¹²⁵I]6-иодо-2-(4-диметиламинофенил)бензотиазол

[¹²⁵I]ТZРІ — [¹²⁵I]6-иодо-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)бензотиазол

[¹⁸F]AZD4694 – 2-[2-[¹⁸F]фтор-6-(метиламино)-3-пиринидил]-1-бензофуран-5-ол

[¹⁸F]ВАҮ94-9172 – [¹⁸F]флорбетабен; (*E*)-4-(*N*-метиламино)-4'-{2-[2-(2-[¹⁸F]фторэтокси)этокси]}стильбен

[¹⁸F]FDDNP – 2-(1-{6-[(2-¹⁸F-фторэтил)(метил)амино]-2-нафтил}этилиден)малонитрил

[¹⁸F]ФДГ – 2-[¹⁸F]-фтор-2-дезокси-D-глюкоза

[¹⁸F]флутеметамол – 2-(3-[¹⁸F]фтор-4-метиламинофенил)бензотиазол-6-ол

[¹⁸F]ФЭДБТ – 2-(3,4-диметоксифенил-6-(2-[¹⁸F] фторэтокси)бензотиазол)

[PMIM]Br -1-пропил-3-метилимидазолийбромид

4F 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-4-фторбензотиазол

5,6-F₂ 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-5,6-дифторбензотиазол

5F 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол

6F 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-6-фторбензотиазол

6F PMX 610 – 2-(3,4-диметоксифенил)-6-фторбензотиазол

6-ОН 203 – 6-гидрокси-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазол

7F 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-7-фторбензотиазол

AhR – арилгидрокарбоновые рецепторы

AhRNT – арилгидрокарбонатный ядерный трансло-катор

АЈМ 290 – 4-(1-бензилсульфонил-6-фтор-1*H*-индол-2-ил)-4-гидроксициклогекса-2,5-диенон

АРК-1 – апоптическая сигнальная киназа

А β- β-амилоид

СҮР 1А1 – цитохром Р450, семейство 1, подсемейства А, полипептид 1

DF 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазол

GLUT1 – глюкозный транспортер

GLUT2- глюкозный транспортер

GSH – глутатион

НСТ116 – линия клеток рака кишечника

HT29 – линия клеток рака кишечника

К/К 2.2.2 - комплекс с криптофиксом

Kyn – кинуренин (kynurenine)

MDA-MB-231 – рак молочной железы с тройным негативным фенотипом

PEG – полиэтиленгликоль

PEPPSI – pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initation

РМХ 464 – 4-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-2,5-циклогексадиен-1-он

РРА – полифосфорная кислота

PTSA – *п*-толуолсульфокислота

SBA-15 – микромезопористая модификация кремнозема SantaBarbaraAmorphous

SCID – тяжелый комбинированный иммунодефицит (severe combined immunodeficiency)

SSRT – рецепторы соматостатина

Th-T – Тиофлавин-Т

ТЕМРО – 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси

AIBN – азобисизобутиронитрил

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ГМДСО – гексаметилдисилоксан

ГМФТА – гексаметилфосфортриамид

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

Фортресс – 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол L-лизиламид гидрохлорид

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gill R.K., Rawal R.K., Bariwal J. // Arch. Pharm. 2015.
 Vol. 348. N 3. P. 155. doi 10.1002/ardp.201400340
- Yadav P.S., Prakash D., Senthilkumar G.P. // Int. J. Pharm. Sci. Drug Res. 2011. Vol. 3. N 1. P. 1. doi 10.1002/chin.201140238
- Patel N.B., Khan I.H., Rajani S.D. // Arch. Pharm. 2010.
 Vol. 343. N 11–12. P. 692. doi 10.1002/ardp.201000061
- Burger A., Sawhney S.N. // J. Med. Chem. 1968. Vol. 11. N 2. P. 270. doi 10.1021/jm00308a018
- Amnerkar N.D., Bhusari K.P. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. N 1. P. 149. doi 10.1016/j. ejmech.2009.09.037
- Zhang P., Li S., Yan Y., Lu W., Ke H., Ye D., Li X., Chu Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. N 24. P. 5639. doi 10.1016/j.bmcl.2014.10.078
- Westwell A.D., Stevens M.F.G. // Drug Discov. Today. 2004. Vol. 9. N 15. P. 625. doi 10.1016/S1359-6446(04)03162-9
- Racanè L., Tralić-Kulenović V., Fišer-Jakić L., Boykin D.W., Karminski-Zamola G. // Heterocycles. 2001. Vol. 55. N 11. P. 2085. doi 10.3987/COM-01-9305

- Bradshaw T.D., Wrigley S., Shi D.-F., Schultz R.J., Paull K.D., Stevens M.F.G. // Br. J. Cancer. 1998. Vol. 77. N 5. P. 745. doi 10.1038/bjc.1998.122
- Студенцов Е.П., Ганина М.Б., Казурова Н.Г., Головина А.А. // Изв. СПбГТИ (ТУ). 2014. Т. 23. Вып. 49. С. 26.
- Студенцов Е.П., Непорожнева О.В., Головина А.А., Новикова Н.И., Орловская В.В., Рамш С.М. // Изв. СПбГТИ (ТУ). 2016. Т. 34. Вып. 60. С. 49.
- Студенцов Е.П., Непорожнева О.В., Головина А.А., Новикова Н.И., Орловская В.В., Красикова Р.Н. // Изв. СПбГТИ (ТУ). 2015. Т. 32. Вып. 58. С. 69.
- Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г., Непорожнева О.В., Гарабаджиу А.В., Кочина Т.А., Воронков М.Г., Кузнецов В.А., Криворотов Д.В. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. Т. 11. Вып. 4. С. 3. doi 10.17816/ RCF1143-43
- Boyd M.R., Paull K.D. // Drug Dev. Res. 1995. Vol. 34. N 2. P. 91. doi 10.1002/ddr.430340203
- Dubey R., Shrivastava P.K., Basniwal P.K., Bhattacharya S., Moorthy N.S. // Mini-Rev. Med. Chem. 2006. Vol. 6. N 6. P. 633. doi 10.2174/138955706777435706
- Hroch L., Aitken L, Benek O., Dolezal M., Kuca K., Gunn-Moore F. // Curr. Med. Chem. 2015. Vol. 22. N 6. P. 730. doi 10.2174/0929867322666141212120631
- Keri R.S., Quintanova C., Marques S.M., Esteves A.R., Cardoso S.M., Santos M.A. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 15 P. 4559. doi 10.1016/j.bmc.2013.05.028
- Shi D.F., Bradshaw T.D., Wrigley S., McCall C.J., Lelieveld P., Fichtner I., Stevens M.F. // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. N 17. P. 3375. doi 10.1021/jm9600959
- Singh M., Singh S. // Anticancer. Agents Med. Chem. 2014. Vol. 14. N 1. P. 127. doi 10.2174/ 18715206113139990312
- 20. Weekes A.A., Westwell A.D. // Curr. Med. Chem. 2009. Vol. 16. N 19. P. 2430. doi 10.2174/ 092986709788682137
- 21. *Westwell A.D.* Fluorinated Pharmaceuticals: Advances in Medical Chemistry. London: Future Sci. Ltd, 2015.
- 22. Kamal A., Syed M.A.H., Mohammed S.M. // Expert Opin. Ther. Pat. 2015. Vol. 25. N 3. P. 335. doi 10.1517/13543776.2014.999764
- Aiello S., Wells G., Stone E.L., Kadri H., Bazzi R., Bell D.R., Stevens M.F.G., Matthews C.S., Bradshaw T.D., Westwell A.D. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. N 16. P. 5135. doi 10.1021/jm800418z.
- Mortimer C.G., Wells G., Crochard J.P., Stone E.L., Bradshaw T.D., Stevens M.F., Westwell A.D. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 1. P. 179. doi 10.1021/ jm050942k

- Callero M.A., Luzzani G.A., De Dios D.O., Bradshaw T.D., Loaiza Perez A.I. // J. Cell. Biochem. 2013. Vol. 114. N 10. P. 2392. doi 10.1002/jcb.24589
- Bradshaw T.D., Westwell A.D. // Curr. Med. Chem. 2004.
 Vol. 11. N 8. P. 1009. doi 10.2174/0929867043455530
- 27. Bradshaw T.D., Stevens M.F.G., Westwell A.D. // Curr. Med. Chem. 2001. Vol. 8. P. 203. doi 10.2174/0929867013373714
- Mukherjee A., Westwell A.D., Bradshaw T.D., Stevens M.F.G., Carmichael J., Martin S.G. // Br. J. Cancer. 2005. Vol. 92. P. 350. doi 10.1038/sj.bjc.6602338
- Wells G., Berry J.M., Bradshaw T.D., Burger A.M., Seaton A., Wang B., Westwell A.D., Stevens M.F. // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. N 4. P. 532. doi 10.1021/ jm020984y
- Lion C.J., Matthews C.S., Wells G., Bradshaw T.D., Stevens M.F., Westwell A.D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. N 19. P. 5005. doi 10.1016/j. bmcl.2006.07.072.
- Jones D.T., Pugh C.W., Wigfield S., Stevens M.F., Harris A.L. // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. N 18. P. 5384. doi 10.1158/1078-0432.CCR-05-2380
- Scheetz M.E., Carlson D.G., Schinitsky M.R. // Infect. Immun. 1977. Vol. 15. N 1. P. 145. doi 10.1128/ iai.15.1.145-148.1977
- Wang M., Gao M., Mock B.H., Miller K.D., Sledge G.W., Hutchins G.D., Zheng Q.H. // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14. N 24. P. 8599. doi 10.1016/j.bmc.2006.08.026
- Heterocyclic compounds / Ed. R.C. Elderfield. New York: John Wiley & Sons Inc., 1957. Vol. 5.
- Comprehensive organic chemistry / Ed. S.D. Barton, Ollis W.D. Oxford: Pergamon, 1979. doi 10.1002/ jps.2600690651
- Chang Y.-H., Peak J.D., Wierschke S.W., Feld W.A. // Synth. Commun. 1993. Vol. 23. N 5. P. 663. doi 10.1080/00397919308009825
- Кочинова О.Ф., Зубкова И.В., Черных В.П., Коваленко С.Н., Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных 2-аминобензотиазола. Харьков: НФАУ, 2000. С. 158.
- Metzger J.V. // Compr. Heterocycl. Chem. 1984. Vol. 6.
 P. 235. doi 10.1016/B978-008096519-2.00087-4
- Bahrami K., Khodaei M.M., Naali F. // J. Org. Chem. 2008. Vol. 73. N 17. P. 6835. doi 10.1021/jo8010232
- 40. Itoh T., Nagata K., Ishikawa H., Ohsawa A. // Heterocycles. 2004. Vol. 62. N 1. P. 197. doi 10.3987/ COM-03-S(P)47
- 41. Itoh T., Nagata K., Ishikawa H., Ohsawa A. // Heterocycles. 2004. Vol. 63. N 12. P. 2769. doi 10.3987/ COM-04-10215
- 42. Li Y., Wang Y.-L., Wang J.-Y. // Chem. Lett. 2006. Vol. 35. N 4. P. 460. doi 10.1246/cl.2006.460

- 43. *Mukhopadhyay C., Datta A.* // Heterocycles. 2007. Vol. 71. N 8. P. 1837. doi 10.3987/COM-07-11079
- Sadek K.U., Mekheimer R.A., Hameed A.F.A., Elnahas F., Elnagdi M.H. // Molecules 2012. Vol. 17. N 5. P. 6011. doi 10.3390/molecules17056011
- Chen G.F., Jia H.M., Zhang L.Y., Chen B.H., Li J.T. // Ultrason. Sonochem. 2013. Vol. 20. N 2. P. 627. doi 10.1016/j.ultsonch.2012.09.010
- Rostamizadeh S., Housaini S.A.G. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2005. Vol. 180. N 5–6. P. 1321. doi 10.1080/10426500590912268
- 47. Chen Y.-X., Qian L.-F., Zhang W., Han B. // Angew. Chem. Int. Ed. 2008. Vol. 47. N 48. P. 9330. doi 10.1002/anie.200803381
- 48. *Ranu B.C., Jana R., Dey S.S.* // Chem. Lett. 2004. Vol. 33. N 3. P. 274. doi 10.1246/cl.2004.274
- Deligeorgiev T.D., Kaloyanova S., Vasilev A., Vaquero J.J. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2010. Vol. 185. N 11. P. 2292. doi 10.1080/10426501003598648
- 50. *Mukhopadhyay C., Datta A. //* J. Heterocycl. Chem. 2009. Vol. 46. N 1. P. 91. doi 10.1002/jhet.9
- 51. Moghaddam F.M., Ismaili H., Bardajee G.R. // Heteroat. Chem. 2006. Vol. 17. N 2. P. 136. doi 10.1002/hc.20191
- Kodomari M., Tamaru Y., Aoyama T. // Synth. Commun. 2004. Vol. 34. N 16. P. 3029. doi 10.1081/SCC-200026663
- 53. *Maleki B., Salehabadi H., Moghaddam M.K.* // Acta Chim. Slov. 2010. Vol. 57. N 3. P. 741.
- Diwan F., Shaikh M.H., Shaikh M., Farooqui M. // Org. Commun. 2019. Vol. 12. N 1. P. 1. doi 10.25135/ACG. OC.54.19.02.1212
- Kamal A., Khan M.N., Reddy K.S., Srikanth Y.V., Sridhar B. // Chem. Biol. Drug Des. 2007. Vol. 71. N 1. P. 78. doi 10.1111/j.1747-0285.2007.00609.x
- Lin G.W., Wang Y., Jin Q.M., Yang T.T., Song J.M., Lu Y., Huang Q.J., Song K., Zhou J., Lu T. // Inorg. Chim. Acta. 2012. Vol. 382. N 1. P. 35. doi 10.1016/j. ica.2011.10.004
- 57. Gao Sh., Yang T.T., Zhao J. X., Duan Q., Liang Q.C., Jiang D. Y. // Chem. Pap. 2017. Vol. 71. N 10. P. 1929. doi 10.1007/s11696-017-0187-7
- Wang Y., Mathis C.A., Huang G-F., Debnath M.L., Holt D.P., Shao L., Klunk W.E. // J. Mol. Neurosci. 2003. Vol. 20. P. 255.
- Harrop T.C., Rodriguez K., Mascharak P.K. // Synth. Commun. 2003. Vol. 33. P. 1943. doi 10.1081/SCC-120020209
- Nadaf R.N., Siddiqui S.A., Daniel T., Lahoti R.J., Srinivasan K.V. // J. Mol. Catal. (A). 2004. Vol. 214. N 1. P. 155. doi 10.1016/j.molcata.2003.10.064
- 61. Chakraborti A.K., Rudrawar S., Kaur G., Sharma L. // Synlett. 2004. N 9. P. 1533. doi 10.1055/s-2004-829089

- Yang Z., Chen X., Wang S., Liu J., Xie K., Wang A., Tan Z. // J. Org. Chem. 2012. Vol. 77. N 16. P. 7086. doi 10.1021/jo300740j
- Weekes A.A., Bagley M.C., Westwell A.D. // Tetrahedron. 2011. Vol. 67. N 40. P. 7743. doi 10.1016/j. tet.2011.08.004
- Downer-Riley N.K., Jackson Y.A. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. N 41. P. 10276. doi 10.1016/j.tet.2007.07.076
- Bose D.S., Idrees M., Srikanth B. // Synthesis. 2007. N 6. P. 819. doi 10.1055/s-2007-965929
- Bose D.S., Idrees M. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N 4. P. 669. doi 10.1016/j.tetlet.2006.11.105
- Bose D.S., Idrees M. // J. Org. Chem. 2006. Vol. 71. N 21. P. 8261. doi 10.1021/j00609374
- Evindar G., Batey R.A. // J. Org. Chem. 2006. Vol. 71. N 5. P. 1802. doi 10.1021/jo051927q
- 69. *Joyce L.L., Evindar G., Batey R.A.* // Chem. Commun. 2004. N 4. P. 446. doi 10.1039/B311591G
- Lyon M.A., Lawrence S., Williams D.J., Jackson Y.A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1999. N 4. P. 437. doi 10.1039/A809203F
- Downer N.K., Jackson Y.A. // Org. Biomol. Chem. 2004.
 Vol. 2. N 20. P. 3039. doi 10.1039/B410373D
- Tamao K., Sumitani K., Kumada M. // J. Am. Chem. Soc. 1972. Vol. 94. N 12. P. 4374. doi 10.1021/ja00767a075
- Egi M., Liebeskind L.S. // Org. Lett. 2003. Vol. 5. N 6. P. 801. doi 10.1021/ol0273497
- 74. *Rueping M., Ieawsuwan W. //* Synlett 2007. Vol. 2. P. 0247. doi 10.1055/s-2007-968013
- 75. Organ M.G., Abdel-Hadi M., Avola S., Hadei N., Nasielski J., O'Brien C.J., Valente C. // Chem. – A Eur. J. 2007. Vol. 13. N 1. P. 150. doi 10.1002/ chem.200601360
- 76. Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. // Tetrahedron Lett. 1979. Vol. 20. N 36. P. 3437. doi 10.1016/S0040-4039(01)95429-2
- 77. Majo V.J., Prabhakaran J., Mann J.J., Dileep Kumar J.S. // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44. N 47. P. 8535. doi 10.1016/j.tetlet.2003.09.138
- Liebeskind L.S., Srogl J. // Org. Lett. 2002. Vol. 4. N 6. P. 979. doi 10.1021/ol0200091
- Böhm H.J., Banner D., Bendels S., Kansy M., Kuhn B., Müller K., Obst-Sander U., Stahl M. // Chem. Bio. Chem. 2004. Vol. 5. N 5. P. 637. doi 10.1002/ cbic.200301023
- Shah P., Westwell A.D. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2007. Vol. 22. N 5. P. 527. doi 10.1080/ 14756360701425014
- Novak M., Zhang Y. // Adv. Phys. Org. Chem. 2012.
 Vol. 46. P. 121. doi 10.1016/B978-0-12-398484-5.00003-1

- Visser G.W., Gorree G.C., Braakhuis B.J., Herscheid J.D. // Eur. J. Nucl. Med. 1989. Vol. 15. N 5. P. 225. doi 10.1007/bf00257538
- Keri R.S., Quintanova C., Marques S.M., Esteves A.R., Cardoso S.M., Santos M.A. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 15. P. 4559. doi 10.1016/j.bmc.2013.05.028
- Hutchinson I., Chua M.S., Browne H.L., Trapani V., Bradshaw T.D., Westwell A.D., Stevens M.F. // J. Med. Chem. 2001.Vol. 44. N 9. P. 1446. doi 10.1021/ jm001104n
- Leong C.O., Suggitt M., David J. Swaine D.J., Bibby M.C., Stevens M.F., Bradshaw T.D. // Mol. Cancer Ther. 2004. Vol. 3. N 12. P. 1565.
- Brantley E., Patel V., Stinson S.F., Trapani V., Hose C.D., Ciolino H.P., Yeh G.C., Gutkind J.S., Sausville E.A., Loaiza-Pérez A.I. // Anticancer. Drugs. 2005. Vol. 16. N 2. P. 137. doi 10.1097/00001813-200502000-00004
- Lee B.C., Kim J.S., Kim B.S., Son J.Y., Hong S.K., Park H.S., Moon B.S., Jung J.H., Jeong J.M., Kim S.E. // Bioorganic Med. Chem. 2011. Vol. 19. N 9. P. 2980. doi 10.1016/j.bmc.2011.03.029
- Serdons K., Van Laere K., Janssen P., Kung H.F., Bormans G., Verbruggen A.J. // Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 22. P. 7090. doi 10.1021/jm900871v
- Serdons K., Terwinghe C., Vermaelen P., Van Laere K., Kung H., Mortelmans L., Bormans G., Verbruggen A.J. // Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 5. P. 1428. doi 10.1021/ jm8013376
- Li Z., Conti P.S. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2010. Vol. 62. N 11. P. 1031. doi 10.1016/j.addr.2010.09.007
- Tan B.S., Tiong K.H., Muruhadas A., Randhawa N., Choo H.L., Bradshaw T.D., Stevens M.F., Leong C.O. // Mol. Cancer Ther. 2011. Vol. 10. N 10. P. 1982. doi 10.1158/1535-7163.mct-11-0391
- 92. Brantley E., Trapani V., Alley M.C., Hose C.D., Bradshaw T.D., Stevens M.F., Sausville E.A., Stinson S.F. // Drug Metab. Dispos. 2004. Vol. 32. N 12. P. 1392. doi 10.1124/dmd.104.001057
- 93. Danielson P.B. // Curr. Drug Metab. 2002. Vol. 3. N 6.
 P. 561. doi 10.2174/1389200023337054
- 94. *Guenderich F.P.* Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry. New York: Kluwer Academic, 2005. P. 377
- 95. Bradshaw T.D., Trapani V., Vasselin D.A, Westwell A.D. // Curr. Pharm. Des. 2002. Vol. 8. N 27. P. 2475. doi 10.2174/1381612023392784
- Loaiza-Pérez A.I., Trapani V., Hose C., Singh S.S., Trepel J.B., Stevens M.F., Bradshaw T.D., Sausville E.A. // Mol. Pharmacol. 2002. Vol. 61. N 1. P. 13. doi 10.1124/mol.61.1.13

- 97. Hutchinson I., Stevens M.F.G., Westwell A.D. // Tetrahedron Lett. 2000. Vol. 41. N 3. P. 425. doi 10.1016/S0040-4039(99)02076-6
- Stevens M.F.G., Westwell A.D., Poole T.D., Wells G. Pat. US 7384966B2 (2008).
- Chua M.S., Shi D.F., Wrigley S., Bradshaw T.D., Hutchinson I., Shaw P.N., Barrett D.A., Stanley L.A., Stevens M.F. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. N 3. P. 381. doi 10.1021/jm981076x
- 100. Venkatachalam T.K., Stimson D.H., Bhalla R., Pierens G.K., Reutens D.C. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2014. Vol. 57. N 9. P. 566. doi 10.1002/jlcr.3216
- Frydrych J. Diploma Thesis, Hradec Králové, 2013.
 P. 122.
- 102. Mulero-Navarro S., Fernandez-Salguero P.M. // Front. Cell Develop. Biol. 2016. Vol. 4. P. 45. doi 10.3389/ fcell.2016.00045
- 103. Wang K., Guengerich F.P. // Chem. Res. Toxicol. 2012. Vol. 25. N 8. P. 1740. doi 10.1021/tx3001994
- 104. Bradshaw T.D., Bibby M.C., Double J.A., Fichtner I., Cooper P.A., Alley M.C., Donohue S., Stinson S.F., Tomaszewjski J.E., Sausville E.A., Stevens M.F.G. // Mol. Cancer Ther. 2002. Vol. 1. N 4. P. 239.
- 105. Martinez J.M., Sali T., Okazaki R., Anna C., Hollingshead M., Hose C., Monks A., Walker N.J., Baek S.J., Eling T.E. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006. Vol. 318. N 2. P. 899. doi 10.1124/jpet.105.100081
- 106. Stone E.L., Citossi F., Singh R., Kaur B., Gaskell M., Farmer P.B., Monks A., Hose C., Stevens M.F., Leong C.O., Stocks M., Kellam B., Marlow M., Bradshaw T.D. // Bioorg. Med. Chem. 2015. Vol. 23. N 21. P. 6891. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.052
- 107. Cui J., Li S. // Curr. Med. Chem. 2014. Vol. 21. N 5.
 P. 519. doi 10.2174/09298673113206660277
- 108. Behrsing H.P., Furniss M.J., Davis M., Tomaszewski J.E., Parchment R.E. // Toxicol. Sci. 2012. Vol. 131. N 2. P. 470. doi 10.1093/toxsci/kfs319
- 109. Bradshaw T.D., Wren J.E., Bruce M., Barrett D.A., Leong C.O., Gaskell M., Wright E.K., Farmer P.B., Henderson C.J., Wolf R., Stevens M.F. // Pharmacology. 2009. Vol. 83. N 2. P. 99. doi 10.1159/000183846
- Mukherjee A., Martin S.G. // Int. J. Oncol. 2006.
 Vol. 29. N 5. P. 1287. doi 10.3892/ijo.29.5.1287
- 111. Zhang Y., Chakraborty M., Cerda-Smith C.G., Bratton R.N., Maurer N.E., Senser E.M., Novak M. // J. Org. Chem. 2013. Vol. 78. N 14. P. 6992. doi 10.1021/ jo400826f
- Fichtner I., Monks A., Hose C., Stevens M.F., Bradshaw T.D. // Breast Cancer Res. Treat. 2004. Vol. 87. N 1. P. 97. doi 10.1023/b:brea.0000041586.64371.88

- 113. Mukherjee A., Huber K., Evans H., Lakhani N., Martin S. Br. // J. Pharmacol. 2007. Vol. 151. N 8. P. 1167. doi 10.1038/sj.bjp.0707342
- 114. Callister M.E., Pinhu L., Catley M.C., Westwell A.D., Newton R., Leaver S.K., Quinlan G.J., Evans T.W., Griffiths M.J., Burke-Gaffney A. // Br. J. Pharmacol. 2008. Vol. 155. N 5. P. 661. doi 10.1038/bjp.2008.258
- 115. Hirota K., Nakamura H., Masutani H., Yodoi J. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002. Vol. 957. N 1. P. 189. doi 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02916.x
- 116. Holmgren A. // J. Biol. Chem. 1989. Vol. 264. N 24. P. 13963.
- 117. Mau B.L., Powis G. // Biochem. Pharmacol. 1992.
 Vol. 43. N 7. P. 1621. doi 10.1016/0006-2952(92)90220-d
- 118. Powis G., Montfort W.R. // Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 2001. Vol. 30. P. 421. doi 10.1146/annurev.biophys.30.1.421
- Saitoh M., Nishitoh H., Fujii M., Takeda K., Tobiume K., Sawada Y., Kawabata M., Miyazono K., Ichijo H. // EMBO J. 1998. Vol. 17. N 9. P. 2596. doi 10.1093/ emboj/17.9.2596
- Mau B.L., Powis G. // Biochem. Pharmacol. 1992.
 Vol. 43. N 7. P. 1613. doi 10.1016/0006-2952(92)90220-d
- Stevens M.F., McCall C.J., Lelieveld P., Alexander P., Richter A., Davies D.E. // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37. N 11. P. 1689. doi 10.1021/jm00037a020
- 122. Vasselin D.A., Westwell A.D., Matthews C.S., Bradshaw T.D., Stevens M.F. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 13. P. 3973. doi 10.1021/jm060359j
- 123. Graziani, Y., Erikson E., Erikson R.L. // Eur. J. Biochem. 1983. Vol. 135. N 3. P. 583. doi 10.1111/j.1432-1033.1983.tb07692.x
- 124. Akiyama T., Ishida J., Nakagawa S., Ogawara H., Watanabe S., Itoh N., Shibuya M., Fukami Y. // J. Biol. Chem. 1987. Vol. 262. N 12. P. 5592.
- 125. Zwick E., Bange J., Ullrich A. // Endocr. Relat. Cancer. 2001. Vol. 8. N 3. P. 161. doi 10.1677/erc.0.0080161
- 126. Tasler S., Müller O., Wieber T., Herz T., Pegoraro S., Saeb W., Lang M., Krauss R., Totzke F., Zirrgiebel U., Ehlert .JE., Kubbutat M.H., Schächtele C. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 18. P. 6728. doi 10.1016/j.bmc.2009.07.047
- Tasler S., Müller O., Wieber T., Herz T., Krauss R., Totzke F., Kubbutat M.H., Schächtele C. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. N 5. P. 1349. doi 10.1016/j. bmcl.2009.01.054
- 128. Mondal J., Sreejith S., Borah.P., Zhao Y. // ACS Sustain. Chem. Eng. 2014. Vol. 2. N 4. P. 934. doi 10.1021/sc400530a
- 129. Bala M., Verma P.K., Sharma D., Kumar N., Singh B. // Mol. Divers. 2015. Vol. 19. N 2. P. 263. doi 10.1007/ s11030-015-9572-8
- Powell J.B., Goode G.D., Eltom S.E. // J. Cancer Ther. 2013. Vol. 4. N 7. P. 1177. doi 10.4236/jct.2013.47137

- Morrow D., Qin C., Smith R., Safe S.J. // Steroid Biochem. Mol. Biol. 2004. Vol. 88. N 1. P. 27. doi 10.1016/j.jsbmb.2003.10.005
- 132. Opitz C.A., Litzenburger U.M., Sahm F., Ott M., Tritschler I., Trump S., Schumacher T., Jestaedt L., Schrenk D., Weller M., Jugold M., Guillemin G.J., Miller C.L., Lutz C., Radlwimmer B., Lehmann I., von Deimling A., Wick W., Platten M. // Nature. 2011. Vol. 478. N 7368. P. 197. doi 10.1038/nature10491
- 133. Brown G.D., Wilson H.K., Westwell A.D., Hutchinson I., Stevens M.F.G., Price P.M., Aboagye E., Luthra S.K., Brady F. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2001. Vol. 44. N S1. P. S374. doi 10.1002/jlcr.25804401132
- 134. Орловская В.В., Федорова О.С., Красикова Р.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 7. С. 1518; Orlovskaya V.V., Fedorova O.S., Krasikova R.N. // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. Р. 1518. doi 10.1007/ s11172-015-1037-9
- 135. Gao M., Wang M., Miller K.D., Sledge G.W., Hutchins G.D., Zheng Q.H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. N 22. P. 5767. doi 10.1016/j.bmcl.2006.08.088
- Pike V.W., Aigbirhio F.I. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995. N 21. P. 2215. doi 10.1039/C39950002215
- 137. Li G.Y., Vaulina D.D., Li J.J., Fedorova O.S., Wang H.E., Liu R.S., Krasikova R.N., Chen C.L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 15. P. 3460. doi 10.1016/j.bmcl.2017.05.079
- Tzanopoulou S., Sagnou M., Paravatou-Petsotas M., Gourni E., Loudos G., Xanthopoulos S., Lafkas D., Kiaris H., Varvarigou A., Pirmettis I.C., Papadopoulos M., Pelecanou M.J. // Med. Chem. 2010. Vol. 53. N 12. P. 4633. doi 10.1021/jm1001293
- 139. Tredwell M., Preshlock S.M., Taylor N.J., Gruber S., Huiban M., Passchier J., Mercier J., Génicot C., Gouverneur V.A. // Angew. Chem. Int. Ed. 2014. Vol. 53. N 30. P. 7751. doi 10.1002/anie.201404436
- 140. Ametamey S.M., Schubiger P.A. // Nucl. Sci. Tech. 2006. Vol. 17. N 3. P. 143. doi10.1016/S1001-8042(06)60028-6.
- 141. Lockhart A. // Drug Discov. Today. 2006. Vol. 11. N 23–24. P. 1093. doi 10.1016/j.drudis.2006.10.008
- 142. Mason N.S., Mathis C.A., Klunk W.E. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2013. Vol. 56. N 3–4. P. 89. doi 10.1002/jlcr.2989
- 143. Någren K., Halldin C., Rinne J.O. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37. N 8. P. 1575. doi 10.1007/s00259-009-1301-z
- 144. Shoghi-Jadid K., Small G.W., Agdeppa E.D., Kepe V., Ercoli L.M., Siddarth P., Read S., Satyamurthy N., Petric A., Huang S.C., Barrio J.R. // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2002. Vol. 10. N 1. P. 24. doi 10.1176/appi. ajgp.10.1.24
- 145. Klunk W.E., Wang Y., Huang G., Debnath M.L., Holt D.P., Mathis C.A. // Life Sci. 2001. Vol. 69. N 13. P. 1471. doi 10.1016/S0024-3205(01)01232-2
- 146. Mathis C.A., Bacskai B.J., Kajdasz S.T., McLellan M.E., Frosch M.P., Hyman B.T., Holt D.P., Wang Y.,
Huang G.F., Debnath M.L., Klunk W.E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. Vol. 12. N 3. P. 295. doi 10.1016/ s0960-894x(01)00734-x

- 147. Mathis C.A., Mason N.S., Lopresti B.J., Klunk W.E. // Semin. Nucl. Med. 2012, Vol. 42, N 6. P. 423. doi 10.1053/j.semnuclmed.2012.07.001
- 148. Nyberg S., Jönhagen M.E., Cselényi Z., Halldin C., Julin P., Olsson H., Freund-Levi Y., Andersson J., Varnäs K., Svensson S., Farde L. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009. Vol. 36. N 11. P. 1859. doi 10.1007/s00259-009-1182-1
- Mathis C., Lopresti B., Mason N., Price J., Flatt N., Wenzhu Bi., Ziolko S., DeKosky S., Klunk W. // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. supplement 2. P. 56
- 150. Vandenberghe R., Van Laere K., Ivanoiu A., Salmon E., Bastin C., Triau E., Hasselbalch S., Law I., Andersen A., Korner A., Minthon L., Garraux G., Nelissen N., Bormans G., Buckley C., Owenius R., Thurfjell L., Farrar G., Brooks D.J. // Ann. Neurol. 2010. Vol. 68. N 3. P. 319. doi 10.1002/ana.22068
- 151. Juréus A., Swahn B.M., Sandell J., Jeppsson F., Johnson A.E., Johnström P., Neelissen J.A., Sunnemark D., Farde L., Svensson S.P. // J. Neurochem. 2010. Vol. 114, N 3, P. 784. doi 10.1111/j.1471-4159.2010.06812.x
- 152. Cselényi Z., Jönhagen M.E., Forsberg A., Halldin C., Julin P., Schou M., Johnström P., Varnäs K., Svens-

son S., Farde L. // J. Nucl. Med. 2012. Vol. 53. N 3. P. 415. doi 10.2967/jnumed.111.094029

- 153. Syed Y.Y., Deeks E. // CNS Drugs. 2015. Vol. 29. N 7.
 P. 605. doi 10.1007/s40263-015-0258-7
- 154. Newberg A.B., Wintering N.A., Plössl K., Hochold J., Stabin M.G., Watson M., Skovronsky D., Clark C.M., Kung M.P., Kung H.F. // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. N 5. P. 748.
- 155. Wang X., Cui M., Jia J., Liu B. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 89. P. 331. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.046
- 156. Frey K.A. // J. Nucl. Med. 2015. Vol. 56. N 3 P. 331. doi10.2967/jnumed.114.151571
- Johnson K.A., Schultz A., Betensky R.A., Becker J.A., Sepulcre J., Rentz D., Mormino E., Chhatwal J., Amariglio R., Papp K., Marshall G., Albers M., Mauro S., Pepin L., Alverio J., Judge K., Philiossaint M., Shoup T., Yokell D., Dickerson B. Gomez-Isla T., Hyman B., Vasdev N., Sperling R. // Neurol. 2016. Vol. 79. N 1. P. 110. doi 10.1002/ana.24546
- 158. Villemagne V.L., Fodero-Tavoletti M.T., Masters C.L., Rowe C.C. // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14. N 1. P. 114. doi 10.1016/S1474-4422(14)70252-2

2-Arylbenzothiazoles: Advances in the Creation of Anti-Cancer and Diagnostic Pharmaceuticals

E. P. Studentsov^a, A. A. Golovina^a, R. N. Krasikova^b, V. V. Orlovskaja^b, D. D. Vaulina^b, V. I. Krutikov^a, and S. M. Ramsh^a

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia
 ^b Bechtereva Institute of Human Brain Russian Academy of Science, St. Petersburg, 197376 Russia
 *e-mail: golovina@technolog.edu.ru

Received October 7, 2020; revised November 15, 2020; accepted December 3, 2020

This review summarizes and analyzes published medicinal chemistry data regarding physiologically active 2-arylbenzothiazoles – a promising class of antiproliferative agents and potential diagnostic agents for Alzheimer's disease. The data is examined in the light of QSAR approach to properties of 2-arylbenzothiazoles and substrate activation mechanisms using labeled radiopharmaceuticals. The most promising leaders-in-class for which clinical trials have been recommended or conducted have been highlighted. The synthetic methods for preparation of 2-arylbenzothiazoles as starting point for new-generation drugs are analyzed in details. Various synthesis methods of fluorine-containing 2-arylbenzothiazoles, including synthetic pathway to antiproliferative drug PMX 610, 5-F 203, Phortress are described. 2-Arylbenzothiazole future application in biology and medicine is discussed.

Keywords: 2-arylbenzothiazoles, anticancer drugs, structure-activity relationship, Alzheimer's disease diagnostics, radiotracers, positron emission tomography УДК 541.127:546.173-325:546.215:547.732

КИСЛОТНО-КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ ТИОФЕНА ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА В СИСТЕМЕ *н*-ОКТАН–ВОДА

© 2021 Т. В. Безбожная*, А. К. Любимова, В. Л. Лобачев

Институт физико-органической химии и углехимии имени Л. М. Литивиненко, ул. Р. Люксембург 70, Донецк, 83114 Украина *e-mail: b.t.v@i.ua

> Поступило в Редакцию 15 сентября 2020 г. После доработки 15 сентября 2020 г. Принято к печати 27 сентября 2020 г.

Изучено влияние времени и температуры реакции, состава и концентрации окислительной смеси на степень превращения тиофена в двухфазной системе *н*-октан–водная фаза. Окислительная активность пероксикислот, генерируемых из пероксида водорода и кислот (трифторуксусной, муравьиной, азотистой), изменяется в ряду CF₃COOOH > HCOOOH > HOONO. Добавки цетил(триметил)аммонийбромида замедляют окисление тиофена.

Ключевые слова: тиофен, окисление, пероксид водорода, муравьиная кислота, трифторуксусная кислота

DOI: 10.31857/S0044460X21010029

Строгая регламентация содержания серы в углеводородном сырье и продуктах его переработки, связанная с проблемами экологии и с эксплуатационными свойствами нефтепродуктов, делает актуальной задачу поиска экономически эффективных технологий снижения содержания общей серы в этих продуктах. Основными классами сернистых соединений, содержащихся в нефтяных фракциях, являются тиолы, диалкил- и циклоалкилсульфиды, алкиларилсульфиды, а также гетероароматические соединения – производные тиофена [1].

Среди многочисленных методов снижения общего содержания серы в нефтепродуктах [1–4] большой интерес вызывает окислительное обессеривание в сочетании с последующей экстракцией образующихся в процессе окисления кислородсодержащих продуктов. Этот метод в отличие от гидроочистки [5] не требует больших количеств водорода, высоких температур и давления, отличается простотой аппаратурного оформления и позволяет использовать более дешевые реагенты, такие как кислород воздуха, пероксид водорода в присутствии таких активаторов как муравьиная, уксусная, трифторуксусная кислоты, соли кобальта, карбонат натрия, фосфорномолибденовая кислота и др. [1], образующих с H₂O₂ активные пероксосоединения и различные органические перекиси.

Известны работы как по окислительному обессериванию товарных нефтепродуктов, так и модельных смесей, в которых в качестве объектов окисления используют бензотиофен, дибензотиофен и их производные [5, 6]. Основной проблемой является окисление тиофена и его алкильных производных, скорость реакций которых с пероксидами значительно ниже, чем других органических серосодержащих соединений. Согласно работе [6], реакционная способность соединений серы в реакциях окисления растет с увеличением электронной плотности на атоме серы. Так, в системе H₂O₂-HCOOH-декалин при 50°С окисляются только соединения, имеющие электронную плотность на атоме S выше 5.793 (бензотиофен, дибензотиофены, диарил- и алкиларилсульфиды). Тиофен и его алкилпроизводные (электронная плотность от 5.696 до 5.716) в этой системе (H₂O₂/ тиофен = 160 моль/моль) инертны.

В то же время установлено [5], что тиофен может быть эффективно окислен в системе *н*-гептан– H_2O_2 –муравьиная кислота при непрерывной подаче воздуха в систему со скоростью барботирования 100 мл/мин. Константа скорости первого порядка расходования тиофена в этой системе увеличивается от 0.004 до 0.02 мин⁻¹ при изменении температуры от 25 до 60°С. Показано также, что тиофен может быть окислен в системе H_2O_2 –кислота в хлористом метилене при 20°С [7]. Скорость реакции уменьшается с увеличением р K_a кислоты в ряду CF₃CO₂H > CCl₃CO₂H > CHCl₂CO₂H > CH₂ClCO₂H > CH₃CO₂H.

Целью настоящей работы является поиск окислительной системы, изучение влияния природы окислителя (смеси пероксида водорода с муравьиной кислотой, трифторуксусной кислотыой, и нитритом натрия) и условий окисления [время, температура реакции, концентрация окислителя, добавок цетил(триметил)аммонийбромида] на степень трансформации тиофена в модельной смеси *н*-октан–окислитель.

Среди карбоновых кислот RCOOH муравьиная и трифторуксусная кислоты наиболее часто используются как активаторы пероксида водорода в процессах окислительной десульфуризации. Реакции с их участием включают стадию образования из пероксида водорода и кислоты соответствующей пероксокислоты, которая затем реагирует с серосодержащим соединением [7–9].

В таблице приведены данные о степени превращения тиофена при 50°С в системе *н*-октан– H_2O_2 –RCOOH. Найдены условия (опыты № 4, 5, 7–9), в которых удалось полностью окислить тиофен в течение 1.5–2 ч, при этом в системе с трифторуксусной кислотой этот эффект достигается при меньшей концентрации окислительной смеси по сравнению с муравьиной кислотой, что может быть объяснено более высокой кислотностью CF₃COOH (р K_a 3.75 и 0.23 соответственно [10]). Уменьшение температуры реакции от 50 до 30°С приводит к почти 5-кратному снижению эффективности окисления (ср. опыты № 9 и 11).

На рисунке приведены типичные результаты по кинетике расходования тиофена в системе *н*-октан– H₂O₂–RCOOH.Вусловияхопыта№10константаскорости первого порядка равна (2.8±0.7)×10⁻³ мин⁻¹, в условиях опыта № 11 – (1.98±0.4)×10⁻³ мин⁻¹.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

Степень превращения тиофена в системе *н*-октан– H_2O_2 – RCOOH при 50°C

N⁰	[тиофен]:[H ₂ O ₂]:[RCOOH],	Время,	n 0/				
опыта	МОЛЬ	Ч	1, 70				
	Тиофен–H ₂ O ₂ –HCOOH	I					
1	1:3.4:7.9	1.0	37				
2	1:3.4:7.9	5.0	80				
3	1:7:16.2	2.0	76				
4	1:14:32.3	2.0	100				
5	1:14:19	2.0	100				
6	1:3.4:7.9	2.0	15 ^a				
Тиофен–H ₂ O ₂ –CF ₃ COOH							
7	1:14:18.6	2.0	100				
8	1:7:9.3	2.0	100				
9	1:3.5:4.7	1.5	100				
10	1:1.8:2.4	2.5	34				
11	1:3.5:4.7	2.0	18 ⁶				

^а В присутствии 0.02 г СТАВ. ^б 30°С

В процессе окислительной десульфуризации возникает проблема, связанная с низкой растворимостью тиофена в полярной водной фазе (окислительной смеси). Для повышения растворимости тиофена в водной фазе в систему вводили цетилтриметиламмонийбромид (СТАВ). Реакция в присутствии СТАВ сопровождается повышенным пенообразованием и снижением степени превращения тиофена. По аналогии с данными работы [11] можно предположить, что для реакций окисления, протекающих одновременно в воде и мицеллярной фазе, снижение скорости окисления тиофена образующейся пероксикислотой связано с тем, что плохо растворимый в воде тиофен



Выполнение уравнения (1) для реакции окисления тиофена в условиях, приведенных в таблице. I – опыт № 11, 2 – опыт № 10.

частично связывается мицеллами, при этом его концентрация и, как следствие, скорость в водной фазе снижается. Пероксикислота в мицеллярную фазу практически не переходит, а вклад маршрута окисления тиофена в мицеллярной фазе намного меньше, чем в воде.

Ранее было показано, что нитрит-анионы являются эффективными активаторами пероксида водорода в реакциях окисления органических сульфидов, а также тиофена [9]. Пероксиазотистую кислоту генерировали *in situ* в системе H_2O_2 –HNO₂ при pH 4.08. Установлено, что в системе *н*-октан–тиофен–NaNO₂–H₂O₂–фосфатный буфер степень превращения тиофена за 2 ч составила 22% (тиофен:NaNO₂:H₂O₂ = 1:1:1.1), т. е. эффективность этой системы ниже, чем в случае пероксимуравьиной или перокситрифторуксусной кислоты.

После экстрагирования продуктов окисления из реакционной массы водой, а затем хлороформом из воды и его удаления при пониженном давлении было получено светло-желтое прозрачное масло, установить структуру которого по данным ЯМР не представлялось возможным, так как в нем содержалась смесь продуктов. Известно, что в отличие от замещенных тиофенов, бензотиофена, дибензотиофена, тиофен-1-оксид – первичный продукт окисления тиофена – является высокореакционноспособным соединением и легко вступает в реакцию дальнейшего окисления и реакцию Дильса-Альдера с образованием диастереомерных димеров S-оксида, которые также могут окисляться [7]. Остановить реакцию в условиях эксперимента на стадии образования тиофен-1-оксида нельзя. Ранее жидкие продукты при окислении тиофена в системе окисления Н₂O₂-HCOOH были получены в работе [12], которые, по данным масс-спектрометрии, были отнесены к тиофенсульфонам.

Таким образом, найдены окислительные системы на основе пероксида водорода и трифторуксусной или муравьиной кислот, позволяющие эффективно окислять тиофен в двухфазной системе *н*-октан–водная фаза при 50°С. Степень окисления тиофена зависит от природы окислителя, его концентрации и температуры реакции. Перокситрифторуксусная кислота обладает большей окислительной способностью, чем пероксимуравьиная кислота. Добавки СТАВ снижают скорость окисления тиофена.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду, 30%-ный раствор H_2O_2 , муравьиную кислоту, трифторуксусную кислоту, NaNO₂ марки Ч без дополнительной очистки. Цетилтриметиламмонийбромид (Merck) многократно перекристаллизовывали из смеси этанол–диэтиловый эфир (1:10), *н*-октан марки ХЧ, тиофен марки Ч очищали перегонкой, степень чистоты контролировали хроматографически. Для приготовления буферного раствора (pH 4.08) использовали водные растворы H_3PO_4 (0.002 М.) и KH_2PO_4 (0.064 М.), pH раствора контролировали с помощью pH-метра Radelkis OP-211/1.

Реакцию проводили в термостатируемом стеклянном реакторе при интенсивном перемешивании. Первоначально в реактор вводили 5 мл н-октана, расчетное количество кислоты и тиофена. После термостатирования и энергичного перемешивания добавляли H₂O₂ и начинали отсчет времени. За изменением концентрации тиофена следили с помощью ГЖХ (хроматограф ЛХМ-80, детектор пламенно-ионизационный, колонка 2 м, неподвижная фаза 5% SE-30 на носителе Chromaton N-AW). В качестве внутреннего стандарта использовали н-октан. При проведении кинетических измерений через определенные промежутки времени после остановки перемешивания и расслоения системы из водной и органической фаз отбирали пропорциональные объемы проб и добавляли к ним 10 мл воды. Органическую фазу анализировали методом ГЖХ. Константу скорости первого порядка расходования тиофена рассчитывали по формуле (1).

$$k = -\ln(h_{\text{тиофен}}/h_{\text{станд}})/t.$$
(1)

Здесь $h_{\text{тиофен}}$ – высота пика тиофена, $h_{\text{станд}}$ – высота пика *н*-октана. Обработку данных проводили по методу наименьших квадратов.

Степень превращения тиофена (η, %) рассчитывали по формуле (2).

 $\eta = ([тиофен]_0 - [тиофен])/[тиофен]_0 \times 100.$ (2) Здесь [тиофен]_0 и [тиофен] – исходная и текущая концентрации тиофена.

В опытах со 100 %-ной конверсией тиофена с целью выделения продуктов окисления реакционную массу экстрагировали водой (3×5 мл), затем водный слой насыщали NaCl и экстрагировали хлороформом (3×5 мл). Объединенный экстракт

сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Спектры ЯМР ¹Н продуктов реакции записывали на приборе Bruker Avance 400 MHz в ДМСО- d_6 .

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Анисимов А.В., Тараканова А.В.* // Рос. хим. ж. 2008. Т. 52. № 4. С. 32.
- Campos-Martin J.M., Capel-Sanchez M.C., Perez-Presas P., Fierro J.L.G. // J. Chem. Technol. Biotechnol. 2010. Vol. 85. N 7. P. 879. doi 10.1002/jctb.2371
- Mjalli F.S., Ahmed O.U., Al-Wahaibi T., Al-Wahaibi Y., Al Nashef I.M. // Rev. Chem. Eng. 2014. Vol. 30. N 4. P. 337. doi 10.1515/revce-2014-0001
- Jiang Z., Lu H., Zhangy Y., Li C. // Chinese J. Catal. 2011. Vol. 32. N 5. P. 707. doi 10.1016/S1872-2067(10)60246-X

- Hussain F., Ahmad W., Ahmad I., Guo Sh. // Envir. Eng. Sci. 2019. Vol. 36. N 11. P. 1404. doi 10.1089/ ees.2019.0204
- Otsuki S., Nonaka T., Takashima N., Qian W., Ishihara A., Imai T., Kabe T. // Energy & Fuels. 2000. Vol. 14. N 6. P. 1232. doi 10.1021/ef000096i
- Treiber A. // J. Org. Chem. 2002. Vol. 67. N 21. P. 7261. doi 10.1021/jo0202177
- Sun X., Zhao X., Du W., Liu D. // Chinese J. Chem. Eng. 2011. Vol. 19. N 6. P. 964. doi 10.1016/s1004-9541(11)60078-5
- 9. Лобачев В.Л., Дятленко Л.М., Рудаков Е.С. // Укр. хим. ж. 2013. Т. 79. № 5. С. 56.
- Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976. 541 с.; Gordon A.J., Ford R.A. The Chemists Companion. New Yor; London; Sydney; Toronto: Wiley-Intersci. Publ., 1972.
- Сигаева А.К., Лобачев В.Л., Безбожная Т.В. // Вестн. Донецк. нац. унив. Сер. А Естественные науки. 2018. № 2. С. 89.
- Ahmad W., Ahmad I., Yaseen M. // Korean J. Chem. Eng. 2016. Vol. 33. N 9. P. 2530. doi 10.1007/s11814-016-0099-1

Acid-Catalytic Oxidation of Thiophene by Hydrogen Peroxide in *n*-Octane–Water System

T. V. Bezbozhnaya*, A. K. Lyubimova, V. L. Lobachev

Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, Donetsk, 83114 Ukraine *e-mail: b.t.v@i.ua

Received September 15, 2020; revised September 15, 2020; accepted September 27, 2020

The effect of the reaction time and temperature, composition and concentration of the oxidizing mixture on the degree of thiophene conversion in the *n*-octane–aqueous phase two-phase system was studied. The oxidative activity of peroxyacids generated from hydrogen peroxide and acids (trifluoroacetic, formic, nitrous) changes in the series $CF_3COOOH > HCOOOH > HOONO$. The addition of cetyl(trimethyl)ammonium bromide inhibit the oxidation of thiophene.

Keywords: thiophene, oxidation, hydrogen peroxide, formic acid, trifluoroacetic acid

УДК 547.462.3;547.841;547.583.5

СИНТЕЗ НОВЫХ {2-[3(4)-НИТРОФЕНИЛ]-5-ХЛОРМЕТИЛ-1,3-ДИОКСАН-5-ИЛ}МЕТИЛ-4-(2,5-ДИГИДРО-2,5-ДИОКСО-1*Н*-ПИРРОЛ-1-ИЛ)БЕНЗОАТОВ

© 2021 г. О. А. Колямшин^{*a*,*}, Ю. Н. Митрасов^{*b*}, В. А. Данилов^{*a*}, А. А. Авруйская^{*b*}, Ю. Ю. Пыльчикова^{*a*}, Н. П. Савинова^{*b*}

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

> Поступило в Редакцию 16 ноября 2020 г. После доработки 16 ноября 2020 г. Принято к печати 28 ноября 2020 г.

Взаимодействием 2-[3(4)-нитрофенил]-5,5-дихлорметил-1,3-диоксанов с 4-аминобензоатом калия в диметилформамиде получены продукты монозамещения – {2-[3(4)-нитрофенил]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил} метил-4-аминобензоаты, которые реагируют с малеиновым ангидридом в ацетоне с образованием соответствующих моноамидов малеиновой кислоты. Циклизацией последних при кипячении в растворе смеси диметилформамида и толуола в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и азеотропной отгонки воды выделены неописанные ранее {2-[3(4)-нитрофенил]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил} метил-4-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*-пиррол-1-ил)бензоаты.

Ключевые слова: 2-[3(4)-нитрофенил]-5,5-дихлорметил-1,3-диоксаны, {2-[3(4)-нитрофенил]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил}метил-4-аминобензоаты, {2-[3(4)-нитро-фенил]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил}-метил-4-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*-пиррол-1-ил)бензоаты, производные малеинимида

DOI: 10.31857/S0044460X21010030

Малеинимиды (1*Н*-пиррол-2,5-дионы) и их производные благодаря прежде наличию высокоактивной двойной связи являются перспективными синтонами органического синтеза. В литературе описаны многочисленные реакции присоединения нуклеофильных и электрофильных реагентов по двойной С=С-связи, замещения атомов водорода при двойной связи малеинимидного цикла и имидного атома водорода, превращения функциональных групп малеинимидов, а также реакции конденсации и перегруппировки [1]. Они также легко полимеризуются и сополимеризуются с различными непредельными соединениями [1, 2]. Наибольшее практическое значение имеют малеинимидные связующие, которые предназначены для изготовления изделий конструкционного, электроизоляционного, триботехнического и т.п. назначения, длительно работоспособных при 220-250°C [3].

Ценным свойством производных малеинимида является их биологическая активность. Среди них выявлены соединения, проявляющие высокую инсектицидную, фунгицидную и гербицидную активности, что позволяет использовать их в сельском хозяйстве в качестве пестицидов [4]. На основе малеинимидов созданы высокоэффективные фармацевтические препараты для лечения сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, туберкулеза, болезни Альцгеймера, диабета 2-го типа, рака и ВИЧ, а также соединения, обладающие свойствами экзогенных антиоксидантов [7-12]. Малеинимидный цикл является удобной платформой для синтеза ряда хромофоров, которые могут быть использованы как флуоресцентные зонды для обнаружения глутатиона в клетках HepG-2 и HUVEC [13] или амилоида [14-17].

Большинство этих лекарственных препаратов представляет собой производные малеинимида,





модифицированные различными фармакофорными группами. Весьма перспективным для расширения линейки данных веществ представляется синтез и изучение свойств малеинимидов на основе производных 4-аминобензойной кислоты [18-21], что обусловлено ее участием в ряде важнейших физиологических процессах [22, 23]. В связи с вышеизложенным целью данной работы явилась разработка метода синтеза новых типов N-замешенных малеинимилов на основе эфиров 4-аминобензойной кислоты, содержаших в спиртовом фрагменте замещенный 1,3-диоксановый цикл. Наш интерес к производным 1,3-диоксана обусловлен с возможностью расширения ассортимента фармакофорных групп, поскольку в литературе имеются данные, указывающие на их потенциальную биологическую активность [24-27].

Доступными соединениями для введения в состав 4-аминобензойной кислоты диоксанового цикла являются 5,5-бис(галогенометил)-1,3-диоксаны, что связано с наличием в их составе атомов галогенов, способных вступать в реакции нуклеофильного замещения [28]. Взаимодействием *м*- и *n*-нитробензальдегидов **1а**, **б** с 2,2-дихлорметилпропан-1,3-диолом (**2**) в бензоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты были синтезированы 2-[3(4)-нитрофенил]-5,5-дихлор-метил-1,3-диоксаны **3а**, **б** с выходом 86 и 97% соответственно (схема 1).

Диоксаны **3a**, **б** представляют собой бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде. Индивидуальность диоксанов **3a**, **б** подтверждена данными тонкослойной хроматографии, а их строение установлено методами ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии. В ИК спектрах содержатся характеристические полосы поглощения фенильной, нитро- и хлорметильной групп, а также связей С–О. Из анализа спектров ЯМР ¹Н следует, что метиленовые протоны при магнитно-эквива-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

лентных атомах C⁴ и C⁶ 1,3-диоксанового кольца дают спектр, типичный для AB-системы с константами геминального спин-спинового взаимодействия ${}^{2}J_{\rm HH}$ 11.7 Гц (схема 2). Протоны хлорметильных заместителей магнитно неэквивалентны и проявляются в виде двух синглетов при 3.62 и 4.07 м. д., что согласно данным, приведенным в работах [27, 28], соответствует экваториальному и аксиальному положению этих групп. Сигналы ароматических протонов регистрируются в области 7.71–8.26 м. д.

В масс-спектрах соединений **За**, **б** присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^+$ с m/z 306 и продуктов их фрагментации.

Взаимодействие диоксанов **3a**, **б** с эквимолярным количеством 4-аминобензоата калия в ДМФА при температуре $135-145^{\circ}$ С завершается образованием почти с количественным выходом {2-[3(4)-нитрофенил)-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил]метил}-4-аминобензоатов **4a**, **б** (схема 3). При проведении реакции в мольном соотношении 1:2 вместо ожидаемых дизамещенных производных **5a**, **б** с высоким выходом также были получены продукты монозамещения **4a**, **б**.

В масс-спектрах соединений **4a**, **б** присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^+$ с m/z 406 и продуктов их фрагментации. Из анализа спектров ЯМР ¹Н аминобензоатов **4a**, **б** следует, что нуклеофильному замещению подвергается атом хлора в хлорметильной группе, находящейся в экваториальном положении 1,3-диоксанового кольца. Об этом свидетельствует исчезновение сигнала







R = мета-изомер (**a**), *пара*-изомер (**б**).



R = мета-изомер (**a**), *пара*-изомер (**б**).

при 3.62 м. д. и появление синглета при 4.13 м. д., соответствующего протонам оксиметиленовой группы сложных эфиров СООС<u>H</u>₂ (**4a**, **б**). По-видимому, для 5,5-бис(хлорметил)-1,3-диоксанов такое направление процесса замещения носит общий характер, поскольку ранее в работе [27] была показана стереоселективность реакции с иодидом натрия.

Такое течение процесса, по-видимому, связано как с пониженной активностью атомов хлора в хлорметиленовых группах исходных 1,3-диоксанов, так и с пространственными затруднениями, возникающими на стадии образования переходного комплекса при нуклеофильной атаке 4-аминобезоатом калия второй хлорметильной группы в продуктах монозамещения 4а, б.

Аминобензоаты **4a**, **б** представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, которые очищали двукратной перекристаллизацией из бензола или этанола соответственно. В ИК спектрах для них наблюдаются характеристические полосы поглощения как свободной аминогруппы при 3456–3469, 3361–3362 см⁻¹, соответствующие валентным антисимметричным и симметричным колебаниям N–H-связей, так и связанной водородными связями при 3217–3231 см⁻¹. Сложноэфирная и нитрогруппа характеризируются интенсивными полосами поглощения при 1689–1691 (C=O), 1278–1281 (C–O), 1516–1527 [v_{as} (N–O)] и 1330–1354 см⁻¹ [v_{s} (N–O)].

Аминобензоаты **4a**, **б** легко реагируют с малеиновым ангидридом в среде ацетона с образованием (Z)-4-{4-[2-(3- или 4-нитрофенил)-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-илметоксикарбонил]фениламино}-4-оксобутен-2-овых кислот **6a**, **б** (схема 4).

Моноамиды **6а**, **б** представляют собой кристаллические вещества светло-желтого или бежевого цвета. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения амидной [3295–3333, 3204–3214 (N–H), 1622–1629 см⁻¹ (амид I)], сложноэфирной [1706–1718 (С=O), 1282–1286 см⁻¹ (С–O)] и нитрогруппы {1520–1533 [v_{as}(N–O)], 1358–1360 см⁻¹ [v_s(N–O)]}.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **6а**, **б** наряду с сигналами оксиметиленовых, хлорметильных и ароматических протонов присутствует синглет протона амидной группы при 10.50–10.75 м. д. Сигналы этиленовых протонов регистрируются



R = мета-изомер (**a**), *пара*-изомер (**б**).

в виде двух дублетов в области 6.34–6.39 и 6.51– 6.69 м. д. с ${}^{3}J_{\rm HH}$ 11.9–12.6 Гц. Величина константы спин-спинового взаимодействия подтверждает *Z*-конфигурацию моноамидов **6а**, **б**. Уширенный синглет протона карбоксильной группы регистрируется при 12.90 м. д.

Моноамиды **6a**, **б** при кипячении в растворе смеси диметилформамида и толуола в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты с азеотропной отгонкой выделяющейся воды с выходом 81–89% превращаются в {2-[3(4)-нитрофенил)]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил-метил}-4-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*-пиррол-1-ил)бензоаты **7a**, **б** (схема 5).

Малеинимиды **7а**, **б** представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, которые очищали перекристаллизацией из этанола. О протекании процесса циклизации однозначно подтверждают данные ИК и ЯМР ¹Н спектроскопии. Так, В ИК спектрах полученных соединений отсутствуют полосы поглощения амидной группы, а в спектрах ЯМР ¹Н появляется синглет при 7.22–7.24 м. д., характерный для протонов малеинимидного цикла. В масс-спектрах соединений **7а**, **б** присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^+$ с m/z 486 и продуктов их фрагментации.

Таким образом, синтезированы {2-[3(4)-нитрофенил]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил} метил-4аминобензоаты, на основе которых были получены новые типы малеинимидов – {2-[3(4)-нитрофенил]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-илметил}-4-(2,5дигидро-2,5-диоксо-1*Н*-пиррол-1-ил)бензоаты, представляющие повышенный интерес в качестве потенциально биологически активных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре ФСМ 1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹Н зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX500 (500.13 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре SHIMADZU GCMS-OP2010 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ в режиме SCAN). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе vario Micro cube. Контроль над протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В (ЗАО Сорбполимер, Краснодар), элюент – 1,4-диоксан, проявитель – пары иода. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали. Использовали коммерческие продукты, растворители очищали перегонкой.

2-(3-Нитрофенил)-5,5-дихлорметил-1,3-диоксан (За). Смесь 15.1 г (0.1 моль) м-нитробензальдегида, 17.3 г (0.1 моль) 2,2-дихлорметилпропан-1,3-диола и 0.3 г *п*-толуолсульфокислоты в 150 мл бензола кипятили в течение 2 ч, отделяя выделяющуюся воду с помощью насадки Дина-Старка. Реакционную смесь нейтрализовали 30 мл 3%-ного раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и отгоняли растворитель в вакууме. В остатке светло-желтая жидкость, которая постепенно кристаллизуется. Выход 26.36 г (86%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 80-81°С (*i*-PrOH), *R*_f 0.59. ИК спектр, v, см⁻¹: 1525, 1312 (NO₂), 1277 (CH₂Cl), 1093 (C-O-C), 3093, 3050, 1585 (Ar-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.62 с и 4.07 с (4H, CH₂Cl), 4.01 д и 4.10 д (4H, CH_{2цикл}, ²*J*_{HH} 11.7 Гц), 5.70 с (1H, CH_{цикл}), 7.71 т (1H, CH_{AP}, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц), 7.92 д (1Н, СН_{Аг}, ³*J*_{НН} 7.7 Гц), 8.26 м (2Н, СН_{Аг}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 306 (49.45) [*M*]⁺. Найдено, %: С 47.45; Н 4.19; N 4.46. С₁₂Н₁₃Сl₂NO₄. Вычислено, %: С 47.08; Н 4.28; N 4.58.

2-[4-Нитрофенил]-5,5-дихлорметил-1,3-диоксан (36) получали аналогично. Выход 29.6 г (97%), бледно-желтый порошок, т. пл. 110–112°С (ЕtOH), $R_{\rm f}$ 0.59. ИК спектр, v, см⁻¹: 1512, 1330 (NO₂), 1275 (CH₂Cl), 1118 (С–О–С), 3112, 3080, 1601, 843 (Ar-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.62 с и 4.07 с (4H, CH₂Cl), 4.01 д и 4.09 д (4H, CH₂_{ЦИКЛ}, ² $J_{\rm HH}$ 11.7 Гц), 5.68 с (1H, CH_{ЦИКЛ}), 7.74 д и 8.25 д (2H, CH_{AP}, ³ $J_{\rm HH}$ 7.8 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\rm отн}$, %): 306 (100) [*M*]⁺. Найдено, %: С 46.95; H 4.32; N 4.54. С₁₂H₁₃Cl₂NO₄. Вычислено, %: С 47.08; H 4.28; N 4.58.

{[2-(3-Нитрофенил)-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил]метил}-4-аминобензоат (4а). Смесь 5.26 г (0.03 моль) калия 4-аминобензоата, 9.18 г (0.03 моль) 1,3-диоксана За и 0.4 г триэтилбензиламмонийхлорида в 40 мл ДМФА перемешивали при температуре 135–145°С в течение 3 ч. Реакционную смесь смешивали с 300 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл), сушили на воздухе. Выход 12.1 г (99%), светло-желтый порошок, т. пл. 167-170°С (бензол), R_f 0.49. ИК спектр, v, см⁻¹: 3456, 3362, 3231 (NH₂), 1689 (C=O), 1527, 1354 (NO₂), 1281 (С-О), 1310 (С-Сl), 1600, 801 (Ar-H). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 4.07 с (2Н, CH₂Cl), 4.11 д и 4.19 д (4Н, СН_{2щикл}, ²*J*_{НН} 11.7 Гц), 4.13 с (2H, CH₂O), 5.76 с (1H, CH_{ШИКЛ}), 6.05 с (H, NH₂), 6.59 д и 7.93 д (4H, СН_{АР} ³*J*_{НН} 8.7 и 7.7 Гц), 7.72 т (1Н, СН_{АР} ³*J*_{НН} 8.8 и 7.5 Гц), 7.93 д (1
Н, $\rm CH_{Ar},\,{}^3\!J_{\rm HH}$ 7.7), 8.26 м (2
H, СН_{Ar}). Масс-спектр, m/z (I_{0TH} , %): 406 (12.31) [M]⁺. Найдено, %: С 56.45; Н 4.59; N 6.66. С₁₉Н₁₉СlN₂O₆. Вычислено, %: С 56.09; Н 4.71; N 6.89.

{[2-(4-Нитрофенил)-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил]метил}-4-аминобензоат (4б) получали аналогично из 3.51 г (0.02 моль) калия 4-аминобензоата, 6.12 г (0.02 моль) 1,3-диоксана **36**. Выход 12.12 г (99%), желтый порошок, т. пл.168–170°С (EtOH), *R*_f 0.67. ИК спектр, v, см⁻¹: 3469, 3361, 3217 (NH₂), 1691 (C=O), 1516, 1330 (NO₂), 1278 (C–O), 3118, 1599, 820 (Ar-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.07 с (2H, CH₂Cl), 4.16 д и 4.18 д (4H, CH-^{2цикл}, ²*J*_{HH} 11.7 Гц), 4.13 с (2H, CH₂O), 5.75 с (1H, CH_{цикл}), 6.03 с (2H, NH₂), 6.59 д и 7.72 д (4H, CH_{Ar}, ³*J*_{HH} 8.7 Гц), 7.75 д и 8.26 д (4H, CH_{Ar}, ³*J*_{HH} 8.8 Гц). Macc-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 406 (13.04) [*M*]⁺. Найдено, %: С 56.35; H 4.59; N 6.95. С₁₉H₁₉ClN₂O₆. Вычислено, %: С 56.09; H 4.71; N 6.89.

(Z)-4-{4-[2-(3-Нитрофенил)-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-илметоксикарбонил]фениламино}-4-оксобутен-2-овая кислота (ба). К суспензии 7.61 г (18.7 ммоль) амина 4а в 20 мл ацетона добавляли раствор 1.83 г (18.7 ммоль) малеинового ангидрида в 5 мл ацетона. Реакционную смесь нагревали при 50°С в течение 2 ч. На следующий день осадок отфильтровывали, промыли ацетоном (3×2 мл) и сушили на воздухе. Выход 9.44 г (66%), бежевый порошок. т. пл. 173-175°С (ацетон). ИК спектр, v, см⁻¹: 3295, 3204 (СОNН), 1718 (С=О), 1622 (амид I), 1533, 1360 (NO₂), 1286 (С-О), 3098, 3080, 1599, 810 (Ar-H). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 4.25 с (2H, CH₂Cl), 4.28 д и 4.73 д (4H, CH_{2шикп}, ²*J*_{HH} 11.7 и 10.1 Гц), 4.29 с (2H, CH₂O), 5.80 с (1H, СН_{пикп}), 6.39 д и 6.69 д (2H, CH=CH, ³*J*_{HH} 12.6), 7.73 т (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.9 Гц), 7.87 д и 8.13 д (4H, СН_{Аг}, ³*J*_{НН} 8.4 и 7.7 Гц), 7.96 д (1Н, СН_{Аг}, ³*J*_{НН} 7.7), 8.27 д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.3 Гц), 8.35 с (1H, CH_{Ar}), 10.5 (1Н, NHCO). Найдено, %: С 54.65; Н 4.29; N 5.46. С₂₃H₂₁ClN₂O₉. Вычислено, %: С 54.72; Н 4.19; N 5.55.

(Z)-4-{4-[2-(4-Нитрофенил)-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-илметоксикарбонил]фениламино}-4-оксобутен-2-овая кислота (6б) получена аналогично из 3.55 г (8.73 ммоль) амина 46 и 0.86 г (8.73 ммоль) малеинового ангидрида. Выход 2.68 г (61%), светло-желтый порошок, т. пл. 186–189°С (ацетон). ИК спектр, v, см⁻¹: 3333, 3214 (CONH), 1706 (C=O), 1629 (амид I), 1520, 1358 (NO₂), 1282 (C–O), 3080, 3050, 1592, 810 (Ar-H). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 4.17 с (2H, CH₂Cl), 4.14 д и 4.22 д (4H, CH_{2шикл}, ²J_{HH} 11.7 Гц), 4.17 с (2H, CH₂O), 5.75 с (1H, CH_{пикл}), 6.34 д и 6.51 д (2H, СН=СН, ³*J*_{HH} 11.9), 7.75 д и 8.27 д (4H, CH_{AP} ³*J*_{HH} 8.8 Гц), 7.79 д и 8.04 д (4H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.78 Гц), 10.75 с (1Н, NHCO), 12.90 уш. с (1Н, СООН). Найдено, %: С 54.61; Н 4.30; N 5.49. С₂₃H₂₁ClN₂O₉. Вычислено, %: С 54.72; Н 4.19; N 5.55.

[2-(3-Нитрофенил)-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил]метил-4-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*Н*-пиррол-1-ил)бензоат (7а). Смесь 3.52 г (6.97 ммоль) амида ба, 10 мл ДМФА, 30 мл толуола и 0.2 г *п*-толуолсульфокислоты кипятили в течение 3 ч с насадкой Дина–Старка до прекращения выделения воды, затем смешивали с 300 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл) и сушили на воздухе. Выход 3.01 г (89%), желтый порошок, т. пл. 84–87°С (ЕtOH), *R*_f 0.53. ИК спектр, v, см⁻¹: 3479, 1716 (С=О), 1524, 1360 (NO₂), 1270 (C=O), 3080, 1601, 820 (Ar-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.19 с (2H, CH₂Cl), 4.16 д и 4.24 д (4H, CH_{2цикл}, ²*J*_{HH} 11.7 и 11.3 Гц), 4.23 с (2H, CH₂O), 5.79 с (1H, CH_{цикл}), 7.24 с (2H, CH=CH), 7.57 д и 8.18 д (4H, CH_{Ar}, ³*J*_{HH} 8.6 Гц), 7.72 т (1H, CH_{Ar}, ³*J*_{HH} 7.8 Гц), 7.94 д (1H, CH_{Ar}, ³*J*_{HH} 8.6 Гц), 8.27 м (2H, 2CH_{Ar}). Найдено, %: С 56.65; H 3.78; N 5.66. С₂₃H₁₉ClN₂O₈. Вычислено, %: C 56.74; H 3.93; N 5.75.

[2-(4-Нитрофенил)-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил]метил-4-(2,5-дигидро-2,5-диоксо-1*H*пиррол-1-ил)бензоат (76) получали аналогично из 2.11 г (4.12 ммоль) амида (66). Выход 1.64 г (81%), бледно-желтый порошок, т. пл. 109–112°С (ЕtOH). ИК спектр, v, см⁻¹: 3100 (CH=CH), 1525 (NO₂), 1281 (C=O), 1607, 820 (Ar-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.18 с (2H, CH₂Cl), 4.16 д и 4.23 д (4H, CH_{2цикл}, ²J_{HH} 11.7 и 11.5 Гц), 4.22 с (2H, CH₂O), 5.78 с (1H, CH_{цикл}), 7.22 с (2H, CH=CH), 7.56 д и 8.18 д (4H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.61 Гц), 7.76 д и 8.27 д (4H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 486 (12.01) [*M*]⁺. Найдено, %: С 56.89; Н 3.79; N 5.71. C₂₃H₁₉ClN₂O₈. Вычислено, %: С 56.74; Н 3.93; N 5.75.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Митрасов Ю.Н., Колямиин О.А., Данилов В.А. Малеинимиды: синтез, свойства и полимеры на их основе. Чебоксары: Чуваш. гос. пед. унив., 2017. 286 с.
- 2. Архипова И.А., Жубанов Б.А., Рафиков С.Р. // Усп. хим. 1978. Т. 47. № 4. С. 705.
- Михайлин Ю.А. Термоустойчивые полимеры и полимерные материалы. СПб: Профессия, 2006. С. 528.
- 4. Пат. 938 (1969). Япония // РЖХим. 1973. 22 Н 528П.
- 5. Пат. 3850955 (1972). США // РЖХим. 1975. 17 О 373П.
- Заявка 3712987 (1987). ФРГ // РЖХим. 1989. 16 О 382П.
- 7. Заявка 2006102130/04 (2004). Россия // РЖХим. 2004. 19 О 117П.
- Заявка 2859208 (2003). Франция // РЖХим. 05.16-19 О 106П.
- 9. Пат. 7220774 (2003). США // РЖХим. 08.06-19 О 87П.
- Patel J.R. Dholakiya B.Z. // Med. Chem. Res. 2012. Vol. 21. P. 1977. doi 10.1007/s00044-011-9718-x

- Schumacher F.F., Nunes J.P.M., Maruani A., Chudasama V., Smith M.E.B., Chester K.A., Baker J.R., Caddick S. // Org. Biomol. Chem. 2014. Vol. 12. P. 7261. doi 10.1039/c4ob01550a
- Rammohan A., Mallikarjuna Reddy G., Raul Garcia J., Zyryanov G.V., Sravya G., Bakthavatchala Reddy N., Yuvarajae G. // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 2. N 2. P. 470. doi 10.1002/jhet.3421
- Shu H., Wu X., Zhou B., Han Y., Jin M., Zhu J., Bao X. // Dyes and Pigments. 2017. Vol. 136. P. 535. doi 10.1016/j.dyepig.2016.08.063
- 14. Пат. 2611408 (2015). РФ // Б. И. 2017. № 6.
- Сапожников С.П., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В., Авруйская А.А., Митрасов Ю.Н., Козлов В.А. // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 2. С. 91. doi 10.17691/stm2017.9.2.11
- Митрасов Ю.Н., Авруйская А.А., Кондратьева О.В. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 1. С. 82; Mitrasov Y.N., Avryuskaya A.A., Kondrateva O.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 1. P. 75. doi 10.1134/ S1070363215010132
- Митрасов Ю.Н., Авруйская А.А., Полякова О.Б., Иванова О.Е. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 8. С. 1206; Mitrasov Y.N., Avruiskaya A.A., Polyakova O.B., Ivanova O.E. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 8. P. 1187. doi 10.1134/S1070428015080229
- Колямиин О.А., Данилов В.А., Кольцов Н.И. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 3. С. 395; Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Koltsov N.I. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 3. P. 393. doi 10.1134/S1070428007030104
- Колямиин О.А. Кузьмин М.В., Игнатьев В.А., Рогожина Л.Г., Кольцов Н.И. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 6. С. 917; Kolyamshin O.A., Kuz'min M.V., Ignat'ev V.A., Rogozhina L.G., Kol'tsov N.I. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 6. P. 901. doi 10.1134/ S1070428015060159
- Колямшин О.А. Митрасов Ю.Н., Данилов В.А., Авруйская А.А. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 9. С. 1321; Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Mitrasov Y.N., Avruiskaya A.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 9. P. 1740. doi 10.1134/S0044460X19090026
- Колямшин О.А., Данилов В.А., Игнатьев В.А., Кузьмин М.В. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. № 11. С. 171; Kolymshin O.A., Danilov V.A., Ignatev V.A., Kuzmin M.V. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 11. P. 1686. doi 10.1134/S0514749219110089
- Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У.Д. Оллиса. М.: Химия, 1983. Т. 4. 728 с.
- Скотт Дж. // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012. №4. С. 40.
- Лукичева С.А., Голованов А.А., Начкебия Я.А., Бекин В.В., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 2. С. 333; Lukicheva S.A., Golova-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

nov A.A., Nachkebia Y.A., Bekin V.V., Raskildina G.Z., Zlotskii S.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 2. P. 330. doi 10.1134/S1070363218020226

- Злотский С.С., Раскильдина Г.З., Голованов А.А., Бормотин А.А., Бекин В.В. // Докл. АН. 2017. Т. 472.
 № 1. С. 43; Zlotskii S.S., Raskil'dina G.Z., Golovanov A.A., Bormotin A.A., Bekin V.V. // Doklady Chem. 2017. Vol. 472. N 1. P. 3. doi 10.7868/S0869565217010121
- Комиссаров В.В., Валуев-Эллистон В.Т., Иванова О.Н., Кочетков С.Н., Крицын А.М. // Биоорг. хим. 2015. Т. 41. № 1. С. 44; Khazhiev S.Y., Khusainov М.А., Kuznetsov V.V., Khalikov R.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M. // Russ. J. Org.

Chem. 2018. Vol. 54. N 7. P. 1076. doi 10.7868/ S0132342315010066

- 27. Курмаева Е.С., Чалова О.Б., Чистоедова Г.П., Лапука Л.Ф., Киладзе Т.К., Кантор Е.А., Рахманкулов Д.Л. // ЖОрХ. 1985. Т.21. Вып. 1. С. 131.
- Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Халиков Р.А., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 7. С. 1069; Khazhiev S.Y., Khusainov М.А., Kuznetsov V.V., Khalikov R.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 7. P. 1076. doi 10.1134/S1070428018070175

Synthesis of New {2-[3(4)-Nitrophenyl]-5-chloromethyl-1,3-dioxan-5-yl}methyl-4-(2,5-dihydro-2,5-dioxo-1*H*-pyrrol-1-yl) Benzoates

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

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

Received November 16, 2020; revised November 16, 2020; accepted November 28, 2020

The reaction of 2-[3(4)-nitrophenyl]-5,5-dichloromethyl-1,3-dioxanes with potassium 4-aminobenzoate in dimethylformamide gave $\{2-[3(4)-nitrophenyl]-5$ -chloromethyl-1,3-dioxan-5-yl $\}$ methyl 4-aminobenzoates as the monosubstitution products, which react with maleic anhydride in acetone to form the corresponding maleic acid monoamides. Cyclization of the latter upon boiling in a solution of a mixture dimethylformamide and toluene in the presence of *p*-toluenesulfonic acid and azeotropic distillation of water yielded new $\{2-[3(4)-nitrophenyl]-5-chloromethyl-1,3-dioxan-5-yl\}$ methyl 4-(2,5-dihydro-2,5-dioxo-1*H*-pyrrol-1-yl)benzoates.

Keywords: 2-[3 (4)-nitrophenyl]-5,5-dichloromethyl-1,3-dioxanes, {2-[3(4)-nitrophenyl]-5-chloromethyl-1,3-dioxane-5-yl}methyl 4-aminobenzoates, {2-[3(4)-nitrophenyl]-5-chloromethyl-1,3-dioxan-5-yl}methyl 4-(2,5-dihydro-2,5-dioxo-1*H*-pyrrol-1-yl)benzoates, maleimide derivatives УДК 547.745

СИНТЕЗ 1-АМИНОКАРБОНИЛМЕТИЛ-5-АРИЛ-4-АРОИЛ-3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2021 г. В. Л. Гейн*, Е. В. Пастухова

Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия *e-mail: geinvl48@mail.ru

> Поступило в Редакцию 2 сентября 2020 г. После доработки 2 сентября 2020 г. Принято к печати 15 сентября 2020 г.

Трехкомпонентной реакцией метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и глицинамида гидрохлорида в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии безводного гидрокарбоната натрия синтезирован ряд новых 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Ключевые слова: 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, глицинамида гидрохлорид, тетрагидропиррол-2,3-дионы, трехкомпонентные реакции

DOI: 10.31857/S0044460X21010042

Поиск новых высокоактивных веществ с заданными фармакологическими и биологическими свойствами и низкой токсичностью является одной из основных задач фармацевтической химии. Класс гетероциклических соединений на основе 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов представляет особый интерес, так как пирролиновый фрагмент входит в состав различных известных лекарственных препаратов, таких как пирацетам, атропин, каптоприл, линкомицин и др., а также молекул ферментов-оксидоредуктаз [1] (схема 1).

Производные 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов обладают широким спектром биологической активности: ноотропной, антигипоксической, анальгетической, противовоспалительной, антиагрегантной и противовирусной [2]. Наличие в структуре 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нескольких реакционных центров позволяет вовлекать их в реакции с различными нуклеофильными реагентами, такими как мочевина и гидразингидрат [3]. Таким образом, разработка методов синтеза производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 1 гетероцикла аминокарбонилметильный фрагмент и изучение их биологической активности является актуальным направлением фармацевтической химии [3, 4].







 $R^{1} = Cl, R^{2} = H (1); R^{1} = Cl, R^{2} = 4-Cl (2); R^{1} = Cl, R^{2} = 2-Cl (3); R^{1} = Cl, R^{2} = 3-NO_{2} (4); R^{1} = Cl, R^{2} = 2-NO_{2} (5); R^{1} = Cl, R^{2} = 4-Et (6); R^{1} = Cl, R^{2} = 4-i-Pr (7); R^{1} = Cl, R^{2} = 4-MeO (8); R^{1} = 4-Cl, R^{2} = 4-Me (9); R^{1} = Cl, R^{2} = 4-F (10); R^{1} = H, R^{2} = 2-Cl (11); R^{1} = H, R^{2} = 2-NO_{2} (12); R^{1} = H, R^{2} = 3-NO_{2} (13); R^{1} = H, R^{2} = 4-i-Pr (14); R^{1} = H, R^{2} = 4-Me (15).$

С целью синтеза 4,5-дизамещенных 1-аминокарбонилметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и глицинамида [5]. Данная реакция протекает при кратковременном нагревании эквимолярного количества реагентов в присутствии безводного гидрокарбоната натрия в среде ледяной уксусной кислоты с образованием 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов 1–15 (схема 2).

Глицинамид, который в свободном виде в обычных условиях не существует, был получен известной реакцией глицинамида гидрохлорида с безводным гидрокарбонатом натрия в уксуснокислой среде непосредственно в ходе реакции [5, 6]. Предположительно, реакция протекает с образованием промежуточного основания Шиффа, по двойной связи которого присоединяется исходный эфир с последующей циклизацией промежуточного эфира 4-арил-4-амино-2-оксобутановой кислоты в соответствующие 3-гидрокси-3-пирролин- 2-оны 1–15 (схема 3).

Полученные соединения 1–15 представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, диоксане, при нагревании –



в этаноле и ледяной уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений 1–15 наблюдаются полосы поглощения лактамной карбонильной группы при 1765–1703 см⁻¹ и полоса поглощения амидной группы при 1713–1664 см⁻¹. Полоса поглощения карбонильной группы боковой цепи наблюдается в области 1635–1624 см⁻¹. Интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы регистрируется при 3250–3150 см⁻¹, полоса поглощения NH₂-групп – при 3568–3441 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **1–15** присутствуют сигналы ароматических протонов (6.27– 7.94 м. д.), синглет метинового протона при атоме C^5 (5.40–5.90 м. д.), дублеты протонов метиленовой группы аминокарбонилметильного заместителя (3.07–3.24 м. д., $C_{\alpha}H_{A}H_{B}$; 4.12–4.88 м. д., $C_{\alpha}\underline{H}_{A}H_{B}$). Отсутствие сигнала енольной гидроксильной группы в спектрах полученных соединений объясняется обменными внутримолекулярными процессами. Кроме того, в спектрах соединений **1–15** присутствуют два синглета протонов первичной амидной аминогруппы в областях 6.07–7.21 и 6.68–7.22 м. д.

Полученные соединения дают характерное окрашивание при взаимодействии с хлоридом железа(III), что наряду с данными ЯМР ¹Н и ИК спектроскопии дает основание сделать вывод об их преимущественном существовании в енольной форме.

Таким образом, взаимодействием метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и глицинамида в ледяной уксусной кислоте в присутствии гидрокарбоната натрия впервые получены 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положении 1 гетероцикла аминокрабонилметильную группу.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 с рабочей частотой 400 МГц в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-фенил-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1). К раствору 0.55 г (0.005 моль) глицинамида гидрохлорида в 10 мл уксусной кислоты прибавляли 0.42 г (0.005 моль) гидрокарбоната натрия и перемешивали до полного растворения. Далее добавляли смесь 0.51 мл (0.005 моль) бензальдегида и 1.2 г (0.005 моль) метилового эфира *n*-хлорбензоилпировиноградной кислоты. Реакционную смесь нагревали до растворения компонентов и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 сут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.95 г (51%), т. пл. 256–257°С. ИК спектр, у. см⁻¹: 1695 (CON), 1668 (CONH₂), 1606 (CO), 3200 (OH), 3445 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 4.23 д (1H, С_а<u>Н</u>_АH_В, *J* 16.0 Гц), 3.12 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_В, *J* 16.0 Гц), 5.51 с (1H, C⁵H), 7.12–7.73 м (9H, CH_{Ar}), 7.05 с и 7.15 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 61.82; Н 4.34; N 7.82. С₁₉H₁₅ClN₂O₄. Вычислено, %: С 61.55; Н 4.08; N 7.56.

Соединения 2–15 получали аналогично и очищали перекристаллизацией из этанола.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-4-(4-хлорбензоил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (2). Выход 0.5 г (25%), т. пл. 242–244°С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1707 (СОN), 1687 (СОNН₂), 1635 (СО), 3150 (ОН), 3451 (NH₂), Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 4.21 д (1H, С_α<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.19 д (1H, С_αH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.51 с (1H, С⁵H), 7.11–7.73 м (8H, CH_{Ar}), 7.09 с и 7.11 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 56.63; Н 3.74; N 7.19. С₁₉H₁₄Cl₂N₂O₄. Вычислено, %: С 56.31; Н 3.48; N 6.91.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-4-(4-хлорбензоил)-5-(2-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (3). Выход 0.6 г (30%), т. пл. 227–229°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1709 (CON), 1685 (CONH₂), 1626 (CO), 3180 (OH), 3445 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.18 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.11 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, CH₂CO, *J* 16.0 Гц), 5.67 с (1H, С⁵H), 7.13– 7.77 м (8H, CH_{Ar}), 7.11 с и 7.13 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 56.57; H 3.73; N 6.65. С₁₉H₁₄Cl₂N₂O₄. Вычислено, %: С 56.31; H 3.48; N 6.91.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(3-нитрофенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (4). Выход 0.45 г (22%), т. пл. 206–208°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1765 (CON), 1703 (CONH₂), 1620 (CO), 3198 (OH), 3568 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 4.2 д (1H, $C_{\alpha}H_{A}H_{B}$, *J* 16.0 Гц), 3.28 д (1H, $C_{\alpha}H_{A}H_{B}$, *J* 16.0 Гц), 5.63 с (1H, C⁵H), 7.06–8.77 м (8H, CH_{Ar}), 7.06 с и 7.08 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 55.14; Н 3.62; N 10.39. $C_{19}H_{14}ClN_{3}O_{6}$. Вычислено, %: С 54.89; Н 3.39; N 10.11.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (5). Выход 0,55 г (26%), т. пл. 176–178°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1703 (СОN), 1682 (СОNH₂), 1630 (СО), 3160 (ОН), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 4.28 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 4.26 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.31 с (1H, С⁵H), 7.00–8.20 м (8H, CH_{Ar}), 7.00 с и 7.01 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 55.13; Н 3.61; N 10.36. С₁₉H₁₄ClN₃O₆. Вычислено, %: С 54.89; Н 3.39; N 10.11.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-4-(4-хлорбензоил)-5-(4-этилфенил)-3-пирролин-2-он (6). Выход 1.05 г (55%), т. пл. 253–254°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1707 (CON), 1687 (CONH₂), 1630 (CO), 3185 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.22 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.11 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.48 с (1H, С⁵H), 7.11–7.73 м (12H, CH_Ar), 7.18 с и 7.21 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 63.51; H 5.05; N 7.28. С₂₁H₁₇ClN₂O₄. Вычислено, %: С 63.24; H 4.80; N 7.02.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(2изопропилфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (7). Выход 0.95 г (46%), т. пл. 262–263°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1709 (CON), 1687 (CONH₂), 1633 (CO), 3225 (OH), 3447 (NH₂), Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.22 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.10 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.48 с (1H, С⁵H), 7.12–7.75 м (15H, CH_{Ar}), 7.20 с и 7.21 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 64.27; H 5.40; N 7.05. С₂₂H₂₁ClN₂O₄. Вычислено, %: С 64.00; H 5.13; N 6.79.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (8). Выход 0.6 г (30%), т. пл. 242–245 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1709 (СОN), 1691 (СОNН₂), 1633 (СО), 3195 (ОН), 3441 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 4.21 д (1Н, С_α<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.14 д (1Н, С_αH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.46 с (1H, С⁵Н), 6.86–7.74 м (11H, CH_{Ar}), 7.21 с и 7.22 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 60.21; Н 4.56; N 7.25. С₂₀H₁₇ClN₂O₅. Вычислено, %: С 59.93; Н 4.28; N 6.99.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(4-метилфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (9). Выход 0.75 г (39%), т. пл. 209–211°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1707 (СОN), 1674 (СОNH₂), 1635 (СО), 3168 (ОН), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 4.23 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, J 16.0 Гц), 3.12 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, J 16.0 Гц), 5.48 с (1H, С⁵H), 7.09–8.09 м (11H, CH_{Ar}), 7.09 с и 7.12 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 65.54; H 4.09; N 7.61. С₂₀H₁₇ClN₂O₄. Вычислено, %: С 65.27; H 3.83; N 7.35.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(4фторфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (10). Выход 0.85 г (44%), т. пл. 264–266°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1707 (СОN), 1682 (СОNН₂), 1633 (СО), 3190 (ОН), 3453 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 4.21 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, CH₂CO, *J* 16.0 Гц), 3.17 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.52 с (1H, С⁵Н), 7.10–8.10 м (8H, CH_A_r), 7.10 с и с 7.12 (2H, NH₂). Найдено, %: С 58.91; Н 3.87; N 7.47. С₁₉H₁₄ClFN₂O₄. Вычислено, %: С 58.70; Н 3.63; N 7.21.

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(2-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (11). Выход 1.00 г (69%), т. пл. 247–249°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1759 (CON), 1713 (CONH₂), 1624 (CO), 3188 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 4.19 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.11 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.69 с (1H, С⁵H), 6.73–7.69 м (9H, CH_{Ar}), 6.07 с и 6.68 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 61.83; Н 4.31; N 7.80. С₁₉H₁₅ClN₂O₄. Вычислено, %: С 61.55; H 4.08; N 7.56.

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)-3-пирролин-2-он (12). Выход 0.42 г (22%), т. пл. 179–181°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1707 (CON), 1685 (CONH₂), 1630 (CO), 3192 (OH), 3456 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 4.25 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.35 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 6.09 с (1H, С⁵H), 7.15–7.98 м (9H, CH_A_r), 6.81 с и 7.15 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 60.09; H 4.22; N 11.27. С₁₉H₁₅N₃O₆. Вычислено, %: С 59.84; H 3.96; N 11.02.

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(3-нитрофенил)-3-пирролин-2-он (13). Выход 0.41 г (21%), т. пл. 202–204°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1703 (CON), 1680 (CONH₂), 1633 (CO), 3185 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 4.21 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.33 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.70 с (1H, С⁵H), 7.41–8.18 м (9H, CH_A_r), 7.08 с и с 7.10 (2H, NH₂). Найдено, %: С 60.05; H 4.22; N 11.26. С₁₉H₁₅N₃O₆. Вычислено, %: С 59.84; H 3.96; N 11.02. 1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(4-изопропилфенил)-3-пирролин-2-он (14). Выход 0.43 г (23%), т. пл. 270–272°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1703 (СОN), 1674 (СОNH₂), 1635 (СО), 3250 (ОН), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 4.23 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.11 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.49 с (1H, С⁵H), 7.11–7.73 м (16H, CH_{Ar}), 7.11 с и 7.21 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 70.08; Н 6.12; N 7.63. С₂₂H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 69.83; H 5.86; N 7.40

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(4-метифенил)-3-пирролин-2-он (15). Выход 0.35 г (20%), т. пл. 250–252°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1703 (СОN), 1664 (СОNH₂), 1624 (СО), 3220 (ОН), 3464 (NH₂), Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 4.23 д (1H, С_а<u>H</u>_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.11 д (1H, С_аH_A<u>H</u>_B, *J* 16.0 Гц), 5.49 с (1H, С⁵H), 7.12–8.09 м (12H, CH_{Ar}), 7.09 с и с 7.12 (2H, NH₂). Найдено, %: С 68.81; Н 5.39; N 8.27. С₂₀Н₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.18; N 8.00.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 116, 214, 556, 616.
- Марьясов М.А., Гейн В.Л. Тетрагидропиррол-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2013. С. 29.
- Гейн В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2004. С. 130.
- Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Аникина И.Н. // ЖОрХ. 1986. Т. 22. Вып. 8. С. 1749.
- 5. *Король А.Н.* Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь, 2015. 23 с.
- Гейн Л.Ф. Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Пермь, 2009. 51 с

Synthesis of 1-Aminocarbonylmethyl-5-aryl-4-aroyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones

V. L. Gein* and E. V. Pastukhova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia *e-mail: geinvl48@mail.ru

Received September 2, 2020; revised September 2, 2020; accepted September 15, 2020

A series of new 1-aminocarbonylmethyl-5-aryl-4-aroyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones has been synthesized through a three-component reaction of aroylpyruvic acid methyl ester with a mixture of aromatic aldehyde and glycinamide hydrochloride in glacial acetic acid in the presence of anhydrous sodium bicarbonate.

Keywords: 1-aminocarbonylmethyl-5-aryl-4-aroyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones, glycinamide hydrochloride, tetrahydropyrrol-2,3-diones, three-component reactions

УДК 547.461.3:547.822.7:547.824

ПРОИЗВОДНЫЕ 1,6-ДИАМИНО-2-ОКСОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛА В РЕАКЦИИ МАННИХА

© 2021 г. В. В. Доценко^{*a,b,**}, А. Н. Хрусталева^{*c*}, К. А. Фролов^{*a*}, Н. А. Аксенов^{*b*}, И. В. Аксенова^{*b*}, С. Г. Кривоколыско^{*a*}

^а Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия ^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия ^c Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия *e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

> Поступило в Редакцию 17 октября 2020 г. После доработки 17 октября 2020 г. Принято к печати 28 октября 2020 г.

1,6-Диамино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбонитрилы под действием первичных алифатических аминов и избытка 37%-ного формалина в этаноле превращаются в производные 2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,5]диазоцин-6,10(7*H*)-дикарбонитрила. В то же время, реакция Манниха в случае 1,6-диамино-4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов протекает неоднозначно, и в зависимости от условий дает либо продукты N-этоксиметилирования, либо производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина. Проведен предикторный анализ биологической активности новых соединений *in silico*.

Ключевые слова: 2-цианоацетгидразид, аминометилирование, реакция Манниха, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны

DOI: 10.31857/S0044460X21010054

Химия 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов привлекает внимание исследователей благодаря высокому синтетическому потенциалу соединений данного ряда, а также вследствие разноплановой биологической активности многих производных (обзорные работы по химии и свойствам 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов см. [1–9]). Известно [10, 11], что реакция Манниха с участием 3-цианопиридин-2(1Н)-халькогенонов крайне чувствительна строению субстрата, аминного компонента и соотношениям исходных реагентов. Весьма важными факторами, кардинальным образом влияющими на регионаправленность аминометилирования, являются степень насыщенности пиридинового цикла, наличие и положение донорных (NH₂, OH) или акцепторных (CN, СООЕt, CONHR) заместителей в кольце. Таким образом, исходя из замещенных 3-цианопиридин-2(1Н)-халькогенонов нам ранее удалось синтезировать производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]

54

нонана **1** [12–15], пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазина **2**, **3** [16–18], дипиридо[1,2-*a*:1'2'-*e*][1,3,5,7]тетразоцина **4** [19], 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ена **5** [20–24], пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина **6** [25, 26] (схема 1), а также ряд более сложных полициклических структур.

В развитие исследований в области изучения реакции Манниха в ряду гетероциклических субстратов [27, 28], мы решили изучить аминометилирование доступных производных 1,6-диамино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбонитрила [29, 30]. Исходные соединения **7а**, **б** получали однореакторным методом [31], основанным на конденсации соответствующего кетона с малононитрилом, цианоуксусным эфиром и гидразингидратом при ультразвуковом облучении. Установлено, что при кипячении соединений **7** с первичными алифатическими аминами и избытком НСНО протекает аминометилирование по положениям C^3 и C^5 пиридинового цикла, а так-



7а, б

 $R^{1} = CH_{3}$ (7a); $R^{1} + R^{1} = (CH_{2})_{5}$ (76); $R^{1} = CH_{3}$, $R^{2} = i$ -Pr (8a); $R^{1} + R^{1} = (CH_{2})_{5}$, $R^{2} = CH_{3}$ (86), CH_{2} Ph (8B), i-Bu (8 Γ).

8а-г

же аминометилирование и этоксиметилирование с участием обеих аминогрупп, приводящие к формированию замещенного 1,2,4-триазолинового цикла. В результате с выходами 29–61% были выделены ранее не описанные в литературе 3-этоксиметил-2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,5]диазоцин-6,10(7*H*)-дикарбонитрилы **8а–г** (схема 2). Стоит отметить, что первичный амин вступает в реакцию в количестве 1 экв. даже в том случае, если амин был взят в избытке.

Соединения 8а-г представляют собой мелкокристаллические вещества белого цвета, плохо

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

растворимые в этаноле и диэтиловом эфире, умеренно растворимые в ацетоне и ДМСО. Их строение доказано комплексом спектральных данных ЯМР ¹H, ¹³C, ИК спектрометрии, а также данными элементного анализа. В ИК спектрах соединений **8а**–г не обнаруживаются полосы поглощения связей N–H, но присутствуют сильные полосы поглощения в области 1695–1709 см⁻¹ (С=О), а также низкоинтенсивные полосы, соответствующие валентным колебаниям несопряженных нитрильных групп при 2247–2257 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **8** обнаруживаются сигналы протонов двух метиленовых групп



 C^7H_2 и C^9H_2 в виде двух пар дублетов в интервале 2.88–3.30 м. д. (²J 11.5–12.2 Гц). Из числа других характерных сигналов следует также отметить АВ-систему протонов эндоциклической метиленовой группы C^2H_2 (в виде двух дублетов в интервалах 4.88–4.97 и 5.06–5.15 м. д., ²J 12.4–13.0 Гц) и фрагмента NCH₂OCH₂CH₃.

С целью выявления возможности использования данного метода для получения других соединений со структурным фрагментом [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина мы изучили поведение в условиях реакции Манниха дегидрированных аналогов соединений 7 – 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов 9. Соединения 9 были впервые получены Сото и сотр. [32] в 1981 г. катализируемой пиперидином конденсацией 2 экв. арилметиленмалононитрила 10 с цианоацетгидразидом 11 (схема 3). Доступность исходных реагентов и легкость практической реализации этого способа получения N-аминопиридонов 9 привели к тому, что к настоящему времени в литературе накоплено большое многообразие практических процедур, ведущих к соединениям 9 с выходами, близкими к количественным. Общим трендом в данной области является использование многокомпонентных однореакторных подходов (схема 3) и новых каталитических систем. Ряд подходов описан в литературных источниках [33–53] и суммирован в табл. 1.

Нами были выборочно опробованы некоторые из описанных подходов. Установлено, что

описанные (например, в работах [33, 40–44, 46, 48, 50–53]) высокие (>70%) выходы соединений **9** недостижимы, если в реакцию вводится менее 2 экв. динитрила **10** (или 2 экв. альдегида и малононитрила) относительно гидразида **11**, что подтверждает наблюдения авторов работы [32]. Установлено, что природа основания (Et₃N, пиперидин, морфолин, EtONa) не оказывает существенного влияния на выходы продукта. Так, взаимодействие малононитрила, бензальдегида и цианоацетгидразида **11**, взятых в мольных соотношениях 1:1:1, в присутствии каталитических количеств пиперидина в EtOH при 25°C дает выход целевого продукта **9a** (Ar = Ph) 32%, а при кипячении на протяжении 2 - 34%.

Аналогичная трехкомпонентная реакция с участием анисового альдегида при 25°С дает продукт **96** (Ar = 4-CH₃OC₆H₄) с выходом 36%, при кипячении в течение 2 ч – 46%. Реакция (4-метоксибензилиден)малононитрила **106** с гидразидом **11** (1:1) в присутствии избытка EtONa (1.5 экв.) при кипячении в абс. этаноле (3 ч) дает соединение **96** с выходом 41%. В то же время, использование 2 экв. нитрила **106** относительно гидразида **11** позволяет завершить реакцию за 30 мин с выходом 83–86% при катализе морфолином или Et₃N.

По нашему мнению, использование экзотических катализаторов (например, описанных в работах [34, 35, 37, 38, 49]) с точки зрения эффективности или удешевления процесса не дает существенных преимуществ.

Катализатор	Условия реакции	Выход %	Литературная ссылка
Пиперидин	H ₂ O, 20°C, 11–17 ч ^а	75–93	[33]
Металлоорганический каркас MIL-101(Cr)-N(CH ₂ PO ₃ H ₂) ₂	H ₂ O, кипячение, 20–40 мин ⁶	74–92	[34]
KF-Al ₂ O ₃	EtOH–H ₂ O, 20°C, 30–40 мин ^а	84–96	[35]
Пиперидин	ЕtOH, 20°С, 3 ч ^а	65-80	[36]
0.4 мол% нано-Со ₃ S ₄	EtOH, кипячение, 30–55 мин ⁶	75–94	[37]
0.06 мол% нано-CdZr ₄ (PO ₄) ₆	EtOH, кипячение, 30–45 мин ⁶	82–93	[38]
8 мол% нано-ZnO	EtOH, кипячение, 40 мин ^б	82–92	[39]
Et ₃ N	абс. ЕtOH, 20°С, 12 ч	71	[40]
Пиперидин	абс. EtOH, кипячение, 5 ч	85	[41]
Пиперидин	EtOH, $40^{\circ}C \rightarrow 20^{\circ}C$	80	[42]
Пиперидин	EtOH, 80–85°C	30-50	[43]
Пиперидин	абс. EtOH, кипячение, 4 ч	_	[44]
Без катализатора	абс. ЕtOH, кипячение, 3 ч	60	[45]
Пиперидин	абс. EtOH, кипячение, 6-8 ч	71	[46]
Bu ₄ NBr	H ₂ O, 70°C, 10–20 мин ^а	93–9	[47]
Пиперидин	абс. ЕtOH, 20°С, 5 ч	80–95	[48]
нано-ZrP ₂ O ₇	EtOH, кипячение, 20–35 мин ⁶	83–92	[49]
Пиперидин	абс. ЕtOH, 20°С, ночь	71	[50]
Et ₃ N	ЕtOH, 20°С, 1 ч	85	[51]
Пиперидин	абс. ЕtOH, кипячение, 3 ч	74–75	[52, 53]

Таблица 1. Методы получения 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов 9

^а Многокомпонентная реакция малононитрила, альдегида и цианоацетгидразида 11.

⁶ Многокомпонентная реакция малононитрила, альдегида, цианоуксусного эфира и гидразингидрата.

Мы установили, что взаимодействие соединений 9а, б с формальдегидом и первичными аминами в условиях, аналогичных таковым в синтезе с использованием тетрагидропиридинов 7, вопреки ожиданиям не приводит к образованию соединений со структурным фрагментом [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, аналогичных соединениям 8. Так, при взаимодействии 1,6-диамино-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила 9а (Ar = Ph) с бензиламином и формалином в кипящем спирте (метод *a*, схема 4) был выделен только продукт N-этоксиметилирования 12а. Это же соединение с сопоставимым выходом получается при кипячении 1-аминопиридина 9а в этаноле с формалином и в отсутствие амина (метод δ , схема 4). В то же время, соединение 96 (Ar = 4-MeOC₆H₄) при взаимодействии с MeNH₂ и НСНО с последующим подкислением дает [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин 14. Предположительно, продукт этоксиметилирования 126 (не выделен) при обработке кислотой подвергается циклизации в конденсированное производное 1,2,3,5-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина **13**, которое

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

окисляется кислородом воздуха до известного соединения 14.

Следует отметить, что в литературе описаны реакции как взаимодействия 1,6-диаминопиридин-2-онов 9 с карбонильными соединениями с образованием тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов [30, 46–48, 53], так и реакции их окисления, приводящие к триазолопиридинам, подобным соединению **14** [45, 53, 54]. Однако, насколько нам известно, в условиях реакции Манниха образования структур типа соединения **14** ранее не наблюдалось.

Строение соединений 12а и 14 подтверждено данными ИК, ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ-МС. В спектрах ЯМР ¹Н соединения 12а обнаруживаются сигналы ациклического фрагмента – NHCH₂O– в виде дублета протонов метиленовой группы (4.34 м. д.) и триплета протона NH (7.32 м. д.) с константой спин-спинового взаимодействия ${}^{3}J_{\rm NH-CH}$ 3.5 Гц. При этом протоны аминогруппы обнаруживаются в виде двух уширенных пиков в области 8.22–8.68 м. д. Это соответствует химическому сдвигу протонов группы C⁶NH₂, так как, со-



гласно литературным данным (например, [32, 33, 38]), протоны группы N–NH₂ резонируют в области более сильного поля (5.50–6.00 м. д.). Данные ВЭЖХ-МС соответствуют приведенным структурам.

Следует отметить, что [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридины представляют интерес вследствие обширного спектра биологической активности [30, 46, 47, 55–60]. С другой стороны, наличие в молекуле трициклических структур **8а–г** 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового (биспидинового) фрагмента, относящегося к привилегированным структурам (недавние обзоры по химии биспидинов см. [61– 65]), также делает эти соединения перспективными объектами для биологических исследований.

В связи с этим мы решили провести предикторный анализ и расчет *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для новых соединений **8а–г**, **12а**, **14**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW) \leq 500, cLog*P* \leq 5.0, TPSA \leq 140 Å², число акцепторов водородных связей \leq 10, доноров \leq 5] [66–68] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [69]. Рассчитаны следующие параметры: cLog*P* [логарифм коэффициента распределения между *н*-октанолом и водой $log(c_{octanol}/c_{water}]$, растворимость (log*S*), 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. 2.

Как следует из приведенных в табл. 2 данных, значение сLogP для всех исследованных структур находится в диапазоне -1.19...0.40, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [66–68]. В то же время, для соединений **8**в, **12а** и **14** значение S < -4.0 указывает на невысокую растворимость (менее 1×10^{-4} моль/л). Молекулярные массы всех соединений и показатели параметра TPSA соответствует критериям пероральной биодоступности. Практически все соединения демонстрируют риск возможного влияния на репродуктивную систему. Для соединений **8**а, **12а** и **14** отмечены наивысшие значения параметра сходства с лекарством (drug-likeness) и показателя фармакологического потенциала соединения (drug

Таблица 2. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений 8а–г, 12а, 14, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^а			Физико-химические параметры						
	А	В	С	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug Score
8 a	_	_	_	+	-1.15	-2.75	358	96.0	-0.81	0.34
8 б	_	_	_	+	-1.19	-2.97	370	96.0	-3.95	0.26
8в	_	_	_	+	0.23	-4.29	446	96.0	-4.62	0.21
8г	_	_	_	+	-0.11	-3.70	412	96.0	-10.54	0.23
12a	_	_	-	-	-0.79	-4.15	309	115.1	-1.19	0.50
14	_	_	_	+	0.40	-4.24	291	101.5	0.80	0.41

^а Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности; А – мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Таблица 3. Расчетные параметры ADMET для соединений 8а-г, 12а, 14

ние	Писания	Г	Ингибирование цитохромов Р450 ^а					ica ^a	Острая
Соединен	проник- новение через ГЭБ ^а	гастроинтес- тинальная абсорбция ^а	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	Тест Эйм	токсичность (крысы) pLD ₅₀ , lg[1/(моль/кг)]
8 a	+	+	_	_	_	—	_	_	2.7881
	0.8820	1.0000						0.5219	
8б	+	+	_	_	_	_	_	_	2.7965
	0.9476	1.0000						0.5000	
8в	+	+	_	+	+	+	+	_	2.8112
	0.9577	1.0000						0.5000	
8г	+	+		+	_	_	+	_	2.7919
	0.8961	1.0000						0.5273	
12a	+	+	_	_	_	_	_		2.5407
	0.9193	1.0000						0.5663	
14	+	+	+	_	_	_	_	+	2.6917
	0.9590	1.0000						0.5435	

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

score). Можно также отметить, что для соединений 8 замена двух метильных групп в положении 11 трициклической системы на спиросочлененный циклогексановый фрагмент в целом неблагоприятно сказалась на фармакологическом потенциале.

Для прогнозирования биологической активности также использовали открытые программные продукты PASS Online [70, 71] и AntiBac-Pred [72]. По полученным данным, для соединения **12a** с вероятностью 0.57 прогнозируется антиконвульсантное действие, а соединение **14** с вероятностью 0.743 является усилителем экспрессии белка HMGCS2 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2). Лучшее антибактериальное действие прогнозируется для соединения **86** в отношении патогенных бактерий *Dialister pneumosintes* и *Dialister micraerophilus* (достоверность 0.2122;

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

достоверность > 0, если вероятность активности больше вероятности неактивности $P_a > P_i$).

Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и вероятных мишеней использовали программные пакеты SwissADME [73] и admetSAR [74]. Согласно критериям US EPA, по острой пероральной токсичности исследуемые соединения можно отнести к II (соединение **14**, 50 мг/кг < LD₅₀ < 500 мг/кг) и III (остальные соединения, 500 мг/кг < LD₅₀ < 5000 мг/кг) категориям. Для всех исследованных соединений прогнозируется высокая гастроэнтеральная абсорбция и возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также преимущественное отсутствие ингибирующего действия в отношении цитохромов P450 (табл. 3). Оценка возможного мутагенного/

ДОЦЕНКО и др.

			Пре-докинговая	Свободная	Общая оценка
	Идентификатор	Идентификатор	оценка протеин-	энергия связы-	протеин-
Соединение	протеина PDB	протеина	лигандного	вания,	лигандного
	ID	UniProt ID	взаимодействия	ккал/моль	взаимодей-
		D11200	(Predock score)	(Docking score)	ствия
	4rc3	P11309	0.226	-13.984	0.331
	Shie	P00533	0.192	-16.361	0.315
0 $N_{1} \neq N$	2xe6	P00558	0.189	-15.353	0.305
	4fk1	P24941	0.175	-15.503	0.291
$N \equiv I = N$	309v	P27487	0.182	-13.358	0.282
H ₂ C CH ₃	4k77	P23458	0.164	-15.193	0.278
N S	5ekn	015264	0.144	-16.734	0.270
ļ	3uuo	Q9Y233	0.167	-13.374	0.267
H ₃ C CH ₃	3zep	P52333, P52333	0.146	-16.026	0.267
8a	2i6b	P55263	0.147	-15.628	0.264
H ₃ C	4rc3	P11309	0.244	-16.144	0.366
>	5hcx	P00533	0.199	-15.632	0.316
N O	2xe6	P00558	0.195	-15.951	0.315
₩ ¥ 7	6n7a	P23458	0.185	-16.849	0.312
N-N	5kby	P27487	0.190	-15.513	0.306
	4z16	P52333, P52333	0.173	-17.451	0.304
N N N	4fki	P24941	0.185	-15.148	0.299
H ₃ C	3uuo	Q9Y233	0.184	-14.592	0.294
N	2i6b	P55263	0.160	-16.169	0.281
86	5ekn	O15264	0.146	-17.854	0.280
H ₃ C	6aak	P52333	0.244	-21.954	0.409
\rangle	5tel	P11309	0.252	-20.343	0.404
N O Ó	5tq4	O60674	0.221	-24.157	0.402
	6n7a	P23458	0.231	-21.311	0.391
$\sim \sim N^{-N}$	5c8k	P00533	0.230	-21.071	0.388
	4wnp	O75385	0.230	-19.987	0.380
N N	2vd5	Q09013	0.214	-22.082	0.380
	3fxz	Q13153	0.234	-19.175	0.378
Ph N	2bro	O14757	0.215	-21.622	0.377
8в	3v8w	Q08881, Q08881	0.209	-21.650	0.371
H ₃ C	5c8k	P00533	0.228	-19.748	0.376
\sim	5ane	P24941	0.239	-17.498	0.370
N O Ó	6eo9	P00734	0.198	-21.539	0.359
	4rc3	P11309	0 213	-18 430	0 352
N ^{-N}	Aivd	P23458	0.192	-20.878	0.348
	-11Vd	060674	0.172	-20.070	0.220
N N	5144	D404074	0.1/8	-21.444	0.339
	4ťyo	P43405	0.200	-16.634	0.325
Ň	5jzn	015075, 015075	0.173	-19.799	0.321
H ₃ C ⁻ CH ₃	5ih9	Q14680	0.187	-17.882	0.321
8г	6dud	P52333	0.181	-18.561	0.320

Таблица 4. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений 8а-г, 12а, 14

Таблица 4. (продолжение)

			Пре-докинговая	Свободная	Общая оцен-
	Идентификатор	Идентификатор	оценка протеин-	энергия связы-	ка протеин-
Соединение	протеина PDB	протеина	лигандного	вания,	лигандного
	ID	UniProt ID	взаимодействия	ккал/моль	взаимодей-
			(Predock score)	(Docking score)	ствия
	6aaj	O60674	0.215	-19.233	0.359
Ĺ	luwj	P15056, P15056	0.202	-20.223	0.354
o ^j	5hsu	P00374	0.200	-19.366	0.345
	6da4	P52333	0.200	-18.241	0.337
NH NH	3mpm	P06239	0.198	-18.207	0.334
	5kx8	Q9NWZ3	0.182	-20.178	0.333
NH ₂	5kwh	P68400	0.189	-18.857	0.330
	2xir	P35968	0.193	-17.970	0.327
→ III N	2jbp	P49137	0.194	-17.716	0.327
12a	4mha	Q12866, Q12866	0.192	-18.038	0.327
О	6hmb	P19784	0.193	-17.379	0.323
N I I	3vhe	P35968	0.160	-19.863	0.309
N ^{-N}	1jwh	P67870, P68400	0.162	-18.322	0.299
	5cqw	P68400	0.170	-17.195	0.299
	4xmo	P08581	0.162	-17.116	0.290
	4q4d	O43314	0.154	-16.934	0.281
	5ji8	Q9H8M2	0.155	-15.999	0.274
14	3cnk	P21333, P21333	0.122	-20.190	0.273
	5up3	Q99683	0.143	-17.356	0.273
	5lqf	P06493, P14635	0.129	-18.688	0.269

канцерогенного эффекта в тесте Эймса на дает однозначных результатов.

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [75] на базе веб-сервера GalaxyWeb [76, 77]. Предварительно 3D-структуры соединений были оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. 4 представлены результаты докинга по каждому из соединений 8а-г, 12а, 14 для 10 комплексов мишень-лиганд с минимальной свободной энергии связывания $\Delta G_{\rm bind}$ и наилучшей протеин-лигандного взаимодействия. оценкой Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. 4, полученные соединения обнаружи-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

вают сродство к широкой группе белков – трансфераз и гидролаз. В частности, для соединений **8а**, **б**, **г** прогнозируется афинность к протоонкогену Ser/Thr-протеин киназе Pim-1 [78] (PDB ID 4rc3) (см. рисунок), что делает эту группу соединений перспективной для изучения противоопухолевой активности.

Таким образом, нами разработан способ получения 3-этоксиметил-2,3,8,9-тетрагидро-6,10метано[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,5]диазоцин-6,10(7Н)-дикарбонитрилов путем аминометилиро-1,6-диамино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропивания ридин-3,5-дикарбонитрилов действием первичных аминов и НСНО в кипящем этаноле. Дегидрированные аналоги вышеуказанных пиридиновых субстратов – 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы – в условиях реакции Манниха реагируют неоднозначно. Изучение реакций алкокси- и аминометилирования 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов требует более детального изучения и составит предмет наших дальнейших исследований. Допол-



Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **86** и серин/треонин–протеин киназы pim-1 (PDB ID 4rc3) (получено с использованием протокола GalaxySagittarius).

нительно проведен анализ литературных данных методов получения 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов, установлены оптимальные условия синтеза. Результаты экспериментов по оценке параметров биологической активности и биодоступности *in silico* позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для дальнейшего скрининга.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометре ИКС-29 (ЛОМО) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ¹Н, 100.63 МГц – ¹³С) в растворе ДМСО- d_6 (соединения **8**a-в) и CDCl₃ (8г), в качестве стандарта использовали ТМС и остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. ВЭЖХ-МС-Анализ соединений проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с детекторами DAD, ELSD Sedex 75, совмещенном с масс-спектрометром Agilent LC/ MSD VL, ионизация электрораспылением (ES-API, положительный и отрицательный режимы). Индивидуальность полученных образцов контролировали методом TCX на пластинах Silufol UV-254, элюент – ацетон-гексан, 1:1, проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Малононитрил является коммерчески доступным реагентом (Acros). Цианоацетгидразид получали реакцией цианоуксусного эфира с гидразингидратом по известной методике [79].

Общая методика синтеза 5-оксо-3-этоксиметил-2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,5]диазоцин-6,10(7Н)-дикарбонитрилов 8а-г. К смеси 2.0 ммоль тетрагидропиридина 7а, б и алифатического амина (4.0 ммоль) в 10-12 мл 96%-ного EtOH добавляли избыток (2.0 мл, 26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, затем фильтровали через складчатый бумажный фильтр и оставляли для кристаллизации продукта при комнатной температуре. Через 72 ч отфильтровывали кристаллы продукта 8в-г (в случае соединения 8а потребовалось предварительное подкисление реакционной массы водн. HCl до pH 4), промывали EtOH. Соединения 8а-г получали в аналитически чистом виде.

8-Изопропил-11,11-диметил-5-оксо-3-(этоксиметил)-2,3,8,9-тетрагидро-6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,5]диазоцин-6,10(7Н)-дикарбонитрил (8а). Выход 300 мг (42%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 166-168°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2257 сл (С≡N), 1709 ш. с (С=О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 0.90 д [6H, CH(CH₃)₂, ³J 6.6 Гц], 1.06 т (3H, ОСН₂С<u>Н</u>₃, ³*J* 7.1 Гц), 1.34 с (3H, CH₃), 1.43 с (3H, CH₃), 2.80–2.88 м [1H, CH(CH₃)₂], 3.04 д (1Н, С⁷Н₂ или С⁹Н₂, ²*J* 12.2 Гц), 3.06 д (1Н, С⁹Н₂ или С⁷Н₂, ²*J* 11.7 Гц), 3.21 д (1Н, С⁷Н₂ или С⁹Н₂, ²J 12.2 Гц), 3.22 д (1Н, С⁹Н₂ или С⁷Н₂, ²J 11.7 Гц), 3.50 к (2H, OCH₂CH₃, ³J 7.1 Гц), 4.18 д (1H, CH₂OEt, ²J 9.4 Гц), 4.45 д (1H, CH₂OEt, ²J 9.4 Гц), 4.88 д (1Н, NC<u>H</u>₂N, ²*J* 13.0 Гц), 5.06 д (1Н, NCH₂N, ²J 13.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ_{C} , м. д.: 14.9 (CH₃CH₂O), 17.3 [CH(CH₃)₂], 18.2 [CH(CH₃)₂], 19.3 (CH₃), 23.3 (CH₃), 38.9 (C¹¹), 45.1 [CH(CH₃)₂], 49.3 (C¹⁰), 50.7 (C⁶), 53.2 (C⁷ или C⁹), 53.3 (C⁹ или C⁷), 63.8 (CH₃<u>C</u>H₂O), 77.2 (N<u>C</u>H₂O), 82.8 (C²), 115.2 (C≡N), 115.4 (C≡N), 151.9 (С^{10a}), 157.1 (С⁵). Найдено, %: С 60.25; Н 7.35; N 23.41. С₁₈Н₂₆N₆O₂. Вычислено, %: С 60.32; Н 7.31; N 23.45. М 358.44

8-Метил-5-оксо-3-(этоксиметил)-2,3,8,9-тетрагидроспиро[6,10-метано[1,2,4]триазоло-[1,5-а][1,5]диазоцин-11,1'-циклогексан]-6,10(5*H*,7*H*)-дикарбонитрил (86). Выход 415 мг (56%), белый мелкокристаллический порошок,

т. пл. 142-144°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2247 сл (C≡N), 1695 ш. с (C=O). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.06 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.1 Гц), 1.41–1.57 м [2H, (СН₂)₅], 1.73–2.00 м [7Н, (СН₂)₅], 2.18–2.23 м [1Н, (CH₂)₅], 2.27 с (3H, NCH₃), 2.97–3.09 м (3H, наложение сигналов C⁷H₂ и C⁹H₂), 3.21 д (1H, C⁹H₂) или С⁷Н₂, ²*J* 11.5 Гц), 3.40–3.55 м (2H, ОС<u>Н</u>₂СН₃), 4.19 д (1H, CH₂OEt, ²J 9.5 Гц), 4.51 д (1H, CH₂OEt, ²J 9.5 Гц), 4.93 д (1Н, NCH₂N, ²J 12.7 Гц), 5.08 д (1H, NCH₂N, ²*J*12.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ_{C} , м. д.: 15.1 (CH₃CH₂O), 20.0 [(CH₂)₅], 20.6 [(CH₂)₅], 24.0 [(CH₂)₅], 27.2 [(CH₂)₅], 31.7 [(CH₂)₅], 39.6 (C¹¹), 42.9 (NCH₃), 44.5 (С¹⁰), 53.7 (С⁷ или С⁹), 54.2 (С⁹ или С⁷), 56.4 (С⁶), 63.9 (СН₃<u>С</u>Н₂О), 77.1 (N<u>С</u>H₂O), 82.6 (C²), 116.5 (C \equiv N), 116.8 (C \equiv N), 151.7 (C^{10a}), 156.7 (С⁵). Найдено, %: С 61.53; Н 7.14; N 22.65. С₁₉Н₂₆N₆O₂. Вычислено, %: С 61.60; Н 7.07; N 22.69. M 370.45

8-Бензил-5-оксо-3-(этоксиметил)-2.3.8.9-тетрагидроспиро[6,10-метано[1,2,4]триазоло-[1,5-а][1,5]диазоцин-11,1'-циклогексан]-6,10(5H,7H)-дикарбонитрил (8в). Выход 545 мг (61%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 175-177°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2250 сл (C≡N), 1695 ш. с (С=О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 1.07 т (3H, ОСН₂С<u>Н₃</u>, ³*J* 7.1 Гц), 1.44–1.53 м [2H, (СН₂)₅], 1.73–1.83 м [5Н, (СН₂)₅], 1.92–1.97 м [2Н, (CH₂)₅], 2.18–2.23 м [1H, (CH₂)₅], 2.88 д (1H, C⁷H₂) или С⁹H₂, ²J 11.5 Гц), 3.07 д (1H, С⁹H₂ или С⁷H₂, ²*J* 12.0 Гц), 3.24 д (1Н, С⁹Н₂ или С⁷Н₂, ²*J* 12.0 Гц), 3.30 д (1Н, С⁷Н₂ или С⁹Н₂, ²J 11.5 Гц), 3.46–3.55 м (2H, OCH₂CH₃), 3.68 к (2H, PhCH₂, ²J 13.6 Гц, АВ-система), 4.23 д (1Н, С<u>Н</u>2ОЕt, ²J 9.5 Гц), 4.55 д (1H, CH₂OEt, ²J 9.5 Гц), 4.91 д (1H, NCH₂N, ²J 12.8 Гц), 5.12 д (1H, NCH₂N, ²*J* 12.8 Гц), 7.13 д (2H, H² и H⁶ Ph, ³*J* 7.0 Гц), 7.24–7.34 м (3H, H³–H⁵ Ph). Спектр ЯМР ¹³С, б_с, м. д.: 15.0 (<u>CH</u>₃CH₂O), 20.0 [(CH₂)₅], 20.6 [(CH₂)₅], 23.9 [(CH₂)₅], 27.3 [(CH₂)₅], 31.7 [(CH₂)₅], 40.1 (C¹¹), 44.4 (C¹⁰), 52.0 (C⁷ или C⁹), 54.31 (С⁹ или С⁷), 54.34 (<u>CH</u>₂Ph), 58.3 (С⁶), 63.7 (CH₃<u>C</u>H₂O), 77.4 (N<u>C</u>H₂O), 82.8 (C²), 116.5 (C≡N), 116.7 (C≡N), 127.5 (C⁴ Ph), 128.3 (2C, Ph), 128.4 (2C, Ph), 136.4 (C¹-Ph), 151.9 (C^{10a}), 156.7 (C⁵). Найдено, %: С 67.19; Н 6.88; N 18.77. С₂₅Н₃₀N₆O₂. Вычислено, %: С 67.24; Н 6.77; N 18.82. M 446.55

8-Изобутил-5-оксо-3-(этоксиметил)-2,3,8,9-тетрагидроспиро[6,10-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,5]диазоцин-11,1'-циклогексан]-6,10(5*H*,7*H*)-дикарбонитрил (8г). Выход

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

240 мг (29%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 101–103°С. ИК спектр, v. см⁻¹: 2250 сл (C≡N), 1695 ш. с (С=О). Спектр ЯМР ¹Н. б. м. д.: 0.75-0.78 м [6H, CH(CH₃)₂], 1.02-1.07 м [1H, <u>CH</u>(CH₃)₂], 1.14 т (3H, OCH₂C<u>H₃</u>, ³*J* 7.1 Гц), 1.50–1.57 м [2Н, (СН₂)₅], 1.61–1.71 м [2Н, (СН₂)₅], 1.83-2.00 м [5H, (CH₂)₅], 2.15-2.19 м [3H, наложение С<u>H</u>₂CH(CH₃)₂, (CH₂)₅], 3.02 д (1H, C⁷H₂ или С⁹Н₂, ²*J* 12.0 Гц), 3.07–3.16 м (3Н, наложение сигналов С⁷H₂ и С⁹H₂), 3.48–3.54 м (2H, OCH₂CH₃), 4.09 д (1H, CH₂OEt, ²J 9.4 Гц), 4.71 д (1H, CH₂OEt, ²J 9.4 Ги). 4.97 д (1Н, NCH₂N, ²J 12.4 Гц), 5.15 д (1H, NCH₂N, ²J 12.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ_{C} , м. д.: 15.1 (СН₃СН₂О), 20.0 [(СН₂)₅], 20.1 [(СН₃)₂СН], 20.5 [(CH₂)₅], 21.0 [(CH₃)₂CH], 24.2 [(CH₂)₅], 27.9 [(CH₂)₅], 29.7 [(CH₂)₅], 32.2 [<u>C</u>H₂CH(CH₃)₂], 40.6 (C¹¹), 44.9 (C¹⁰), 53.8 (C⁷ или C⁹), 54.6 (C⁹ или C⁷), 56.5 (C⁶), 63.7 (CH₃CH₂O), 78.1 (NCH₂O), 83.3 (C²), 116.1 (C≡N), 116.5 (C≡N), 152.9 (C^{10a}), 157.3 (C⁵). Найдено, %: С 64.21; Н 8.00; N 20.23. С₂₂Н₃₂N₆O₂. Вычислено, %: С 64.05; Н 7.82; N 20.37. M 412.53

1,6-Диамино-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (9а) был получен кипячением в EtOH (15 мл) смеси цианоацетгидразида **11** (0.99 г, 1 ммоль), бензальдегида (1.0 мл, 1 ммоль) и малононитрила (0.66 г, 1 ммоль) в присутствии 3 капель пиперидина на протяжении 2 ч. Выпавший в ходе кипячения осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 850 мг (34%), бледно-желтый порошок, т. пл. 240°С (т. пл. 240°С [32], 332–334°С [33], 237–239°С [39], 238–240°С [47]). Спектральные характеристики соответствуют описанным ранее.

1,6-Диамино-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (96) был получен кипячением смеси цианоацетгидразида 11 (0.99 г, 1 ммоль) и 2-(4-метоксибензилиден)малононитрила 106 (1.84 г, 1 ммоль) в растворе этилата натрия (1.5 ммоль) в EtOH (15 мл) на протяжении 3 ч (выход 41%), а также реакцией 11 (1 ммоль) с 106 (2 ммоль) в 20 мл ЕtOH в присутствии 3 капель морфолина при перемешивании в течение 30 мин при умеренном нагревании (50°С). Выход 86% в расчете на цианоацетгидразид, бледно-желтый порошок, т. пл. 223-224°С (т. пл. 225°С [32], 321–323°С [33], 221–224°С [35]). Спектральные характеристики соответствуют описанным в литературе.

6-Амино-2-оксо-4-фенил-1-[(этоксиметил)амино]-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбони**трил (12а)**. *Метод а*. К смеси 500 мг (1.99 ммоль) 1.6-диаминопиридона 9а и 430 мг (4.0 ммоль) бензиламина в 10 мл 96%-ного EtOH добавляли избыток (2.0 мл, 26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Реакционную смесь кипятили в течение 5 мин. затем фильтровали через бумажный складчатый фильтр. Через 72 ч выделяли продукт 12а, промывали этанолом и сушили. Выход 190 мг (31%), белый мелкокристаллический порошок. ИК спектр. v. см⁻¹: 3380 сл. 3220 ш. с (N–H). 2217 с (2 С≡N). 1670 с (С=О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 1.06 т (3Н, ОСН₂СН₂, ³J 7.0 Гц), 3.62 к (2H, OCH₂CH₃, ³*J*7.0 Гц), 4.34 д (1H, NHC<u>H</u>₂OEt, ${}^{3}J_{\text{NH-CH}}$ 3.5 Гц), 7.32 т (1H, N<u>H</u>CH₂OEt, ³*J*_{NH-CH} 3.5 Гц), 7.48–7.54 м (5H, Ph), 8.22 уш. с (1H, NH₂), 8.68 уш. с (1H, NH₂). Масс-спектр, *m/z*: 310.0 $[M + H]^+$, 264.0 $[M - EtOH]^+$, 320.2 $[M + H_2O - H]^-$, 308.2 [M-H]⁻, 262.0 [M-EtOH-H]⁻. Найдено, %: С 62.17; Н 4.94; N 22.60. С₁₆Н₁₅N₅O₂. Вычислено, %: C 62.13; H 4.89; N 22.64. M 309.32

Метод б. К смеси 500 мг (1.99 ммоль) 1,6-диаминопиридона **9a** в 10 мл 96%-ного EtOH добавляли избыток (2.0 мл, 26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем фильтровли через бумажный складчатый фильтр и оставляли при комнатной температуре. Кристаллизация продукта **12a** наблюдается через 24 ч, через 72 ч кристаллы отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили. Выход 150 мг (25%). Аналитические данные соответствуют таковым для образца, полученного по методу *a*.

7-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6,8-дикарбонитрил (14). К смеси 560 мг (1.99 ммоль) 1,6-диаминопиридона 96, 340 мг (4.0 ммоль) 40%-ного водного раствор метиламина (*d* 0.9 г/мл) и 200 мг (1.98 ммоль) Et₃N в 12 мл 96%-ного EtOH добавляли избыток (2.0 мл, 26.6 ммоль) 37%-ного формалина, свободного от примеси параформа. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем фильтровали через бумажный складчатый фильтр и оставляли при комнатной температуре. Через 24 ч раствор подкисляли HCl до pH 5 (ввиду выраженной особенности производных 1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиридин-6,8-дикарбонитрила к образованию солей с основаниями [80, 81]), и через 48 ч отфильтровывали кристаллы, промывали этанолом и сушили. Выход 151 мг (26%), светло-желтые кристаллы, т. пл. > 300°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3146 ш. сл (N-H), 2218 с (2 С≡N), 1664 с (С=О). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 3.83 с (3Н, ОСН₃), 7.09 д (2H, H³, H⁵ Ar, ³J 8.8 Гц), 7.47 д (2H, H², H⁶ Ar. ³J 8.8 Ги), 7.68 уш. с (1Н. NH), 8.51 с (1Н. Н²). Спектр ЯМР ¹³С, δ_{C} , м. д.: 55.4 (ОСН₃), 76.2 (С⁸), 85.0 (С⁶), 113.9 (C³, C⁵ Ar), 116.3 (C=N), 117.9 (C=N), 127.4 $(C^2, C^6 Ar)$, 130.2 $(C^1 Ar)$, 149.9 (C^2) , 150.8 (C^7) , 155.7 (C^{8a}), 155.9 (C-OMe), 160.3 (C=O). Maccспектр, *m/z*: 292.0 [*M* + H]⁺, 371.0 [*M* + ДМСО + H]⁺, 290.0 [*M*−H][−]. Найдено, %: С 61.80; Н 3.24; N 24.00. С₁₅Н₀N₅O₂. Вычислено, %: С 61.85; Н 3.11; N 24.04. M 291.26

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- 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. // ХГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
- 5. 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
- Родиновская Л.А., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Шестопалов А.М.. // Итоги науки и техники. Серия Органическая химия. М.: ВИНИТИ, 1989. Т. 17. С. 3.
- 7. Литвинов В.П., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М // Итоги науки и техники. Серия

Органическая химия. М.: ВИНИТИ, 1989. Т. 17. С. 72.

- El-Sayed H.A., Moustafa A.H., Said S.A., Assy M.G., Amr A.E.-G.E. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 20. P. 2615. doi 10.1080/00397911.2018.1496262
- 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
- Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // XГС. 2015. Т. 51. № 2. С. 109; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 2. P. 109. doi 10.1007/s10593-015-1668-7
- Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. Хим. 2019. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
- Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Дмитриенко А.О., Буимаринов И.С. // ХГС. 2016. Т. 52. № 2. С. 116; Dotsenko V.V., Frolov К.А., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 2. P. 116. doi 10.1007/s10593-016-1843-5
- Чигорина Е.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Головешкин А.С., Бушмаринов И.С., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН Сер. хим. 2016. № 9. С. 2260; Chigorina E.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Goloveshkin A.S., Bushmarinov I.S., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 9. P. 2260. doi 10.1007/s11172-016-1576-8
- Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2017. Т. 53. № 8. С. 887; Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 58. N 8. P. 887. doi 10.1007/s10593-017-2140-7
- Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. P. 4663. doi 10.1016/j. tetlet.2017.10.069
- Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И. С., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2014. № 1. С. 52; Khrustaleva A.N., Frolov К.А., Dotsenko V.V., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 1. P. 46. doi 10.1007/s10593-014-1447-x
- Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ЖОрХ. 2014. Т.50. № 12. С. 1823; Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V.,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

Krivokolysko S.G. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1804. doi 10.1134/S107042801412015X

- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // XГС. 2007. № 11. С. 1709; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. N 11. P. 1455. doi 10.1007/s10593-007-0224-5
- Доценко В.В., Суйков С.Ю., Пехтерева Т.М., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. № 7. С. 1082; Dotsenko V.V., Suikov S.Yu., Pekhtereva T.M., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 7. P. 1009. doi 10.1007/s10593-013-1339-5
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 1. С. 134; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 1. P. 136. doi 10.1007/s11172-012-0019-4
- Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Зубатюк Р.И., Шишкин О.В. // ХГС 2013. № 3. С. 507; Frolov К.А., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 3. P. 472. doi 10.1007/s10593-013-1270-9.
- Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2013. № 6. С. 1401; Frolov К.А., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2013. Vol. 62. N 6. Р. 1401. doi 10.1007/s11172-013-0201-3
- Хрусталева А.Н., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 9. С. 1367; Khrustaleva A.N., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 9. P. 1368. doi 10.1134/ S1070428016090232
- 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. Article 1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
- 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
- Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papaianina O.S., Suikov S.Yu., Krivokolysko S.G. // ACS Comb. Sci. 2014. Vol. 16. N 10. P. 543. doi 10.1021/ co5000807
- Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 8. С. 1199; Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N. 8. P. 1411. doi 10.1134/ S107036322008006X

ДОЦЕНКО и др.

- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 522; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. Р. 590. doi 10.1134/ S1070363220040052
- Bondock S., Tarhoni A.E.G., Fadda A.A. // Arkivoc. 2006. Vol. 9. P. 113. doi 10.3998/ark.5550190.0007.905
- Ibrahim M.A., El-Gohary N.M. // Heterocycles. 2014.
 Vol. 89. N 5. P. 1125. doi 10.3987/REV-13-790
- Yang J., Li Q., Zhang J., Lin W., Wang J., Wang Y., Huang Z., Shi D. // Molecules. 2013. Vol. 18. N 12. P.14519. doi 10.3390/molecules181214519
- 32. Soto J.L., Seoane C., Zamorano P., Cuadrado F.J. // Synthesis. 1981. N 7. P. 529. doi 10.1055/s-1981-29512
- Hosseini H., Bayat M. // RSC Adv. 2018. Vol. 8. N 48.
 P. 27131. doi 10.1039/C8RA05690K
- Babaee S., Zarei M., Sepehrmansourie H., Zolfigol M.A., Rostamnia S. // ACS Omega. 2020. Vol. 5. N 12. P. 6240. doi 10.1021/acsomega.9b02133
- Kshiar B., Shangpliang O.R., Myrboh B. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 14. P. 1816. doi 10.1080/00397911.2018.1468467
- Abdel Latif F.F., Mekheimer R., Ahmed E.K., Abdel Aleem T.B. // Pharmazie. 1993. Vol. 48. N 10. P. 736. doi 10.24355/dbbs.084-201901181427-0.
- Safaei-Ghomi J., Esmaili S., Teymuri R., Shahbazi-Alavi H. // Org. Prep. Proced. Int. 2019 Vol. 51. N 4. P. 388. doi 10.1080/00304948.2019.1615365
- Safaei-Ghomi J., Shahbazi-Alavi H., Ziarati A. // Res. Chem. Intermed. 2017. Vol. 43. N 1. P. 91. doi 10.1007/ s11164-016-2608-6
- Safaei-Ghomi J., Saberi-Moghadam M.R., Shahbazi-Alavi H., Asgari-Kheirabadi M. // J. Chem. Res. 2014. Vol. 38. N 10. P. 583. doi 10.3184/174751914X14109 743944636
- Srour A.M., Fahmy H.H., Khater M.A., El-Manawaty M.A., Shalaby E.M. // Monatsh. Chem. 2018. Vol. 149. N 6. P.1137. doi 10.1007/s00706-018-2153-7
- 41. Assiri M.A., Abdel-Kariem S.M., Ali T.E., Yahia I.S. // Arkivoc. 2018. Vol. 5. P. 240. doi 10.24820/ ark.5550190.p010.478
- Elmoghayar M.R., El-Agamey A.G., Nasr M.Y., Sallam M.M. // J. Heterocycl. Chem. 1984. Vol. 21. N 6. P. 1885. doi 10.1002/jhet.5570210660
- Ranjbar-Karimi R., Darehkordi A., Bahadornia F., Poorfreidoni A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 11. P. 2516. doi 10.1002/jhet.3283
- Tahmasby M., Darehkordi A., Mohammadi M., Nejadkhorasani F. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1224. Pap. N 129032. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129032
- Basyouni W.M. // Acta Chim. Slov. 2003. Vol. 50. N 2. P. 223.

- Mohamed K.S., Tawfik E.H., Dardeer H.M., Fadda A.A. // Acta Chim. Slov. 2018 Vol. 65. N 4. P. 787. doi 10.17344/acsi.2018.4294
- Keerthy H.K., Mohan S., Bharathkumar H., Rangappa S., Svensson F., Bender A., Mohan C.D., Rangappa K.S., Bhatnagar R. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. N 9. Pap. N e1900234. doi 10.1002/cbdv.201900234
- Mohamed M.S., Zaki M.E., Khalifa N.M., Zohny Y.M. // Heterocycl. Commun. 2008. Vol. 14. N 5. P. 345. doi 10.1515/HC.2008.14.5.345
- Safaei-Ghomi J., Shahbazi-Alavi H., Saberi-Moghadam M.R., Ziarati A. // Iran. J. Catal. 2014. Vol. 4. N 4. P. 289.
- Khalifa N.M., Naglah A.M., Al-Omar M.A., Amr A.E. // Asian J. Chem. 2014. Vol. 26. N 23. P. 8185. doi 10.14233/ajchem.2014.17869
- Fathy N.M., Elgemeie G.H. // J. Chem. Eng. Data. 1988.
 Vol. 33. N 2. P. 218. doi 10.1021/je00052a046
- Fadda A.A., Refat H.M., Mohamed K.S. // Heterocycles. 2014. Vol. 89. N 10. P. 2318. doi 10.3987/COM-14-13072
- Ali T.E., Ibrahim M.A. // J. Braz. Chem. Soc. 2010. Vol. 21. N 7. P. 1007. doi 10.1590/S0103-50532010000600010
- 54. Harb A.A. // Chem. Pap. 2004. Vol. 58. N 4. P. 260.
- Abdel-Monem W.R. // Chem. Pap. 2004. Vol. 58. N 4. P. 276.
- Mekheimer R.A., Sayed A.A., Ahmed E.A. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 9. P. 4169. doi 10.1021/ jm2014315
- Dugan B.J., Gingrich D.E., Mesaros E.F., Milkiewicz K.L., Curry M.A., Zulli A.L., Dobrzanski P., Serdikoff C., Jan M., Angeles T.S., Albom M.S., Mason J.L., Aimone L.D., Meyer S.L., Huang Z., Wells-Knecht K.J., Ator M.A., Ruggeri B.A., Dorsey B.D. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 11. P. 5243. doi 10.1021/ jm300248q
- Oguro Y., Cary D.R., Miyamoto N., Tawada M., Iwata H., Miki H., Hori A., Imamura S. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 15. P. 4714. doi 10.1016/j. bmc.2013.04.042
- Luo Y., Hu Y. // Arch. Pharm. 2006. Vol. 339. N 5. P. 262. doi 10.1002/ardp.200500227
- Girgis A.S., Barsoum F.F. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. N 5. P. 1972. doi 10.1016/j.ejmech.2008.09.049
- Tomassoli I., Gündisch D. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. Vol. 16. N 11. P. 1314. doi 10.2174/1568026615 666150915111434
- Comba P., Kerscher M., Rück K., Starke M. // Dalton Trans. 2018. Vol. 47. N 28. P. 9202. doi 10.1039/ C8DT01108G
- Breuning M., Steiner M. // Synthesis. 2008. Vol .2008. N 18. P. 2841. doi 10.1055/s-2008-1067241

- Nonat A.M., Roux A., Sy M., Charbonnière L.J. // Dalton Trans. 2019. Vol. 48. N 44. P. 16476. doi 10.1039/ C9DT03480C
- Mukherjee G., Sastri C.V. // Israel J. Chem. 2020. Vol. 60. P. 1032. doi 10.1002/ijch.202000045
- 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.dttec.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
- 69. Sander T. OSIRIS Property Explorer. http:// www.organic-chemistry.org/prog/peo/. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.
- PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. http://www.pharmaexpert.ru/ passonline/predict.php.
- Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Поройков В.В. // ХГС. 2014. № 3. С. 483; Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
- 72. Way2Drug. antiBac-Pred. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical

Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. http://way2drug. com/antibac/

- Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
- 74. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // J. Chem. Inf. Model. 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
- Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
- 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. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493.
- 78. Bachmann M., Möröy T. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005. Vol. 37. N 4. P. 726. doi 10.1016/j. biocel.2004.11.005
- 79. Gorobets N.Y., Yousefi B.H., Belaj F., Kappe C.O. // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N 39. P. 8633. doi 10.1016/j. tet.2004.05.100
- Callejo M.J., Lafuente P., Martín-León N., Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L. // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1990. N 6. P. 1687. doi 10.1039/P19900001687
- Hadi A., Martin N., Seoane C., Soto J.L., Albert A., Cano F. // J. Heterocycl. Chem. 1992 Vol. 29. N 5. P. 1229. doi 10.1002/jhet.5570290531

1,6-Diamino-2-oxopyridine-3,5-dicarbonitrile Derivatives in the Mannich Reaction

V. V. Dotsenko^{*a,b,**}, A. N. Khrustaleva^{*c*}, K. A. Frolov^{*a*}, N. A. Aksenov^{*b*}, I. V. Aksenova^{*b*}, and S. G. Krivokolysko^{*a*}

^a Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia
 ^b North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia
 ^c Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198 Russia
 *e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received October 17, 2020; revised October 17, 2020; accepted October 28, 2020

1,6-Diamino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3,5-dicarbonitriles under the action of primary aliphatic amines and an excess of 37% formalin in ethanol were converted into 2,3,8,9-tetrahydro-6,10-methano[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*][1,5]diazocine-6,10(7*H*)-dicarbonitrile derivatives. At the same time, the Mannich reaction in the case of 1,6-diamino-4-aryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles proceeds ambiguously, and, depending on the conditions, gives either *N*-ethoxymethylation products or 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives. *In silico* predictive analysis of the biological activity of new compounds was carried out.

Keywords: 2-cyanoacethydrazide, aminomethylation, Mannich reaction, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyridines, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes

УДК 547.594.3;547.779.1

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛ-3,6-ДИГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-2*H*-ИНДАЗОЛ-5-КАРБОКСАМИДОВ

© 2021 г. В. Л. Гейн^{*a*, *}, Н. В. Носова^{*a*}, Д. Д. Лежнина^{*a*}, О. Н. Гейн^{*a*}, Э. В. Воронина^{*a*}, М. О. Старовойтова^{*a*}, М. В. Дмитриев^{*b*}

^а Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия *e-mail: geinvl48@mail.ru

> Поступило в Редакцию 29 сентября 2020 г. После доработки 29 сентября 2020 г. Принято к печати 15 октября 2020 г.

Взаимодействие 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразингидратом в этаноле приводит к 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамидам, структура которых доказана с помощью ИК, ЯМР ¹Н, ЯМР ¹³С спектроскопии и РСА. Полученные соединения проявляют анальгетическую активность и обладают низкой противомикробной активностью.

Ключевые слова: 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды, гидразингидрат, 4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазолы, противомикробная и анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21010066

Гетероциклическая система индазола представляет собой фармакофорный каркас с широким спектром биологической активности: противовоспалительной, противомикробной, противоопухолевой и др. [1–5]. Известно несколько природных соединений, в состав которых входит индазольный цикл: нигеллицин, нигегланин и нигеллидин (схема 1), выделенные из экстрактов Nigella glandulifera и Nigella sativa [6–10].

Фармакологические свойства производных индазола стимулируют исследование синтетических путей получения их аналогов. Производные индазола: биндарит, бендазак, бензидамин, лонидамин и гранисетрон – используются в качестве противоопухолевых, противовоспалительных, иммуносуппрессивных и серотонинергических средств [11–17]. Изучение новых гетероциклических соединений ряда индазола перспективно при разработке лекарственных средств.

При взаимодействии 3-арил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклоциклогексанонов [18–20], алкил-2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов [20–28] и N¹,N³,2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов [29–30] с гидразингидратом получены тетрагидроиндазолы, среди которых обнаружены вещества, обладающие противомикробной и противовоспалительной активностью [24, 28, 30].

С целью поиска новых биологически активных соединений нами исследовано взаимодействие незамещенных по группе NH₂ 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **1а**–л с гидразингидратом. При кипячении реагентов в этиловом спирте в отсутствие катализатора были получены новые 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамиды **2а**–л (схема 2). По-видимому, образование соединений **2а**–л протекает через промежуточный гидразон **A** (схема 1), который затем циклизуется с образованием индазольного цикла.



 $R^1 = R^2 = H$ (**a**); $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$ (**б**); $R^1 = H$, $R^2 = (CH_3)_2CH$ (**в**); $R^1 = NO_2$, $R^2 = H$ (**г**); $R^1 = H$, $R^2 = (CH_3)_2N$ (**д**); $R^1 = H$, $R^2 = (C_2H_5)_2N$ (**e**); $R^1 = H$, $R^2 = F$ (**ж**); $R^1 = Br$, $R^2 = H$ (**3**); $R^1 = H$, $R^2 = Cl$ (**и**); $R^1 = H$, $R^2 = CH_3OOC$ (**к**); $R^1R^2C_6H_3 =$ пиридин-3-ил (**л**).

Соединения **2а**–л представляют собой белые, светло-желтые или розовые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в этиловом и изопропиловом спиртах, в ацетоне, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах кристаллических образцов соединений 2a-л присутствуют полосы валентных колебаний в области 3470-3610 (OH), 3260-3452 (NH) и 1628-1674 см⁻¹ (CON).

В спектрах ЯМР ¹Н растворов производных индазола **2а**–л кроме сигналов ароматических протонов наблюдаются синглет метильной группы (1.24–1.29 м. д.), два дублета протонов групп СН в положениях 4 и 5 цикла (2.29–2.42 и 3.81– 4.13 м. д., J 10–10.5 Гц), два дублета протонов метиленовой группы в положении 7 цикла в виде АВ-системы (2.51–2.61 и 2.57–2.72 м. д., J 16.0–16.7 Гц), синглет протона гидроксильной группы (4.55–4.65 м. д.), два синглета протонов амидной группы NH₂ (6.92–7.16 м. д.), уширенный сигнал двух протонов пиразольного цикла (9.6–10.7 м. д.). В спектрах ЯМР ¹³С растворов соединений **2а**, **б**, **г**, **е**, **з**, **к** присутствуют сигналы при 28.56–28.88 (СН₃), 157.80–158.08 (=C³OH), 174.91–176.09 м. д. (C⁵ONH₂).

Согласно литературным данным, индазолы 2a-л могут существовать в виде енольных **Б**, **В** или кетонных **Г**, **Д** форм (схема 3) [26, 30–31]. Соединения 2a-л дают интенсивное темно-красное окрашивание при взаимодействии со спиртовым раствором хлорида железа(III), что свидетельствует о существовании в растворе енольной формы и не противоречит данным о структуре аналогов, которая подтверждена методом PCA [31].

Для установления структуры 4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамидов **2а**–л в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из спиртового раствора был получен кристалл соединения **2a** и проведен его рентгеноструктурный анализ. Соединение **2a** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этанолом в соотношении 1:1 (см. рисунок, молекула этанола не изображена).



Длины связей в пиразолоновом фрагменте [например, длина связи С¹=О¹ 1.243(3) Å] более характерны для карбонильной, а не для енольной формы; межмолекулярные водородные связи и локализация атомов водорода H¹ и H² однозначно свидетельствуют о существовании соединения 2а в кристалле в кетонной форме Г. Среднее отклонение атомов пиразольного цикла от среднеквадратичной плоскости составляет 0.032 Å. Циклогексеновое кольцо находится в конформации *полукресло*: атомы C⁵ и C⁶ отклоняются в разные стороны плоскости С⁴С³С²С⁷ на 0.35 и -0.37 Å соответственно. В кристалле присутствует только один диастереомер соединения 2а с относительной конфигурацией S^*, R^*, S^* атомов C⁵, C⁶ и C⁷ соответственно. Гидроксильная и карбамоильная группы находятся в иис-положении относительно друг друга и образуют внутримолекулярную водородную связь О²-Н^{2А...}О³. В кристалле молекулы спирта и соединения 2а связаны в трехмерную сеть посредством межмолекулярных водородных связей ОН…О и NH…О.



Общий вид молекулы соединения 2а в кристалле.

Соединения **2a**, **б**, **г**, **д**, **ж**, **л** исследованы на противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам *Escherichia Coli* 25922 АТСС и *Staphylococcus aureus* 6538Р АТСС. Минимальные подавляющие концентрации (от 500 до 1000 мкг/мл) свидетельствуют о наличии у соединений низкой противомикробной активности.

Результаты исследований анальгетической активности соединений 2а, б, г, д, ж, л представлены в таблице. В тесте «горячая пластина» все исследуемые соединения проявляли анальгетическую активность, так как по сравнению с контролем достоверно увеличивалась длительность пребывания животных на нагретой пластине. Анальгетическая активность у исследуемых соединений не отличалась от препаратов сравнения. Исследуемые соединения, за исключением карбоксамида 2г, уменьшали количество и характер проявления корчей у мышей по сравнению с контрольной группой животных. Наиболее выраженное уменьшение количества корчей (10.75 ± 2.46) выявлено в группе животных, которым вводили соединение 2л, по сравнению с контрольной группой животных (27.25 ± 2.43) .

Таким образом, реакцией замещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразингидратом в отсутствие катализатора получены новые 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-5-карбоксамиды, проявляющие анальгетическую активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре ФСМ-1202. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны для образцов в ДМСО- d_6 на приборе Bruker DRX 400 с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проводили на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определяли на приборе Melting Point M-565.

	Тест «горячая	пластина»	Тест «уксусные корчи»			
Соединение	длительность	<i>р</i> по	KOTHUACTRO	уменьшение	<i>р</i> по	
	латентного	сравнению с	количество	корчей по сравнению	сравнению с	
	периода, с	контролем	корчеи	с контролем, %	контролем	
Контроль	$11.78 \pm 0.95 (n =$	—	$27.25 \pm 2.43 \ (n = 12)$	-	—	
	11)					
Метамизол	$17.79 \pm 1.86 (n = 6)$	<i>p</i> < 0.05	$17.63 \pm 3.27 \ (n = 6)$	35.31	<i>p</i> < 0.05	
натрия						
Нимесулид	$17.06 \pm 0.99 \ (n = 8)$	<i>p</i> < 0.01	$3.40 \pm 1.47 (n = 8)$	87.52	<i>p</i> < 0.001	
2a	$17.91 \pm 1.98 (n = 9)$	<i>p</i> < 0.05	$13.13 \pm 2.97 (n = 8)$	51.82	p < 0.05	
26	$17.25 \pm 1.11 \ (n = 8)$	<i>p</i> < 0.01	$11.63 \pm 4.01 \ (n = 8)$	57.33	<i>p</i> < 0.05	
2г	$15.07 \pm 0.87 (n = 8)$	<i>p</i> < 0.05	$27.86 \pm 5.03 \ (n = 8)$	_	p > 0.05	
2д	$16.01 \pm 1.22 \ (n = 9)$	<i>p</i> < 0.05	$14.29 \pm 4.51 \ (n = 7)$	47.56	p < 0.05	
2ж	$16.67 \pm 1.54 \ (n = 9)$	p < 0.05	$15.00 \pm 3.71 \ (n = 8)$	44.96	p < 0.05	
2л	$16.32 \pm 1.46 (n = 8)$	p < 0.05	$10.75 \pm 2.46 (n = 8)$	60.55	p < 0.01	

Анальгетическая активность 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамидов^а

^а Результаты представлены в виде средней величины и ее стандартной ошибки $(M \pm m)$; n – количество животных.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [МоК_а-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [32]. Сингония кристалла (C₁₅H₁₇N₃O₃·C₂H₆O, *M* 333.38) моноклинная, пространственная группа P21/c, а 12.088(3), b 12.792(2), c 12.016(2) Å, β 109.98(2)°, V 1746.3(7) Å³, Z 4, d_{выч} 1.268 г/см³, µ 0.091 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [33] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [34] с графическим интерфейсом OLEX2 [35]. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника (за исключением атомов водорода групп NH, NH₂ и OH, уточненных независимо в изотропном приближении). Окончательные параметры уточнения: R₁ 0.0685 [для 2839 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2013 (для всех 4198 независимых отражений), S 1.023. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером ССDC 2032605 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam. ac.uk/data request/cif.

2-Арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **1а**–л получали по известной методике [36].

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-фенил-4,5,6,7-те-

трагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2а). К раствору 0.003 моль 4-гидрокси-4-метил-2-фенил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамида 1а в 25 мл этилового спирта по каплям добавляли 20%-ный избыток гидразингидрата. Реакционную смесь кипятили 4 ч, затем охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 57%, т. пл. 284-286°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3472 (ОН), 3425, 3343 (NH), 1670 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.27 с (3H, CH₃), 2.38 д (1Н, С⁴Н, *J* 10.2 Гц), 2.57 д (1Н, С⁷<u>Н</u>^AН^B, *J* 16.0 Гц), 2.63 д (1Н, С⁷Н^А<u>Н</u>^В, *J* 16.0 Гц), 3.97 д (1Н, С⁵Н, *J* 10.2 Гц), 4.59 с (1Н, ОН), 6.95 с (1Н, NН), 7.09–7.23 м (5H, C₆H₅ + 1H, NH), 10.13 уш. с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 28.77, 35.39, 39.24, 58.38, 70.16, 99.61, 125.76, 127.56, 127.56, 128.21, 138.73, 142.94, 158.03, 175.62. Найдено, %: С 62.65; Н 5.92; N 14.62. С₁₅Н₁₇N₃O₃. Вычислено, %: C 62.71: H 5.96: N 14.63.

Соединения 26-л получали аналогично.

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (26). Выход 45%, т. пл. 286–288°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3592 (OH), 3404, 3303 (NH), 1674 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 1.25 с (3H, CH₃), 2.26 с (3H, 4-<u>CH₃C₆H₄), 2.34 д (1H, C⁴H, *J* 10.0 Гц), 2.54 д (1H, C⁷<u>H</u>^ΔH^B, *J* 16.0 Гц), 2.61 д (1H, C⁷H^Δ<u>H</u>^B, *J* 16.0 Гц), 3.91 д (1H, C⁵H, *J* 10.2 Гц), 4.57 с (1H, OH), 6.92 с (1H, NH), 6.98 д (2H, 4-CH₃C₆<u>H₄</u>, *J* 8.0 Гц), 7.02 д (2H, 4-CH₃C₆<u>H₄</u>, *J*</u>

8 Гц), 7.07 с (1H, NH), 10.00 уш. с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР 13 С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 20.64, 28.79, 35.38, 38.82, 58.39, 70.16, 99.74, 128.09, 128.20, 134.45, 138.63, 139.88, 158.01, 175.71. Найдено, %: С 63.72; H 6.35; N 13.88. С₁₆H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: С 63.77; H 6.36; N 13.94.

3,6-Дигидрокси-4-(4-изопропилфенил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H***-индазол-5-карбоксамид (2в). Выход 35%, т. пл. 252–254°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3610 (ОН), 3338 (NH), 1670 (СОN). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.19 д [3H, (<u>CH₃)</u>₂CH,** *J* **8.0 Гц], 1.21 д [3H, (<u>CH₃)</u>₂CH,** *J* **8.0 Гц], 1.25 с (3H, CH₃), 2.34 д (1H, C⁴H,** *J* **10.0 Гц), 2.57 д (1H, C^7\underline{H}^AH^B,** *J* **16.4 Гц), 2.63 д (1H, C^7H^A\underline{H}^B,** *J* **16.4 Гц), 2.85 м [1H, (CH₃)₂C<u>H</u>], 3.93 д (1H, C⁵H,** *J* **10.0 Гц), 4.55 с (1H, OH), 6.94 с (1H, NH), 7.02 д (2H, C₆H₄,** *J* **8.0 Гц), 7.09 д (2H, C₆H₄,** *J* **8.0 Гц), 7.11 с (1H, NH), 9.89 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 65.58; H 7.11; N 12.71. C₁₈H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: C 65.63; H 7.04; N 12.76.**

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(3-нитрофенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H***-индазол-5-карбоксамид (2г). Выход 57%, т. пл. 284–286°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3482 (ОН), 3380 (NH), 1668 (СОN). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.29 с (3H, CH₃), 2.40 д (1H, C⁴H,** *J* **10.5 Гц), 2.59 д (1H, C⁷<u>H</u>^AH^B,** *J* **16.0 Гц), 2.69 д (1H, C⁷H^A<u>H</u>^B,** *J* **16.0 Гц), 4.12 д (1H, C⁵H,** *J* **10.5 Гц), 4.65 с (1H, OH), 7.01 с (1H, NH), 7.15 с (1H, NH), 7.55 м (2H, C₆H₄), 7.92 с (1H, C₆H₄), 8.06 д (1H, C₆H₄,** *J* **8 Гц), 10.11 уш. с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, \delta_{\rm C}, м. д.: 28.56, 35.48, 39.11, 58.22, 70.11, 98.69, 121.12, 122.72, 129.12, 135.44, 139.11, 145.39, 147.57, 157.80, 174.91. Найдено, %: C 54.23; H 4.91; N 16.96. C₁₅H₁₆N₄O₅. Вычислено, %: C 54.21; H 4.85; N 16.86.**

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-[4-(диметиламино)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-2*H***-индазол-5-карбоксамид (2д). Выход 46%, т. пл. 282–284°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3470 (ОН), 3434, 3335 (NH), 1656 (СОN). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.25 с (3H, CH₃), 2.32 д (1H, C⁴H,** *J* **10.3 Гц), 2.56 д (1H, C⁷<u>H</u>^AH^B,** *J* **16.0 Гц), 2.59 д (1H, C⁷H^A<u>H</u>^B,** *J* **16.0 Гц), 2.86 с [6H, (CH₃)₂N], 3.85 д (1H, C⁵H,** *J* **10.2 Гц), 4.56 с (1H, OH), 6.60 д (2H, C₆H₄,** *J* **8.0 Гц), 6.92 м (2H, C₆H₄ + 1H, NH), 7.07 с (1H, NH), 10.01 уш. с (1H, NH, OH). Найдено, %: С 61.83; H 6.81; N 16.91. С₁₇H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: С 61.80; H 6.71; N 16.96.**

3.6-Дигидрокси-6-метил-[4-(диэтиламино)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-5-карбоксамид (2е). Выход 35%, т. пл. 258-260°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3575 (ОН), 3404, 3260 (NH), 1660 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.08 м [6H, (<u>CH</u>₃CH₂)₂N], 1.24 с (3H, CH₃), 2.30 д (1H, С⁴Н, *J* 10.2 Гц), 2.56 д (1Н, С⁷Н^AН^B, *J* 16.0 Гц), 2.60 д (1Н, С⁷Н^А<u>Н</u>^В, *J* 16.0 Гц), 3.30 м [4Н, (CH₃CH₂)₂N], 3.82 д (1H, C⁵H, J 10.0 Гц), 4.57 с (1Н, ОН), 6.51 д (2Н, С₆Н₄, J 8.0 Гц), 6.88 д (2Н, С₆Н₄, J 8.0 Гц), 6.98 с (1H, NH), 7.13 с (1H, NH), 9.25 уш. с (1H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 12.61, 18.52, 28.88, 35.31, 38.11, 43.52, 56.00, 58.55, 70.21, 100.1, 111.02, 128.81, 129.34, 138.46, 145.76, 158.08, 176.09. Найдено, %: С 63.63; Н 7.41; N 15.72. С₁₉Н₂₆N₄O₃. Вычислено, %: С 63.67; Н 7.31; N 15.63.

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2ж). Выход 31%, т. пл. 280–282°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3553 (ОН), 3342 (NH), 1628 (СОN). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.26 с (3H, CH₃), 2.34 д (1H, C⁴H, *J* 10.0 Гц), 2.55 д (1H, C⁷<u>H</u>^AH^B, *J* 16.5 Гц), 2.62 д (1H, C⁷H^A<u>H</u>^B, *J* 16.4 Гц), 3.96 д (1H, C⁵H, *J* 10.0 Гц), 4.58 с (1H, OH), 6.95 с (1H, NH), 7.09 м (2H, C₆H₄), 7.12 м (2H, C₆H₄ + 1H, NH), 10.05 уш. с (1H, NH, OH). Найдено, %: C 58.92; H 5.34; N 13.82. C₁₅H₁₆FN₃O₃. Вычислено, %: C 59.01; H 5.28; N 13.76.

4-(3-Бромфенил)-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H***-индазол-5-карбоксамид (23). Выход 83%, т. пл. 262–264°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3575 (ОН), 3387, 3260 (NH), 1668 (СОN). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.26 с (3H, СН₃), 2.35 д (1H, С⁴H,** *J* **10.4 Гц), 2.54 д (1H, С⁷<u>H</u>^AH^B,** *J* **16.0 Гц), 2.64 д (1H, С⁷H^A<u>H</u>^B,** *J* **16.0 Гц), 3.94 д (1H, С⁵H,** *J* **10.4 Гц), 4.59 с (1H, ОН), 7.05 с (1H, NH), 7.11 д (1H, С₆H₄), 7.22 м (3H, С₆H₄ + NH), 7.35 д (1H, С₆H₄), 10.25 уш. с (1H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, \delta_{\rm C}, м. д.: 28.64, 35.39, 38.99, 58.25, 70.09, 99.00, 121.02, 127.52, 128.78, 129.77, 130.70, 138.82, 145.91, 157.87, 175.13. Найдено, %: С 49.22; H 4.44; N 11.52. С₁₅H₁₆BrN₃O₃. Вычислено, %: С 49.20; H 4.40; N 11.47.**

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-хлорфенил)-**4,5,6,7-тетрагидро-2***H***-индазол-5-карбоксамид (2и).** Выход 28%, т. пл. 275–277°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3505 (ОН), 3390, 3326 (NH), 1671
(СОN). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 1.26 с (3H, CH₃), 2.33 д (1H, C⁴H, J 10.5 Гц), 2.56 д (1H, C⁷<u>H</u>^AH^B, J 16.0 Гц), 2.62 д (1H, C⁷H^A<u>H</u>^B, J 16.0 Гц), 3.94 д (1H, C⁵H, J 10.5 Гц), 4.60 с (1H, OH), 6.96 с (1H, NH), 7.11 м (2H, C₆H₄ + 1H, NH), 7.26 д (2H, C₆H₄, J 8.0 Гц), 10.05 уш. с (1H, NH, OH). Найдено, %: С 55.92; H 5.14; N 13.12. C₁₅H₁₆ClN₃O₃. Вычислено, %: C 55.99; H 5.01; N 13.06.

Метил 4-(3,6-дигидрокси-5-карбамоил-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-4-ил)бензоат (2к). Выход 42%, т. пл. 274–276°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3485 (ОН), 3408, 3356 (NH), 1668 (СОN). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.27 с (3H, CH₃), 2.38 д (1H, C⁴H, *J* 10.0 Гц), 2.56 д (1H, C⁷<u>H</u>^ΔH^B, *J* 16.0 Гц), 2.65 д (1H, C⁷H^Δ<u>H</u>^B, *J* 16.0 Гц), 3.84 с (3H, CH₃OCO), 4.03 д (1H, C⁵H, *J* 10.0 Гц), 4.64 с (1H, OH), 7.00 с (1H, NH), 7.13 с (1H, NH), 7.24 д (2H, C₆H₄, *J* 8.0 Гц), 7.83 д (2H, C₆H₄, *J* 8.0 Гц), 9.62 уш. с (1H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 28.64, 35.39, 51.88, 58.05, 70.09, 99.03, 127.40, 128.61, 128.66, 138.73, 148.95, 157.91, 166.33, 175.16. Найдено, %: C 59.08; H 5.64; N 12.22. C₁₇H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: C 59.12; H 5.55; N 12.17.

3, **6** - Дигидрокси-**6** - метил-**4** - (пиридин-**3**-ил)-**4**,**5**,**6**,**7**-тетрагидро-2*H*-индазол-**5**-карбоксамид (2л). Выход 51%, т. пл. 298–300°С (этанол). ИК спектр, v, см⁻¹: 3550 (ОН), 3444, 3340 (NH), 1629 (СОN). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.28 с (3H, CH₃), 2.40 д (1H, C⁴H, *J* 10.2 Гц), 2.60 д (1H, C⁷<u>H</u>^ΔH^B, *J* 16.0 Гц), 2.63 д (1H, C⁷H^Δ<u>H</u>^B, *J* 16.0 Гц), 3.98 д (1H, C⁵H, *J* 10.2 Гц), 4.61 с (1H, OH), 6.99 с (1H, NH), 7.16 с (1H, NH); 7.25 д. д (*J* 7.8, 4.8 Гц), 7.45 т. д (*J* 8.4, 2.0 Гц), 8.32 д (*J* 2.2 Гц), 8.37 д. д (*J* 4.8, 1.7 Гц) (4H, C₅H₄N), 10.98 уш. с (1H, NH, OH). Найдено, %: С 58.22; H 5.62; N 19.52. С₁₄H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: С 58.32; H 5.59; N 19.43.

Антимикробную активность соединений **2a**, **б**, **г**, **д**, **ж**, **л** по отношению к штаммам *Escherichia coli* 25922 АТСС и *Staphylococcus aureus* 6538Р АТСС определяли методом последовательных разведений раствора исследуемых веществ в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке 250 тыс. микробных единиц на 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию соединения – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

сравнения использовали диоксидин и фурацилин.

Анальгетическую активность соединений изучали методами термического раздражения «горячая пластина» и специфической болевой реакции «уксусные корчи» на беспородных мышах средней массой 25–30 г [37]. В тесте «горячая пластина» исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в 2%-ной крахмальной слизи за 60 мин до помещения животных на нагретую до 52°С металлическую пластину. Показателем ноцицепции служила длительность пребывания животного на горячей пластине до наступления оборонительной реакции (облизывание задних лапок, потряхивания ими, подскакивания), измеряемая в секундах.

Болевую реакцию в тесте «уксусные корчи» вызывали внутрибрюшинным введением 0.75%-ной уксусной кислоты (из расчета 0.1 мл на 10 г массы животного) через 30 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений в дозе 50 мг/кг. В течение последующих 20 мин после инъекции уксусной кислоты подсчитывали количество корчей для каждого животного. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем 2%-ной крахмальной слизи. В качестве эталонов сравнения использовали метамизол натрия (анальгин) и нимесулид (нимесил) в дозах 50 мг/кг, вводимые аналогично исследуемым соединениям. Результаты статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при p < 0.05.

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amirthaganesan S., Aridoss G., Park K.S., Lim K.T., Jeong Y.T. // Bull. Korean Chem. Soc. 2010. Vol. 31. N 5. P. 1135. doi 10.5012/bkcs.2010.31.5.1135
- Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., Aran V. J., and de Ocariz C.O. // Mini-Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5. P. 869. doi 10.2174/138955705774329564
- Pevarello P., Villa M., Varasi M. // World Patent WO 0069846. Nov. 23. 2003

- 4. Schmidt A., Beutler A., Snovydovych B. // Eur. J. Org. Chem. 2008. P. 4073. doi 10.1002/ejoc.200800227
- Aran V.J., Ochoa C., Boiani L., Buccino P., Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., Montero D., Nogal J.J., Gómez-Barrio A., Azqueta A, López de Cerain A., Piro O.E., Castellano E.E. // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. P. 3197. doi 10.1016/j.bmc.2005.02.043
- Rahman A., Malik S., Hasan S.S., Choudhary M.I., Ni C.-Z., Clardy J. // Tetrahedron Lett. 1995. N 36. P. 1993. doi 10.1016/0040-4039(95)00210-4
- Rahman A., Malik S., Cun-heng H., Clardy J. // Tetrahedron Lett. 1985. N 26. P. 2759. doi 10.1016/ S0040-4039(00)94904-9
- Schmidt A. // Adv. Heterocycl. Chem. 2003. Vol. 85. P. 67. doi 10.1016/S0065-2725(03)85002-X
- Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. P. 2695. doi 10.1016/j.tet.2007.01.010
- Liu Y.-M., Yang J.-S., Liu Q.-H. // Chem. Pharm. Bull. 2004. Vol. 52. P. 454. doi 10.1248/cpb.52.454
- Guglielmotti A., Capezzone de Joannon A., Cazzolla N., Marchetti M, Soldo L., Cavallo G., Pinza M. // Pharmacol. Res. 1995. Vol. 32. P. 369. doi 10.1016/ S1043-6618(05)80042-8
- Grassia G., Maddaluno M., Guglielmotti A., Mangano G., Biondi G., Maffia P., Ialenti A. // Cardiovasc. Res. 2009. Vol. 84. P. 485. doi 10.1093/cvr/cvp238
- Plosker G.L., Goa K.L. // Drugs. 1991. Vol. 42. P. 805. doi 10.2165/00003495-199142050-00007
- Pelicano H., Martin D.S., Xu R.-H., Huang P. // Oncogene. 2006. Vol. 25. P. 4633. doi 10.1038/ sj.onc.1209597
- Balfour J.A., Clissold S.P. // Drugs. 1990. Vol. 39. P. 575. doi 10.2165/00003495-199039040-00007
- Bhatia M., Ramnath R.D., Chevali L., Guglielmotti A. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005. Vol. 288. P. 1259. doi 10.1152/ajpgi.00435.2004
- Canelas M.M., Cardoso J.C., Gonçalo M., Figueiredo A. // Contact Dermatitis. 2010. Vol. 63. P. 85. doi 10.1111/ j.1600-0536.2010.01707.x
- Hote B.S., Lokhande P.D. // Synthetic Commun. 2014. Vol. 44. N 10. P. 1492. doi 10.1080/ 00397911.2013.862724
- Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П. // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровск. сообщ. 2002. Т. 2. Вып. 6. С. 79.
- 20. Кривенко А. П., Сорокин В. В. // ЖОХ. 1999. Т. 35. Вып. 8. С.1127.
- Kumar T.B., Dhananjaya G., Sumanth Ch., Vaishaly S., Botre G., Rao M.S., Sekhar K.B.Ch., Kumar K.Sh., Pal M. // RSC Adv. 2013. Vol. 3. N 7. P. 2207. doi 10.1039/c2ra23039a
- 22. Rao M.S., Haritha M., Kolli S.K., Rao M.V.B., Pal M. // Synth. Commun. 2014. Vol. 44. N 8. P. 1076. doi 10.1080/00397911.2013.844260
- Гейн В.Л., Гейн Н.В., Потемкин Д.В., Кривенко А.П. // ЖОХ. 2004. Т. 74. Вып. 10. С. 1687; Gein V.L., Gein N.V.,

Potemkin D.V., Krivenko A.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2004. Vol. 74. N 10. P. 1564. doi 10.1007/s11176-005-0056-x

- Гейн В.Л., Зорина А.А., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенко А.П. // Хим.-фарм. ж. 2007. Т. 41. № 6. С. 31; Gein V.L., Zorina A.A., Nosova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Krivenko A.P. // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 6. P. 319. doi 10.1007/ s11094-007-0072-8
- Григорьева Э.А., Кривенько А.П., Сорокин В.В. // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровск. сообщ. 2002. Т. З. Вып. 11. С. 26.
- Лысенко Л.И., Усова Е.Б., Крапивин Г.Д., Ненько Н.И. // Фундаментальные исследования. 2005. Вып. 3. С. 46.
- Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. // ХГС. 1999. Т. 6. С. 757; Sorokin V.V., Grigor 'ev A.V., Ramazanov A.K., Krivenko A.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 6. P. 671. doi 10.1007/BF02251624
- Metwally M.A., Khalil Abdel-Galil M. // J. Indian Chem. Soc. 1988. Vol. 65. N 11. P. 766. doi 10.1002/ chin.198922218
- 29. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 1. С. 51; Gein V.L., Odegova T.F., Yankin A.N., Nosova N.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 1. P. 46. doi 0.1134/ S1070363215010089
- Гейн В.Л., Янкин А.Н., Носова Н.В., Левандовская Е.Б., Новикова В.В., Рудакова И.П. // ЖОХ. 2019. Т. 89.
 Вып. 6. С. 954; Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Levandovskaya E.B., Novikova V.V., Rudakova I.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 6. P. 1169. doi 10.1134/S1070363219060112
- Усова Е.Б., Лысенко Л.И., Крапивин Г.Д., Заводник В.Е., Кульневич В.Г. // ХГС. 1997. № 11. С. 1459; Usova E.B., Lysenko L.I., Krapivin G.D., Zavodnik V.E., Kul'nevich V.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 1997. Vol. 33. N 11. P. 1259. doi 10.1007/BF02320324
- 32. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
- 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.
- 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.
- Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. N 24. P. 1592. doi 10.1016/j.tetlet.2019.05.023
- 37. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепахина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

Synthesis and Biological Activity of 4-Aryl-3,6-dihydroxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazole-5-carboxamides

V. L. Gein^{*a*,*}, N. V. Nosova^{*a*}, D. D. Lezhnina^{*a*}, O. N. Gein^{*a*}, E. V. Voronina^{*a*}, M. O. Starovoytova^{*a*}, and M. V. Dmitriev^{*b*}

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

Received September 29, 2020; revised September 29, 2020; accepted October 15, 2020

The reaction of 2-aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with hydrazine hydrate in ethanol gave 4-aryl-3,6-dihydroxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxamides, the structure of which has been proved by IR spectroscopy, ¹H NMR and ¹³C spectroscopy, as well as X-ray diffraction data. Antimicrobial and analgesic activity of the obtained compounds was studied.

Key words: 6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides, hydrazine hydrate, 4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazole-5-carboxamides, indazoles, antimicrobial activity, analgesic activity

УДК 547.816;546.47;543.442.3;547.595.2;547.514.48;615.212

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N'-(АРИЛМЕТИЛИДЕН)-2-ОКСО-2*H*-ХРОМЕН-3-КАРБОГИДРАЗИДОВ С МЕТИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ 1-БРОМЦИКЛОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ЦИНКОМ

© 2021 г. Е. А. Никифорова^{*a*,*}, Р. Р. Махмудов^{*a,b*}, А. А. Рудин^{*a*}, М. В. Дмитриев^{*a*}, Д. В. Байбародских^{*a*}, Н. Ф. Кириллов^{*a*}, Д. П. Зверев^{*a*}, А. М. Романов^{*a*}

^а Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия ^b Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, 614045 Россия *e-mail: vikro@ya.ru

> Поступило в Редакцию 2 октября 2020 г. После доработки 2 октября 2020 г. Принято к печати 15 октября 2020 г.

Реактивы Реформатского, полученные из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, при взаимодействии с N'-(арилметилиден)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбогидразидами образуют в зависимости от размера цикла в реактиве Реформатского и от природы заместителей в арилметилиденовом фрагменте метил 1-{3-[2-(арилметилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклоалкан-карбоксилаты или метил 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилаты. Полученные соединения проявляют антиноцицептивную активность.

Ключевые слова: реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, 2-оксохромен-3-карбогидразид, арилметилиденгидразид, антиноцицептивная активность

DOI: 10.31857/S0044460X21010078

Алициклические реактивы Реформатского взаимодействуют с 3-ароил-2*H*-хромен-2-онами, 3-(3-арилпропеноил)-2*H*-хромен-2-онами, эфирами и амидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с образованием продуктов присоединения по двойной углерод-углеродной связи пиран-2-онового фрагмента. В ряде случаев продукты присоединения реактивов Реформатского к амидам кумарин-3-карбоновых кислот способны к внутримолекулярной циклизации в ходе реакции с образованием спирохроменопиридинтрионов. Некоторые из полученных соединений обладают анальгетической активностью при малой токсичности [1-7]. Алициклические реактивы Реформатского взаимодействуют с двойными связями углерод-азот азометинов, азинов, фенил- и бензоилгидразонов ароматических альдегидов с образованием спиро-β-лактамов, также обладающих антиноцицептивной активностью [8–11].

С целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами исследовано взаимодействие арилметилиденгидразидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с алициклическими реактивами Реформатского. При взаимодействии реактива Реформатского 1а, полученного из метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, N'-(арилметилиден)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карс богидразидами 2а-д происходит взаимодействие с двойной углерод-углеродной связью гетероцикла. После разложения реакционной массы были выделены метил 1-{3-[2-(арилметилиден) гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилаты 5а-д (схема 1). Образование соединений 5 объясняется большей активностью



 $n = 2 (1a, 3, 5), 1 (16, 4, 6); X = H, Ar = 4-MeOC_6H_4 (a), 3,4-(MeO)_2C_6H_3 (b), 3,4-(OCH_2O)C_6H_3 (b), 4-FC_6H_4 (r), 3-BrC_6H_4 (a), 4-ClC_6H_4 (e), 2,4-Cl_2C_6H_3 (k), C_6H_5 (3); X = Br, Ar = 4-MeOC_6H_4 (a), 3,4-(MeO)_2C_6H_3 (k), 4-FC_6H_4 (a), 2,4-Cl_2C_6H_3 (k), 2-HOC_6H_4 (a).$

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента по сравнению с углерод-азотной связью и тем, что после присоединения по двойной углерод-углеродной связи одной молекулы реактива Реформатского дальнейшего взаимодействия со второй молекулой не происходит.

Соединения **2ж**, **з** с 4-хлор- или 2,4-дихлорфенильным заместителями взаимодействуют с реактивом Реформатского **1а** иначе: две молекулы реактива Реформатского присоединяются по двойной углерод-углеродной связи гетероцикла и двойной углерод-азотной связи с образованием интермедиатов **7ж**, **3**, которые в условиях реакции подвергаются внутримолекулярной циклизации в результате нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием енолятов **8ж**, **3**. После разложения реакционной массы выделены метил 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил) карбамоил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилаты **9ж**, **3**.

Взаимодействие N'-(арилметилиден)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбогидразидов **2а–е**, **3** с реактивом Реформатского **16**, полученным из метил-1-бромциклопентанкарбоксилата и цинка, происходит с образованием продуктов присоединения по двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента **6а–е**, **3** (схема 1).

Арилметилиденгидразиды 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты 2и-н взаимодействуют с реактивами Реформатского 1а, б аналогично производным 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты. Соединения 2и-л, н образуют продукты присоединения по двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента 5и, к, н, 63. л. в то время как соединение с 2.4-дихлорфенильным заместителем 2м присоединяет две молекулы цинкорганического реагента 1а по двойной углерод-углеродной связи гетероцикла и двойной углерод-азотной связи с последующей циклизацией интермедиата. После разложения реакционной массы выделен 1-{3-[(3-(2,4-дихлорфенил)-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-6-бром-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат 9м (схема 1).

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии. В ИК спектрах соединений **5** и **6** присутствуют полосы поглощения связей N–H в области 3320–3167 см⁻¹, трех карбонильных групп (лактонной, сложноэфирной и амидной) в диапазонах 1777–1737, 1738–1711 и 1685–1659 см⁻¹ соответственно и полоса поглощения связей С=N в области 1634–1606 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹Н присутствуют сигналы протонов циклоалканового фрагмента с интегральной интенсивностью, соответствующей одному такому фрагменту. Интегральная интенсивность синглета протонов группы OCH₃ в области 3.47–3.66 м. д. соответствует одной метоксигруппе, следовательно, внутримолекулярная циклизация в ходе реакции не протекает.

В ИК спектрах соединений 9 наблюдаются полосы поглощения связи N-H в области 3298-3237 см⁻¹, четырех карбонильных групп (лактонной, β-лактамной, сложноэфирной и амидной) в диапазонах 1798-1786, 1765-1733, 1719-1716 и 1693-1684 см⁻¹ соответственно, и отсутствует полоса поглощения связи C=N. В спектрах ЯМР ¹Н соединений 9 интегральная интенсивность сигналов циклоалкановых протонов соответствует двум циклоалкановым фрагментам. Интегральная интенсивность синглетов протонов единственной метоксигруппы в области 3.20-3.63 м. д. и одного протона при атоме азота в области 9.01-10.80 м. д. свидетельствуют о том, что внутримолекулярной циклизации в ходе реакции подвергается только один из двух присоединившихся метоксикарбонилциклоалкановых фрагментов.

Кроме того, в спектрах ЯМР ¹Н проявляются дублеты протонов при атомах C³ и C⁴ хроманового цикла при 3.20-4.12 и 4.03-4.90 м. д. соответственно, Ј 0.4-0.8 Гц. Ранее было установлено, что при взаимодействии реактивов Реформатского с 3-замещенными 2-оксохроменами образуются соответствующие продукты присоединения, в спектрах ЯМР ¹Н которых присутствуют дублеты протонов при атомах C^3 и C^4 хроманонового фрагмента с близкими химическими сдвигами и КССВ J <1.5 Гц [3−5]. Сигналы протонов при атомах С⁴а и С^{10b} спирохроменопиридинового фрагмента в соединениях, близких к структурам 11, представляющие собой дублеты со сходными химическими сдвигами, Ј 5-7 Гц [4, 6], не были обнаружены в спектрах синтезированных нами продуктов реакции, что позволяет исключить возможность образования соединений 11.

Для более точного установления структуры синтезированных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ соединения 5д. По данным РСА (см. рисунок), соединение 5д кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с этилацетатом в соотношении 2:1. Кристалл состоит из молекул только одного диастереомера с конфигурацией R^* и S^* хиральных центров C^2 и C^3 соответственно. Объемные заместители у данных атомов находятся в псевдоаксиальных позициях в транс-положении относительно друг друга. Пирановый цикл принимает конформацию искаженная ванна с выходом атомов C¹ и C² из плоскости $O^{1}C^{5}C^{4}C^{3}$ на 0.45 и 0.73 Å соответственно. Молекулы в кристалле образуют центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей N¹-H¹…O⁵

Полученные соединения были подвергнуты биологическому скринингу на антиноцицептивную активность (см. таблицу). Как видно из полученных данных, все исследованные соединения проявляют выраженное антиноцицептивное действие и превосходят по активности эталон сравнения – метамизол натрия. Наибольший антиноцицептивный эффект оказывают соединения **6**в и **5**и.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований и поиска биологически активных соединений в ряду 1-[3-(2-арилметилиденгидразин-1-карбонил)-2-оксохроман-4-ил]циклоалкан-карбоксилатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 Mettler Toledo. ИК спектры сняты в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two PerkinElmer. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С образцов в ДМСО- d_6 и CDCl₃ записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочие частоты 400 (¹H) и 100 (¹³C) МГц], внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube.

Для рентгеноструктурного анализа использовали обломок бесцветного кристалла размером $0.50 \times 0.45 \times 0.38$ мм. Кристалл триклинный, пространственная группа *P*–1, *a* 10.452(2), *b* 11.418(2), *c* 12.744(3) Å, α 63.87(2)°, β 82.339(17)°, γ

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021



Общий вид молекулы соединения 5д в кристалле.

69.237(19)°, V 1276.29 Å³, Z 2, C₂₄H₂₃BrN₂O₅· 0.5(C₄H₈O₂). Набор экспериментальных отражений получен на монокристальном автоматическом дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (Мо K_{α} -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [12]. Всего измерено 9504 отражений, из них независимых 5879, 3334 отражений, $I > 2\sigma(I)$. Структура опре-

Антиноцицептивная активность соединений 5, 6 и 9 в дозах 50 мг/кг

Соотнионио	Время оборонительного					
Соединение	рефлекса на пике действия ^а , с					
5a	20.60±1.11					
5г	19.83±0.92					
5д	20.67±0.61					
5и	22.12±0.68					
5к	21.58±0.56					
5л	19.80±0.74					
6a	21.00±1.08					
66	19.40±0.48					
6в	22.60±0.93					
6д	19.60±0.64					
6e	20.08±0.95					
63	21.83±0.66					
6л	19.92±0.66					
9e	20.48±0.72					
9ж	19.33±0.75					
9м	18.60±0.58					
Метамизол натрияб	$16.33 \pm 3.02 \ (p < 0.1)$					
Контроль ^в	10.10±0.19					

^а Достоверность различий по сравнению с контролем p < 0.05. ⁶ В дозе 93 мг/кг (ЕД50). ^в 2%-ный крахмальный раствор. делена по программе OLEX2.SOLVE [13] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL-2018/1 [14] с графическим интерфейсом OLEX2 [13]. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения: R₁ 0.0580, wR₂ 0.1177 для отражений с $I > 2\sigma(I), R_1 0.1221, wR_2 0.1455$ для всех отражений, S 1.015. Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером ССDС 2050389. Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адреcy www.ccdc.cam.ac.uk/data request/cif.

Общая методика синтеза соединений 5, 6, 9. Смесь 3 г цинка, 5 ммоль N'-(арилметилиден)-2-оксо(или 6-бром-2-оксо)-2*H*-хромен-3-карбогидразида 2а–н, 20 ммоль метилового эфира 1-бромциклоалканкарбоновой кислоты, каталитического количества HgCl₂, 3 мл ГМФТА и 30 мл толуола кипятили 4 ч. После охлаждения жидкость сливали с избытка цинка, гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой, органический слой отделяли. Из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли, остаток перекристаллизовывали из этилацетата.

Метил-1-{3-[2-(4-метоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5а). Выход 1.69 г (69%), т. пл. 200–202°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3180 (NH), 1765, 1716, 1666 (CO), 1608 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.04–2.38 м [10Н, (СН₂)₅], 3.31 д (1H, C³H, J 0.4 Гц), 3.51 с (3H, MeO), 3.83 с (3H, MeO), 4.87 д (1H, C⁴H, J 0.4 Гц), 7.04 д и 7.69 д (4H, 4-MeOC₆<u>H</u>₄, *J* 8.8 Гц), 7.05 д. д (1H, C⁸, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.10 т. д (1H, C⁷, J 8.0, 1.2 Гц), 7.19 д (1H, С⁵, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.32 т. д (1Н, С⁶, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.99 с (1H, CH=), 11.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 22.84, 22.96, 24.69, 31.75, 31.86, 51.11 (циклогексан); 45.40 (С⁴), 47.74 (С³), 51.20 (МеО), 55.28 (MeO), 114.25, 116.15, 119.30, 123.60, 126.11, 128.74, 129.05, 130.66, 151.63, 160.96 (Ar); 145.44 (С=), 165.13, 168.37, 173.01 (СО). Найдено, %: С 67.38; Н 6.15; N 5.93. С₂₆Н₂₈N₂O₆. Вычислено, %: C 67.23; H 6.08; N 6.03.

Метил-1-{3-[2-(3,4-диметоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (56). Выход 1.68 г (68%), т. пл. 135–137°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3216 (NH), 1737, 1718, 1672 (СО), 1614 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н. б. м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.06–2.02 м [10Н. (СН₂)₅]. 3.51 c (3H, MeO), 3.55 c (1H, C³H), 3.83 c (3H, MeO), 3.86 c (3H, MeO), 4.88 c (1H, C⁴H); 7.05 д (Ј 8.4 Гц), 7.21 д. д (Ј 8.4, 1.6 Гц), 7.42 д (Ј 2.0 Гц) [3H, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃]; 7.05 д (1H, C⁸, J 8.0 Гц), 7.10 д. т (1Н, С⁷, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.19 д. д (1Н, С⁵, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.33 д. т (1Н, С⁶, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.97 с (1H, CH=), 11.42 с (NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 22.87, 23.02, 24.57, 31.31, 31.84, 51.25 (циклогексан); 45.39 (C⁴), 47.70 (C³), 51.19 (MeO), 55.44 (MeO), 55.57 (MeO), 108.75, 111.54, 116.12, 119.40, 122.10, 123.62, 126.25, 129.05, 130.54, 149.09, 150.95, 151.68 (Ar); 145.85, (C=), 165.15, 168.30, 173.02 (CO). Найдено, %: С 65.48; Н 6.18; N 5.80. С₂₇Н₃₀N₂O₇. Вычислено, %: С 65.57; Н 6.11; N 5.66.

Метил-1-{3-[2-(бензо[d][1,3]диоксол-5илметилиден)гидразинилкарбонил]--2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5в). Выход 1.84 г (77%), т. пл. 189–190°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3183 (NH), 1763, 1716, 1665(CO), 1606 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.09–2.14 м [10H, (CH₂)₅], 3.39 с (1H, C³H), 3.59 c (3H, MeO), 4.92 c (1H, C⁴H), 6.17 c (2H, OC-Н₂О), 7.07 д, 7.12 д, 7.44 с (3Н, 3,4-ОСН₂ОС₆Н₂, J 8.0 Гц), 7.17 д. т (1Н, С⁷, Ј 8.0, 1.2 Гц), 7.23 д. д (1H, C⁸, J 8.0, 1.2 Гц), 7.27 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 1.6 Гц), 7.40 д. д (1Н, С⁶, *J* 8.0, 1.6 Гц), 8.02 с (1Н, CH=), 11.51 с (NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 22.83, 22.91, 24.63, 31.76, 31.83, 51.20 (циклогексан); 45.44 (С⁴), 47.70 (С³), 51.13 (ОМе), 101.55 (OCH₂O), 105.04, 108.32, 116.14, 119.28, 123.62, 123.75, 127.93, 129.07, 130.64, 147.96, 149.18, 151.61 (Ar); 145.30 (C=), 165.09, 168.37, 173.01 (CO). Найдено, %: С 65.44; Н 5.37; N 5.98. С₂₆Н₂₆N₂O₇. Вычислено, %: С 65.26; Н 5.48; N 5.85.

Метил-1-{2-оксо-3-[2-(4-фторбензилиден)гидразинилкарбонил]хроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5г). Выход 1.40 г (62%), т. пл. 208–210°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3209 (NH), 1737, 1716, 1659 (CO), 1610 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.12–2.20 м [10H, (CH₂)₅], 3.37 д (1H, С³H, *J* 0.8 Гц), 3.57 с (3H, MeO), 4.95 д (1H, С⁴H, *J* 0.8 Гц), 7.12 д. д (1H, С⁸H, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.16 д. т (1H, C⁷H, J 8.0, 1.2 Гц), 7.26 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 1.2 Гц), 7.38 д. т (1Н, С⁶, J 8.0, 1.2 Гц), 7.36–7.42 м, 7.87 д. д (4H, 4-FC₆H₄, J 8.8, 5.6 Гц), 8.11 с (1H, CH=), 11.62 с (NH). Найдено, %: С 66.48; Н 5.63; N 6.23. С₂₆H₂₅FN₂O₅. Вычислено, %: С 66.36; Н 5.57; N 6.19.

Метил-1-{3-[2-(3-бромбензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5е). Выход 1.46 г (57%), т. пл. 210–212°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3217 (NH), 1741, 1723, 1681 (CO), 1614 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.47–2.48 м [10H, (CH₂)₅], 3.51 с (3H, MeO), 3.57 д (1H, C³, J 0.4 Гц), 4.91 с (1H, С⁴Н), 7.02 д. д (1Н, С⁸, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.10 д. т (1Н, С⁶, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.37 д. д (1Н, С⁵, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.32 д. т (1Н, С⁷, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.44 т (1Н, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.65 д. д (1Н, Ј 7.6, 1.6 Гц), 7.67 д (4Н, Ј 8.4 Гц), 8.05 т (1Н, J 1.6 Гц) (3-BrC₆H₄), 8.02 с (1Н, CH=), 11.66 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 22.84, 22.97, 24.63, 31.74, 32.07, 51.16 (циклогексан); 45.45 (C⁴), 47.77 (C³), 51.07 (MeO), 116.14, 119.23, 122.10, 123.63, 127.10, 128.51, 129.09, 130.63, 130.86, 132.70, 135.94, 151.12 (Ar); 143.64 (С=), 164.94, 168.80, 172.89 (СО). Найдено, %: С 58.61; Н 4.96; N 5.57. С₂₆Н₂₅ВгN₂О₅. Вычислено, %: C 58.49; H 4.91; N 5.46.

Метил-1-{6-бром-3-[2-(4-метоксибензилиден) гидразинилкарбонил]-2оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5и). Выход 1.79 г (66%), т. пл. 165-166°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3184 (NH), 1777, 1715, 1674 (СО), 1608 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.03–2.44 м [10H, (CH₂)₅], 3.34 с (1H, C³), 3.51 с (3H, MeO), 3.82 с (3H, MeO), 4.92 с (1H, C⁴H), 7.04 ди 7.68 д [4H, 4-CH₃OC₆<u>H</u>₄, J 8.8 Гц], 7.04 д (1H, C⁸, J 8.8 Гц), 7.46 д (1Н, С⁵, *J* 2.4 Гц), 7.51 д. д (1Н, С⁷, *J* 8.8, 2.4 Гц), 8.00 с (1H, CH=), 11.48 с (NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 22.79, 22.95, 24.64, 31.84, 50.87 (циклогексан); 44.87 (С⁴), 47.31 (С³), 51.21 (МеО), 55.28 (MeO), 114.25, 115.32, 118.36, 122.09, 126.09, 128.73, 131.79, 133.04, 151.00, 160.99 (Ar); 145.60 (С=), 164.52 168.12, 172.81 (СО). Найдено, %: С 57.62; Н 5.08; N 5.05. С₂₆Н₂₇ВгN₂O₆. Вычислено, %: C 57.47; H 5.01; N 5.16.

Метил-1-{6-бром-3-[2-(3,4-диметоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5к). Выход 1.78 г (62%), т. пл. 132–134°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3216 (NH), 1775, 1716, 1667 (CO), 1634 (C=N).

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (CDCl₂): 1.05–2.10 м [10Н, (CH₂)₅], 3.30 c (1H, C³), 3.63 c (3H, MeO), 3.95 c (3H, MeO), 3.99 c (3H, MeO), 4.89 c (1H, C⁴H); 6.91 д (Ј 8.4 Гц), 7.10 д. д (Ј 8.4, 2.0 Гц), 7.40 д (Ј 2.0 Гц) [3H, 3,4-(CH₃O)₂C₆<u>H₃</u>], 6.95 д (1H, C⁸, J 8.4 Гц), 7.19 д (1H, C⁵, J 2.0 Гц), 7.34 д. д (1H, C⁷, J 8.4, 2.0 Гц), 7.57 с (1H, CH=), 9.01 с (NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 23.56, 23.72, 25.34, 31.97, 32.51, 52.40 (циклогексан); 45.98 (С⁴), 48.78 (С³), 51.84 (МеО), 56.21 (MeO), 56.29 (MeO), 108.86, 111.10, 116.67, 118.80, 121.91, 123.16, 126.00, 132.56, 133.08, 149.93, 151.56, 152.01 (Ar); 146.59 (CH=), 164.84, 168.98, 173.75 (СО). Найдено, %: С 56.38; Н 5.07; N 4.93. С₂₇Н₂₉ВrN₂O₇. Вычислено, %: С 56.55; Н 5.10; N 4.89.

Метил-1-{6-бром-2-оксо-3-[2-(2-гидроксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксо-2Н-хроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5н). Выход 1.54 г (58%), т. пл. 185–186°С. ИК спектр, v. см⁻¹: 3252 (NH, OH), 1748, 1721, 1673 (CO), 1616 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (CDCl₂): 1.11–2.29 м [10H, (CH₂)₅], 3.66 с (3H, MeO), 3.77 с (1H, C³), 4.14 с (1H, C⁴H), 6.87–6.97 м (3H_{Ar}), 7.17 д. д (1H_{Ar}, Ј 7.6, 1.2 Гц), 7.30 т (1Н_{Аг}, Ј 8.4 Гц) 7.40–7.43 м (2H_{Ar}), 8.22 c (1H, CH=), 9.20 c (NH), 10.53 ym. с (1H, OH). Найдено, %: С 56.59; Н 4.82; N 5.24. C₂₅H₂₅BrN₂O₆. Вычислено, %: С 56.72; Н 4.76; N 5.29.

Метил-1-{3-[2-(4-метоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (ба). Выход 1.40 г (62%), т. пл. 165-166°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3167 (NH), 1739, 1715, 1685 (CO), 1615 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (ДМСО-d₆): 1.40–2.43 м [8H, (CH₂)₄], 3.48 с (3H, MeO), 3.49 д (1H, C³H, J 0.8 Гц), 3.82 с (3H, MeO), 4.81 д (1H, C⁴H, J 0.8 Гц), 7.04 д и 7.66 д (4H, 4-MeOC₆<u>H</u>₄, *J* 8.8 Гц), 7.04 д (1H, C⁸, *J* 7.6 Гц), 7.10 т (1Н, С⁷, Ј 7.6 Гц), 7.30 д (1Н, С⁵, Ј 7.6 Гц), 7.31 т (1Н, С⁶, Ј 7.6 Гц), 8.00 с (1Н, СН=), 11.45 с (1H, NH). Найдено, %: С 66.42; Н 5.73; N 6.38. С₂₅Н₂₆N₂O₆. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.82; N 6.22.

Метил-1-{3-[2-(3,4-диметоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (66). Выход 1.35 г (56%), т. пл. 167–168°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3176 (NH), 1777, 1714, 1668 (CO), 1614 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.45–2.52 м [8Н, (CH₂)₄], 3.54 c (3H, MeO), 3.57 c (1H, C³H), 3.89 c (3H, MeO), 3.91 c (3H, MeO), 4.93 c (1H, C⁴H),

7.11 д (J 8.4 Гц), 7.25 д. д (J 8.0, 2.0 Гц), 7.47 д (J 2.0 Гц) [3H, 3,4-(CH₃O)₂C₆<u>H₃</u>], 7.11 д (1H, C⁸, J 8.0 Гц), 7.17 д. т (1H, C⁷, J 8.0, 1.2 Гц), 7.36 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 1.6 Гц), 7.38 д. т (1H, C⁶, J 8.0, 1.6 Гц), 8.06 с (1H, CH=), 11.53 с (NH). Найдено, %: С 65.17; H 5.69; N 5.96. С₂₆H₂₈N₂O₇. Вычислено, %: C 64.99; H 5.87; N 5.83.

Метил-1-{3-[2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (6в). Выход 1.51 г (65%), т. пл. 178–180°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3175 (NH), 1761, 1715, 1660(CO), 1616 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.49–2.45 м [8H, (CH₂)₄], 3.56 с (3H, MeO), 3.58 с (1H, C³H, *J* 0.4 Гц), 4.84 с (1H, C⁴H, *J* 0.4 Гц), 6.17 с (2H, OC-H₂O); 7.07 д, 7.11 д, 7.39 с (3H, 3,4-OCH₂OC₆<u>H</u>₃, *J* 8.0 Гц); 7.17 д. т (1H, C⁷, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.23 д. т (1H, C⁶, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.37 д. д (1H, C⁸, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.39 д. д (1H, C⁵, *J* 8.0, 1.2 Гц), 8.03 с (1H, CH=), 11.54 с (NH). Найдено, %: С 64.38; H 5.32; N 5.87. С₂₅H₂₄N₂O₇. Вычислено, %: С 64.65; H, 5.21; N, 6.03.

Метил-1-{3-[2-(3-бромбензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (6д). Выход 1.87 г (75%), т. пл. 136-138°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3174 (NH), 1765, 1738, 1669(CO), 1611 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (CDCl₃): 1.50–2.50 м [8H, (CH₂)₄], 3.44 д (1H, С³H, J 0.8 Гц), 3.61 с (3H, MeO), 4.81 д (1H, C⁴H, J 0.8 Гц), 7.02 т (1Н, С⁷, J 7.6 Гц), 7.04 д (1Н, С⁸, J 7.6 Гц), 7.11 д (1Н, С⁵, J 7.6 Гц), 7.23 т (1Н, С⁶, J 7.6 Гц); 7.30 т, 7.52 д, 7.55 д, 7.57 с (4H, 3-BrC₆H₄, J 8.0 Гц); 7.90 с (1H, CH=), 10.12 с (NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_{C} , м. д.: 23.01, 23.21, 33.62, 33.81, 59.13 (циклопентан); 45.81 (С⁴), 47.30 (С³), 51.31 (МеО), 55.28 (MeO), 114.28, 116.17, 120.37, 123.86, 126.09, 128.69, 128.98, 129.95, 151.43, 160.96 (Ar); 145.54 (С=), 164.78, 168.31, 174.13 (СО). Найдено, %: С 57.81; Н 4.58; N 5.58. С₂₄Н₂₃BrN₂O₅. Вычислено, %: C 57.73; H 4.64; N 5.61.

Метил-1-{2-оксо-3-[2-(4-хлорбензилиден)гидразинилкарбонил]хроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (бе). Выход 1.25 г (55%), т. пл. 189–190°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3190 (NH), 1772, 1719, 1673 (CO), 1610 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.47–2.48 м [8H, (CH₂)₄], 3.55 с (3H, MeO), 3.57 д (1H, С³H, *J* 0.4 Гц), 4.89 д (1H, С⁴H, *J* 0.4 Гц), 7.02 д (1H, C⁸, *J* 7.6 Гц), 7.18 т (1H, С⁶, *J* 7.6 Гц), 7.37 д (1H, С⁵, *J* 7.6 Гц), 7.38 т (1H, С⁷, *J* 7.6 Гц); 7.62 д, 7.82 д (4H, 4-ClC₆H₄ *J* 8.4 Гц); 8.13 с (1H, CH=), 11.72 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.50; H 5.16; N 6.11. С₂₄H₂₃ClN₂O₅. Вычислено, %: С 63.37; H 5.10; N 6.16.

Метил-1-[3-(2-бензилиденгидразинилкарбонил)-2-оксохроман-4-ил]циклопентанкарбоксилат (63). Выход 1.41 г (54%), т. пл. 165-167°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3179 (NH), 1761, 1722, 1666 (CO), 1614 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.43–2.46 м [8H, (CH₂)₄], 3.53 с (3H, МеО), 3.56 с (1Н, С³Н), 4.90 с (1Н, С⁴Н), 7.10 д (1H, C⁸, J 7.6 Гц), 7.17 т (1H, C⁷, J 7.6 Гц), 7.36 д (1Н, С⁵, J7.6 Гц), 7.37 т (1Н, С⁶, J7.6 Гц), 7.52–7.83 м (5H, Ph), 8.13 с (1H, CH=), 11.64 с (NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 23.00, 23.21, 33.66, 33.85, 59.14 (циклопентан); 45.84 (C⁴), 47.33 (C³), 51,31 (OMe), 116.19, 120.34, 123.89, 127.06, 128.74, 129.01, 129.97, 130.23, 133.52, 151.42 (Ar); 145.86, (C=), 164.85, 168.33, 174.02 (СО). Найдено, %: С 68.69; H 5.81; N 6.58. С₂₄H₂₄N₂O₅. Вычислено, %: С 68.56; H 5.75; N 6.66.

Метил-1-{6-бром-2-оксо-3-[2-(4-фторбензилиден)гидразинилкарбонил]хроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (бл). Выход 1.53 г (59%), т. пл. 202–203°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3320 (NH), 1770, 1711, 1679 (CO), 1620 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.40–2.42 м [8Н, (СН₂)₄], 3.47 с (3H, MeO), 3.54 д (1H, C³, J 0.8 Гц), 4.85 с (1Н, С⁴Н, J 0.8 Гц); 7.32 д. т (2Н, J 9.2, 8.8 Гц), 7.78 д. д (2Н, Ј 8.8, 5.2 Гц) (4-FC₆H₄); 7.04 д (1Н, С⁸, *J* 8.8 Гц), 7.50 д. д (1Н, С⁷, *J* 8.8, *J* 2.4 Гц), 7.57 д (1H, C⁵, J 2.4 Гц), 8.07 с (1H, CH=), 11.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 22.96, 23.12, 33.59, 34.03, 58.98 (циклопентан); 45.47 (С⁴), 46.93 (С³), 51.37 (MeO), 115.56, 115.68, 115.73, 115.95, 118.38, 123.16, 129.26, 129.34, 131.77, 132.35, 144.73, 150.79, 161.93, 163.57 (Ar); 144.73 (C=), 164.12, 168.33, 173.92 (СО). Найдено, %: С 55.64; Н 4.33; N 5.38. С₂₄H₂₂BrFN₂O₅. Вычислено, %: С 55.72; Н 4.29; N 5.41.

Метил-1-(3-{[1-оксо-3-(4-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]карбамоил}-2-оксохроман-4-ил)циклогексанкарбоксилат (9е). Выход 1.59 г (55%), т. пл. 188–190°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3251 (NH), 1786, 1765, 1719, 1684 (СО). Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д. (ДМСО-*d*₆): 0.80–2.23 м [20H, 2(CH₂)₅], 3.20 д (1H, С³H,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

J 0.4 Гц), 3.52 с (3H, MeO), 4.03 д (1H, C⁴H, J 0.4 Гц), 4.68 с (1H, CHN), 7.02 д. д (1H, C⁸, J 8.0, 1.2 Гц), 7.11 д. т (1H, C⁶, J 8.0, 1.2 Гц), 7.15 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 2.0 Гц), 7.32 д. т (1H, C⁷, J 8.0, 2.0 Гц); 7,37 д, 7.43 д (4H, 4-ClC₆H₄ J 8.4 Гц); 10.78 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_{C} , м. д.: 21.63, 22.64, 22.77, 22.95, 24.53, 24.70, 27,15, 31.35, 31.52, 32.40, 50,87, 57.56 (циклогексан); 46.19 (C⁴), 48.35 (C³), 51.41 (MeO), 69.08 (CHN), 116.15, 119.27, 123.97, 128.28, 129.08, 129.13, 130.69, 132.59, 134.32, 151.12 (Ar); 163.82, 166.48, 172.45, 173.09 (CO). Найдено, %: С 66.49; H 6.16; N 4.89. $C_{32}H_{35}CIN_2O_6$. Вычислено, %: С 66.37; H 6.09; N 4.84.

Метил-1-(3-{[3-(2,4-дихлорфенил)-1-оксо-2азаспиро[3.5]нонан-2-ил]карбамоил}-2-оксохроман-4-ил)циклогексанкарбоксилат (9ж). Выход 1.75 г (57%). т. пл. 212–213°С. ИК спектр. v, см⁻¹: 3298 (NH), 1790, 1733, 1716, 1693 (CO). Спектр ЯМР ¹Н. б. м.л. (ЛМСО-*d*₆): 0.86–2.24 м [20H, 2 (CH₂)₅], 3.22 д (1H, C³, J 0.4 Гц), 3.52 с (3H, MeO), 4.05 д (1H, C⁴H, J 0.4 Гц), 4.81 с (1H, CHN), 7.01 д. д (1H, C⁸, J 8.0, 1.2 Гц), 7.10 д. т (1H, C⁶, J 8.0, 1.2 Гц), 7.15 д. д (1Н, С⁵, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.31 д. т (1Н, С⁷, *J* 8.0, 1.6 Гц); 7.42 д. д (1Н, *J* 8.4 Гц, 1.6 Гц), 7.44 д (1Н, Ј 8.4 Гц), 7.66 д (1Н, Ј 1.6 Гц) (2,4-Cl₂C₆H₃); 10.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_C, м. д.: 22.23, 22.56, 22.68, 22.86, 24.59, 27,60, 31.30, 31.42, 32.23, 50,72, 58.01 (циклогексан); 46.20 (C⁴), 48.22 (C³), 51.33 (MeO), 66.29 (CHN), 116.11, 119.14, 123.90, 127.27, 129.01, 129.08, 129.46, 130.57, 132.05, 133.01, 133.19, 150.98 (Ar); 163.71, 166.54, 172.46, 172.99 (СО). Найдено, %: С 62.49; Н 5.63; N 4.64. С₃₂Н₃₄Сl₂N₂O₆. Вычислено, %: C 62.65; H 5.59; N 4.57.

Метил-1-(6-бром-3-{[3-(2,4-дихлорфенил)-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]карбамоил}-2-оксохроман-4-ил)циклогексанкарбоксилат (9м). Выход 1.90 г (55%), т. пл. 217–218°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3237 (NH), 1798, 1754, 1719, 1691 (CO). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (CDCl₃): 0.84–2.11 м [20H, 2(CH₂)₅], 3.63 с (3H, MeO), 4.12 д (1H, C³H, *J* 0.8 Гц), 4.90 д (1H, C⁴H, *J* 0.8 Гц); 6.82 д (*J* 9.2 Гц), 7.36 д. д (*J* 9.2, 2.4 Гц), 7.36 д (*J* 2.4 Гц), [3H, 2,4-Cl₂C₆<u>H</u>₃]; 7.22 д (1H, C⁸, *J* 8.4 Гц), 7.28 д. д (1H, C⁷, *J* 8.4, 2.0 Гц), 7.39 д (1H, C⁵, *J* 2.0 Гц), 9.01 с (NH). Спектр ЯМР ¹³С, $\delta_{\rm C}$, м. д.: 23.03, 23.23, 23.35, 23.54, 25.27, 25,36, 31.95, 32.81, 33.25, 50,97, 59.76 (циклогексан); 45.74 (C⁴), 46.91 (C³), 51.96 (MeO), 67.85 (CHN), 177.78, 118.67, 122.04,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

127.51, 128.76, 130.02, 132.17, 132.59, 133.90, 134.06, 134.67, 149.81 (Ar); 163.53, 165.78, 174.10, 174.49 (CO). Найдено, %: С 55.63; Н 4.85; N 4.11. С₃₂H₃₃BrCl₂N₂O₆. Вычислено, %: С 55.51; Н 4.80; N 4.05.

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности проводили на белых нелинейных мышах (самках) массой 18–22 г методом термического раздражения «горячая пластина» [15]. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (анальгезиметр) EH-01 Orchid Scientific (Индия).

Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°С металлическую пластину [16]. В опытах использовали животных с исходным латентным действием оборонительного рефлекса не более 40 с. Показателем ноцицепции служила длительность пребывания животного на горячей пластине до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию (облизывания задних лап, прыжков, отдергивания задних лап), измеряемая в секундах. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Эффект оценивали через 0.5, 1.0 и 2.0 ч после введения соединений. Контрольной группе животных вводили 2%-ный крахмальный раствор, в качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/ кг, соответствующей ЕД₅₀ по тесту «горячая пластина». Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Фишера-Стьюдента. Эффект считали достоверным при p < 0.05 [17].

Исследования выполнены в соответствии со всеми применимыми международными, национальными и институциональными руководящими принципами по уходу и использованию животных.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И., Баянова О.Б., Шуров С.Н., Силайчев П.С. // ЖОХ. 2006.
 Т. 76. Вып. 7. С. 1194; Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N., Silaichev P.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2006. Vol. 76. N 7. P. 1146. doi 10.1134/S1070363206070255
- Шепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И., Баянова О.Б., Шуров С.Н. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 10. С. 1549; Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhrin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 10. P. 1545. doi 10.1134/S1070428007100235
- Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Никифорова Е.А., Марданова Л.Г. // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. № 8. С. 13; Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Nikiforova E.A., Mardanova L.G. // Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49. N 8. P. 506. doi 10.1007/s11094-015-1315-8
- Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 4. С. 535; Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 4. P. 518. doi 10.1134/ S1070428015040090
- Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В. // ЖСХ. 2015. Т. 56. № 7. С. 1473. doi 10.15372/ JSC20150726; Kirillov N.F., Nikiforova Е.А., Dmitriev M.V. // J. Struct. Chem. 2015. Vol. 56. N 7. Р. 1417. doi 10.1134/S0022476615070264
- Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В. // ЖСХ. 2016. Т. 57. № 6. С. 1327. doi 10.15372/JSC20160627; Kirillov N.F., Nikifirova E.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V. // J. Struct. Chem. 2016. Vol. 57. N 6. P. 1263. doi 10.1134/ S0022476616060275
- Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. Вып. 8. С. 1304. doi 10.1134/ S0514749219080226; Nikiforova E.A., Kirillov N.F.,

Baibarodskikh D.V. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 8. P. 1244. doi 10.1134/S1070428019080281

- Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. // ЖОХ. 2005. Т. 75. Вып. 4. С. 629. Kirillov N.F., Shchepin V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2005. Vol. 75. N 4. P. 590. doi 10.1007/ s11176-005-0277-z
- Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Мелехин В.С. // ЖОрХ. 2006. Т. 42. Вып. 10. С. 1500; Shchepin V.V., Kirillov N.F., Melekhin V.S. // Russ. J. Org. Chem. 2006. Vol. 42. N 10. P. 1486. doi 10.1134/S1070428006100150
- Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Zakharova T.A., Govorushkin L.S. // J. Chem. Vol. 2019. Article ID 7496512. doi 10.1155/2019/7496512
- Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Главатских Л.А. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. Вып. 6. С. 927. doi 10.31857/S0514749220060105; Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Glavatskikh L.A. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 6. P. 1029. doi 10.1134/S107042802006010X
- 12. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J, Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
- Eddy N.B., Leimbach D.J. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953. Vol. 107. N 3. P 385.
- Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012.Ч. 1. С. 509.
- 17. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.

Reaction of N'-(Arylmethylidene)-2-oxo-2H-chromene-3-carbohydrazides

with Methyl 1-Bromocycloalkanecarboxylates and Zinc

E. A. Nikiforova^{*a*,*}, R. R. Makhmudov^{*a*,*b*}, A. A. Rudin^{*a*}, M. V. Dmitriev^{*a*}, D. V. Baibarodskikh^{*a*}, N. F. Kirillov^{*a*}, D. P. Zverev^{*a*}, and A M. Romanov^{*a*}

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

^b Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Managing Public Health Risks, Perm, 614045 Russia *e-mail: vikro@ya.ru

Received October 2, 2020; revised October 2, 2020; accepted October 15, 2020

Depending on the ring size in the Reformatsky reagent and the nature of substituents in arylmethylidene fragment, the reactions of Reformatsky reagents obtained from methyl esters of 1-bromocycloalkanecarboxylic acids and zinc with N'-(arylmethylidene)-2-oxo-2H-chromene-3-carbohydrazides afforded methyl 1-{3-[2-(arylmethylidene)hydrazinylcarbonyl]-2-oxochroman-4-yl}cycloalkanecarboxylates or methyl 1-{3-[(3-aryl-1-oxo-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)carbamoyl]-2-oxochroman-4-yl}cyclohexanecarboxylates. The resulting compounds exhibit antinociceptive activity.

Keywords: Reformatsky reaction, Reformatsky alicyclic reagents, 2-oxochromene-3-carbohydrazide, arylmethylidene hydrazide, antinociceptive activity

РЕАКЦИЯ ДИЭТИЛХЛОРЭТИНИЛФОСФОНАТА С 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛАМИ

© 2021 г. А. С. Крылов^{*a*}, В. В. Толстяков^{*a*}, В. В. Гуржий^{*b*}, А. В. Догадина^{*a*,*}

^а Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия ^b Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия *e-mail: dog alla@mail.ru

> Поступило в Редакцию 2 декабря 2020 г. После доработки 2 декабря 2020 г. Принято к печати 12 декабря 2020 г.

Реакцией диэтилхлорэтинилфосфоната с 2-замещенными 3-амино-1,2,4-триазолами с последующей 5-эндо-диг-циклизацией получены новые 6-фосфонилированные 1*H*-имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазолы. Установлено, что наличие атома брома в положении 5 исходного 1,2,4-триазола полностью меняет хемоселективность реакции, приводя к образованию соответствующего симметричного амидина, диэтил-{2-[(3-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)амино]-2-[(3-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)имино]-этил}фосфоната.

Ключевые слова: хлорэтинфосфонат, 3-амино-1,2,4-триазолы, имидазотриазолы, фосфорилирование

DOI: 10.31857/S0044460X2101008X

Конденсированные полиядерные азотсодержащие гетероциклические соединения привлекают большое внимание вследствие их разнообразной биологической активности. Имеются сведения о фармакологическом потенциале имидазотриазольного каркаса, присутствие которого в структуре обусловливает наличие противораковых [1, 2], антиоксидантных [3], противомикробных [4] и противовоспалительных свойств [5].

Как известно, фосфонаты обладают высокой способностью подавлять многие важные биохимические реакции, имитируя эфиры фосфорных и карбоновых кислот в различных метаболических процессах [6–8]. Особый интерес представляют фосфорсодержащие гетероциклические соединения, поскольку они проявляют широкий спектр биологической активности [9, 10]. В связи с этим, синтез новых азагетероциклических фосфонатов, содержащих имидазотриазольный фрагмент, является актуальной задачей, так как данные соединения могут найти применение в качестве перспективных объектов для дизайна на их основе новых лекарственных препаратов. Существующие подходы к синтезу имидазотриазолов состоят в построении бициклической системы, исходя из 3-амино-1,2,4-триазола. Традиционно образование имидазольного фрагмента основано на использовании α -галогенкетонов [11]. Мультикомпонентная реакция Гребке–Блэкберна между 3-амино-1,2,4-триазолами, альдегидами и алифатическими изонитрилами успешно применяется для получения N-алкилиден-4*H*-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазол-6-аминов [12, 13]. Взаимодействие 5-диазоимидазолов с нитро-, галоген- и ацетиламиномалоновыми эфирами с последующей циклизацией приводит к образованию имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазолов [14].

С целью синтеза биологически релевантных гетероциклических структур с одновременной функционализацией их фосфорсодержащими заместителями мы исследовали реакцию диэтилхлорэтинилфосфоната 2 с 3-амино-1,2,4-триазолами 1а-е (схема 1).

Реакция проходит при комнатной температуре в среде ацетонитрила в присутствии K_2CO_3 как акцептора хлористого водорода, приводя к образованию диэтил-1*H*-имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазол-





5-илфосфонатов **За**–е с высокими выходами. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ³¹Р, что позволило подобрать оптимальные условия (см. таблицу). Установлено, что наилучшая регио- и хемоселективность наблюдается при кипячении исходных реагентов в CCl₄ в присутствии K₂CO₃. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – 1%-ный MeOH в CH₂Cl₂). Фосфонаты **За–в**, д, е представляют собой желтоватые вязкие маслообразные вещества. Фосфонат **Зг** – бесцветное кристаллическое вещество с температурой плавления 125–126°С.

Строение соединений полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P с применением методов корреляционной гетероядерной спектроскопии (¹H–¹³C HSQC и HMBC) и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS-ESI). Химический сдвиг фосфора имидазотриазолов **3а–е** находится в области 10.2–10.7 м. д., что свидетельствует о связи фосфонатной группы с углеродом *sp*²-гибридизации. Сигнал

протонов имидазольного фрагмента наблюдается в основном в виде синглета в области 7.65 м. д. Однако в некоторых случаях (соединения 3д, е) наблюдается малая константа спин-спинового взаимодействия (${}^{3}J_{\rm HP}$ 1.3 Гц) с ядром атома фосфора, что является достаточно редким случаем для аналогичных шестичленных соединений [15]. Протон триазольного цикла регистрируется в виде синглета при 8.0 м. д. В спектрах ЯМР ¹³С сигналы атомов углерода имидазольного цикла проявляются в слабом поле с характерными константами спин-спинового взаимодействия с ядром фосфора ¹*J*_{CP} 236.8, ²*J*_{CP} 36.7, ³*J*_{CP} 26.9 Гц. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H, ¹³С использовали методы двумерной гетероядерной спектроскопии ЯМР НМВС (схема 2).

Однозначно строение фосфорилированных имидазотриазолов 3a-e подтверждено данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения 3r (см. рисунок).

На примере 2-аминопиридинов нами было ранее показано [15], что наличие атома брома ря-

N₂	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Конверсия фосфоната 2, % ^а	Выход, %а
1	CH ₃ CN	20–25	48	<5	Следы
2	CH ₃ CN	82	24	>95	64
3	CCl_4	77	24	>95	92
4	Толуол	80	24	>95	86
5	CH ₃ OH	65	12	>99	32
6	ДМФА	80	8	>99	43

Влияние условий реакции на выход имидазотриазолов За-е

^а По данным спектроскопии ЯМР ³¹Р.

дом с эндоциклическим атомом азота затрудняет циклизацию. В случае использования в реакции с диэтилхлорэтинилфосфонатом 2 пятичленных 5-бром-гетероциклических аминов также наблюдается изменение хемоселективности реакции. Так, при введении в реакцию 3-амино-5-бром-1,2,4-триазола 1ж наблюдалось образование соответствующего амидина 4 (схема 3). Такое направление реакции [16] обычно реализуется в результате образования промежуточного инамина, последующей его изомеризации в кетенимин и присоединении еще одной молекулы амина 1ж.

Химический сдвиг фосфора соединения 4 (20.95 м. д.) находится в характерной области для алкилфосфонатов. Сигнал протонов метиленовой группы наблюдается в виде дублета при 3.87 м. д. с КССВ от ядра фосфора ${}^{2}J_{\rm HP}$ 20.2 Гц. Протоны двух метильных групп в триазольных кольцах резонируют синглетом при 3.84 м. д. В слабом поле регистрируется сигнал протона NH амидинового фрагмента (12.3 м. д.). Определенные молекулярные массы продуктов соответствуют рассчитанным значениям.

Таким образом, показана возможность формирования конденсированных циклов, а именно 1-замещенных диэтил-(1*H*-имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазол-6-ил)фосфонатов, хемо- и региоселективной



Общий вид молекулы соединения **3**г в кристалле (ССDС 2046366).

реакцией хлорэтинилфосфоната с 2-замещенными 3-амино-1,2,4-триазолами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на рабочих частотах 400.17, 100.63 и 162.01 МГц соответственно в растворе CDCl₃. Химические сдвиги фосфора приведены относительно внешнего стандарта – 85%-ной фосфорной кислоты. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H, ¹³С использовали методы двумерной гетероядерной спектроскопии HMBC. ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 в таблетках КВг. Масс-спектры высо-



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

кого разрешения записаны на масс-спектрометре Вruker MicrOTOF при ионизации вещества распылением в электрическом поле (ESI) (температура ионизационной камеры – 180°С, напряжение ионизации – 70 и 100 эВ). Температуры плавления измерена на столике Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, PHMK 81/2969). Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction XtaLab Synergy HyPix-6000 при 100 K.

Общая методика синтеза фосфонатов 3a-e, 4. К раствору 1 ммоль 3-аминотриазола 1a-ж в 5 мл безводного четыреххлористого углерода добавляли 1.1 ммоль свежепрокаленного K_2CO_3 и 1 ммоль диэтилхлорэтинилфосфоната 2. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при кипении в течение 24 ч. По окончании реакции отфильтровывали осадок неорганических солей, полученный раствор упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – 1%-ный MeOH в CH₂Cl₂).

Диэтил-(1-метил-1*H*-имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазол-6-ил)фосфонат (За). Выход 87%, желтоватое вязкое масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 732, 802, 858, 962, 1016 (P–O–C), 1229 (P=O), 1440, 1616 (C=N), 2983, 3441. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 т (6H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1), 3.86 с (3H, NCH₃), 4.08–4.24 м (4H, OCH₂), 7.65 с (1H, H³), 8.04 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д. (*J*, Гц): 16.30 д (³J_{CP} 6.5), 35.00, 62.60 д (²J_{CP} 5.6), 112.67 д (²J_{CP} 36.8), 125.50, 137.69 д (¹J_{CP} 236.8), 153.01 д (³J_{CP} 26.9). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): $\delta_{\rm P}$ 10.67 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 259.0956 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₉H₁₅N₄O₃P: 259.0955 [*M* + H]⁺).

Диэтил-(1-бензил-1*H*-имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазол-6-ил)фосфонат (36). Выход 92%, желтоватое вязкое масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 783, 815, 829, 875, 1003 (P–O–C), 1248 (P=O), 1298, 1404, 1495, 1629 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.37 т (6H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1), 4.11–4.32 м (4H, OCH₂), 5.37 с (2H, CH₂Ph), 7.29–7.48 м (3H, C₆H₅), 7.66 с (1H, H³), 8.03 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д. (*J*, Гц): 16.34 д (³J_{CP} 6.4), 51.96, 62.63 д (²J_{CP} 5.5), 112.51 д (²J_{CP} 36.7), 125.90, 128.37, 128.76, 135.20, 138.02 д (¹J_{CP} 236.2), 152.79 д (³J_{CP} 27.0). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): $\delta_{\rm P}$ 10.61 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 335.1268 [*M* + H]⁺).

Диэтил-{1-(4-метоксибензил)-1Н-имидазо[2,1-с][1,2,4]триазол-6-ил}фосфонат (Зв). Выход 89%, желтоватое вязкое масло. ИК спектр. v, cm⁻¹: 732, 804, 964, 1018 (P–O–C), 1037, 1228 (P=O), 1601 (C=N), 2360, 2941. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д. (*J*, Гц): 1.32 т (6H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1), 3.73 с (3H, OCH₃), 4.06–4.27 м (4H, OCH₂), 5.24 c (2H, CH₂Ph), 6.80 \pm (2H, Ph-H^{3,5}, ³J_{HH} 8.6), 7.32 д (2H, Ph- $H^{2,6}$, ${}^{3}J_{HH}$ 8.6), 7.61 с (1H, H^{3}), 8.01 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), _б_C, м. д. (*J*, Гц): 16.31 д (${}^{3}J_{CP}$ 6.4), 51.43, 55.23, 62.59 д (${}^{2}J_{CP}$ 5.5), 112.54 д (²J_{CP} 36.7), 114.04, 129.86, 137.72 д (¹*J*_{CP} 236.3), 152.65 д (³*J*_{CP} 26.9), 159.57. Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 10.72 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z: 365.1369 $[M + H]^+$ (вычислено для C₁₆H₂₁N₄O₄P: 365.1373 [*M* + H]⁺).

Диэтил-(1-(2,4-дихлорбензил)-1Н-имидазо[2,1-с][1,2,4]триазол-6-ил)фосфонат (3г). Выход 95%, бесцветные кристаллы, т. пл. 125-126°С (гептан–СН₂Сl₂). ИК спектр, v, см⁻¹: 732, 812, 973, 1012 (P-O-C), 1218 (P=O), 1456, 1622 (C=N), 2948, 3439. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.37 т (6H, CH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.1), 4.12–4.32 м (4H, OCH₂), 5.47 с (2H, CH₂Ph), 7.16–7.26 м (2H, Ph-H^{5,6}), 7.44 д (1H, Ph-H³, ⁴J_{HH} 1.9), 7.69 с (1H, H³), 8.08 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 16.36 д (³*J*_{CP} 6.4), 48.89, 62.68 д (²*J*_{CP} 5.5), 112.66 (²*J*_{CP} 36.6), 126.34, 127.41, 129.64, 130.71, 131.44, 134.17, 134.92, 138.29 д (¹*J*_{CP} 236.4), 152.75 (³*J*_{CP} 26.8). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 10.30 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z: 403.0487 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₇Cl₂N₄O₃P: 403.0488 $[M + H]^+$). Кристаллы соединения **3**г ромбические, C₁₅H₁₇Cl₂N₄O₃P, *Pbca*, *a* 8.38490(11), *b* 14.8465(2), *с* 28.9122(4) Å, *V* 3599.18(9) Å³, *Z* 8, *d*_{выч} 1.488 г/см³, μ (Cu K_{α}) 4.295 мм⁻¹, F(000) 1664, R_1 0.0296 и wR_2 0.0754 (для 3101 $|F_{o}| \ge 4\sigma_{F}$), CCDC 2046366.

Диэтил-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазол-6-ил)фосфонат (3д). Выход 83%, желтоватое вязкое масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 738, 814, 1012, 1043 (P–O–C), 1251 (P=O), 1338, 1637 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 т (3H, CH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.1), 1.36 т (3H, CH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.1), 1.53–1.79 м (3H, H^{e,d,d'}), 1.91–2.14 м (2H, H^{b,c'}), 2.41–2.58 м (1H, H^{b'}), 3.67– 3.82 м (1H, H^e), 4.01–4.11 м (1H, H^{e'}), 4.11–4.32 м (4H, CH₂CH₃), 5.62 д. д (1H, CH^a, ³*J*_{aa} 10.5, ³*J*_{ae} 2.4), 7.66 д (1H, H³, ³*J*_{HP} 1.3), 8.07 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д. (*J*, Гц): 16.32 д (³*J*_{CP} 6.6), 16.35 д (³*J*_{CP} 6.2), 22.66, 24.71, 28.92, 62.57 д (${}^{2}J_{\rm CP}$ 6.1), 62.63 д (${}^{2}J_{\rm CP}$ 6.1), 68.10, 84.15, 112.48 д (${}^{2}J_{\rm CP}$ 36.3), 126.56, 137.65 д (${}^{1}J_{\rm CP}$ 236.6), 152.10 д (³*J*_{CP} 27.1). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_Р 10.50 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z: 351.1190 [M + H]⁺ (вычислено для $C_{13}H_{21}N_4O_4P$: 351.1193 [M + Na]⁺).

Диэтил-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-имидазо[2,1-с][1,2,4]триазол-6-ил)фосфонат (3e). Выход 85%, желтоватое вязкое масло. ИК спектр, v, cm⁻¹: 798, 1043 (P–O–C), 1232 (P=O), 1573, 1651 (C=N), 2360, 3273, 3419. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 т (6H, CH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.1), 4.03– 4.11 м (2H, CH₂OH), 4.09–4.25 м (4H, OCH₂), 4.28– 4.35 м (2H, NCH₂), 7.66 д (1H, H³, ³J_{HP} 1.3), 8.12 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 16.30 д (${}^{3}J_{CP}$ 6.5), 51.64, 60.04, 62.72 д (${}^{2}J_{CP}$ 5.5), 112.66 д (²*J*_{CP} 36.1), 126.05, 137.34 д (¹*J*_{CP} 236.1), 152.87 д (³*J*_{CP} 26.6). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_Р 10.21 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z: 311.0865 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{10}H_{17}N_4O_4P$: 311.0880 $[M + Na]^+$).

Диэтил-{2-[(3-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)амино]-2-[(3-бром-1-метил-1H-1,2,4триазол-5-ил)имино]этил}фосфонат (4). Выход 82%, желтоватое вязкое масло. ИК спектр, v, cm⁻¹: 712, 837, 962, 1030 (P–O–C), 1248 (P=O), 1417, 2936, 3482. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д. (*J*, Гц): 1.28 т (6H, CH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.1), 3.84 с (6H, NCH₃), 3.87 д (2H, PCH₂, ²J_{HP} 20.2), 4.11–4.11 д. к (4H, OCH₂, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 7.2, ${}^{3}J_{\text{HP}}$ 7.2), 12.29 c (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д. (*J*, Гц): 16.31 д (³*J*_{CP} 6.2), 33.55 д (¹*J*_{CP} 131.1), 34.10, 34.69, 62.66 д (²*J*_{CP} 6.1), 134.71, 136.87, 148.61, 153.84 д (²*J*_{CP} 8.2), 155.49 д (⁴*J*_{CP} 2.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 20.95 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z: 512.9763 $[M+H]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{19}Br_2N_8O_3P$: 512.9757 $[M + H]^+$).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

выполнена финансовой Работа поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (госзадание № 785.00.Х6019) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00365) с использованием оборудования Инжиниригового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института, ресурсных центров «Рентгенодифракционные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Fascio M.L., Errea M.I., D'Accorso N.B. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 90. P. 666. doi 10.1016/j. ejmech.2014.12.012
- 2. Hassan A.Y., El Deeb M.A., Sarg M.T., El Rabeeb S.I. // Tetrahedron. 2020. Vol. 76. N 23. P. 131218. doi 10.1016/j.tet.2020.131218
- 3. Saved H.H., Morsy E.M.H., Flefel E.M. // Synth. Commun. 2010. Vol. 40. P. 1360. doi 10.1080/00397910903079631
- 4. Aouali M., Mhalla D., Allouche F., El Kaim L., Tounsi S., Trigui M., Chabchoub F. // Med. Chem. Res. 2015. Vol. 24. P. 2732. doi 10.1007/s00044-015-1322-z
- 5. Huang Y., Hu X.-Q., Shen D.-P., Chen Y.-F., Xu P.-F. // Mol. Divers. 2007. Vol. 11. P. 73. doi 10.1007/s11030-007-9059-3
- 6. Horsman G.P., Zechel D.L. // Chem. Rev. 2017. Vol. 117. N 8. P. 5704. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00536
- 7. Petkowski J.J., Bains W., Seager S. // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 866. doi 10.3390/molecules24050866
- 8. Kafarski P. In: Biological Role of Phosphorus / Ed. G. Churchill. London: IntechOpen, 2019. doi 10.5772/ intechopen.87155
- 9. Van der Jeught S., Stevens C.V. // Chem. Rev. 2009. Vol. 109. N 6. P. 2672. doi 10.1021/cr800315j
- 10. Moonen K., Laurevn I., Stevens C.V. // Chem. Rev. 2004. Vol. 104. N 12. P. 6177. doi 10.1021/cr030451c
- 11. Chernyshev V.M., Pyatakov D.A., Astakhov A.V., Sokolov A.N., Fakhrutdinov A.N., Rybakov V.B., Chernyshev V.V. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. N 36. P. 6259. doi 10.1016/j.tet.2015.06.059
- 12. Parchinsky V.Z., V.V. Koleda, Shuvalova O., Kravchenko D.V., Krasavin M. // Tetrahedron Lett. 2006. Vol. 47. P. 6891. doi 10.1016/j.tetlet.2006.07.037
- 13. Sadek K.U., Abdel-Hameed A.M., Abdelnabi H.A. Meleigy Y. // Green Process Synth. 2019. Vol. 8. P. 297. doi 10.1515/gps-2018-0093
- 14. Безматерных М.А., Мокрушин В.С., Поспелова Т.А. // ХГС. 1999. Т. 35. Вып. 11. С. 1544. Bezmaternykh М.А., Mokrushin V.S., Pospelova T.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. P. 1349. doi 10.1007/ BF02252008
- 15. Krylov A.S., Kaskevich K.I., Erkhitueva E.B., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. P. 4326. doi 10.1016/j.tetlet.2018.10.052
- 16. Erkhitueva E.B., Panikorovskii T.L., Svintsitskaya N.I., Trifonov R.E., Dogadina A.V. // Synlett. 2018. Vol. 29. N 7. P. 933. doi 10.1055/s-0036-1591919

КРЫЛОВ и др.

Reaction of Diethyl Chloroethynylphosphonate with 3-Amino-1,2,4-triazoles

A. S. Krylov^{*a*}, V. V. Tolstyakov^{*a*}, V. V. Gurzhiy^{*b*}, and A. V. Dogadina^{*a*,*}

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Moskovskii pr. 26, St. Petersburg, 190013 Russia ^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia *e-mail: dog alla@mail.ru

Received December 2, 2020; revised December 2, 2020; accepted December 12, 2020

New 6-phosphonylated 1*H*-imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazoles were obtained by the reaction of diethyl chloroethynylphosphonate with 2-substituted 3-amino-1,2,4-triazoles followed by 5-*endo-dig* cyclization. It was found that 3-amino-5-bromo-1,2,4-triazole reacts in the other way, leading to the formation of the corresponding symmetric amidine, diethyl {2-[(3-bromo-1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)amino]-2-[(3-bromo-1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)imino]ethyl}phosphonate.

Keywords: chloroethynylphosphonate, 3-amino-1,2,4-triazole, imidazotriazole, phosphorylation

УДК 547.724.3

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПО МЕТИЛЬНОЙ ГРУППЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЭФИРА 4-(1,2,3-СЕЛЕНАДИАЗОЛ-4-ИЛ)-5-МЕТИЛФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. А. Г. Машичев, Л. М. Певзнер*, М. Л. Петров

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

> Поступило в Редакцию 14 сентября 2020 г. После доработки 14 сентября 2020 г. Принято к печати 25 сентября 2020 г.

Действием двуокиси селена на семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты синтезирован этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты. Установлено, что это соединение разлагается при попытке бромирования N-бромсукцинимидом, поэтому для получения его производных по метильной группе функциональную группу следует вводить перед формированием селенадиазольного кольца. Таким способом синтезированы соответствующий фосфонат и серия фениловых эфиров.

Ключевые слова: семикарбазоны, двуокись селена, алкилирование фенолов, межфазный катализ

DOI: 10.31857/S0044460X21010091

В настоящее время 1,2,3-селенадиазолы привлекают повышенное внимание работающих в области нанотехнологии, фармацевтики и синтеза новых элементоорганических соединений [1]. Продолжая изучение методов синтеза и химических свойств гибридных гетероциклических систем, включаюших 1,2,3-селенадиазольное кольцо, мы обратились к синтезу производных 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фурана, содержащих в положении 2 фуранового кольца сложноэфирную группу.

Ранее окислением семикарбазона этилового эфира 2-метил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты двуокисью селена нами был получен эфир 2-метил-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты и установлено, что бромирование его в радикальных условиях N-бромсукцинимидом приводит к разложению субстрата [2]. Поэтому для получения функциональных производных по метильной группе необходимо вводить заместитель на стадиях, предшествующих формированию 1,2,3-селенадиазольного кольца. В результате, возможность получения целевых продуктов определяется устойчивостью функциональной группы в ходе образования семикарбазона и его окисления двуокисью селена.

В настоящей работе нами описан синтез производных 2-фуранкарбоновой кислоты, содержащих 1,2,3-селенадиазольный цикл в положении 4 фуранового кольца. Целью работы было установление возможности образования производных фурана, несущих селенадиазольный заместитель в β-положении фуранового кольца и сравнение условий стабилизации этих соединений и соответствующих α-изомеров с помощью введения акцепторного заместителя в фурановый цикл.

В качестве исходного соединения был выбран этиловый эфир 4-ацетил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты 1а. Взаимодействием его с гидрохлоридом семикарбазида и ацетатом натрия в мольном соотношении 1:1.3:3.8 был получен семикарбазон 2a с выходом 65% (схема 1). Окисление





соединения 2а до соответствующего селенадиазола проводили в уксусной кислоте при температуре бани 80°С. Мольное соотношение семикарбазона и двуокиси селена составляло 1:1.1, реакция протекала в течение 7 ч. После разделения реакционной массы был выделен целевой селенадиазол За с выходом 77%. Соединение За постепенно окрашивается на свету в красный цвет за счет выделения коллоидного селена. Образование 1,2,3-селеналиазольного цикла полтвержлается наличием в спектрах ЯМР сигнала протона (Н⁵-селенадиазол) при 9.19 м. д. (сателлиты с ²J_{HSe} 40.0 Гц) и сигналов ядер углерода при 155.31 (С⁴-селенадиазол) и 137.23 м. д. (С⁵-селенадиазол). В кристаллическом состоянии полученный продукт стабилен при комнатной температуре в течение нескольких недель при отсутствии прямого солнечного света.

Оказалось, что при попытке бромирования N-бромсукцинимидом по метильной группе селенадиазол **3a** разлагается. Поэтому для получения его производных, несущих функциональную группу в боковой цепи, требуемый заместитель необходимо вводить в структуру заранее. Этот подход и получил развитие в настоящей работе.

Удобным методом установления структуры синтезированных соединений является введение в него функциональной группы, имеющей в своем составе магнитно-активный атом, например фосфор. Наличие дальних констант спин-спинового взаимодействия J_{PH} и J_{PC} позволяет сделать однозначное отнесение сигналов в спектрах ЯМР. С этой целью нами исходя из известного фосфоната 16 [3] были синтезированы фосфорилированный семикарбазон 26 и селенадиазол 36.

Получение семикарбазона **26** проводили в этаноле при кипячении (схема 1). Мольное соотношение фосфонат **16**–гидрохлорид семикарбазида–ацетат натрия составляло 1:1.7:4.6. Реакция завершалась в течение 8 ч. При разбавлении реакционной массы водой постепенно выкристаллизовывался спектрально чистый семикарбазон. Выход целевого продукта составлял 49%. В спектре ЯМР ¹³С этого соединения дублет ядра углерода С⁴ фуранового кольца располагается при 124.23 м. д. (³*J*_{PC} 9.2 Гц), а дублет ядра С³ при 117.57 м. д. (⁴*J*_{PC} 4.0 Гц). Эти данные хорошо согласуются с положением соответствующих сигналов в семикарбазоне **2а**. Дублет при 143.43 м. д. (⁴*J*_{PC} 3.7 Гц) однозначно принадлежит ядру С² фуранового кольца, поэтому расположенный рядом сигнал при 139.85 м. д. характеризует ядро углерода азометиновой группы. В спектре семикарбазона 2а аналогичный сигнал располагается при 139.97 м. д. Дублет карбонильной группы при фурановом кольце в соединении **26** находится при 158.21 м. д. (⁵*J*_{PC} 1.9 Гц), что позволяет приписать сигнал при 158.27 м. д. в спектре семикарбазона 2а карбонильной группе сложноэфирного фрагмента.

Окисление семикарбазона 26 до селенадиазола 36 проводили в уксусной кислоте при 70°С в течение 8.5 ч под действием 60%-ного избытка двуокиси селена (схема 1). Целевой продукт был выделен с выходом 57%. Образование селенадиазольного кольца подтверждается присутствием в спектре ЯМР ¹Н сигнала протона при 9.60 м. д. (сателлиты с ${}^{2}J_{\text{HSe}}$ 40.0 Гц). В спектре ЯМР 13 С фосфоната **36** дублет углерода С⁴ фуранового кольца располагается при 118.15 м. д. (³ J_{PC} 9.2 Гц), а сигнал углерода С³ – при 118.62 м. д. (⁴*J*_{PC} 3.7 Гц). Сигналы с близкими химическими сдвигами наблюдаются в спектре селенадиазола За. Таким образом, оказывается, что сигналы β-углеродов фуранового кольца в семикарбазонах и селенадиазолах меняются местами. В спектре соединения 36 дублет при 144.23 м. д. (${}^{4}J_{PC}$ 3.5 Гц) принадлежит углероду С², аналогичный сигнал в спектре соединения За располагается при 143.01 м. д. Сигнал карбонильного атома



углерода сложноэфирной группы в соединении **36** при 158.24 расщепляется от фосфора с константой ${}^{5}J_{PC}$ 1.9 Гц. Таким образом, селенадиазольный цикл в описываем продукте характеризуется сигналами при 138.96 (C⁵-селенадиазол) и 154.12 м. д. (C⁴-селенадиазол). Данное отнесение однозначно, поскольку только эти два слабопольных сигнала не расщеплены. Близкие по положению сигналы наблюдаются и в спектре соединения **3**а.

Таким образом, введение магнитного ядра фосфора в структуру семикарбазона фуранового кетоэфира и селенадиазолилфурана в значительной степени облегчает отнесение сигналов в спектрах ЯМР. В результате, установление структуры серии синтезированных соединений становится более обоснованным. Необходимо также отметить, что введение фосфонатной группы в боковую цепь повышает термическую стабильность фурилселенадиазола.

Далее мы попытались ввести феноксильный заместитель по метильной группе 4-ацетил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты и на основе этих производных получить соответствующие селенадиазолы. Выбор направления работы был обусловлен следующим фактором. Считается, что фениловые эфиры 5-гидроксиметилфурфурола входят в состав экстрактивных веществ коры кустарника *Pseudopanax colensoi*, активно поедаемой оленями [4]. Хотя эти соединения и не были выделены в чистом виде из кислых метанольных экстрактов, наличие в последних фенолокислот и 5-гидроксиметилфурфурола позволяет считать, что фениловые

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

эфиры 5-гидроксиметилфурфурола при подобной жесткой обработке распадаются на компоненты. Мы предположили, что сходные по строению производные 5-феноксиметилфуран-2-карбоновых кислот, несущие в положении 4 фуранового кольца остаток 1,2,3-селенадиазола, могли бы представлять интерес как переносчики двухвалентного селена в живых системах. Поэтому следующим шагом в нашей работе была разработка способа получения эфиров 4-ацетил-5-феноксиметилфуран-2-карбоновых кислот и 1,2,3-селенадиазолов на их основе.

В качестве фенольных компонентов были выбраны 2-метоксифенол и эфиры *о*-, *м*- и *n*-гидроксибензойных кислот. Алкилирующим агентом служил эфир 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **4** [3].

Алкилирование 2-метоксифенола проводили в этаноле, используя предварительно приготовленный фенолят калия. Мольное соотношение бромид 4-фенолят составляло 1:1.05, реакция протекала в течение 8 ч. Фениловый эфир 5 был выделен с выходом 34% (схема 2).

Алкилирование этилового эфира салициловой кислоты бромидом **4** в аналогичных условиях привело к осмолению реакционной массы. Тогда реакция была проведена в системе вода–хлороформ с использованием бромида триэтилбензиламмония (TEBA-Br) в качестве межфазного катализатора. Мольное соотношение бромид **4**:салицилат:TEBA-Br:KOH = 1:2:0.8:2.2. Гидроксид калия использовали в виде 1 н. раствора. Реакцию про-



водили в течение 10 ч при интенсивном перемешивании и кипячении. Оказалось, что в реакционной массе присутствовали только исходные вещества. Напротив, алкилирование салициламида в аналогичных условиях привело к целевому фениловому эфиру **6** с выходом 66% даже при уменьшении мольного соотношения бромид **4**:TEBA–Br с 0.8 до 0.1 (схема 3).

Алкилирование этилового эфира *м*-гидроксибензойной кислоты проводили аналогично, используя 0.8 моль TEBA–Br на 1 моль бромида 4. Фениловый эфир 7 был выделен с выходом 94% (схема 4). Алкилирование метилового эфира *n*-гидроксибензойной кислоты протекает в аналогичных условиях в присутствии 0.1 моль TEBA–Br на 1 моль бромида 4. Фениловый эфир 8 был выделен с выходом 92% (схема 5). Обмена заместителей в сложноэфирных группах не наблюдалось.

Полученные данные по условиям алкилирования производных гидроксибензойных кислот в условиях межфазного катализа с использованием TEBA–Br в системе вода–хлороформ показывают, что условия и сама возможность алкилирования изучаемых соединений напрямую зависит от их гидрофильности и, соответственно, от распределения в системе вода–хлороформ. Оказывается, что ионизация фенольной ОН-группы и образование ионной пары с TEBA происходит в водной фазе, после чего последняя экстрагируется в хлороформ и вступает в реакцию с галогенидом. В случае наименее гидрофильного этилсалицилата переход фенола в водную фазу пренебрежимо мал, и реакция не идет. Более полярный салициламид экстрагируется в воду значительно легче, что и приводит к образованию целевого продукта. Аналогично, увеличение полярности при переходе от этилового эфира *м*-гидроксибензойной кислоты к метиловому эфиру *п*-гидроксибензойной кислоты приводит к тому, что алкилирование проходит эффективно при снижении количества катализатора в 8 раз. Альтернативный механизм, включающий экстракцию ионной пары ТЕВА с гидроксид-ионом в хлороформ и последующую ионизацию фенола, не реализуется. Это подтверждается не только отсутствием продукта алкилирования в случае этилсалицилата, но и тем, что ни в одном случае не отмечено гидролиза сложноэфирных групп в исходных веществах или в продуктах реакции. Кроме того, данный факт свидетельствует об эффективности переноса ионной пары ТЕВА-фенолят в органическую фазу, препятствующему гидролизу эфиров гидроксибензойных кислот в водной фазе.

Получение семикарбазонов соединений **5–8** проводили по одной и той же методике в спирто-бензольной среде используя 10%-ный избыток гидрохлорида семикарбазида и гидроксида калия в присутствии 20 мол% *n*-толуолсульфокислоты



(схемы 2–5). Образующаяся вода выводилась из сферы реакции путем отгонки тройного гетерогенного азеотропа бензол–спирт–вода и разделения его на органическую и водную фазы в ловушке Дина–Старка. Выход целевых продуктов реакции **5а–8а** составлял 51–89%. Семикарбазон **8а** в растворе в ДМСО, согласно данным спектроскопии ЯМР, существует в виде смеси *син-* и *анти-*изомеров в соотношении 1:0.5. Отнесение сигналов протонов метильных групп соответствующих форм было сделано на основе литературных данных [5–7]. Окисление семикарбазонов **5а–8а** двуокисью селена до селенадиазолов проводили в уксусной кислоте при 70°С в течение 6 ч (схемы 2–5). Селенадиазолы **56–86** были выделены с выходом 59–87%. Важно, что периферийная амидная группа не окисляется двуокисью селена, что открывает путь к производным фурилселенадиазола имеющим псевдопептидую структуру. Соединения **56–86** довольно стабильны к действию рассеянного света и умеренному нагреванию, коллоидный селен при этом практически не выделяется в течение 2–3 месяцев, однако все продукты сильно пахнут

селеноводородом. Как известно, незаменимые аминокислоты селенометионин и селеноцистеин синтезируются в живых системах из селеноводорода [8]. Поэтому соединения, с одной стороны, достаточно стабильные, а с другой способные селективно и медленно выделять селеноводород, представляют большой интерес как потенциальные препараты для лечения и профилактики дефицита селена в организме.

Таким образом, установлено, что акцепторного воздействия сложноэфирной группы в положении 2 фуранового кольца 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуранов достаточно для стабилизации этих гетероциклических систем. При получении функциональных производных по метильной группе в положении 5 введение заместителей в боковую цепь должно предшествовать формированию селенадиазольного кольца. Феноксильная, амидная и фосфонатная группы на периферии молекулы не окисляются двуокисью селена и не препятствуют превращению семикарбазонов β -ацетилфуранов в β -(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фураны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, и ³¹Р получали на приборе Bruker AVANCE-400 (400.13, 100.16, 161.97 МГц соответственно). Масс-спектры (ESI) получали на приборе Bruker MicrOTOF.

Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (2а). Смесь 2.00 г (11 ммоль) этилового эфира 4-ацетил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты, 1.56 г (14 ммоль) гидрохлорида семикарбазида, 3.40 г (42 ммоль) ацетата натрия и 50 мл этанола кипятили при перемешивании 20 ч. Реакционную массу разбавляли 60 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 1.82 г (64%), т. пл. 231°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.29 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.12 с (3H, CH₃-семикарбазон), 2.53 с (3H, CH₃-фуран), 4.27 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 6.36 уш. с (2H, NH₂), 7.61 (1H, H³-фуран), 9.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 14.68 (CH₃-эфир), 15.08 (CH₃-семикарбазон), 15.64 (СН₃-фуран), 60.92 (СН₂О-эфир), 119.18 (С³-фуран), 122.98 (С⁴-фуран), 139.97 (С=N), 141.55 (С²-фуран), 154.88 (С⁵-фуран), 157.66 (CONH₂), 158.27 (С=О-фуран). Масс-спектр, *m/z*: 254.1143 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{11}H_{15}N_3O_4$: 254.1135).

Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (26). Смесь 3.03 г (9.1 ммоль) фосфоната 16, 1.77 г (15.9 ммоль) гидрохлорида семикарбазида, 2.46 г (42.2 ммоль) ацетата натрия и 40 мл этанола кипятили пре перемешивании 8 ч, после чего разбавляли 100 мл воды. Через сутки отфильтровывали выпавшие кристаллы и сушили их на воздухе до постоянной массы. Выход 1.76 г (49%), т. пл. 189°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.30 т (6Н, СН₃-фосфонат, *J*_{НН} 7.2 Гц), 1.39 т (3Н, СН₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.18 с (3H, CH₃-семикарбазон), 3.62 д (2H, PCH₂, *J*_{PH} 22.4 Гц), 4.04–4.14 м (4H, CH₂OP), 4.38 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.92 уш. с (1H, NH₂), 7.26 с (1H, H³-фуран), 7.81 уш. с (1H, NH₂), 8.77 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.32 (CH₃-эфир), 14.79 (CH₃-семикарбазон), 16.30 д (CH₃-фосфонат, ${}^{3}J_{PC}$ 5.9 Гц), 27.99 д (PCH₂, ${}^{1}J_{PC}$ 141.7 Гц), 61.18 (СН₂О-эфир), 62.81 д (СН₂ОР, ²*J*_{PC} 6.7 Гц), 117.57 д (С³-фуран, ⁴*J*_{PC} 4.0 Гц), 124.23 д (С⁴-фуран, ³*J*_{PC} 9.2 Гц), 139.85 уш. с (С=N), 143.43 д (С²-фуран, ⁴*J*_{PC} 3.7 Гц), 147.85 д (С⁵-фуран, ²*J*_{PC} 13.4 Гц), 158.21 д (С=О, ⁵*J*_{PC} 1.9 Гц), 158.35 уш. с (CONH₂). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 22.02 м. д.

Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (За). К раствору 1.70 г (6.7 ммоль) семикарбазона 2а в 30 мл уксусной кислоты прибавляли 0.81 г (7.3 ммоль) двуокиси селена. Полученную смесь перемешивали 7 ч при 80°С, после чего выливали в 70 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Экстракт разбавляли в 2 раза гексаном, выдерживали 30 мин и фильтровали через бумажный фильтр, покрытый слоем хлористого натрия. Фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали досуха. Кристаллы сушили на воздухе без доступа света до постоянной массы. Выход 1.47 г (77%), т. пл. 69°С (гексан). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.40 т (3Н, CH₃-эфир, *J*_{НН} 7.2 Гц), 2.75 с (3H, CH₃-фуран), 4.39 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 7.53 с (1Н, Н³-фуран), 9.19 с (1Н, Н⁵-селенадиазол, сателлит ${}^{2}J_{\rm HSe}$ 40.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.31 (CH₃-фуран), 14.37

(CH₃-эфир), 61.13 (CH₂O-эфир), 117.79 (С⁴-фуран), 118.47 (С³-фуран), 137.22 (С⁵-селенадиазол), 143.01 (С²-фуран), 155.31 (С⁴-селенадиазол), 158.28 (С⁵-фуран), 158.57 (С=О).

Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (36). К раствору 1.09 г (2.8 ммоль) семикарбазона 26 в 30 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 0.5 г (4.5 ммоль) двуокиси селена. Полученную смесь перемешивали 8.5 ч при 70°С, затем выливали в 50 мл воды. К полученной смеси прибавляли 30 мл этилацетата и образовавшуюся эмульсию фильтровали на воронке Бюхнера через слой хлористого натрия. Отделяли органический слой и сушили его сульфатом натрия. Высушенную органическую фазу фильтровали через слой силикагеля и упаривали досуха. Остаток растворяли в хлороформе, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции, затем раствором NaCl и сушили сульфатом натрия. После удаления хлороформа остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 0.67 г (57%), светло-коричневое сиропообразное вещество, которое при хранении в течение месяца при комнатной температуре кристаллизуется, т. пл. 63-64°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.26 т (6Н, СН₃-фосфонат, J_{НН} 7.2 Гц), 1.39 т (3Н, СН₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 3.80 д (2H, PCH₂, J_{PH} 21.6 Гц), 4.13 д.к (4H, CH₂OP, J_{HH} 7.2 Гц, J_{PH} 14.4 Гц), 4.39 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 7.60 с (1H, H³-фуран), 9.60 с (1H, H⁵-селенадиазол, сателлит ${}^{2}J_{HSe}$ 40.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 14.30 (CH₃-эфир), 16.13 д (CH₃-фосфонат, ³ $J_{\rm PC}$ 6.4 Гц), 26.92 д (РСН₂, ¹*J*_{РС} 140.2 Гц), 61.25 (СН₂О-эфир), 63.01 д (СН₂ОР, ²*J*_{РС} 6.6 Гц), 118.15 д (С⁴-фуран, ³*J*_{PC} 8.6 Гц), 118.62 д (С³-фуран, ⁴*J*_{PC} 3.7 Гц), 138.96 (С⁵-селенадиазол), 144.23 д (С²-фуран, ⁴*J*_{PC} 3.5 Гц), 148.17 д (С⁵-фуран, ²*J*_{PC} 13.4 Гц), 154.12 (С⁴-селенадиазол), 158.24 д (С=О, ⁵*J*_{PC} 1.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃): δ_P 21.52 м. д.

Этиловый эфир 4-ацетил-5-(2-метоксифеноксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5). К раствору 0.98 г (7.9 ммоль) 2-метоксифенола в 30 мл этанола прибавляли при перемешивании раствор 0.42 г (7.5 ммоль) гидроксида калия в 10 мл этанола, затем к полученной суспензии фенолята прибавляли 2.07 г (7.5 ммоль) бромида 4. Реакционную массу кипятили при перемешивании

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

без доступа воздуха 8 ч, затем отгоняли этанол, остаток затирали с 20 мл воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.82 г (34%), т. пл. 86°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: 1.40 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.51 с (3H, CH₃ацетил), 3.88 с (3H, CH₃O), 4.40 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.43 с (2H, CH₂O-фенил), 6.87-6.93 м (2Н, СН-фенил), 6.99-7.03 м (2Н, СН-фенил), 7.44 с (1Н, Н³-фуран). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.27 (СН₃-эфир), 29.15 (СН₃-ацетил), 55.93 (СН₃О), 61.06 (СН₂О-эфир), 62.94 (СН₂О-фенил), 112.23 (С³-фенил), 115.76 (С⁶-фенил), 117.51 (C³-фуран), 120.86 (С⁵-фенил), 122.84 (С⁴-фенил), 125.35 (С⁴-фуран), 144.28 (С²-фуран), 147.39 (С²-фенил), 150.19 (С¹-фенил), 157.68 (С⁵-фуран), 158.10 (C=O).

Алкилирование производных гидроксибензойных кислот этиловым эфиром 4-ацетил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты 5 в условиях межфазного катализа (общая методика). К раствору 10 ммоль галогенида 5 в 60 мл хлороформа прибавляли указанное ниже количество TEBA-Br и 20 ммоль эфира или амида гидроксибензойной кислоты. К образовавшейся смеси прибавляли 22 ммоль гидроксида калия в виде 1 н. водного раствора. Полученную смесь кипятили при интенсивном перемешивании при 60°С в течение 10 ч, после чего отделяли водный слой, органическую фазу промывали 0.5 н. водным раствором гидроксида калия (2×10 мл), 10 мл воды и сушили хлористым кальцием. После удаления хлороформа остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

Этиловый эфир 4-ацетил-5-(2-аминокарбонилфеноксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты (6). Использовали 1 ммоль TEBA-Br. Выход 66%, т. пл. 173°С (гексан). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.40 т (3H, CH₃-эфир, *J*_{HH} 7.2 Гц), 2.52 с (3H, CH₃-ацетил), 4.40 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.55 с (2Н, СН₂О-фенил), 6.00 уш. с (1H, NH₂), 7.11–7.14 м (2H, H⁴, H⁶-фенил), 7.45 с (1H, H³-фуран), 7.48 т. д (1H, H⁵-фенил, *J*_{орто} 8.0, J_{мета} 2.0 Гц), 7.91 уш. с (1Н, NH₂), 8.21 д. д (1Н, Н³-фенил, *J*_{орто} 8.0, *J*_{мета} 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б_с, м. д.: 14.30 (CH₃-эфир), 29.00 (CH₃ацетил), 61.74 (CH₂O-эфир), 62.68 (CH₂O-фенил), 112.23 (С⁶-фенил), 117.26 (С³-фуран), 121.61 (C²-фенил), 122.91 (С⁴-фенил), 124.64 (С⁴-фуран), 132.83 (С⁵-фенил), 133.37 (С³-фенил), 144.58 (С²-фуран), 155.94(С¹-фенил), 156.46 (С⁵-фуран), 157.75 (С=О-фуран), 166.65 (СО-NH₂), 193.44 (С=О-кетон).

Этиловый эфир 4-ацетил-5-(3-этоксикарбонилфеноксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты (7). Использовали 8 ммоль TEBA-Br. Выход 94%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: 1.37 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.38 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.50 с (3H, CH₃-ацетил), 4.35 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.37 к (2Н, СН₂О-эфир, J_{НН} 7.2 Гц), 5.42 с (2H, CH₂O-фенил), 7.17 д. д (1H, Н⁶-фенил, J_{орто} 8.0, *J_{мета}* 2.0 Гц), 7.34 т (1Н, Н⁵-фенил, *J_{орто}* 8.0 Гц), 7.43 с (1Н, Н³-фуран), 7.74 д (1Н, Н²-фенил, J_{мета} 2.0 Гц), 7.66 д (1Н, Н⁴-фенил, J_{орто} 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.24 (CH₃-эфир), 14.25 (CH₃-эфир), 29.13 (CH₃-ацетил), 61.01 (СН₂О-эфир), 61.41 (СН₂О-эфир), 61.56 (CH₂O-фенил), 115.24 (С²-фенил), 117.95 (С³-фуран), 119.86 (С⁶-фенил), 122.86 (С⁴-фенил), 126.00 (С⁴-фуран), 129.49 (С⁵-фенил), 131.93 (С³-фенил), 144.47 (С²-фуран), 156.92(С⁵-фуран), 157.94 (C=О-фуран), 162.04 (С¹-фенил), 166.16 (С=О-фенил), 193.09 (С=О-кетон).

Этиловый эфир 4-ацетил-5-(4-метоксикарбонилфеноксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты (8). Использовали 1 ммоль TEBA-Br. Выход 92%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 84-85°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: 1.34 т (3Н, СН₃-эфир, J_{НН} 7.2 Гц), 2.47 с (3Н, СН₃-ацетил), 3.83 с (3H, CH₃O), 4.33 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.40 с (2H, CH₂O-фенил), 6.96 д (2H, Н^{2,6}-фенил, *J*_{орто} 8.8 Гц), 7.40 с (1Н, Н³-фуран), 7.93 д (2Н, Н^{3,5}-фенил, *J*_{орто} 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.23 (CH₃-эфир), 29.11 (CH₃-ацетил), 51.85 (CH₃O), 61.16 (CH₂O-эфир), 61.57 (СН₂О-фенил), 114.35 (С^{2,6}-фенил), 117.34 (С³-фуран), 123.40 (С⁴-фенил), 125.14 (С⁴-фуран), 131.58 (С^{3,5}-фенил), 144.51 (С²-фуран), 156.54 (C⁵-фуран), 157.85 (С=О-фуран), 162.04 (С¹-фенил), 166.56 (С=О-фенил), 193.18 (С=О-кетон).

Общая методика синтеза гидразонов 5а–8а. К суспензии 11 ммоль гидрохлорида семикарбазида в 50 мл бензола прибавляли при перемешивании насыщенный раствор 11 ммоль гидроксида калия в этаноле. Реакционную массу перемешивали 20 мин, прибавляли 2 ммоль *n*-толуолсульфокислоты и 10 ммоль фенилового эфира **5–8**. Полученную смесь кипятили 9–10 ч при перемешивании с ловушкой Дина–Старка до прекращения отделения воды. После этого реакционную массу упаривали досуха, остаток суспендировали в воде, отфильтровывали кристаллы и сушили их на воздухе до постоянной массы.

Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(2-метоксифенилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (5а). Выход 89%, желтые кристаллы, т. пл. 203°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: 1.30 т (3Н, СН₃-эфир, J_{НН} 7.2 Гц), 2.13 с (3Н, CH₃-семикарбазон), 3.73 с (3H, CH₃O), 4.30 к (2H, СН₂О-эфир, *J*_{НН} 7.2 Гц), 5.23 с (2Н, СН₂О-фенил), 6.45 уш. с (2H, NH₂), 6.86 д. д. д (1H, H⁵-фенил, J_{орто} 7.6, J_{орто} 8.0, J_{мета} 1.4 Гц), 6.92-6.99 м (2Н, Н^{3,4}-фенил), 7.05 д (1Н, Н⁶-фенил, *J*_{орто} 8.0 Гц), 7.72 с (1Н, Н³-фуран), 9.47 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.63 (СН₃-эфир), 15.42 (CH₃-семикарбазон), 55.79 (CH₃O), 61.36 (CH₂O-эфир), 62.66 (CH₂O-фенил), 112.67 (С³фенил), 114.88 (С⁶-фенил), 118.69 (С³-фуран), 121.01 (С⁵-фенил), 122.51 (С⁴-фенил), 127.10 (С⁴-фуран), 138.70 (С=N), 143.24 (С²-фуран), 147.45 (С²-фенил), 149.79 (С¹-фенил), 151.49 (CONH₂), 157.59 (С⁵-фуран), 158.22 (С=О-фуран).

Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(2-аминокарбонилфенилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (6а). Выход 81%, желтые кристаллы, т. пл. 189–190°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: 1.30 т (3H, CH₃-эфир, *J*_{HH} 7.2 Гц), 2.16 с (3H, CH₃-семикарбазон), 4.30 к (2H, СН₂О-эфир, $J_{\rm HH}$ 7.2 Гц), 5.47 с (2Н, СН₂О-фенил), 6.39 уш. с (2H, NH₂), 7.07 т (1H, H⁴-фенил, J_{орто} 7.4 Гц), 7.24 д (1Н, Н⁶-фенил, J_{орто} 8.4 Гц), 7.45-7.54 уш. м (3H, NH₂, H⁵-фенил), 7.76 д. д (1H, Н³-фенил, *J*_{орто} 7.4, *J*_{мета} 2.0 Гц), 7.76 с (1Н, Н³-фуран), 9.47 с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (ДМ-СО-*d*₆), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 14.62 (СН₃-эфир), 15.56 (СН₃-семикарбазон), 61.39 (СН₂О-эфир), 62.98 (СН₂О-фенил), 113.82 (С⁶-фенил), 118.77 (С³-фуран), 121.77 (С²-фенил), 124.11 (С⁴-фуран), 126.61 (С⁴-фенил), 131.13 (С⁵-фенил), 132.70 (С³-фенил), 138.89 (C=N), 143.46 (C²-фуран), 150.72 (CONH₂), 156.03 (C¹-фенил), 157.42 (С⁵-фуран), 158.14 (С=О-фуран), 166.76 (СОNH₂-фенил).

Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(3-этоксикарбонилфенилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (7а). Выход 73%, светло-корич-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

невые кристаллы, т. пл. 119–120°С (этанол). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.30 уш. с (6Н, СН₃эфир), 2.27 уш. с (3H, CH₃-семикарбазон), 4.30 уш. с (4H, CH₂O-эфир), 5.56 уш. с (2H, CH₂O-фенил), 5.86 уш. с (2H, NH₂), 7.32 уш. с (1H, Н⁶-фенил), 7.45 уш. с (1Н, Н⁵-фенил), 7.56 уш. с (2Н, Н⁴-фенил, H⁶-фенил), 7.72 уш. с (1Н, Н³-фуран), 9.89 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 14.54 (СН₃-эфир), 14.60 (СН₃-эфир), 17.00 (CH₃-семикарбазон), 61.30 (CH₂O-эфир), 61.50 (CH₂O-эфир), 62.31 (CH₂O-фенил), 114.78 (C²-фенил), 118.87 (С³-фуран), 119.19 (С⁶-фенил), 122.57 (С⁴-фенил), 125.63 (С⁴-фуран), 130.53 (С⁵-фенил), 131.83 (С³-фенил), 142.00 уш.с (С=N), 143.91 (С²-фуран), 152.91 (СОNH₂), 157.17 (С⁵-фуран), 158.14 (С=О-фуран), 158.01 (С¹-фенил), 165.79 (С=О-фенил).

Семикарбазон этилового эфира 4-ацетил-5-(4-метоксикарбонилфенилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (8а). Выход 51%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 158°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: общие сигналы, 1.30 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 6.6 Гц), 3.82 с (3H, CH₃O), 4.30 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 6.6 Гц), 6.39 уш. с (2H, NH₂), 7.14 д (2H, H^{2,6}-фенил, J_{opmo} 8.4 Гц), 7.92 д (2H, H^{3,5}-фенил, *J_{орто}* 8.4 Гц), 9.47 с (1H, NH); *син*-изомер, 2.16 с (3H, CH₃-семикарбазон), 5.43 с (2H, CH₂O-фенил), 7.74 с (1H, H³-фуран); антиизомер, 2.09 с (3H, CH₃-семикарбазон), 5.49 с (2H, СН₂О-фенил), 7.82 с (1Н, Н³-фуран). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), $\delta_{\rm C}$, м. д.: общие сигналы, 14.61 (CH₃-эфир), 61.71 (CH₂O-эфир), 62.21 (CH₂Oэфир), 115.09 (С^{2,6}-фенил), 131.76 (С^{3,5}-фенил), 138.79 (C=N), 150.52 (CONH₂), 162.03 (С¹-фенил), 166.26 (С=О-фенил); син-изомер, 15.55 (СН₃-семикарбазон), 52.34 (CH₃O), 61.39 (CH₂O-фенил), 118.71 (С³-фуран), 123.04 (С⁴-фенил), 127.06 (С⁴-фуран), 143.49 (С²-фуран), 157.46 (С⁵-фуран), 158.15 (С=О-фуран); анти-изомер, 14.57 (СН₃-семикарбазон), 52.36 (CH₃O), 61.51 (CH₂O-фенил), 118.96 (С³-фуран), 123.17 (С⁴-фенил), 125.70 (С⁴-фуран), 143.95 (С²-фуран), 156.53 (С⁵-фуран), 157.86 (С=О-фуран).

Общая методика синтеза семикарбазонов 56–86. К раствору 10 ммоль семикарбазона 5а–8а в 20 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 11 ммоль двуокиси селена. Образовавшуюся смесь перемешивали 6 ч при 70°С. Реакционную смесь разлагали 50 мл воды, затем

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Экстракт промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до прекращения выделения CO₂, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Раствор разбавляли в 2 раза этилацетатом, выдерживали 2–3 ч при комнатной температуре для коагуляции коллоидного селена, затем фильтровали через слой силикагеля, отгоняли растворители, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(2-метоксифеноксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты (56). Выход 87%, т. пл. 83°С (гексан, разл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.41 т (3Н, СН₃-эфир, *J*_{НН} 7.0 Гц), 3.83 с (3H, CH₃O), 4.42 к (2H, СН₂О-эфир, *J*_{НН} 7.0 Гц), 5.41 с (2Н, СН₂О-фенил), 6.90 д (2H, H^{3,6}-фенил, *J_{орто}* 8.0 Гц), 6.99 т и 7.04 т (2H, H^{4,5}-фенил, *J*_{орто} 8.0 Гц), 7.71 с (1H, H³-фуран), 9.66 с (1H, H⁵-селенадиазол, сателлит ${}^{2}J_{HSe}$ 40.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.34 (CH₃-эфир), 55.73 (CH₃O), 61.45 (CH₂O-эфир), 63.22 (СН₂О-фенил), 112.10 (С³-фенил), 116.28 (С⁶-фенил), 118.67 (С³-фуран), 120.02 (С⁴-фуран), 120.99 (С⁵-фенил), 123.09 (С⁴-фенил), 140.11 (С⁵-селенадиазол), 144.43 (С²-фуран), 147.00 (С²-фенил), 150.27 (С¹-фенил), 151.54 (С⁴-селенадиазол), 153.82 (С⁵-фуран), 158.48 (С=О-фуран).

Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(2-аминокарбонилфеноксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты (6б). Выход 65%, т. пл. 142°С (хлороформ-гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д.: 1.33 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.0 Гц), 4.35 к (2Н, СН₂О-эфир, J_{НН} 7.0 Гц), 5.71 с (2H, CH₂O-фенил), 7.07 т (1H, H⁵-фенил, J_{орто} 8.0 Гц), 7.30 д (1Н, Н⁶-фенил, *J*_{орто} 8.0 Гц), 7.46 уш. м (2H, NH₂, H⁴-фенил), 7.79 д (1H, H³-фенил, *J_{орто}* 7.2 Гц), 8.04 с (1Н, Н³-фуран), 8.32 уш. с (1Н, \dot{M}_{2}), 10.23 с (1H, H⁵-селенадиазол, сателлит ² J_{HSe} 38.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.62 (CH₃-эфир), 61.61 (CH₂O-эфир), 62.82 (CH₂O-фенил), 113.98 (С⁶-фенил), 119.04 (С³-фуран), 119.86 (С²-фенил), 121.83 (С⁴-фенил), 124.12 (С⁴-фуран), 131.21 (С⁵-фенил), 132.75 (С³-фенил), 143.47 (C²-фуран), 144.57 (С⁵-селенадиазол), 147.00 (С²-фенил), 150.84 (С⁴-селенадиазол), 153.92 (C⁵-фуран), 156.07 (С¹-фенил), 158.04 (С=О-фуран), 166.71 (CONH₂).

Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(3-этоксикарбонилфеноксиметил)фуран-

2-карбоновой кислоты (76). Выход 59%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м. д.: 1.37 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 1.40 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.35 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.41 к (2H, CH₂Oэфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.48 с (2Н, СН₂О-фенил), 7.18 д (1Н, Н⁶-фенил, *J*_{орто} 8.0 Гц), 7.34 т (1Н, Н⁵-фенил, J_{орто} 8.0 Гц), 7.64 с (1Н, Н³-фуран), 7.66 уш. с (1Н, Н²-фенил), 7.67 д (1Н, С⁴-фенил, *J*_{орто} 8.0 Гц), 9.39 с (1H, H⁵-селенадиазол, сателлит ${}^{2}J_{HSe}$ 39.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м. д.: 14.30 (CH₃эфир), 61.19 (СН₂О-эфир), 61.55 (СН₂О-эфир), 61.79 (CH₂O-фенил), 115.37 (С²-фенил), 118.17 (С³-фуран), 119.67 (С⁴-фуран), 119.96 (С⁶-фенил), 122.94 (С⁴-фенил), 129.59 (С⁵-фенил), 131.95 (С³-фенил), 139.34 (С⁵-селенадиазол), 144.89 (С²-фуран), 150.97 (С⁴-селенадиазол), 153.83 (C⁵-фуран), 157.88 (С=О-фуран), 158.35 (С¹-фенил), 166.28 (С=О-фенил).

100

Этиловый эфир 4-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-5-(4-метоксикарбонилфеноксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты (86). Выход 60%, т. пл. 89°С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м. д.: 1.43 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 3.89 с (3H, CH₃O), 4.44 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.45 с (1H, CH₂O-фенил), 5.53 с (1H, CH₂O-фенил), 7.04 д (2H, H^{2,6}-фенил, J_{opmo} 8.8 Гц), 8.00 с (2H, H^{3,5}-фуран), 9.38 с (1H, H⁵-селенадиазол, сателлит ² J_{HSe} 39.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), $\delta_{\text{С}}$, м. д.: 14.33 (CH₃-эфир), 51.96 (CH₃O), 61.57 (CH₂O-эфир), 61.62 (CH₂O-фенил), 114.49 (C^{2,6}-фенил), 118.02 (C³-фуран), 119.69 (C⁴-фуран), 123.50 (C⁴-фенил), 131.70 (C^{3,5}-фенил), 139.32 (C⁵-селенадиазол), 145.03 (C²-фуран), 150.64 (C⁴-селенадиазол), 156.65 (C⁵-фуран), 158.26 (С=О-фуран), 161.22 (С¹-фенил), 166.70 (С=О-фенил).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Joshi P.G., More M.S., Jadhav A.A., Khanna P.K. // Mater. Today Chem. 2020. Vol. 16. P. 100255. doi 10.1016/j.mtchem.2020.100255
- Маадади Р., Певзнер Л.М., Петров М.Л. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 2. С. 284; Maadadi R., Pevzner L.M, Petrov M.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 2. P. 259. doi 10.1134/S1070363217020177
- 3. Певзнер Л.М., Игнатьев В.М., Ионин Б.И. // ЖОХ. 1996. Т. 66. Вып. 5. С. 763.
- Jogia M.K., Vakamoce V., Weavers R.T. // Austr. J. Chem. 1985. Vol. 38. P. 1009. doi 10.1071/CH9851009
- Karabatsos G.R., Taller R.A. // J. Am. Chem. Soc. 1963. Vol. 85. N 22. P. 3624. doi 10.1021/ja00905a020
- Karabatsos G.R., Taller R.A., Vane F.M. // J. Am. Chem. Soc. 1963. Vol. 85. N 4. P. 2326. doi 10.1021/ ja00898a033
- Karabatsos G.R., Vane F.M., Taller R.A., Hsi N. // J. Am. Chem. Soc. 1964. Vol. 86. N 8. P. 3351. doi 10.1021/ ja01070a022
- Крюков В.С., Глебова И.В., Зиновьев С.В., Шевякова А.Н. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2017. Вып. 4. С. 24.

Synthesis of 4-(1,2,3-Selenadiazol-4-yl)-5-methylfuran-2carboxylic Acid Derivatives Functionalized by the Methyl Group

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

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

Received September 14, 2020; revised September 14, 2020; accepted September 25, 2020

The action of selenium dioxide on the semicarbazone of ethyl 4-acetyl-5-methylfuran-2-carboxylic acid was used to synthesize ethyl 4-(1,2,3-selenadiazol-4-yl)-5-methylfuran-2-carboxylic acid ethyl ester. It was found that this compound decomposes when attempting to brominate with *N*-bromosuccinimide; therefore, to obtain its derivatives at the methyl group, the functional group should be introduced before the formation of the selenadiazole ring. In this way, the corresponding phosphonate and a series of phenyl esters were synthesized.

Keywords: semicarbazones, selenium dioxide, alkylation of phenols, phase transfer catalysis

УДК 547.246

ГИДРОСИЛИЛИРОВАНИЕ АЛЛИЛГЕРМАНОВ

© 2021 г. В. Г. Лахтин*, Д. А. Ефименко, А. М. Филиппов, Т. И. Шулятьева, И. Б. Сокольская, И. А. Семяшкина, Н. Г. Комаленкова, П. А. Стороженко

Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений, и. Энтузиастов 38, Москва, 105118 Россия *e-mail: vlachtin@rambler.ru

> Поступило в Редакцию 9 октября 2020 г. После доработки 9 октября 2020 г. Принято к печати 20 октября 2020 г.

Исследованы реакции гидросилилирования аллилгерманов R₃GeAll (R₃ = Cl₃, Me₃) в присутствии платинового катализатора (катализатора Карстедта) метилхлоргидридсиланами Me_nCl_{3-n}SiH (n = 0-2) и 1,1,3,3-тетраметилдисилоксаном. Установлено, что образуются исключительно 1,3-аддукты. В некоторых случаях замена у кремния всего одной метильной группы на Cl или наоборот приводит не просто к снижению выходов получаемых продуктов, а к полному отсутствию реакции. Предложена схема возможного протекания изучаемых реакций. Проведена идентификация синтезированных соединений с помощью методов газожидкостной хроматографии, спектроскопии ЯМР ¹Н и хромато-масс-спектрометрии.

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

DOI: 10.31857/S0044460X21010108

Изучению гидросилилирования винил- и аллилсиланов посвящено довольно много исследований [1–6]. Синтезировано множество дисилильных производных этана с различным набором заместителей у атомов кремния и имеющих очень широкий спектр практического применения, заключающийся, главным образом, во введении дисилилэтановых звеньев в различные композиции для придания им гибкости и эластичности [7]. Имеется также ряд работ [8–11], в которых изучено гидросилилирование ряда винилсиланов различными гидридсодержащими силсесквиоксанами.

В отличие от винил- и аллилсиланов гидросилилирование их германиевых аналогов изучено в значительно меньшей степени. Имеется лишь несколько статей польских авторов [12, 13]. В работе [12] авторы изучили гидросилилирование ряда аллилгерманов R₃GeAll (R = Et₃, Pr₃, *n*-Bu₃, Me₂Ph, Ph₃) симметричным тетраметилдисилазаном для возможного последующего использования полученных аддуктов в хроматографии для модификации стационарных фаз. Б. Марчинец и сотр. [13] изучили гидросилилирование R_3 GeVin и R_3 GeAll ($R = Et_3$, Me_2 Ph) различными типами гидридсодержащих силсесквиоксанов и сферосиликатов. Кроме того, имеются сведения о том, что поверхность кремнезема с функциональными группами, содержащими атомы германия, может показывать высокую термостабильность [14].

Нами были изучены реакции гидросилилирования аллилгерманов R_3 GeAll ($R_3 = Cl_3$, Me_3) метилхлоргидридсиланами Me_nCl_{3-n} SiH (n = 0-2) и симметричным тетраметилдисилоксаном. Успешное осуществление этих реакций и синтез соответствующих гермилсилилпропанов помимо научного может представлять интерес в нескольких практических аспектах, например, в синтезе новых гермилсилилсодержащих биологически активных соединений. Аллилгерманы с активными заместителями у атомов кремния и германия $Cl_3Ge(CH_2)_3SiMe_nCl_{3-n}$, переведенные затем в соответствующие гидриды, $H_3Ge(CH_2)_3SiMe_nH_{3-n}$ могут быть использованы для введения гетероатомов C, Si, Ge в полупроводниковые слои из по-

ГИДРОСИЛИЛИРОВАНИЕ АЛЛИЛГЕРМАНОВ

		Продукты	Время	Мольное соотношение	Выход.
№ опыта	Исходные реагенты	реакции	реакции, ч	аллилгерман-метилхлоргидридсилан	%
1	$1 + HSiCl_3$	3 a	7	1:1.2	75.5
2	$1 + HSiMeCl_2$	36	10	1:1.2	74.2
3	$1 + HSiMe_2Cl$	3в	16	1:1.2	_
4	$2 + \mathrm{HSiCl}_3$	4a	14	1:1.2	_
5	$2 + \mathrm{HSiMeCl}_2$	4б	6	1:1.2	73.5
6	$2 + HSiMe_2Cl$	4в	5	1:1.2	81.0
7	$1 + HSiMe_2OSiMe_2H$	5a	14	1:2	_
8	$2 + HSiMe_2OSiMe_2H$	56	7	1:2	77.2

Гидросилилирование аллилгерманов 1 и 2 при 110-120°С

ликристаллического кремния для варьирования в широких пределах фотоэлектрических свойств солнечных элементов. По мнению авторов статьи [15], до сих пор практически не исследованы материалы, полученные на основе мономеров, содержащих углерод, кремний и германий, которые могут быть эффективно использованы в области низких энергий солнечного спектра. Кроме того, такие гидриды вследствие их летучести могут представлять интерес для специалистов в области сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы генерировать материалы a-GeC:H или -Ge, Si, C:H [15].

Реакции проводили в присутствии катализатора Карстедта при температуре 110–120°С в запаянных ампулах (схема 1). В обычных условиях данные реакции не протекают. Результаты экспериментов приведены в таблице.

Анализ методами ГЖХ и ЯМР ¹Н полученных соединений показал, что в изучаемых реакциях образуются исключительно γ -аддукты. Из данных таблицы видно, что конечный результат в изучаемых реакциях существенно зависит от окружения у атомов как германия, так и кремния. Аллилгерман **1** показал высокую реакционную способность по отношению к трихлор- и метилдихлорсиланам, но не вступил в реакцию с диметилхлорсиланом. В случае аллилгермана **2** реакционная способность гидросиланов увеличивается в обратном порядке: от HSiCl₃ к HSiMe₂Cl, причем с трихлорсиланом аллилгерман **2** не реагирует вообще. В реакциях

с тетраметилдисилоксаном также определяющим фактором является обрамление атома германия: если с соединением 1 тетраметилдисилоксан не реагирует вообще, то с аллилгерманом 2 достаточно легко и с высоким выходом образуется аддукт моноприсоединения 56 без образования в реакционной смеси продуктов расщепления силоксановой связи.

Анализ индивидуального аллилгермана 2 показал сходимость полученных масс-спектрометрических данных с литературными [16]. В условиях электронной ионизации (ЭИ) в первую очередь отрывается аллильный радикал ·C₃H₅ и образуется максимально устойчивый триметилгерманиевый катион *m/z* 119. В меньшей степени от молекулярного иона отрывается Ме-группа, при этом образуется диметилаллилгерманиевый катион, *m/z* 145. Основные направления фрагментации соединения 2 приведены на схеме 2. Германий в природе имеет 5 основных изотопов, из которых изотоп германия ⁷⁴Ge имеет максимальную интенсивность. Природный хлор имеет изотопы ³⁵Cl и ³⁷Cl в соотношении 3:1. Поэтому во всех приведенных ниже схемах фигурируют изотопы ⁷⁴Ge и ³⁵Cl.

Для аддукта **За** (см. таблицу, оп. 1) характерно незначительное присутствие спектральных линий катионов с германием и хлором m/z 319 $[M-35]^+$, что, вероятно, связано с образованием доминирующего положительно заряженного псевдомолекулярного [17] иона с m/z 174 [Cl₃C₃H₅Si]^{+•} (схема 3)

$$\begin{array}{ccc} R^{1}_{3}GeCH_{2}CH=CH_{2}+HR^{2} & \xrightarrow{cat} & R^{1}_{3}GeCH_{2}CH_{2}CH_{2}R^{2} \\ \mathbf{1, 2} & \mathbf{3-5} \end{array}$$

 $R^{1} = Cl (1), Me (2); R^{1} = Cl, R^{2} = SiCl_{3} (3a), SiMeCl_{2} (3b), SiMe_{2}Cl (3b); R^{1} = Me, R^{2} = SiCl_{3} (4a), SiMeCl_{2} (4b), SiMe_{2}Cl (4b); R^{1} = Cl, R^{2} = Me_{2}SiOSiMe_{2}H (5a); R^{1} = Me, R^{2} = Me_{2}SiOSiMe_{2}H (5b).$

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021



за счет элиминирования нейтрального фрагмента $HGeCl_3$ с массой 180 Да. От молекулярного катиона с m/z 174 отрывается аллильный радикал 'C₃H₅ и образуется катион Cl_3Si^+ (m/z 133). Интенсивности масс-спектрометрических линий катионов с m/z 174 и 176, а также m/z 133 и 135 сопоставимы вследствие присутствия в этих катионах трех атомов хлора ³⁷Cl.

Для аддукта **36** (см. таблицу, оп. 2) молекулярный ион с *m/z* 334 в масс-спектре отсутствует. Предполагается, что в условиях ЭИ имеет место элиминирование из этого иона нейтрального фрагмента HGeCl₃ (180 Да), полученного из катиона

 Cl_3Ge^+ и водорода из C_3H_6 -группы. Это приводит к образованию содержащего кремний псевдомолекулярного иона с m/z 154 $[C_4H_8Cl_2Si]^{+*}$ [17]. Последний элиминирует пропиленовый радикал и переходит в катион m/z 113 (схема 4). Соотношение интенсивностей пиков катионов с m/z 154/156 и 113/115, равное 3:2, свидетельствует о том, что эти катионы содержат по 2 атома хлора.

При проведении реакции аллилгермана 2 с трихлорсиланом (см. таблицу, оп. 4) помимо исходного 2 был обнаружен продукт его диспропорционирования (4а), который по масс-спектру и схеме фрагментации был идентифицирован как

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021



аллилдиметилхлоргерман. При фрагментации молекулы не образуются катионы с m/z 165 (отрыв Ме-группы) и 139 (отрыв С₃H₅-группы), наблюдается отрыв только атома хлора (схема 5).

Для аддукта **46** (см. таблицу, оп. 5), согласно схеме 6, основной катион с m/z 119 образуется в результате элиминирования 1,1-дихлорсилациклобутана из катиона $[M - 15]^+$, при этом в масс-спектре наблюдаются практически только катионы, содержащие наборы изотопов германия.

При взаимодействии аллигермана 2 с диметилхлорсиланом (см. таблицу, оп. 6) образуется продукт 4в. В условиях ЭИ из молекулярного иона соединения 4в триметилгерманиевый катион с *m/z* 119 (100) образуется по двум направлениям фрагментации: отрыв Ме-группы и элиминирование, соответственно, 1-хлор-1-метилциклобутана или отрыв хлора и элиминирование 1,1-диметилсилациклобутана (схема 7).

Об образовании 1-метил-1-хлор- и 1,1-дихлорсилациклобутанов как псевдомолекулярных ионов с *m/z* 120 и 140 сообщалось ранее в работе [6].

Электронная ионизация аддукта **56** (см. таблицу, оп. 8) приводит образованию катиона $[M-15]^+$ с m/z 279. Это свидетельствует о присутствии молекулы с M294. Такую молекулярную массу имеет целевое соединение – (триметилгермилпропил) триметилдисилоксан $Me_3GeC_3H_6SiMe_2OSiMe_2H$. Отрыв метильной группы в соединении **56** может происходить от кремния или германия, при этом не исключено образование катионов ⁺CH₃ при воздействии в масс-детекторе потока электронов на радикал [•]CH₃. Фрагментация катиона $[M - Me]^+$ проходит по нескольким направлениям с образова

ЛАХТИН и др.



нием катионов и нейтральных фрагментов, представленных на схеме 8.

Если образование катионов с m/z 173 (96), 159 (100), 133 (88) и 119 (88) легко объясняется, то катион с m/z 149 (100), имеющий максимальную интенсивность, может, по нашему мнению, по-явиться только в случае разрыва связи C₃H₆–Si, миграции к атомам водорода из C₃H₆-группы и Ме-группы от германия и появления псевдомолеулярного фрагмента тетраметилдисилоксана (134 Да). На последний переносится энергия метильного катиона с m/z 15 (⁺CH₃), образовавшегося в условиях ЭИ из метильного радикала, что приводит к газофазной химической ионизации [18, 19] и образованию положительно заряженного кластерного иона ⁺CH₃[HMe₂SiOSiMe₂H] (m/z 149).

Необходимо отметить, что при наложении масс-спектров германия и хлора часто наблюдается непропорциональное изменение интенсивности их пиков, и видимо по этой причине природное соотношение изотопов Ge и Cl в совместных катионах часто не воспроизводится.

Мы попытались объяснить полученные результаты, взяв за основу одну из наиболее известных и широко применяемых гипотез, согласно которой в лигандном окружении платины участвуют как олефин, так и гидросилан [20]. Преимущественная координация электрофильного металла в первоначально образующемся π-комплексе с β- или γ-углеродным атомом будет определяться характером поляризации связи С_в=С_у. В работе [21] авторы при помощи квантово-химических расчетов показали, что для молекулы аллилсилана H₃Si-CH₂-CH=CH₂ характерно о, *π*-гиперсопряжение и что максимальная электронная плотность сосредоточена на у-углеродном атоме. Полученные в нашей работе результаты позволяют предположить, что независимо от характера заместителей у атома германия (Cl₃Ge или Me₃Ge) относительно больший отрицательный заряд будет все равно находиться на крайнем атоме углерода, что предопределяет координацию с ним атома платины и, как следствие, образование исключительно у-аддуктов. Тогда для объяснения сути исследованных реакций можно представить схему 9.

На первой стадии (1*) происходит образование π -комплекса и активация силана. На следующем этапе на каталитическом центре происходит взаимодействие активированного гидросилана с координированным олефином, при этом атом водорода присоединяется к β -атому углерода (2* \rightarrow 3*). Этот процесс будет проходить тем легче, чем больший

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021



дефицит электронной плотности на атоме углерода и чем больше степень гидридности атома водорода гидросилана. По-видимому, наличие в молекуле олефина 1 электроноакцепторной группы Cl₂Ge обеспечивает частичное смещение электронной плотности связи С_в=С_у к β-атому углерода. Гидридный характер атома водорода в гидросиланах качественно согласуется с изменением его химического сдвига и увеличивается в ряду HSiCl₃ $(6.0 \text{ м.д.}) \rightarrow \text{HSiMeCl}_2 (5.5 \text{ м. д.}) \rightarrow \text{HSiMe}_2\text{Cl}$ (4.8 м. д.). Возможно, именно поэтому присоединение гидросиланов к олефину 1 имеет место только в случае с трихлорсиланом и метилдихлорсиланом, где степень гидридности атома водорода наименьшая. При переходе к HSiMe₂Cl она повышается настолько, что Н- уже не способен присоединиться к β-атому углерода. Косвенным подтверждением являются и работы французских исследователей [22], где авторы сообщают об инверсии полярности связи Ge-H в ряду этилхлоргерманов Cl₃Ge⁻H⁺, Cl₂EtGeH, ClEt₂GeH, Et₃Ge⁺H⁻. По их данным, инверсия происходит на стадии образования Cl₂EtGeH. В нашем случае, как показывают экспериментальные данные, инверсия полярности связи Ge-Н имеет место при переходе от HSiMeCl₂ к HSiMe₂Cl.

При наличии в молекуле исходного олефина электронодонорной Me_3Ge группы (олефин 2), по-видимому, не происходит смещения электронной плотности связи $C_{\beta}=C_{\gamma}$ и на β -углеродном атоме сохраняется ее дефицит. Поэтому в данном случае невозможно присоединение $Cl_3Si^-H^+$ и образование аддуктов наблюдается только для гидросиланов $MeCl_2Si^+H^-$ и $Me_2ClSi^+H^-$.

Результаты, полученные в реакциях соединений 1 и 2 с тетраметилдисилоксаном, можно объ-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

яснить аналогичными рассуждениями, приведенными выше.

Таким образом, установлено, что при гидросилилировании аллилгерманов метилхлоргидридсиланами и 1,1,3,3-тетраметилдисилоксаном образуются исключительно γ-аддукты. Показано, что получаемые результаты зависят, главным образом, от обрамления атомов германия и кремния в исходных реагентах. В некоторых случаях замена у кремния всего одной Ме-группы на Cl (или наоборот, Cl на Ме-группу) приводит не просто к снижению выходов получаемых продуктов, а к полному отсутствию реакции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали Cl₃SiH (HORSTechnologies, 98%), Me₂ClSiH (Acros, 98%), MeCl₂SiH (Acros, 98%), 1,1,3,3-тетраметилдисилоксан (Acros, 97%), 2%-ный раствор катализатора Карстедта [платина(0)–1,2-дивинил-1,1,3,3-тетраметилдисилоксановый комплекс] (ABCR). Эти вещества не подвергали дополнительной очистке.

Метод ГЖХ использовали для количественного определения исходных соединений и продуктов реакции. Анализ проводили на приборе Хроматэк-Кристалл 5000.2 в изотермических условиях при 110°С на капиллярной колонке HP-1 (30 × 0.32 × 0.25) и температуре испарителя и детектора по теплопроводности 230°С.

Для идентификации кремний-германиевых соединений использовали хромато-масс-спектрометр с ионной ловушкой 240 Ion Trap GC/MS Agilent Technologies и энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Для разделения компонентов использовали капиллярную колонку DB-1 (25 м × 0.32 мм × 0.25 мкм). Полимеры растворяли в осушенном тетрагидрофуране. Навеску образца в количестве 3 мг вносили в 1 мл растворителя и с помощью автосемплера вводили 1 мкл пробы в испаритель хроматографа при 240°С. Разделение газового потока составляло 1:30, скорость газа-носителя гелия – 1 мл/мин. Анализ начинали при температуре 50°С с выдержкой 0.5 мин, затем нагревали до 200°С со скоростью 10 град/мин. Для идентификации исследуемых соединений использовали электронную библиотеку масс-спектров NIST 11 [23].

Аллилтрихлоргерман 1 получали по методике, подробно изложенной в работе [24]. Аллилтриметилгерман 2 получали по известной методике [25].

Гидросилилирование аллилгерманов. В стеклянную ампулу загружали расчетное количество аллилгермана, метилхлоргидридсилан (в молярном соотношении реагентов аллилгерман:метилхлоргидридсилан = 1:1.2) и 1 каплю катализатора Карстедта. Запаянную ампулу помещали в масляную баню и выдерживали в течение 5–16 ч при 110–120°С, после чего ампулу вскрывали. Реакционную смесь анализировали методом ГЖХ и разгоняли в вакууме. Выделенные продукты были идентифицированы при помощи ГЖХ, спектроскопии ЯМР ¹Н и хромато-масс-спектрометрии.

Реакции аллилгерманов с тетраметилдисилоксаном проводили по аналогичной методике при соотношении аллилгерман:тетраметилдисилоксан = 1:2.

1-Трихлоргермил-3-трихлорсилилпропан (**3a**). Выход 75.5%, т. кип. 115–117°С (5 мм. рт. ст.) {т. кип.74–75°С (1.5 мм. рт. ст.) [26]}, n_D^{20} 1.5042 (n_D^{20} 1.5040 [26]). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.58– 1.64 м (2H, CH₂Si), 2.04–2.15 м (2H, CH₂<u>CH₂</u>CH₂), 2.15–2.22 м (2H, CH₂Ge). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 354 (0) [*M*]⁺⁺, 323(6), 321 (7.5), 319 (9) [*M* – Cl]⁺, 179 (17), 178 (38), 177 (45), 176 (100), 174 (85) [*M* – 180]⁺⁺, 135(23), 133 (18), 117 (8,5), 115 (13.5), 42 (12), 39 (11).

1-Трихлоргермил-3-метилдихлорсилилпропан (**36**). Выход 74.2%, т. кип.148–150°С (5 мм. рт. ст), n_D^{20} 1.4986. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.82 с (3H, CH₃Si), 1.22–1.33 м (2H, CH₂Si), 1.95–2.07 м (2H, CH₂<u>CH₂</u>CH₂), 2.10–2.19 м (2H, CH₂Ge). Массспектр, *m/z* (I_{orrH} , %): 334 (0) [*M*]⁺⁺, 321 (3), 319 (4.5), 317 (2), 303 (13), 301 (26), 299 (31) [*M* – 35]⁺, 297 (15), 295 (5), 179 (3.5), 177 (10), 175 (8), 156 (60), 154 (100) [*M* – 180]⁺, 115 (50), 113 (75), 42 (75), 41 (8), 39 (11).

Аллилдиметилхлоргерман (4а). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 180 (0) [*M*]^{+•}, 145 (100) [*M* – 35]⁺, 105 (80), 89 (27).

1-Триметилгермил-3-метилдихлорсилилпропан (46). Выход 73.5%, т. кип. 41–42°С (4 мм. рт. ст), n_D^{20} 1.4539. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 0.15 с (9H, CH₃Ge), 0.78 с (3H, CH₃Si), 0.80–0.86 м (2H, CH₂Ge), 1.16–1.22 м (2H, CH₂Si), 1.58–1.70 м (2H, CH₂CH₂CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (0) $[M]^{+*}$, 259 (61) $[M-15]^+$, 119 (100) $[M-15-140]^+$, 105 (37), 89 (18).

1-Триметилгермил-3-диметилхлорсилилпропан (4в). Выход 81%, т. кип. 30°С (4 мм. рт. ст), n_D^{20} 1.4449. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 0.14 с (9H, CH₃Ge), 0.42 с (6H, CH₃Si), 0.77–0.85 м (2H, CH₂Ge), 0.85–0.92 м (2H, CH₂Si), 1.48–1.59 м (2H, CH₂Ge), 0.85–0.92 м (2H, CH₂Ge),

1-Триметилгермил-3-(диметилсилоксидиметилсилан)пропан (56). Выход 77.2%, т. кип. 75°С (4 мм. рт. ст), n_D^{20} 1.4251. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 0.11 с [6H, CH₂Si(<u>CH₃</u>)₂O], 0.15 с (9H, CH₃Ge), 0.19–0.20 м [6H, OSi(<u>CH₃</u>)₂H], 0.61–0.72 м (2H, CH₂Si), 0.79–0.91 м (2H, CH₂Ge), 1.45–1.60 м (2H, CH₂CH₂CH₂), 4.73–4.82 м (1H, HSi). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 (0) [M]⁺⁺, 281 (8), 279 (32) [M – 15]⁺, 277 (27), 275 (15), 173 (96) [M – 15 – 106]⁺, 161 (50), 159 (100) [M – 15 – 120]⁺, 149 (100), 145 (9), 133 (88), 119 (98) [M – 15 – 160]⁺, 117 (88), 115 (46), 105 (13), 103 (17), 101 (8), 91 (8), 89 (18), 87 (13), 85 (7), 73 (51), 59 (15), 45 (6).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шелудяков В.Д., Жунь В.И., Власенко С.Д., Бочкарев В.Н., Слюсаренко Т.Ф., Кисин А.В., Носова В.М., Туркельтауб Г.Н., Чернышев Е.А. // ЖОХ. 1981. Т . 51. Вып. 9. С. 2022.
- Жунь В.И., Жунь А.Б., Власенко С.Д., Белорусская Л.А., Чернышев Е.А., Шелудяков В.Д. // ЖОХ. 1982. Т. 52. Вып. 11. С. 2065.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021
- Власенко С.Д. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М., 1983. 20 с.
- Чернышев Е.А., Белякова З.В., Князев С.П., Щербакова Т.В., Кузнецов В.М. // Вестн. МИТХТ. 2008. Т. 5. № 1. С. 27.
- Marciniec B. Comprehensive Handbook on Hydrosilylation. Oxford; New York: Pergamon Press, 1992. P. 754.
- Жунь В.И., Цветков А.Л., Бочкарев В.Н., Слюсаренко Т.Ф., Туркельтауб Г.Н., Шелудяков В.Д. // ЖОХ. 1989. Т. 59. Вып. 2. С. 390.
- Паршкова Л.А. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М., 2015. 20 с.
- Franczyk A., Stefanowska K., Dutkiewicz M., Frąckowiak D., Marciniec B. // Dalton Trans. 2017. Vol. 46. N 1. P. 158. doi 10.1039/c6dt04190f
- Walczak M., Stefanowska K., Franczyk A., Walkowiak J., Wawrzyńczak A., Marciniec B. // J. Catal. 2018. Vol. 367. P. 1. doi 10.1016/j.jcat.2018.08.012
- Walczak M., Januszewski R., Franczyk A., Marciniec B. // J. Organomet. Chem. 2018. Vol. 872. P. 73. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.07.021
- Walczak M., Franczyk A., Dutkiewicz M., Marciniec B. // Organometallics. 2019. Vol. 38. P. 3018. doi 10.1021/ acs.organomet.9b00350
- Kaźmierczak J., Kuciński K., Szudkowska-Frątczak J., Hreczycho G. // Eur. J. Inorg. Chem. 2017. Vol. 13. P. 1888. doi 10.1002/ejic.20170008
- Grzelak M., Frąckowiak D., Januszewski R., Marciniec B. // Dalton Trans. 2020. Vol. 49. N 16. P. 5050. doi 10.1039/D0DT00557F

- Nédez C., Choplin A., Basset J.M., Benazzi E. // Inorg. Chem. 1994. Vol. 33. N 6. P.1094. doi 10.1021/ ic00084a020
- Schmidbauer H., Rott J. // Z. Naturforsch. B. 1990. Vol 45. P. 961. doi 10.1515/znb-1990-0708.
- Kocher J., Lehnig M., Neumann W.P. // Organometallics. 1988. Vol. 7. N 5. P. 1201. doi 10.1021/om00095a029.
- Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. Основы масс-спектрометрии органических соединений. М.: МАИК, Наука/Интерпериодика, 2001. С. 286.
- 18. *Терентьев П.Б.* Масс-спектрометрия в органической химии. М.: ВШ, 1979. С. 223.
- 19. *Smirnov B.M.* Cluster ions and Van der Waals molecules. Philadelphia: Gordon and Breach, 1992.
- Chalk A.J., Harrod J.F. // J. Am. Chem. Soc. 1965.
 Vol. 87. N 1. P. 21. doi 10.1021/ja01079a005
- Deleris G., Pillot J.P., Rayex J.G. // Tetrahedron. 1980. Vol. 36. N 15. P. 2215. doi 10.1016/0040-4020(80)80114-1
- 22. Лебр М., Мазероль П., Сатже Ж. Органические соединения германия. М.: Мир, 1974. С. 154.
- 23. NIST 11. NIST/EPA/NIH (NIST 11) Mass Spectral Data base. 2011.
- 24. Наметкин Н.С., Королев В.К., Кузьмин О.В. // Докл. АН СССР. 1972. Т. 205. № 5. С. 1111.
- Петров А.Д., Миронов В.Ф., Долгий И.Е. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1956. № 9. С. 1146.
- Миронов В.Ф., Гар Т.К., Буяков А.А. // ЖОХ. 1973. Т. 43. Вып. 4. С. 798.

Hydrosilylation of Allylgermanes

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

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

Received October 9, 2020; revised October 9, 2020; accepted October 20, 2020

The hydrosilylation reactions of allylgermanes R_3 GeAll ($R_3 = Cl_3$, Me_3) in the presence of a platinum catalyst (Karstedt catalyst) with methylchlorohydridesilanes $Me_nCl_{3-n}SiH$ (n = 0-2) and 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane have been studied. It was found that only 1,3-adducts are formed. In some cases, the replacement of only one methyl group at silicon with Cl (or vice versa, Cl for methyl group) leads not only to a decrease in the yields of the products obtained, but to a complete absence of reaction. A possible route of the studied reactions is proposed. The identification of the synthesized compounds was carried out using the methods of gas-liquid chromatography, ¹H NMR spectroscopy and chromatography-mass spectrometry.

Keywords: allylgermane, organochlorohydridesilane, hydrosilylation, Karstedt catalyst, chromatography-mass spectrometry

УДК 543.054.2/.9;543.421/.422

ЭКСТРАКЦИОННЫЕ И МЕМБРАННО-ТРАНСПОРТНЫЕ СВОЙСТВА 8-(1-0,0-ДИАМИЛФОСФОРИЛ-3,5-ДИОКСАПЕНТАН)ХИНОЛИНА

© 2021 г. Н. В. Давлетшина^{*a*,*}, А. Р. Хабибуллина^{*a*}, А. З. Гайнуллин^{*b*}, Р. Р. Давлетшин^{*a*}, Е. В. Осипова^{*a*}, Р. А. Черкасов^{*a*}

^а Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия ^b Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань, 420075 Россия *e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

> Поступило в Редакцию 9 октября 2020 г. После доработки 9 октября 2020 г. Принято к печати 20 октября 2020 г.

Изучены мембранно-транспортные свойства вновь синтезированного фосфоразотсодержащего переносчика – 8-(1-диамилфосфорил-3,5-диоксапентан)хинолина, и произведена оценка взаимосвязи между величиной потока переноса субстратов и структурными особенностями переносчика с привлечением метода ИК спектроскопии.

Ключевые слова: фосфорорганический экстрагент, мембранный транспорт, ИК спектроскопия

DOI: 10.31857/S0044460X2101011X

В ряду мембранных и жидкостных экстрагентов субстратов природного и техногенного происхождения особого внимания удостоились в последние годы аминофосфорильные соединения фосфонатной и фосфиноксидной структуры (АФС). Сочетание широко распространенных в используемых экстрагентах фосфорильных и аминных функциональных групп не просто суммирует координирующие свойства этих фрагментов, но придает таким экстракционным реагетам специфические свойства – высокую эффективность и селективность по отношению к металло- и кислотным субстратам [1]. Наряду с наиболее распространенными среди этого типа экстрагентов – аминофосфонатов и фосфиноксидов [2-5], интерес вызывают и другие фосфоразотные реагенты, в которых центры координации (фосфорильная и аминогруппы) разделены двумя (β-АФС) [6] или тремя (у-АФС) метиленовыми звеньями [7]. Кроме того, синтезированы и изучены экстракционные свойства реагентов с двумя и четырьмя аминофосфорильными группировками, такие как ациклические аналоги краун-эфиров – фосфорилированные диаминоподанды [8, 9]. Недавно мы разработали метод синтеза и изучили кристаллическую структуру представителя нового типа фосфоразотных экстрагентов – 8-(1-О,О-диамилфосфорил-3,5-диоксапентан)хинолина 1 (схема 1) [9]; результаты исследования мембранного транспорта ряда металлов этим переносчиком мы приводим в настоящей работе.

Процесс трансмембранного переноса осуществлялся с использованием жидких поддерживаемыех мембран, импрегнированных растворами переносчика. В качестве мембранного растворителя был использован малорастворимый в воде полярный 1,2-дихлорбензол [10]. Результаты экспериментов представлены в табл. 1.

Благодаря своей растворимости в мембранной фазе, некоторые субстраты способны переходить



Металл	$J_0 \times 10^6$ моль/м ² ·мин	$J_i \times 10^6$, моль/м ² ·мин ^a	$\varepsilon = j_i / j_0^6$
Li(I)	1.50	3.3±0.1	2.20
Na(I)	1.30	2.8±0.3	2.15
K(I)	0.90	2.1±0.1	2.33
Rb(I)	0.80	1.5±0.1	1.87
Ba(II)	0.68	2.5±0.2	3.68
Ca(II)	0.79	5.3±0.3	6.71
Sr(II)	0.53	1.2±0.1	2.26
Mg(II)	0.38	1.3±0.1	3.42
Nd(III)	0.62	2.4±0.2	3.87
Gd(III)	1.12	3.3±0.3	2.95
Sm(III)	0.50	4.8±0.3	9.60
Sc(III)	0.24	35.1±0.1	146.25

Таблица 1. Потоки трансмембранного переноса ионов металлов, индуцированного переносчиком $1(J_i)$ и транспорта металлов в отсутствие переносчика (J_0)

^а Без учета холостого опыта J_0 .

⁶ε – коэффициент усиления потока.

через импрегнированные жидкие мембраны, содержащие только мембранный растворитель – 1,2-дихлорбензол, в соответствии с технологией неиндуцированного пассивного транспорта. Величины потоков металлов через мембрану, пропитанную только мембранным растворителем, также приведены в табл. 1.

Согласно полученным данным, переносчик проявляет ярко выраженную селективность к иону скандия – все остальные металлы транспортируются с примерно одинаковой эффективностью. На рисунке эффективность переноса представлена в виде коэффициента усиления потока ε , который представляет собой отношение потока металла индуцированного переносчиком и потока холостого опыта $-j_i/j_0$.

Интересно отметить, что ранее при исследовании мембранно-транспортных свойств фосфорилированных диазаподандов – дифосфорилированных аналогов изучаемого переносчика - мы наблюдали явную селективность к ионам редкоземельных металлов [11]. Полученные же здесь величины потоков мало дифференцированы по природе металла и имеют примерно одинаковые значения, что может быть вызвано несколькими причинами. Во-первых, при низких значениях величин потоков погрешность в их определении увеличивается ввиду большего влияния холостого опыта и сильной зависимости результатов эксперимента от внешних факторов: погрешности в приготовлении растворов, распределении пор в мембране, меняющейся от одного субстрата к дру-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

гому вязкости мембранной фазы и др. Во-вторых, в структуре переносчика отсутствует аминофосфорильный фрагмент PCH₂N, котрый, по-нашему мнению, играет важную роль в комплексообразовании АФС, поскольку формирует псевдополость, подходящую для эффективного комплексообразования с ионами редкоземельных металлов. Однако, несмотря на низкие значения потоков ионов металлов, мы выявили явную селективность к иону скандия.

Для установления центров координации переносчика, участвующих в связывании с металлами, мы провели жидкостно-жидкостную экстракцию самария, неодима, гадолиния и скандия в системе 1,2-дихлорбензол-вода с последующей регистрацией ИК спектров органической фазы. Поскольку ИК спектры комплексов с выбранными металлами практически идентичены и различаются лишь



Коэффициенты усиления потока (ε) ряда металлов через жидкую импрегнированную мембрану.

Соединение	v, cm^{-1}								
Соединение	δ(P=O)	C=C, C=N	Р–О–С	C–O–C	$\delta(NO_3^-)$	v_{as}	NO)		
Переносчик (L)	1240	1581, 1595	986 c	1101, 1124	—	_	_		
$M(NO_3)_3$	_	_	_	_	716-813	1285, 1311	1445 ш		
Комплекс ML	1257–1262 ^a	1571, 1598	990	1109, 1124	753	1260 c,	1426, 1472,		
						1318, 1378	1500 c		

Таблица 2. Полосы поглощения характеристичных групп в ИК спектрах переносчика 1 и его комплексов с металлами

^а Если разница между сигналами превышает шаг сканирования прибора (4 см⁻¹), указан интервал частот.

незначительными изменениями в интенсивности сигнала, в табл. 2 представлены сдвиги характеристичных полос поглощения для переносчика 1 и всех его комплексов ML.

В соответствии с результатами ИК-спектрального исследования, представленными в табл. 2, участие Р=О группы в связывании с ионом металла вызывает смещение полосы поглощения более чем на 15 см⁻¹. Смещение полос поглощения связей С=С и С=N также свидетельствует об участии гетероциклического атома азота в комплесообразовании с ионом металла.

Двум эфирным атомам кислорода в спектре соединения 1 соответствуют частоты при 1101 и 1124 см⁻¹. При образовании комплекса происходит смещение в низкочастоную область только одной из полос. Это свидетельствует о том, что только один из атомов кислорода участвует в координации с металлом.

Свободный нитрат-анион имеет строение плоского треугольника (симметрия D_{3h}), в ИК спектрах ему соответствуют четыре характеристичных полосы поглощения [12]. При координации нитрат-иона его симметрия может снижаться до C_s и C_{2v} , в большинстве случаев координация происходит с участием атомов кислорода с образованием моно-, бидентантной и мостиковой связей [13]. Координированный нитрат-анион проявляется в спектре в виде следующих полос поглощения: $\delta(NO_3^-)$ 780–800 см⁻¹, $v_s(NO)$ 970–1040 см⁻¹, $v_{as}(NO)$ 1550–1410 и 1290–1250 см⁻¹.

В спектрах комплексов симметричные валентные колебания нитрогруппы перекрываются с колебаниями группы Р–О–С, проявляющейся в области 986 см⁻¹, и здесь не рассматриваются [14]. Наличие в спектре интенсивных полос поглощения при 1260 и 1500 см⁻¹ свидетельствует о монодентантном характере связывания нитрогрупп с металлами, т. е. образовании связи М–О–NO₂ [12, 15]. В то же время присутствие характеристичных полос поглощения при 1318 и 1472 см⁻¹ указывает также на присутствие нитрогрупп с бидентантной координацией [16].

Таким образом, мы предполагаем, что в процессе транспорта инов РЗЭ образуется комплекс A (схема 2), в котором в координацию с атомом металла вступают атомы кислорода фосфорильной группы и диоксиалкиленовой цепочки и три нитрогруппы с моно- и бидентантной координацией.

В отличие от ионов металлов транспорт органических кислот осуществляется посредством возникновения водородных связей между молекулами переносчиков и субстратов. Результаты эксперимента представлены в табл. 3.

В ряду моноосновных органических кислот происходит увеличение значений потока в порядке возрастания длины их углеводородной цепочки, как в экспериментах холостого опыта, так и с участием переносчика. Такая зависимость находится в соответствии с ростом значений $\log P$ (увеличением липофильности субстратов) [17, 18]. Для *н*-бутановой кислоты значения потока не меняются и близки к J_0 , что свидетельствует об определяющей роли неиндуцированного пассивного транспорта, что наблюдалось нами и ранее [8]. Высокие значения потока для миндальной кислоты также объясняются неидуцированным ее переносом, о чем свидельствуют значения $\log P$ [18] и поток холостого опыта.



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

Кислота	$J_0 \times 10^6$ моль/м ² ·мин	$J_i \times 10^6$, моль/м ² ·мин ^a	$\varepsilon = j_i / j_0^6$
Муравьиная	97.10	554.7±41.00	5.72
Уксусная	156.00	741.7±58.00	4.64
Пропионовая	1860.00	2173.3±103.40	1.17
н-Бутановая	11100.00	11100.00	1.00
Щавелевая	0.02	2.07±0.05	103.50
Миндальная	260.00	476.0±6.60	1.83
Малоновая	0.03	83.7±5.10	2790.00
Янтарная	0.30	1140.0±125.00	3800.00
Глутаровая	0.30	294.0±9.40	980.00
Виноградная	а	$0.84{\pm}0.01$	1584.91
<i>d</i> -Винная	а	0.47±0.02	358.78
<i>d,l-</i> Яблочная	а	3.9±0.10	2422.50
Лимонная	a	0.51 ± 0.010	224.34

Таблица 3. Потоки трансмембранного переноса органических кислот, индуцированного переносчиком (J_i) и транспорта металлов в отсутствие переносчика (J_0)

^а Без учета холостого опыта J_0 .

Потоки двухосновных кислот оказываются ниже, чем моноосновных, что связано с наличием в их молекулах двух карбоксильных групп, которые снижают липофильность молекулы субстрата, а также образуют водородные связи с молекулами воды отдающей фазы, что затрудняет образование комплекса. Это предположение подтверждается тем, что введение дополнительных гидроксильных или карбоксильной (лимонная кислота) групп значительно снижает значения потоков.

Обращают на себя внимание высокие значения потоков для малоновой, янтарной и глутаровой кислот в совокупности с низкими значениями холостых опытов. Подобное явление нами также было обнаружено ранее при изучении транспорта этих кислот дифосфорилированными диаминами и диазаподандом в работе [8]. При этом значения потока янтарной кислоты дифосфорилированными диаминами оказались в интервале 32000-22000×10⁻⁶ моль/м²·мин, в то время как диазаподанд [(C₈H₁₇)₂P(O)CH₂NH]₂(CH₂)₃O(CH₂)₂O(CH₂)₃ имел значение потока 1820×10⁻⁶ моль/м²·мин. Данное обстоятельство нами объясняется комплементарностью структур дифосфорилированных диаминов и янтарной кислоты. При этом снижение потока при переходе к соединению 1 может быть объяснено отсутствием у последнего донорных аминных групп, в результате чего в качестве электронодонора вынуждена выступить фосфорильная группа. Методом ИК спектроскопии нами также было установлено, что эфирные атомы кислорода не участвуют в координации с кислотами.

Таким образом, как на основании данных, полученных ранее и в ходе настоящих экспериментов, можно предположить, что соединение 1 координируется с кислотами с участием фосфорильной группы и гетероциклического атома азота с предположительным образованием комплекса Б (схема 3).

Таким образом, изучение мембранно-транспортных свойств нового типа фосфоразотсодержащих мембранных экстрагентов – фосфорилированного производного хинолина – по отношению к ионам металлов и широкому ряду органических кислот свидетельствует о перспективности использования в мембранных и жидкостных экстракционных технологиях такого типа аминофосфорильных соединений, в структуре которых центры координации – фосфорильная и азотная функции – разделены различными органическими



 $^{^{6}}J_{0} < 10^{-8}$.

фрагментами, а атом азота может входить в сотав гетероцикла. В связи с этим становится очевидным важность направленного синтеза такого типа экстракционных реагентов, эффективных и селективных по отношению к субстратам различной природы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методика синтеза соединения 1 описана в работе [9]. Вработе использовали растворители марок ЧДА и ХЧ, которые при необходимости подвергали очистке по стандартным методикам [19] и 1,2-дихлорбензол (AcrosOrganics).

ИК спектры регистрировали на спектрометре PerkinElmer UATR Two (4000–450 см⁻¹). Жидкостную экстракцию осуществляли смешением 150 мкл 0.1 М. раствора преносчика в 1,2-дихлорбензоле с 150 мкл 0.2 М. раствора кислоты. После интенсивного встряхивания в течение 1 мин и расслоения фаз регистрировали ИК спектры органической фазы.

Описание эксперимента по мембранной и жидкостной экстракции, а также формулы для расчета потоков J_i приведены в работе [8]. В качестве матриц использовали мембраны на основе пористых тефлоновых фильтров на полиэфирной подложке фирмы «Владипор» МФФК-4, с размером пор 0.65 мкм; растворитель мембранной фазы – 1,2-дихлорбензол.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (№ 0671-2020-0063).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гарифзянов А.Р., Черкасов Р.А., Давлетиин Р.Р., Давлетиина Н.В. // ЖОХ. 2012. Т. 82. Вып. 10.
 С. 1619; Garifzyanov A.R., Davletshin R.R., Davletshina N.V., Cherkasov R.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2012.
 Vol. 82. N 10. P. 1646. doi 10.1134/S1070363212100039
- Li C., Wu Y., Dong H., Meng M., Li C., Yan Y., Chen J. // Sep. Purif. Technol. 2018.Vol. 197. P. 70. doi 10.1016/j. seppur.2017.12.053
- Kuang S.T., Liao W.P. // Sci. ChinaTech. Sci. 2018. Vol. 61. N 9. P. 1319. doi 10.1007/s11431-018-9295-0

- Azzoug S., Arous O., Kerdjoudj H. // J. Env. Chem. Eng. 2014. Vol. 2. N 1. P. 154. doi 10.1016/j.jece.2013.11.028
- Goud E.V., Sivaramakrishna A., Kari V. // Top. Curr. Chem. 2017. Vol. 375. N 10. P. 1. doi 10.1007/s41061-016-0090-7
- Черкасов Р.А., Гарифзянов А.Р., Курносова Н.В., Матвеева Е.В., Одинец И.Л. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 1. С. 1; Cherkasov R.A., Garifzyanov A.R., Kurnosova N.V., Matveeva E.V., Odinets I.L. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 1. P. 174. doi 10.1007/ s11172-012-0024-7
- Черкасов Р.А., Гарифзянов А.Р., Давлетиина Н.В., Тарасов А.В., Кушниковский Д.И. // ЖОХ. 2012.
 т. 82. Вып. 8. С. 1390; Cherkasov R.A., Garifzyanov A.R., Davletshina N.V., TarasovA.V., Kushnikovskii D.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. N 8. P. 1451. doi 10.1134/S1070363212080208
- Давлетшина Н.В., Насыров И.Р., Хабибуллина А.Р., Давлетшин Р.Р., Гайнуллин А.З., Черкасов Р.А. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1915; Davletshina N.V., Nasyrov I.R., Khabibullina A.R., Davletshin R.R., Gaynullin A.Z., Cherkasov R.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 12. P. 2424. doi 10.1134/ S1070363219120168
- Cherkasov R.A., Garifzyanov A.R., Davletshina N.V., Gaynullin A.Z., Kataeva O.N., Ivshin K.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2018. Vol. 194. N 4–6. P. 560. doi 10.1080/10426507.2018.1543297
- Никольский Б.П. Общие сведения. Строение вещества. Свойства важнейших веществ. Лабораторная техника. М.: Химия, 1966. 1071 с.
- Гарифзянов А.Р., Давлетиина Н.В., Гайнеев А.М., Гайнуллин А.З., Черкасов Р.А. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 9. С. 1506; Garifzyanov A.R., Davletshina N.V., Gayneev A.M., Gaynullin A.Z., Cherkasov R.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 9. P. 1850. doi 10.1134/ S1070363218090141
- 12. *Харитонов Ю.Я*. Аналитическая химия. Аналитика. М.: ВШ, 2003. Кн. 1. 614 с.
- Баличева Т.Г., Лобанева О.А. Электронные и колебательные спектры неорганическихи координационных соединений. Л.: Ленингр. унив., 1983. 117 с.
- Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: ВШ, 1971. 264 с.
- Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. 590 с.
- Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений. М.: Мир, 1966. 412 с.
- 17. *Collander R.* // Acta Chem. Scand. 1951. N 5. P. 774. doi 10.3891/acta.chem.scand.05-0774
- 18. Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02. 2018.
- 19. Карякин Ю.В., Ангелов И.И. Чистые химические вещества. М.: Химия, 1974. 407 с.

Extraction and Membrane Transport Properties of 8-(1-*O*,*O*-Diamylphosphoryl-3,5-dioxapentane)quinoline

N. V. Davletshina^{a,*}, A. R. Khabibullina^a, A. Z. Gaynullin^b, R. R. Davletshin^a, E. V. Osipov^aa, and R. A. Cherkasov

^a Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia ^b Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, 420075 Russia *e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

Received October 9, 2020; revised October 9, 2020; accepted October 20, 2020

The membrane transport properties of phosphorus- and nitrogen-containing carrier, 8-(1-diamylphospho-ryl-3,5-dioxapentane)quinoline, have been studied. The relationship between the the transfer flow of substrates and the structural features of the carrier has been assessed using IR spectroscopy.

Keywords: organophosphorus extractant, membrane transport, FTIR spectroscopy

УДК 541.49;547.556.93;544.18;539.27

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ АЦИЛГИДРАЗОНА НА ОСНОВЕ *о*-(ТОЗИЛАМИНО)БЕНЗАЛЬДЕГИДА И РЕАКТИВА ЖИРАРА Т

© 2021 г. Л. Д. Попов^{*a*,*}, С. И. Левченков^{*a,b*}, В. В. Луков^{*a*}, К. Б. Гишко^{*a*}, С. А. Бородкин^{*a*}, Ю. П. Туполова^{*a*}, О. И. Аскалепова^{*a*}, В. Г. Власенко^{*c*}, Д. В. Спиридонова^{*d*}, В. А. Лазаренко^{*e*}, А. С. Бурлов^{*f*}, И. Н. Щербаков^{*a*}

^а Южный федеральный университет, ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, 344090 Россия ^b Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону, 344006 Россия ^c Научно-исследовательский институт физики Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, 344090 Россия ^d Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия ^e Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия ^f Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, Poстов-на-Дону, 344090 Россия *e-mail: ldpopov(@mail.ru

> Поступило в Редакцию 5 ноября 2020 г. После доработки 5 ноября 2020 г. Принято к печати 20 ноября 2020 г.

Синтезирован и исследован новый гидразон – продукт конденсации *о*-(тозиламино)бензальдегида и реактива Жирара Т, а также комплексы Cu(II), Ni(II), Co(II) и Fe(III) на его основе. Строение и свойства гидразона изучены с привлечением ИК, УФ, ПМР, масс-спектроскопии и потенциометрии. Структура комплекса никеля(II) установлена методом РСА.

Ключевые слова: гидразоны, комплексные соединения, рентгеноструктурный анализ, квантово-химические расчеты, магнетохимия, спектроскопия

DOI: 10.31857/S0044460X21010121

Гидразоны карбонильных соединений обладают разнообразной биологической активностью [1–3], высокой комплексообразующей способностью [4–6], фотохимическими [7, 8], электрохимическими [9, 10], сенсорными [11–13] свойствами. При взаимодействии с ионами металлов они образуют моно-, би- и полиядерные комплексы с магнетохимическими [14, 15], фотолюминесцентными [16, 17], каталитическими [18, 19], ингибирующими [20] свойствами. Некоторые гидразоны *о*-(тозиламино)бензальдегида и их металлокомплексы были получены ранее [21–28].

В качестве гидразинной компоненты для синтеза ацилгидразона 1 (схема 1) нами использован реактив Жирара Т – 2-гидразинил-N,N,N-триметил-2-оксоэтанаминия хлорид, применяющийся для выделения кетонов из природных масел [29] и для получения их водорастворимых производных, что важно для практического использования. Гидразоны на основе реактива Жирара Т находят применение в хроматографии [30], обладают биологической активностью [31], являются ингибиторами коррозии стали [32]. Ранее были изучены металлокомплексы с некоторыми гидразонами реактива Жирара Т [33–36].

Гидразон 1 выделен в форме соли, растворимой в воде, спиртах, нерастворимой в хлороформе, ацетоне, CCl₄. Гидразон 1 идентифицирован на



основе данных элементного анализа, ИК, ЯМР ¹Н, электронной спектроскопии, масс-спектрометрии и потенциометрии. В его масс-спектре отсутствует пик молекулярного иона, что свидетельствует о неустойчивости соединения к электронному удару, регистрируется пик иона $[M - \text{HCI}]^+$, m/z 388, характерный для гидрохлорида, и присутствуют пики разной интенсивности от фрагментов, образующиеся при его распаде.

На основании спектра ЯМР ¹Н можно предполагать существование в растворе двух таутомерных форм **A**, **Б** гидразона **1** (схема 2): в интервале от 10 до 14 м. д. наблюдаются четыре сигнала (вместо ожидаемых двух), соответствующие группам NH и OH, в областях от 4 до 5 и от 8 до 9 м. д. находятся по два сигнала (вместо ожидаемого одного) групп CH₂ и CH=N соответственно.

В ИК спектре гидразона **1** в конденсированной фазе при 3396 и 3149 см⁻¹ наблюдаются две полосы валентных колебаний связей N–H, а при 1708 см⁻¹ – высокоинтенсивная полоса валентных колебаний карбонильной группы С=О. При 1609 см⁻¹ зарегистрирована полоса валентных колебаний связи CH=N, а при 1566 см⁻¹ – полоса, отнесенная к ва-



Рис. 1. Общий вид наиболее устойчивых конформеров (а) А, (б) Б гидразона 1 по данным расчетов.

ПОПОВ и др.

Domy	E, 8	a. e.	ΔE , ккал/моль		
Форма	вакуум	этанол	вакуум	этанол	
Гидразон (А)	-1581.9209214	-1582.0155652	1.19	0.00	
α-Гидроксиазин (Б)	-1581.9228215	-1581.9992310	0.00	10.25	

Таблица 1. Полная энергия и относительная устойчивость таутомерных форм A, Б соединения 1 в вакууме и в этанольном растворе

лентным колебаниям связи C=C. Интенсивные полосы поглощения $v_{as}(SO_2)$ и $v_s(SO_2)$ проявляются при 1341 и 1169 см⁻¹ соответственно. Таким образом, гидразон **1** в конденсированном состоянии находится в кетонной форме **A**.

Для оценки относительной устойчивости таутомеров **A**, **Б** был проведен квантово-химический расчет их полной энергии и геометрии в газовой фазе и в этанольном растворе. Молекулярное строение наиболее устойчивых конформеров обеих таутомерных форм показано на рис. 1.

В вакууме, по данным расчетов, несколько более устойчива α-гидроксиазинная форма **Б**, однако разница полных энергий с гидразонным таутомером составляет всего лишь 1.19 ккал/моль. В этанольном растворе, напротив, более устойчивым является гидразонный таутомер, причем разница полных энергий весьма велика – 10.25 ккал/моль (табл. 1).

В зависимости от кислотности среды можно предположить существование в растворе протонированной (H_3R^+), молекулярной (H_2R) и депротонированных форм (HR^- и R^{2-}). Анализ кривой потенциометрического титрования показывает, что в растворе реализуются равновесия (1)–(3), характе-



Рис. 2. Электронные спектры поглощения гидразона **1** в этаноле (2) и при pH 6.8 (*1*), 1.2 (*3*), 10 (*4*), 12.5 (*5*). $c = 2.8 \times 10^{-5}$ моль/л.

ризующиеся соответствующими константами $K_{a,1}$, $K_{a,2}$, $K_{a,3}$.

$$H_3R^+ \longrightarrow H_2R + H^+,$$
 (1)

$$H_2 R \longleftrightarrow HR^- + H^+,$$
 (2)

$$HR^{-} \overleftarrow{\longleftarrow} R^{2-} + H^{+}, \qquad (3)$$

$$K_{a,1} = \frac{[H_2R][H^+]}{[H_3R^+]}; K_{a,2} = \frac{[HR^-][H^+]}{[H_2R]}; K_{a,3} = \frac{[R^{2-}][H^+]}{[HR^-]}.$$

По данным потенциометрического титрования рассчитаны величины констант диссоциации протонированной, монодепротонированной и дидепротонированной форм гидразона 1: $pK_{a,1}$ 2.38, $pK_{a,2}$ 8.19, $pK_{a,3}$ 11.5, а также констант модельного соединения 2 (без тозильного фрагмента, схема 3) [37]: $pK_{a,1}$ 2.32 и $pK_{a,2}$ 10.28.

Электронные спектры поглощения соединения 1 в нейтральной, кислой среде и в этанольном растворе различаются незначительно. Интенсивность полосы поглощения с максимумом 284 нм (lgɛ 4.29) при протонировании (рис. 2, 3) незначительно уменьшается (lgɛ 4.23). Протонированная форма H_3R^+ существует в растворе при pH 1.5–3.5. При pH 7–9.5 в растворе находится монодепротонированная форма HR⁻, для которой сохраняется поглощение с максимумом при 284 нм и появляется плечо при 330 нм. В спектре соединения 1 в щелочной среде (pH > 10) для формы R^{2-} наблюдается небольшое батохромное смещение ($\Delta = 5$ нм, lgɛ 4.16) и появляется выраженная длинноволновая полоса поглощения при 331 нм (lgɛ 4.06).

Взаимодействие гидразона 1 (H_2L) с ацетатами никеля(II), кобальта(II), меди(II) в метаноле в присутствии триэтиламина, согласно данным эле-





ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

ментного анализа, независимо от соотношения реагентов приводит к комплексам ML₂ **3–5** (схема 4). В ИК спектрах комплексов 3-5 по сравнению с соединением 1 наблюдаются характерные для хелатных структур изменения: исчезают полосы поглощения v(NH) и v(C=O), полосы поглощения v(CH=N) смещаются в высокочастотную область на 7–13 см⁻¹, а полосы $v_{as}(SO_2)$ и $v_s(SO_2)$ – в низкочастотную область на 7-10 и 35-38 см⁻¹ соответственно. Все комплексы представляют собой слабоокрашенные порошки с высокими температурами плавления, плохо растворимые в большинстве органических растворителей, кроме ДМФА, ДМСО, пиридина, мало растворимые в воде. Строение комплекса никеля установлено методом РСА (рис. 3).

Длины связей и валентные углы в координационном многограннике, имеющем вид искаженного октаэдра, приведены в табл. 2. Молекула комплекса **3** имеет симметрию *С*2. Органические лиганды координированы к иону никеля в дважды депротонированной форме аминными (N¹ и N^{1a}) и азометиновыми (N² и N^{2a}) атомами азота и α -гидроксиазинными атомами кислорода (O³ и O^{3a}).

Два пятичленных металлохелатных цикла NiNNCO имеют конформацию конверта, клапан которого образован атомом Ni¹, выходящим из средней плоскости остальных атомов цикла на 0.371 Å. Оба шестичленных металлохелатных цикла сильно искажены: атом Ni¹ и азометиновый атом N² отклоняются от средней плоскости остальных атомов цикла на 1.099 и 0.441 Å соответственно.

Сольватные молекулы метанола в комплексе NiL₂·4CH₃OH образуют прочные межмолекулярные водородные связи с одним из атомов кислорода тозильных групп (O⁴–H^{4A}…O¹; O⁴–H^{4A} 0.82 Å, H^{4A}…O¹ 1.96 Å, O⁴…O¹ 2.732(3) Å, угол O⁴H^{4A}O¹ 157°) и с депротонированным атомом азота гидразонного фрагмента [O⁵–H^{5A}…N³; O⁵–H^{5A} 0.82 Å, H^{5A}…N³ 2.00 Å, O⁵…N³ 2.798(2) Å, угол O⁵H^{5A}N¹³ 164°].

Эффективный магнитный момент комплекса никеля (3.10 М. Б.) характерен для октаэдрического или псевдооктаэдричекского строения хелатного узла иона никеля, находящегося в высокоспиновом состоянии. Эффективный магнитный момент

Таблица 2. Основные межатомные расстояния и валентные углы в молекуле комплекса $NiL_2 \cdot 4CH_3OH 3$

	5	2	5
Связь	<i>d</i> , Å	Угол	ф, град
Ni ¹ –N ¹	2.122(1)	O ³ Ni ¹ O ^{3a}	80.20(5)
Ni ¹ –O ³	2.132(1)	N ² Ni ¹ N ^{2a}	172.00(6)
Ni ¹ –N ²	2.028(1)	N ¹ Ni ¹ O ³	163.05(5)
		N ² Ni ¹ O ³	96.82(5)
		N ¹ Ni ¹ N ²	86.39(6)
		N ¹ Ni ¹ N ^{1a}	87.05(5)

комплекса меди (1.82 М. Б.) практически не изменяется при понижении температуры до 77.4 К, что свидетельствует об отсутствии магнитного обменного взаимодействия и о моноядерном строении комплекса. Эффективный магнитный момент комплекса кобальта (4.90 М. Б.) характерен для октаэдрического окружения иона Co^{2+} в высокоспиновом состоянии. Подтверждением этого являются электронные спектры, в которых обнаружены переходы в области 19050 и 20000–20885 см⁻¹, отнесенные к ${}^{4}T_{1g}(F) \rightarrow {}^{4}A_{2g}(F)$ и ${}^{4}T_{1g}(F) \rightarrow {}^{4}T_{2g}(P)$ соответственно.

Полученный нами из FeCl₃ комплекс железа **6** имеет, по данным элементного анализа, состав FeLCl₂. В его ИК спектре исчезают полосы валентных колебаний групп ОН и NH, а также незначительно изменяется положение полосы связи C=N. Эффективный магнитный момент комплекса **6** при комнатной температуре (5.86 М. Б.) соответствует высокоспиновому состоянию иона Fe³⁺. Исследование температурной зависимости показало, что комплекс ведет себя как обычный парамагнетик.



Рис. 3. Молекулярная структура комплекса NiL_2 · 4CH₃OH **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых смещений с 50%-ной вероятностью (атомы водорода и молекулы метанола не показаны).





В комплексном соединении **6** ион железа(III) находится в пентакоординированном окружении, которое образовано набором атомов N–N–O тридентатного однозарядного дважды депротонированного лиганда и двумя ионами хлора. Предполагаемое строение комплекса **6** имеет вид тригональной бипирамиды (схема 4), что согласуется с данными работы [38].

Таким образом, ацилгидразон, синтезированный на основе *о*-(тозиламино)бензальдегида и реактива Жирара Т, образует только моноядерные комплексы с металлами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 240С в лаборатории микроанализа Южного федерального университета. Масс-спектр получен на приборе Bruker AUTOFLEX II; метод ионизации – электроспрей. Спектры ЯМР ¹Н получены на спектрометре Bruker (600 МГц). ИК спектры зарегистрированы на приборе Varian Scimitar 1000 FT-IR для образцов в вазелиновом масле в области 4000-600 см⁻¹. Электронные спектры сняты на приборе Varian Cary 5000 в области 200-800 нм. Магнитную восприимчивость поликристаллических образцов определяли относительным методом Фарадея в интервале температур 77.4-300 К при напряженности магнитного поля 9000 Э. Установку калибровали по комплексу Hg[Co(CNS)₄]. Температурную зависимость магнитной восприимчивости комплексов интерпретировали в рамках модели изолированного обменного кластера Гейзенберга-Дирака-Ван Флека [39, 40].

Расчетные методы. Квантово-химический расчет проводили в рамках теории функционала плотности с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP [41] в валентно-расщепленном базисе гауссовых функций, расширенного поляризационными d-функ-



циями на тяжелых атомах 6-311G(d) (программа Gaussian'09 [42]). Оптимизацию геометрии проводили без ограничения по симметрии, минимумы поверхности потенциальной энергии характеризовали отсутствием мнимых частот рассчитанных нормальных колебаний. Влияние среды учитывали в рамках модели непрерывной поляризуемой среды (PCM) [43] с использованием параметров для растворителя (ДМСО), принятых в программе Gaussian'09 по умолчанию. Для подготовки данных, презентационной графики, визуализации результатов расчетов использовали программу Chemcraft [44].

Рентгеноструктурный анализ. Монокристалл сольвата комплекса 3 (NiL₂·4CH₃OH) для PCA получен при медленном охлаждении раствора в метаноле. Светло-зеленые призматические кристаллы (*M* = 961.82), моноклинные при 100(2) К. a 23.6515(5) Å, b 9.49452(15) Å, c 22.3455(4) Å, β 112.501(2)°, V 4635.89(16) Å³, пространственная группа C2/c, Z 4, d_{выч} 1.378 г/см³, µ 1.979. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 22907 отражений измеряли на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy, PhotonJet (Cu) X-ray Source, $\lambda(CuK_{\alpha}) = 1.54184$ Å, зеркальный монохроматор, ω-сканирование, θ_{max} 76.245°, для монокристаллического образца размером $0.20 \times 0.18 \times 0.10$ мм³. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей проводили с помощью программы Olex2 1.2 [45, 46]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F²_{hkl}. Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и уточняли с использованием модели наездника $[U_{iso}(H) =$ $nU_{eq}(C)$, где n = 1.5 для атомов углерода метильных групп, n = 1.2 для остальных атомов C]. Окончательные факторы расходимости $R_1 = 0.0364$ и wR_2 0.0935 для 4273 независимых отражений с I >

 $2\sigma(I)$, R_1 0.0372 и wR_2 0.0941 для всех 4402 независимых отражений, 293 уточняемых параметра, GOOF 1.052. Все расчеты проведены с использованием программного комплекса SHELXL-2013 [47]. Для анализа структуры использовали программу PLATON [48]. Избранные межатомные расстояния и валентные углы приведены в табл. 2. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (ССDC 2043014).

Для синтеза гидразона 1 использовали коммерчески доступный реактив Жирара Т (Alfa Aesar).

2-{2-[2-(Тозиламино)бензилиден]гидразинил}-N,N,N-триметил-2-оксоэтанаминийхлорид (1). К горячему раствору 0.8 г (2.9 ммоль) о-(тозиламино)бензальдегида в 10 мл бутан-1ола добавляли 0.48 г (2.9 ммоль) реактива Жирара Т. Полученный раствор кипятили 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали бутан-1олом и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.68 г (76%), смесь двух таутомерных форм в соотношении 62:38, белый аморфный порошок, т. пл. 233–234°С. ИК спектр (вазелин), v, см⁻¹: 3396 (NH), 3149 (NH), 1708 (C=O), 1609 (CH=N), 1566 (C=C), 1494, 1414, 1341 [v_{as}(SO₂)], 1282, 1256, 1226, 1169 [v_s(SO₂)], 1157, 1092, 1051, 959, 917, 857, 772, 666, 616, 572, 542. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: 2.35 с и 2.32 с (3H, CH₃C₆H₄), 3.34 с и 3.33 с [9H, N⁺(CH₃)₃], 4.85 с и 4.46 с (2H, CH₂), 6.84–7.83 м (8H_{Ar}), 8.39 с и 8.48 с (1H, HC=N), 10.21 с и 10.80 с (1H, NH), 12.16 с и 13.08 с (1H, OH). Найдено, %: С 54.20; Н 5.40; N 13.40; S 7.50. С₁₉H₂₅ClN₄O₃S Вычислено, %: С 53.73; Н 5.89; N 13.19; S 7.04.

2-(2-Бензилиденгидразинил)-N,N,N-триметил-2-оксоэтанаминийхлорид (2) получен по методике [37]. Выход 82%, т. пл. 170°С (т. пл. 169°С [37]). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м. д.: преобладающий *анти*-изомер, 3.37 с [9H, N⁺(CH₃)₃], 4.88 с (2H, CH₂), 7.58–7.35 м (3H_{Ar}), 7.86–7.63 м (2H_{Ar}), 8.23 с (1H, HC=N), 12.28 с (1H, NH); *син*-изомер, 3.33 с [9H, N⁺(CH₃)₃], 4.47 с (2H, CH₂), 7.58–7.35 м (3H_{Ar}), 7.86–7.63 м (2H_{Ar}), 8.45 с (1H, HC=N), 13.20 с (1H, NH).

Комплексы гидразона 1 с металлами. К горячему раствору гидразона 1 (2.5 ммоль) в 5 мл метанола добавляли раствор ацетата никеля(II),

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

кобальта(II), меди(II) или хлорида железа(III) в 5 мл метанола (1.2 ммоль). К полученному раствору добавляли 0.4 мл триэтиламина и кипятили 4–5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали кипящим метанолом и сушили в вакууме.

Комплекс NiL₂ (3). Выход 67%, зеленые кристаллы, т. пл. 270°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1620 (CH=N), 1592 (C=N), 1555 (C=C), 1439, 1331 [v_{as}(SO₂)], 1267, 1248, 1226, 1131 [v_s(SO₂)], 1087, 1042, 966, 910, 871, 815, 766, 660, 585, 567. Найдено, %: С 54.9; H 4.8; N 13.8; Ni 6.8. C₃₈H₄₆N₈NiO₆S₂. Вычислено, %: С 54.78; H 5.52; N 13.44; Ni 7.05.

Комплекс CoL₂ (4). Выход 80%, розовый аморфный порошок, т. пл. 295°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1610 (CH=N), 1596 (C=N), 1554 (C=C), 1483, 1406, 1340, 1321 [v_{as}(SO₂)], 1291, 1256, 1204, 1131 [v_s(SO₂)], 1080, 1047, 945, 871, 753, 662, 585, 560. Найдено, %: С 54.9; Н 4.7; N 13.7; Со 6.7. С₃₈Н₄₆CoN₈O₆S₂. Вычислено, %: С 54.63; Н 5.52; N 13.44; Со 7.07.

Комплекс CuL₂ (5). Выход 67%, темно-зеленый аморфный порошок, т. пл. 285°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1616 (CH=N), 1598 (C=N), 1538 (C=C), 1445, 1358, 1334 [v_{as}(SO₂)], 1280, 1252, 1212, 1134 [v_s(SO₂)], 1088, 1041, 960, 916, 871, 810, 749, 666, 554. Найдено, %: С 54.8; Н 5.0; N 13.6; Cu 7.3. C₃₈H₄₆CuN₈O₆S₂. Вычислено, %: С 54.47; Н 5.49; N 13.37; Cu 7.58.

Комплекс FeLCl₂ (6). Выход 70%, светло-коричневый аморфный порошок, т. пл. 267°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1622 (CH=N), 1596 (C–N), 1574 (C=C), 1434, 1347, 1289, 1206, 1166, 1119, 1089, 968, 933, 856, 817, 762, 680, 657, 620, 570. Найдено, %: C 44.80; H 4.00; N 11.30; Fe 10.50; Cl 13.90. C₁₉H₂₃FeCl₂N₄O₃S. Вычислено, %: C 44.47; H 4.48; N 10.91; Fe 10.91; Cl 13.64.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90173) с использованием оборудования Центров коллективного пользования Южного федерального университета «Молекулярная спектроскопия» и «Высокопроизводительные вычисления».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kölmel D.K., Kool E.T. // Chem Rev. 2017. Vol. 117. N 15. P. 10358. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00090
- Rollas S., Küçükgüzel S.G. // Molecules. 2007. Vol. 12. N 8. P. 1910. doi 10.3390/12081910
- Pandeya S.N., Dimmock J.R. // Pharmazie. 1993. Vol. 48. N 9. P. 659.
- Попов Л.Д., Морозов А.Н., Щербаков И.Н., Туполова Ю.П., Луков В.В., Коган В.А. // Усп. хим. 2009.
 Т. 78. № 7. С. 697; Ророч L.D., Могогоч А.N., Shcherbakov I.N., Tupolova Y.P., Lukov V.V., Kogan V.A. // Russ. Chem. Rev. 2009. Vol. 78. N 7. P. 643. doi 10.1070/RC2009v078n07ABEH003890
- 5. Коган В.А., Зеленцов В.В., Ларин Г.М., Луков В.В. Комплексы переходных металлов с гидразонами. М.: Наука, 1990. С. 112.
- Dutta R.L., Hossain M.M. // J. Sci. Ind. Res. 1985. Vol. 44A. P. 635.
- Naseema K., Sujith K.V., Manjunatha K.B., Kalluraya B., Umesh G., Rao V. // Opt. Laser Technol. 2010. Vol. 42. N 5. P. 741. doi 10.1016/j.optlastec.2009.11.019
- Feng Q., Li Y., Shi. G., Wang L., Zhang W., Li K., Hou H., Song Y. // J. Mater. Chem. C. 2016. Vol. 4. N 36. P. 8552. doi 10.1039/C6TC01549B
- Lawrence M.A.W., Lorraine S.C., Wilson K.A., Wilson K. // Polyhedron. 2019. Vol. 173. P. 114111. doi 10.1016/j. poly.2019.114111
- Heinze J., Frontana-Uribe B.A., Ludwigs S. // Chem. Rev. 2010. Vol. 110. N 8. P. 4724. doi 10.1021/ cr900226k
- Su X., Aprahamian I. // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. P. 1963. doi 10.1039/C3CS60385G
- Gale P.A., Busschaert N., Haynes C.J.E., Karagiannidis L.E., Kirby I.L. // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. P. 205. doi 10.1039/C3CS60316D
- Turner A.P.F. // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42. N 8. P. 3184. doi 10.1039/C3CS35528D
- Коган В.А., Луков В.В. // Коорд. хим. 2004. Т. 30. № 3. C. 219; Kogan V.A., Lukov V.V. // Russ. J. Coord. Chem. 2004. Vol. 30. N 3. P. 205. doi 10.1023/B:RUCO.00000 22119.12007.9c
- 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
- Utochnikova V.V., Kovalenko A.D., Burlov A.S., Marciniak L., Ananyev I.V., Kalyakina A.S., Kurchavov N.A., Kuzmina N.P. // Dalton Trans. 2015. Vol. 44. P. 12660. doi 10.1039/C5DT01161B
- Kovalenko A.D., Bushmarinov I.S., Burlov A.S., Lepnev L.S., Ilina E.G., Utochnikova V.V. // Dalton Trans. 2018. Vol 47. P. 4524. doi 10.1039/C7DT04387B

- Sutradhar M., Kirillova M.V., Guedes da Silva M.F.C., Liu C.-M., Pombeiro A.J.L. // Dalton Trans. 2013. Vol. 42. P. 16578. doi 10.1039/C3DT52453A
- Monfared H.H., Sadighian S., Kamyabi M.-A., Mayer P. // J. Mol. Catal. A Chem. 2009. Vol. 304. N 1–2. P. 139. doi 10.1016/j.molcata.2009.02.004
- Singh P., Singh A.K., Singh V.P. // Polyhedron. 2013. Vol. 65. P. 73. doi 10.1016/j.poly.2013.08.008
- Левченков С.И., Попов Л.Д., Ефимов Н.Н., Минин В.В., Уголкова Е.А., Александров Г.Г., Старикова З.А., Щербаков И.Н., Ионов А.М., Коган В.А. // ЖНХ. 2015. Т. 60. № 9. С. 1238; Levchenkov S.I., Popov L.D., Shcherbakov I.N., Ionov A.M., Kogan V.A., Efimov N.N., Minin V.V., Ugolkova E.A., Aleksandrov G.G., Starikova Z.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2015. Vol. 60. N 9. P. 1129. doi 10.1134/S0036023615040129
- Попов Л.Д., Щербаков И.Н., Левченков С.И., Туполова Ю.П., Бурлов А.С., Александров Г.Г., Луков В.В., Коган В.А. // Коорд. хим. 2011. Т. 37. № 7. С. 483; Popov L.D., Shcherbakov I.N., Tupolova Yu.P., Burlov A.S., Lukov V.V., Kogan V.A., Levchenkov S.I., Aleksandrov G.G. // Russ. J. Coord. Chem. 2011. Vol. 37. N 7. P. 483. doi 10.1134/S1070328411060078
- Попов Л.Д., Левченков С.И., Щербаков И.Н., Цатурян А.А., Туполова Ю.П., Старикова З.А., Бурлов А.С., Луков В.В., Коган В.А. // Коорд. хим. 2013. Т. 39. № 5. С. 259; Ророv L.D., Shcherbakov I.N., Tsaturyan А.А., Tupolova Y.P., Burlov A.S., Lukov V.V., Kogan V.A., Levchenkov S.I., Starikova Z.A. // Russ. J. Coord. Chem. 2013. Vol. 39. N 5. P. 367. doi 10.1134/ S107032841304009X
- 24. Гэрбэлэу Н.В., Гарновский А.Д., Арион В.Б., Боурош И.Н., Симонов Ю.А., Алексеенко В.А., Индричан К.М., Хохлов А.В. // ЖНХ. 1988. Т. 33. № 7. С. 1781.
- Попов Л.Д., Распопова Е.А., Морозов А.Н., Левченков С.И., Александров Г.Г., Бурлов А.С., Щербаков И.Н., Коган В.А. // Коорд. хим. 2014. Т. 40. № 11. С. 668; Ророv L.D., Raspopova E.A., Morozov A.N., Burlov A.S., Shcherbakov I.N., Levchenkov S.I., Kogan V.A., Aleksandrov G.G. // Russ. J. Coord. Chem. 2014. Vol. 40. N 11. P. 806. doi 10.1134/ S1070328414110050
- Kovalenko A., Rublev P.O., Tcelykh L.O., Goloveshkin A.S., Lepnev L.S., Burlov A.S., Vashchenko A.A., Marciniak L., Magerramov A.M., Shikhaliyev N.G., Vatsadze S.Z., Utochnikova V.V. // Chem. Mater. 2019. Vol. 31. N 3. P. 759. doi 10.1021/acs. chemmater.8b03675
- Бурлов А.С., Гарновский А.Д., Алексеенко В.А., Мистрюков А.Э., Сергиенко В.С., Залетов В.Г., Луков В.В., Хохлов А.В., Порай-Кошиц М.А. // Коорд. хим. 1992. Т. 18. № 8. С. 859.

 Anđelković K., Milenković M.R., Pevec A., Turel I., Matić I.Z., Vujčić M., Sladić D., Radanović D., Brađan G., Belošević S., Čobeljić B. // J. Inorg. Biochem. 2017. Vol. 174. P. 137. doi 10.1016/j.jinorgbio.2017.06.011

28. Попов Л.Д., Бородкин С.А., Туполова Ю.П., Левчен-

ков С.И., Ткачев В.В., Бурлов А.С., Цатурян А.А. //

ЖСХ. 2017. Т. 58. № 2. С. 383; Popov L.D., Borod-

kin S.A., Tupolova Yu.P., Levchenkov S.I., Tkachev V.V.,

Burlov A.S., Tsaturyan A.A. // J. Struct. Chem. 2017.

Vol. 58. N 2. P. 366. doi 10.1134/S0022476617020214

Anal. Chem. 1965. Vol. 37. N 13. P. 1776. doi 10.1021/

29. Gadbois D.F., Mendelsohn J.M., Ronsivalli L.J. //

30. Lederer E., Lederer M. Chromatographic. New York:

31. Wheeler O.H. // Chem. Rev. 1962. Vol. 62. N 3. P. 205.

32. Vojinović-Ješić L.S., Češljević V.I., Bogdanović G.A.,

N 9. P. 1085. doi 10.1016/j.inoche.2010.06.022 33. Vojinović-Ješić L.S., Novaković S.B., Leovac V.M.,

N 9. P. 1129. doi 10.2298/JSC120704083V

Leovac V.M., Mészáros Szécsényi K., Divjaković V.,

Joksović M.D. // Inorg. Chem. Commun. 2010. Vol. 13.

Ceslievic V.I. // J. Serbian Chem. Soc. 2012. Vol. 77.

Čobeljić B., Sladić D., Krstić N., Anđelković K. //

J. Coord. Chem. 2015. Vol. 68. N 16. P. 2858. doi

34. Milenković M., Pevec A., Turel I., Milenković M.,

ac60232a041

Elsevier, 1953. P. 113.

doi 10.1021/cr60217a002

- Čobeljić B., Pevec A., Stepanović S., Spasojević V., Milenković M., Turel I., Swart M., Gruden-Pavlović M., Adaila K., Anđelković K. // Polyhedron. 2015. Vol. 89. P. 271. doi 10.1016/j.poly.2015.01.024
- Levrand B., Fieber W., Lehn J.-M., Herrmann A. // Helv. chim. acta. 2007. Vol. 90. N 12. P. 2281. doi 10.1002/ hlca.200790237
- Ревенко М.Д., Боурош П.Н., Паламарчук О.В., Липковский Я., Гданец М., Симонов Ю.А. // ЖНХ. 2009.
 Т. 54. № 10. С. 1656; Revenko M.D., Palamarchuk O.V., Bourosh P.N., Simonov Yu.A., Lipkowski J., Gdaniec M. // Russ. J. Inorg. Chem. 2009. Vol. 54. N 10. P. 1581. doi 10.1134/S0036023609100143
- 39. *Ракитин Ю.В., Калинников В.Т.* Современная магнетохимия. СПб: Наука, 1994. 276 с.

- Ракитин Ю.В. // Итоги науки и техники. Строение молекул и химическая связь. М.: ВИНИТИ, 1986. Т. 10. С. 132.
- Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
- 42. 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., Montgomerv 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., Yazvev 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.
- 43. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. N 8. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
- 44. *Zhurko G.A., Zhurko D.A.* Chemcraft ver. 1.6 (build 338). http://www.chemcraftprog.com.
- Bourhis L.J., Dolomanov O.V., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 1. P. 59. doi 10.1107/ S2053273314022207
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. N 2. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2007. Vol. 64. N 1. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- Spek A.L. // J. Appl. Crystallogr. 2003. Vol. 36. P. 7. doi 10.1107/S0021889802022112

ПОПОВ и др.

Acylhydrazone Based on 2-N-Tosylaminobenzaldehyde and Girard T Reagent: Synthesis, Structure, and Coordination Ability

L. D. Popov^{*a*,*}, S. I. Levchenkov^{*a*,*b*}, V. V. Lukov^{*a*}, K. B. Gishko^{*a*}, S. A. Borodkin^{*a*}, Y. P. Tupolova^{*a*}, O. I. Askalepova^{*a*}, V. G. Vlasenko^{*c*}, D. V. Spiridonova^{*d*}, V. A. Lazarenko^{*e*}, A. S. Burlov^{*f*}, and I. N. Shcherbakov^{*a*}

^a Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

^b Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, 344006 Russia ^c Scientific Research Institute of Physics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

^d St. Petersburg University, St Petersburg, 199034 Russia

^e National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, 123182 Russia

^f Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia *e-mail: ldpopov@mail.ru

Received November 5, 2020; revised November 5, 2020; accepted November 20, 2020

The novel hydrazone, a condensation product of 2-N-tosylaminobenzaldehyde and Girard T reagent, as well as the Cu(II), Ni(II), Co(II) and Fe(III) complexes on its base were synthesized. The ligand structure and properties were studied with IR, UV, NMR H¹ spectroscopy, mass-spectrometry and potentiometry method. Structure of nickel(II) complex was determined by X-ray diffraction analysis.

Keywords: hydrazones, complex compounds, X-ray structural analysis, quantum-chemical calculations, magnetochemistry

УДК 541.49:546.562:548.736:547.574

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СМЕШАННО-ЛИГАНДНЫХ АМИНСОДЕРЖАЩИХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ(II) С 2-(2-ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН)-N-(ПРОП-2-ЕН-1-ИЛ)-ГИДРАЗИНКАРБОТИОАМИДОМ

© 2021 г. А. П. Гуля^{*a*}, В. О. Граур^{*a*}, Я. И. Улькина^{*a*,*}, П. Н. Боурош^{*b*}, В. А. Смаглий^{*c*}, О. С. Гарбуз^{*a*,*d*}, В. И. Цапков^{*a*}

^а Молдавский государственный университет, ул. Матеевича 60, Кишинев, MD-2009 Молдова ^b Институт прикладной физики, Кишинев, MD-2028 Молдова ^c Институт химии, Кишинев, MD-2028 Молдова ^d Институт зоологии, Кишинев, MD-2028 Молдова *e-mail: ianina.ulchina@gmail.com

> Поступило в Редакцию 2 октября 2020 г. После доработки 2 октября 2020 г. Принято к печати 17 октября 2020 г.

Взаимодействие нитрата меди(II) с 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом (H₂L) в молярном отношении 1:1 в этаноле приводит к образованию координационного соединения Cu(HL)NO₃·H₂O. Введение в реакционную смесь аминов [имидазола (Im), 3,5-дибромпиридина (3,5-Br₂Py), 4-метилпиридина (4-Pic)] в молярном отношении 1:1:2 приводит к образованию комплексов CuA(HL)NO₃·nH₂O [A = Im, 3,5-Br₂Py, 4-Pic; n = 0, 3]. Строение полученных соединений установлено методом PCA. Синтезированные комплексы проявляют противомикробную, противогрибковую, антиоксидантную и противораковую активность.

Ключевые слова: координационные соединения Cu(II), амины, 4-аллилтиосемикарбазон салицилового альдегида, противомикробная активность, противораковая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21010133

Тиосемикарбазоны и координационные соединения переходных металлов с ними являются биологически активными соединениями [1–3]. Многие из них проявляют противомикробную, противогрибковую и противораковую активность [4–6]. В большинстве случаев координация тиосемикарбазонов к ионам меди(II) приводит к наиболее значительному усилению биологической активности по сравнению с ионами других 3*d*-металлов. Ряд исследований [7–9] показал, что введение различных аминов во внутреннюю сферу тиосемикарбазонатов меди(II) приводит к изменению их биологических свойств. В связи с

этим представляет интерес синтез и исследование новых смешанно-лигандных аминосодержащих координационных соединений меди(II) с тиосеми-карбазонами.

Нами были синтезированы координационные соединения меди(II) с 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом (H₂L, схема 1) и такими аминами, как имидазол (Im), 3,5-дибромпиридин (3,5-Br₂Py), 4-метилпиридин (4-Pic), установлен их состав и строение, исследованы физико-химические и биологические свойства.



При взаимодействии горячего (50–55°С) этанольного раствора тиосемикарбазона H_2L с этанольным раствором нитрата меди(II) в молярном отношении 1:1 образуется мелкокристаллическое соединение состава Cu(HL)NO₃·H₂O (1). Для синтеза комплексов меди, содержащих в своем составе гетероароматические амины, были проведены реакции этанольных растворов тиоамида H_2L с нитратом меди(II) и аминами (имидазолом, 3,5-дибромпиридином, 4-метилпиридином) в молярном соотношении 1:1:2. В результате получены три аминосодержащих комплекса 2–4 состава CuA(HL)NO₃·nH₂O [A = Im (2), 3,5-Br₂Py (3), 4-Pic (4), n = 0 (2, 3), 3 (4)].

Полученные координационные соединения 1–4 нерастворимы в диэтиловом эфире, мало растворимы в воде, лучше – в спиртах, хорошо растворимы в ДМФА и ДМСО. Определение молярной электропроводности (α) синтезированных комплексов в метаноле показало, что соединения 1–4 представляют собой бинарные электролиты типа 1:1 (α = 92–103 Ом⁻¹·см²·моль⁻¹) (табл. 1).

Магнетохимическое исследование синтезированных координационных соединений показало, что комплексы **1–4** обладают заниженным значением эффективного магнитного момента ($\mu_{эф} = 1.42-1.50$ М.Б., табл. 1) по сравнению с чисто спиновым значением для одного неспаренного электрона, что указывает на их полиядерное строение.

Для определения способа координации тиосемикарбазона к ионам меди(II) был проведен сравнительный анализ ИК спектров лиганда H₂L



Рис. 1. Общий вид молекулы комплекса 1а в кристалле.

и комплексов 1–4. В спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в областях 3380–3100, 1630–1570, 1400–1100 см⁻¹, которые характеризуют валентные колебания координированных молекул соответствующих лигандов. В области 3380–3100 см⁻¹ ИК спектров всех комплексов исчезает полоса поглощения v(O–H) фенольной группы, что указывает на депротонирование молекулы лиганда H_2L в результате координации. Кроме того, в спектрах наблюдается смещение полосы поглощения v(C=N) в низкочастотную область на 18–25 см⁻¹ и полосы поглощения v(C=S) в высокочастотную область на 24–

Таблица 1. Физико-химические характеристики координационных соединений меди с 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамидом

Ma	Выход,	μ _{эф} ^a ,	æ, ^a	H	айдено,	%	Форуцита	Вычислено, %		
JNG	%	М. Б.	Ом ⁻¹ · см ² · моль ⁻¹	Cu	N	S	Формула	Cu	N	S
1	71	1.50	103	16.97	15.02	8.69	C ₁₁ H ₁₄ CuN ₄ O ₅ S	16.82	14.83	8.49
2	72	1.47	97	14.63	19.84	7.70	C ₁₄ H ₁₆ CuN ₆ O ₄ S	14.85	19.64	7.49
3	85	1.42	96	10.53	11.16	5.48	C ₁₆ H ₁₅ Br ₂ CuN ₅ O ₄ S	10.65	11.74	5.37
4	83	1.50	92	12.36	14.15	6.60	C ₁₇ H ₂₅ CuN ₅ O ₇ S	12.53	13.81	6.32

а При 293 К.

Параметр	1 a	2	3	4
Химическая формула	$C_{13}H_{18}Cu_1N_4O_5S_2$	$C_{28}H_{32}Cu_2N_{12}O_8S_2$	$C_{32}H_{30}Br_4Cu_2N_{10}O_8S_2$	$C_{34}H_{50}Cu_2N_{10}O_{14}S_2$
М	437.97	855.85	1193.50	1014.04
Сингония	Триклинная	Триклинная	Триклинная	Орторомбическая
Пространственная группа	$P\overline{1}$	$P\overline{1}$	$P\overline{1}$	Pnna
Ζ	2	1	1	4
<i>a</i> , Å	4.4503(5)	7.4237(6)	7.1201(7)	26.5825(13)
<i>b</i> , Å	12.5530(12)	11.4130(9)	12.7325(11)	22.4006(10)
<i>c</i> , Å	17.0921(18)	11.8704(11)	13.0483(10)	7.5445(7)
α, град	108.339(9)	113.657(9)	114.097(8)	90
β, град	93.073(9)	98.037(8)	96.429(8)	90
ү, град	91.077(9)	97.209(7)	100.090(8)	90
<i>V</i> , Å ³	904.40(18)	893.70(14)	1040.73(17)	4492.5(5)
$d_{\rm выч}$, г/см 3	1.608	1.590	1.904	1.499
μ, см ⁻¹	1.470	1.372	5.022	1.113
<i>F</i> (000)	450	438	586	2104
Размеры образца, мм	0.08×0.04×0.03	0.45×0.14×0.06	$0.4 \times 0.09 \times 0.04$	0.6×0.05×0.015
θ _{max} , град	3.25-25.05	3.07-25.05	2.97-25.50	2.95-25.04
Пределы <i>h, k, l</i>	$-5 \le h \le 5,$	$-8 \le h \le 8,$	$-8 \le h \le 8,$	$-31 \le h \le 29,$
	$-14 \le k \le 14,$	$-13 \le k \le 9,$	$-12 \le k \le 15,$	$-16 \le k \le 26,$
	$-20 \le l \le 15$	$-13 \le l \le 14$	$-15 \le l \le 15$	$-8 \le l \le 8$
Измеренные/независимые	4883	4348	5800	14413
рефлексы				
	3194 [<i>R</i> (int) 0.0762]	3082 [<i>R</i> (int) 0.0213]	3847 [<i>R</i> (int) 0.0203]	3954 [<i>R</i> (int) 0.0736]
Рефлексы с $I > 2\sigma(I)$	1175	2309	2979	2251
GOOF	1.001	1.002	1.001	1.008
R -Факторы с $I > 2\sigma(I)$	$R_1 0.0847, wR_2 0.1358$	$R_1 0.0466, wR_2 0.0873$	$R_1 0.0374, wR_2 0.0899$	$R_1 0.0733, wR_2$
				0.1583
<i>R</i> -Факторы по всему	$R_1 0.2269,$	$R_1 0.0718,$	$R_1 0.0551,$	$R_1 0.1372,$
массиву	$wR_2 0.1894$	$wR_2 0.0979$	$wR_2 \ 0.0972$	$wR_2 0.1853$
$\Delta \rho_{\rm max} / \Delta \rho_{\rm min}, e / {\rm \AA}^3$	0.426/-0.400	0.276/-0.262	0.538/-0.408	0.466/-0.273

Таблица 2. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнение структур комплексов 1а и 2-4

38 см⁻¹. Это указывает на координацию лиганда H_2L к центральным атомам посредством депротонированного фенольного атома кислорода, азометинового атома азота и атома серы в тионной форме. В ИК спектрах всех комплексов появляется ряд новых полос поглощения в области 510–415 см⁻¹, обусловленных колебаниями v(Cu–N), v(Cu–O) и v(Cu–S).

При перекристаллизации комплекса **1** из ДМСО и комплексов **2–4** из этанола получены монокристаллы, структура которых была установлена методом РСА. Соединение **1a**, полученное перекристаллизацией комплекса **1** из ДМСО, кристаллизуется в триклинной пространственной группе *P*T (табл. 2). В независимой части элементарной ячейки кристалла находится комплексный катион [Cu(DMSO)(HL)]⁺ и анион NO₃⁻. Таким образом,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

при перекристаллизации полиядерного комплекса 1 из ДМСО произошло образование одноядерного соединения [Cu(DMSO)(HL)]NO31a, содержащего координированную молекулу ДМСО (рис. 1). Тиосемикарбазон выступает в качестве тридентатного монодепротонированного лиганда и координируется к центральному атому металла, используя ONS-набор донорных атомов и образуя два металлоцикла: пятичленный тиосемикарбазидный и шестичленный салицилиденовый. Четвертое координационное место атома Cu¹ занимает атом О молекулы ДМСО, а его координационный полиэдр, образованный O₂NS-набором донорных атомов, представляет собой искаженный квадрат. При этом отклонение координированных атомов от средней плоскости равно ±0.05 Å. Межатомные расстояния Cu-O¹, Cu-N¹ и Cu-S¹ равны 1.896(7),

<u>C</u> =	<i>d</i> , Å						
СВЯЗЬ	1a	2	3	4			
Cu ¹ –N ¹	1.933(8)	1.954(3)	1.971(3)	1.957(5)			
Cu^1-O^1	1.896(7)	1.925(2)	1.926(3)	1.923(4)			
Cu ¹ –S ¹	2.263(3)	2.294(1)	2.295(1)	2.279(2)			
Cu^1-O^2/N^4	1.952(6)	1.961(3)	2.044(3)	2.000(6)			
Cu^1-O^{1*}		2.703(1)	2.405(1)	2.664(1)			
Угол		ω,	град				
$N^1Cu^1O^1$	93.1(3)	90.8(1)	89.26(12)	92.57(2)			
$N^1Cu^1S^1$	87.0(3)	85.31(9)	84.76(10)	85.4(2)			
$N^1Cu^1O^2/N^4$	173.3(4)	174.9(1)	171.07(12)	172.5(2)			
$N^1Cu^1O^{1*}$	_	94.3(4)	99.96(11)	90.7(1)			
$O^1Cu^1S^1$	178.3(3)	176.08(8)	173.74(8)	177.9(1)			
$O^1Cu^1O^2/N^4$	92.1(3)	90.0(1)	90.00(12)	89.1(2)			
$O^1Cu^1O^{1*}$	_	83.7(9)	81.00(10)	82.9(1)			
$S^1Cu^1O^2/N^4$	87.9(2)	93.89(9)	96.19(9)	93.0(1)			
$S^1Cu^1O^{1*}$	_	95.8(10)	98.17(7)	96.9(3)			
N ⁴ Cu ¹ O ^{1*}	_	90.9(9)	88.71(10)	96.8(3)			

Таблица 3. Межатомные расстояния и валентные углы в координационных полиэдрах Cu(II) соединений 1а и 2-4^a

^a * -x+1, -y+1, -z (2); -x+1, -y+1, -z+1 (3); x, -y+3/2, -z+1/2 (4).

1.933(8) и 2.263(3) Å и соответствуют значениям для подобных соединениий [3, 10, 11]; расстояние Cu–O² равно 1.952(6) Å (табл. 3).

В кристалле соединения **1а** комплексные катионы ассоциированы в стопку вдоль оси *a* слабыми взаимодействиями $Cu^{1}\cdots O^{1}(x+1, y, z)$ 3.525 Å и $Cu^{1}\cdots S^{1}(x-1, y, z)$ 3.505 Å, межатомное расстояние $Cu^{1}\cdots Cu^{1}(x+1, y, z)$ 3.525 Å (рис. 2, 3). Комплексные катионы дополнительно стабилизированы внутримолекулярными водородными связями C^{13} – $H^{\cdots}O^{1}$ (табл. 4). Анионы NO_{3}^{-} связаны с одним катионом как посредством протонов лиганда HL^{-} , образуя межмолекулярные водородные связи N^{2} – $H^{\cdots}O^{3}$, N^{2} – $H^{\cdots}O^{4}$, N^{3} – $H^{\cdots}O^{4}$ и слабые C^{2} – $H^{\cdots}O^{3}$ и C^{11} – $H^{\cdots}O^{4}$, так и связями C– $H^{\cdots}O$ протонов метильных групп молекул ДМСО (рис. 1–3, табл. 4). Кроме того, в кристалле можно выделить отдельные слои (рис. 2), связанные между собой слабыми водородными связями С–Н…S (рис. 3).

Рентгеноструктурный анализ показал, что соединения 2–4, также как и комплекс 1а, являются ионными, однако в них образованы двуядерные комплексные катионы, заряды которых компенсированы теми же анионами NO_3^- . В кристаллах соединений 2 и 3 нет кристаллизационных молекул растворителя, в то время как в комплексе 4 выявлены разупорядоченные молекулы воды, занимающие 10 позиций, в соотношении катионы: анионы: молекулы воды = 1:2:6.

Координационные соединение 2–4 кристаллизуются в пространственных группах *P*1 триклинной и *Pnna* орторомбической сингоний (табл. 2).



Рис. 2. Образование стопок из комплексных катионов и формирование слоя в комплексе 1а.

Координационные формулы этих соединений $[Cu_2(Im)_2(HL)_2](NO_3)_2$ **2**, $[Cu_2(3,5-Br_2Py)_2(HL)_2]$. (NO₃)₂ **3** и [Cu₂(4-Pic)₂(HL)₂](NO₃)₂·6H₂O **4**, т. е во всех кристаллах обнаружены двухъядерные комплексные катионы $[Cu_2(A)_2(HL)_2]^{2+}$ (рис. 4). Координационные полиэдры атомов меди в комплексах 2-4 – искаженные квадратные бипирамиды, координиционные числа которых можно описать как 4+1+1. В экваториальной плоскости полиэдров находятся ONS-набор атомов монодепротонированного лиганда HL⁻ и атом азота соответствующего амина: Im, 3,5-Br₂Py и 4-Pic. Кроме того, лиганды HL⁻ выполняют функцию мостиков. Аналогичный способ координирования лиганда HL⁻ найден в трехъядерном комплексе сульфата меди(II) [12] и двуядерном комплексе нитрата



Рис. 3. Упаковка слоев в кристалле соединения 1а.

меди(II) с N-метилзамещенным лигандом [10]. В результате этого, в одной из аксиальных позиций полиэдров металла находится атом кислорода O¹ второго лиганда HL⁻ из данного димера (табл. 3). Вторую аксиальную позицию координационного

	Расстояние, Å			VERT DUA	Преобразование симметрии			
KOHTAKT D-H···A	D–H	Н…А	D…A	JIOJ DHA	для атомов А			
1a								
$N^2 - H^2 \cdots O^3$	0.86	1.92	2.74(1)	158	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$N^2-H^2\cdots O^4$	0.86	2.53	3.25(1)	141	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$N^3-H^3-O^4$	0.86	2.06	2.89(1)	163	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$C^2-H^2\cdots O^3$	0.93	2.58	3.32(2)	137	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
C^{11} - H^{11A} O^4	0.93	2.33	3.34(1)	165	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
C^{12} - H^{12B} O^5	0.96	2.61	3.33(1)	133	<i>x</i> –1, <i>y</i> +1, <i>z</i>			
C ¹³ –H ^{13C} …O ¹	0.96	2.53	3.12(1)	120	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
C ¹³ –H ^{13B} …O ⁵	0.96	2.48	3.23(1)	134	<i>x</i> –1, <i>y</i> +1, <i>z</i>			
			2					
$N^2 - H^2 \cdots O^2$	0.86	1.92	2.767(4)	167	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$N^3-H^3-O^4$	0.86	2.05	2.899(4)	170	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$N^5-H^5\cdots O^4$	0.86	1.98	2.831(4)	169	x, y–1, z–1			
$C^2-H^2\cdots O^2$	0.93	2.56	3.319(5)	139	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
C^{10} - H^{10} O^3	0.93	2.46	3.361(6)	164	- <i>x</i> , - <i>y</i> +2, - <i>z</i> +2			
C^{12} - H^{12} ···· O^{1}	0.93	2.37	2.830(5)	110	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
			3					
$N^2-H^2\cdots O^3$	0.86	2.54	3.244(5)	139	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$N^2 - H^2 \cdots O^4$	0.86	1.91	2.733(4)	160	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$N^3-H^3-O^3$	0.86	1.97	2.817(5)	169	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$C^2-H^2\cdots O^4$	0.93	2.48	3.243(5)	139	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
C^{12} - H^{12} - S^1	0.93	2.73	3.307(4)	121	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
C^{16} - H^{16} O^{1}	0.93	2.24	2.802(5)	119	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
			4					
$N^2-H^2\cdots O^2$	0.86	2.54	3.243(5)	178	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
$N^3-H^3-O^3$	0.86	1.91	2.734(4)	180	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
C^{15} - H^{15} O^{4}	0.93	2.45	3.371(8)	170	x-1/2, y, -z+1			
$C^9-H^{9B}-O^{7W}$	0.97	2.75	3.607(4)	143	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			
C ¹⁶ -H ¹⁶ O ^{5W}	0.93	2.73	3.419(5)	131	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>			

Таблица 4. Геометрические параметры водородных связей для соединений 1а и 2-4



Рис. 4. Общий вид молекул двухъядерных комплексов 2 (а), 3 (б), 4 (в).



Рис. 5. Кристаллическая упаковка двухъядерных комплексных соединений 2 (а), 3 (б), 4 (в).

полиэдра занимает атом серы S^1 соседнего димера (рис. 5). Межатомные расстояния Cu–O¹, Cu–N¹ и Cu–S¹ в координационных полиэдрах комплексов **2–4**, равные в среднем 1.925(3), 1.9614 и 2.289(1) Å (табл. 3), подобны найденным ранее [12] и немного отличаются от найденных в комплексе **1a**, а расстояния Cu–N⁴, Cu–O^{1*}, Cu–S^{1*} находятся в интервалах 1.961(3)–2.044(3), 2.405(1)–2.703(1) и 3.328(1)–3.484(1) Å соответственно. Геометрические параметры аминов соответствуют найденным в комплексах меди с подобными лигандами из Кембриджской базы структурных данных [13].

Во всех кристаллических структурах 2–4 можно выделить стопки, образованные двуядерными комплексными катионами с нанизанными на них анионами. Межатомные расстояния Cu¹…Cu¹* равны 3.486 и 3.957 Å (2), 3.308 и 3.853 Å (3), 3.462 и 4.102 Å (4) (рис. 2, 3, 5). При этом сами катионы в кристалле объединены с анионами NO₃⁻ водородными связями N²-H···O, N³-H···O и C-H···O¹. Донорами протонов выступают различные группы лиганда HL⁻, а акцепторами – атомы кислорода нитрат-ионов (табл. 4, рис. 4, 5). При этом комплексы 2 и 3 ассоциированы в трехмерный каркас за счет водородных связей С-Н...О, в которых в качестве доноров выступают СН-группы как лиганда HL⁻, так и аминов. Кроме того, в комплексе 2 можно выделить слои, образованные за счет более сильных водородных связей N⁵-H···O⁴* (рис. 6а). В комплексе 3 можно выделить дополнительно Br…О-взаимодействия с расстояниями между атомами 3.017 и 3.169 Å (рис. 6б). В структуре комплекса 4 можно отметить образование

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

130



Рис. 6. Фрагменты кристаллической упаковки соединений 2 (а), 3 (б) и 4 (в).

слоев посредством водородных связей С–Н…О, при упаковке которых образуются полости, в которых расположены разупорядоченные молекулы воды (рис. 6в). Расчет объема полостей в **4** показал, что они занимают 765.1 из 4492.5 Å³ элементарной ячейки, что составляет 17.0%, больше, чем найденное в комплексе **2** (18.3 из 893.7 Å³ элементарной ячейки, что составляет 2.0%). В кристаллах соединений **1a** и **3** не обнаружены полости, доступные для кристаллизационных молекул.

На основании полученных физико-химических данных распределение химических связей в комплексе 1, для которого не были получены монокристаллы, можно представить следующим образом (схема 2).

Для тиосемикарбазона H_2L и координационных соединений 1–4 были изучены *in vitro* противомикробная и противогрибковая активности в отношении стандартных штаммов грамположительного микроорганизма *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), грамотрицательных микроорганизмов *Escherichia coli* (ATCC 25922) и *Klebsiella pneumonae* (ATCC 13883), а также представителя грибов *Candida albicans* (ATCC 10231). Установле-





ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

но, что лиганд H₂L не проявляет противомикробной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и Candida albicans, но проявляет как бактериостатическую, так и бактерицидную активность в отношении Staphylococcus aureus в интервале концентраций 7-60 мкг/мл (табл. 5). Комплекс 1 не проявил активности в отношении изученных штаммов микроорганизмов. Синтезированные аминосодержащие координационные соединения 2-4 проявляют противомикробную и противогрибковую активность и обладают значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) в интервале 3-500 мкг/мл. Следовательно, координация аминов привела к значительному усилению противомикробной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и противогрибковой активности. Наиболее существенное усиление активности по отношению к грамотрицательным микроорганизмам наблюдается в случае комплекса 4, содержащего 4-метилпиридин.

Изучение антипролиферативной активности лиганда H_2L и соединений 1–3 в отношении линий раковых клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека (табл. 6) и HeLa рака шейки матки (табл. 7) показало, что соединение H_2L практически не проявляет активности, подавляя рост и размножение раковых клеток на 7–8% при концентрации 10 мкМ. Соединение 1 подавляет рост и размножение клеток HL-60 на 100% при концентрации 10 мкМ., а при более низких концентрациях (1 и 0.1 мкМ.) оно полностью теряет свою активность. Введение аминов во внутреннюю сферу комплек-

ГУЛЯ и др.

	Eschirichia coli ATCC 25922		Klebsiella pneumoniae ATCC 13883		Staphylococcus aureus ATCC 25923		Candida albicans ATCC 10231	
Соединение	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МФК
				МКІ	/мл			
$Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
H_2L	>	>	>1000	>1000	7	60	>	>
1	>	>	>1000	>1000	>	>	>	>
2	30	60	500	500	30	30	30	30
3	120	120	250	500	250	250	30	30
4	3	3	120	250	30	60	30	30

Таблица 5. Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные/фунгицидные (МБК/МФК) концентрации координационных соединений 1–4 по отношению к тест-микробам и грибам

Таблица 6. Антипролиферативная активность соединений H₂L и 1–3 в отношении линии клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека

Coorresponse	Инги	IC and		
Соединение	10 мкМ.	10 мкМ. 1 мкМ. 0.1 мкМ.		IC_{50} , MRIVI.
H ₂ L	7.0	0	0	>10
1	100	0	0	5.0
2	97.6	96.6	7.6	0.32
3	96.8	94.9	25.4	0.28
Доксорубицин	99	98	15	0.50

^а Средние результаты трех экспериментов, SEM < ±4%.

Таблица 7. Антипролиферативная активность соединений H₂L и 1–3 в отношении линии клеток HeLa рака шейки матки

Соотщошьо	Инги	IC wwW			
Соединение	10 мкМ.	М. 1 мкМ. 0.1 мкМ.		$1C_{50}$, MRIVI.	
H ₂ L	8.0	4.4	3.6	>10	
1	100	13.6	11.9	1.3	
2	88.3	0	0	7.0	
3	100	0	0	5.0	
Доксорубицин	49.8	12.2	0	10.0	

^а Средние результаты трех экспериментов, SEM < ±4%.

сов меди(II) 2 и 3 приводит к усилению активности в отношении клеток HL-60. Эти комплексы ингибируют пролиферацию данного вида раковых клеток почти на 100% при концентрациях 10 и 1 мкМ., а также проявляют небольшую активность и при концентрации 0.1 мкМ. В случае клеток HeLa усиления активности не наблюдается.

В табл. 8 представлены значения концентрации полумаксимального ингибирования IC₅₀, который представляют собой показатель эффективности антипролиферативного действия исследуемых веществ в отношении клеток HL-60, HeLa и модельной линии нормальных клеток млекопитающих MDCK, а также индексы селективности противораковой активности, показывающие во сколько раз активность в отношении раковых клеток выше, чем в отношении нормальных клеток MDCK. Активность комплекса 1 без амина во внутренней сфере значительно уступает по активности и селективности доксорубицину, применяемому в медицинской практике в качестве противоракового вещества. Аминосодержащие комплексы 2–3 превосходят доксорубицин по активности в отношении клеток HL-60 в 1.5–1.8 и в 1.4–2 раза превосходят его активность в отношении клеток HeLa. Кроме того, комплексы 2 и 3 превосходят доксорубицин по селективности в отношении данных линий раковых клеток. Их действие в отно-

	MDCK	HL-60		HeLa	
Соединение	IC ₅₀ , мкМ.	IC ₅₀ , мкМ.	SI ^a	IC ₅₀ , мкМ.	SI ^a
H ₂ L	>10	>10	-	>10	-
1	6.0	5.0	1.2	1.3	4.6
2	12	0.32	37.5	7.0	1.7
3	9.0	0.28	32.1	5.0	1.8
Доксорубицин	7.1	0.50	14.2	10.0	0.71

Таблица 8. Концентрации полумаксимального ингибирования IC₅₀ исследуемых веществ в отношении клеток MDCK, HL-60 и HeLa и индексы селективности SI

^а $SI = \frac{IC_{50}(MDCK)}{IC_{50}(раковые клетки)}$ – индекс селективности противораковой активности.

шении нормальных клеток MDCK в 32.1-37.5 раза

слабее, чем в отношении раковых клеток HL-60.

Результаты исследования антиоксидантной активности соединений H₂L и 1-4 в отношении катион-радикалов АВТЅ^{•+} представлены в табл. 9 в виде концентраций полумаксимального ингибирования ІС₅₀. Некоординированный тиосемикарбазон H₂L проявляет более высокую активность, чем тролокс, применяемый в медицинской практике в качестве ингибитора свободных радикалов. Координация H₂L к иону меди(II) (комплекс 1) приводит к снижению антиоксидантной активности, а введение аминов во внутреннюю сферу (комплексы 2-4) вновь повышает антиоксидантную активность, причем активность комплексов с аминами превышает не только активность комплекса 1, но и исходного тиосемикарбазона H₂L.

Вышеприведенные экспериментальные данные указывают на перспективность дальнейшего поиска селективных противомикробных, противогрибковых и противораковых веществ среди смешанно-лигандных аминосодержащих координационных соединений меди с производными тиосемикарбазона салицилового альдегида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурные данные для комплексов 1а и 2-4 получены при 293(2) К на дифрактометре Xcalibur E с MoK_{α} -излучением и графитовым монохроматором. Параметры элементарной ячейки, уточненные по всему массиву, и остальные экспериментальные данные получены, используя комплекс программ CrysAlis Oxford Diffraction [14]. Их структуры решены прямыми методами и уточнены МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по программам SHELX-97 [15]. Атомы водорода включены в уточнение в геометрически рассчитанных позициях, а их температурные факторы U_H приняты в 1.2 или 1.5 раза большими, чем у связанных с ними атомов углерода, азота и кислорода. Кристаллизационные молекулы воды в комплексе 4 локализованы в 10 позициях с коэффициентом заполнения от 0.15 до 0.55. Основные параметры эксперимента, решение и уточнение структур приведены в табл. 2, межатомные расстояния и валентные углы в координационных полиэдрах – в табл. 3, а параметры водородных связей – в табл. 4. Координаты базисных атомов исследованных структур депонированы в Кембриджский банк данных (CCDC 2033700-2033703).

Сопротивление растворов комплексов 1-4 в метаноле (20°С, с 0.001 моль/л) измеряли с помощью реохордного моста Р-38. ИК спектры веществ регистрировали на спектрометре Bruker ALPHA (4000–400 см⁻¹). Эффективные магнитные моменты соединений 1-4 определяли методом Гуи. Расчет молярной магнитной восприимчивости с поправкой на диамагнетизм проводили исходя из теоретических значений магнитной восприимчивости органических соединений.

Противомикробную, противогрибковую, антипролиферативную и антиоксидантную активности изучали по стандартным методикам, описанным в

Таблица 9. Антиоксидантная активность соединений H₂L и 1-4 в отношении катион-радикалов ABTS^{•+}

Соединение	IC ₅₀ , мкМ.
H ₂ L	9.0
1	40
2	5.8
3	7.5
4	5.8
Тролокс	33

работах [16, 17].

2-(2-Гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамид (H₂L) был получен реакцией конденсации N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида (4-аллилтиосемикарбазида) с 2-гидроксибензальдегидом (салициловым альдегидом) в соответствии с методикой, описанной в работе [18].

Нитрат бис[μ_2 -2-({2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}метил)фенолято-S,N,O:O]диаквадимеди(II) (1). К этанольному раствору, содержащему 10 ммоль 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида H₂L в 20 мл спирта, при непрерывном перемешивании и нагревании (50–55°С) прибавляли раствор, содержащий 10 ммоль тригидрата нитрата меди(II) в 20 мл этанола. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 40–50 мин. После охлаждения до комнатной температуры наблюдалось образование мелкокристаллического вещества, которое отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали небольшим количеством этанола и сушили на воздухе до постоянной массы.

Нитрат бис[μ_2 -2-({2-[(проп-2-ен-1-ил)карбамотиоил]гидразинилиден}метил)фенолято-S,N,O:O]диимидазолдимеди(II) (2). К горячему (50–55°С) этанольному раствору (20 мл), содержащему 10 ммоль 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида H₂L, добавляли 10 ммоль тригидрата нитрата меди(II). Полученную смесь перемешивали при нагревании в течение 40–50 мин, затем к полученному раствору добавляли этанольный раствор 20 ммоль имидазола и продолжали перемешивание при нагревании в течение 30 мин. При охлаждении образовывался осадок, который отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола и сушили на воздухе.

Аналогично, используя вместо имидазола 3,5-дибромпиридин синтезировали соединение 3.

Гексагидрат нитрата бис[µ₂-2-({2-[(проп-2ен-1-ил)карбамотиоил]-гидразинилиден}метил)фенолято-S,N,O:O]бис(4-метилпиридин)димеди(II) (4). К горячему (50–55°С) этанольному раствору (20 мл), содержащему 20 ммоль 4-метилпиридина, добавляли 10 ммоль тригидрата нитрата меди(II). Полученную смесь перемешивали при нагревании в течение 30 мин, затем к полученному раствору добавляли этанольный раствор 10 ммоль 2-(2-гидроксибензилиден)-N-(проп-2-ен-1-ил)гидразинкарботиоамида H₂L и продолжали перемешивание при умеренном нагревании в течение 1 ч. При охлаждении образовывался осадок, который отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола и сушили на воздухе.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Г.Г. Бэлан и О.С. Бурдунюк (Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Н. Тестемицану) за помощь при проведении биологических испытаний синтезированных веществ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственных программ Республики Молдова (проекты 20.80009.5007.10 и 20.80009.5007.15).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beraldo H., Gambino D. // Mini Rev. Med. Chem. 2004.
 Vol. 4. N 1. P. 31. doi 10.2174/1389557043487484
- Joseph J., Mary N.L., Sidambaram R. // Synth. React. Inorg. Metal-Org. Nano-Metal Chem. 2010. Vol. 40. N 10. P. 930. doi 10.1080/15533174.2010.522661
- Гуля А.П., Граур В.О., Чумаков Ю.М., Петренко П.А., Бэлан Г.Г., Бурдунюк О.С., Цапков В.И., Рудик В.Ф. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 5. С. 766. doi 10.1134/S0044460X19050159; Gulea A.P., Graur V.O., Chumakov Yu.M., Petrenko P.A., Balan G.G., Burduniuc O.S., Tsapkov V.I., Rudic V.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 953. doi 10.1134/ S1070363219050153
- Lovejoy D.B. // Blood. 2002. Vol. 100. N 2. P. 666. doi 10.1182/blood.v100.2.666
- Pelosi G. // Open Crystallogr. J. 2010. Vol. 3. P. 16. doi 10.2174/1874846501003010016
- *Liberta A.E., West D.X.* // Biometals. 1992. Vol. 5. N 2. P. 121. doi 10.1007/bf01062223
- Присакарь В.И., Цапков В.И., Бурачева С.А., Быркэ М.С., Гуля А.П. // Хим.-фарм. ж. 2005. Т. 39. № 6. С. 30. doi 10.30906/0023-1134-2005-39-6-30-32; Prisakar' V.I., Tsapkov V.I., Buracheeva S.A., Byrke M.S., Gulea A.P. // Pharm. Chem. J. 2005. Vol. 39. N 6. P. 313. doi 10.1007/s11094-005-0142-8

- Pahontu E., Fala V., Gulea A., Poirier D., Tapcov V., Rosu T. // Molecules. 2013. Vol. 18. N 8. P. 8812. doi 10.3390/molecules18088812
- 9. Bindu P., Kurup M.R.P., Satyakeerty T.R. // Polyhedron. 1998. Vol. 18. N 3–4. P. 321. doi 10.1016/S0277-5387(98)00166-1
- Zhang Z., Gou Y., Wang J., Yang K., Qi J., Zhou Z., Liang Sh., Liang H., Yang F. // Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 121. P. 399. doi 10.1016/j.ejmech.2016.05.021
- Orysyk S.I., Repich G.G., Bon V.V., Dyakonenko V.V., Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Shishkin O.V., Pekhnyo V.I., Vovk M.V. // Inorg. Chim. Acta. 2014. Vol. 423A. P. 496. doi 10.1016/j.ica.2014.08.056
- Бонь В.В., Орысык С.И., Пехньо В.И. // Коорд. хим. 2011. Т. 37. № 2. С. 151; Bon' V.V., Orysyk S.I., Pekhno V.I. // Russ. J. Coord. Chem. 2011. Vol. 37. N 2. P. 149. doi 10.1134/S1070328411010027

- Allen. F.H. // Acta Crystallogr. (A). 2002. Vol. 58.
 P. 380. doi 10.1107/S0108768102003890
- CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.34.76, 2003.
- Sheldrich G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64.
 P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- Gulea A., Poirier D., Roy J., Stavila V., Bulimestru I., Tapcov V., Popovschi L // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2008. Vol. 23. N 6. P. 806. doi 10.1080/ 14756360701743002
- Balan G., Burduniuc O., Usataia I., Graur V., Chumakov Yu., Petrenko P., Gudumac V., Gulea A., Pahontu E. // Appl. Organometal. Chem. 2020. Vol. 34. N 3. P. e5423. doi 10.1002/aoc.5423
- Orysyk S.I., Bon V.V., Zholob O.O., Pekhnyo V.I., Orysyk V.V., Zborovskii Y.L., Vovk M.V. // Polyhedron. 2013. Vol. 51. P. 211. doi 10.1016/j.poly.2012.12.021

Synthesis, Structure and Biological Activity of Mixed-Ligand Amine-Containing Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-Hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide

A. P. Gulea^{*a*}, V. O. Graur^{*a*}, Ia. I. Ulchina^{*a*,*}, P. N. Bourosh^{*b*}, V. A. Smaglii^{*c*}, O. S. Garbuz^{*a*,*d*}, and V. I. Tsapkov^{*a*}

^a State University of Moldova, Chisinau, MD-2009 Moldova
 ^b Institute of Applied Physics, Chisinau, MD-2028 Moldova
 ^c Institute of Chemistry, Chisinau, MD-2028 Moldova
 ^d Institute of Zoology, Chisinau, MD-2028 Moldova
 *e-mail: ianina.ulchina@gmail.com

Received October 2, 2020; revised October 2, 2020; accepted October 17, 2020

Copper(II) nitrate reacts in ethanol with 2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide H_2L in a 1:1 molar ratio to form coordination compound Cu(HL)NO₃·H₂O. Ligand H₂L reacts with copper(II) nitrate and amines [imidazole (Im), 3,5-dibromopyridine (3,5-Br₂Py), 4-methylpyridine (4-Pic)] in a 1:1:2 molar ratio to give coordination compounds CuA(HL)NO₃·nH₂O [A = Im, 3,5-Br₂Py, 4-Pic; *n* = 0, 3]. The structures of the obtained amine-containing complexes were determined by X-ray diffraction analysis. The synthesized complexes exhibit antimicrobial, antifungal and antioxidant activities, as well as selective anticancer activity against human leukemia HL-60 cell line.

Keywords: Cu(II) coordination compounds, amines, salicylaldehyde 4-allylthiosemicarbazone, antimicrobial activity, anticancer activity

УДК 542.913

СИНТЕЗ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТЕРБИЯ(III), ЕВРОПИЯ(III) И ГАДОЛИНИЯ(III) С о-АРИЛБЕНЗОЙНЫМИ КИСЛОТАМИ

© 2021 г. А. А. Николаев*, А. Н. Кулясов, В. Т. Панюшкин

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

> Поступило в Редакцию 10 сентября 2020 г. После доработки 5 ноября 2020 г. Принято к печати 14 ноября 2020 г.

Координационные соединения тербия(III), европия(III) и гадолиния(III) с *о*-арилбензойными кислотами получены в оптимальных условиях из их натриевых солей. Методами ИК спектроскопии и комплексонометрического титрования установлены их состав и способ координации карбоксилат-анионов. Определены квантовые выходы люминесценции комплексов тербия(III) и европия(III). Комплексы тербия(III) перспективны для применения в органических светодиодах и светопреобразующих покрытиях.

Ключевые слова: лантаниды, *о*-арилбензойные кислоты, комплексные соединения, квантовый выход люминесценции, люминесцентные материалы

DOI: 10.31857/S0044460X21010145

Координационные соединения лантанидов привлекают внимание исследователей как перспективные люминофоры [1, 2] благодаря их уникальной характеристичной люминесценции в узких полосах спектра, а также из-за возможности варьировать их свойства без качественных изменений люминесценции [2, 3]. Эти особенности открывают широкие перспективы для применения координационных соединений лантанидов в различных люминесцентных материалах. Актуален поиск новых люминофоров, обладающих высокими квантовыми выходами люминесценции, с целью их применения в светопреобразующих покрытиях, электролюминесцентных устройствах, люминесцентных метках и сенсорах [1, 3–5].

Координационные соединения тербия(III), европия(III) и гадолиния(III) с 2-феноксибензойной кислотой (HPhBz), 2-бензоилбензойной кислотой (HBBz) и 2-(4-хлорбензоил)бензойной кислотой (HClBBz) получены нами при варьировании способов их синтеза с целью достижения максимальной чистоты образцов. Методика синтеза в этаноле [6, 7] оказалась неэффективной, так как продукты синтеза не выделялись в виде осадков, а при выпаривании растворов досуха они были сильно загрязнены исходной органической кислотой и хлоридом калия.

Вместо этанола в качестве растворителя мы использовали воду [реакция (1)], однако и в этом случае доля примесей составляла 20 мас% и более. В ИК спектрах полученных соединений отчетливо видна малоинтенсивная полоса при 1700 см⁻¹, соответствующая карбоксильной группе некоординированной кислоты. Промывание продуктов реакции ацетонитрилом, хотя и снижало интенсивность указанной полосы, но не позволяло избавиться от нее полностью.

Методика синтеза с применением натриевой соли кислоты в водной среде [реакция (2)] и последующим промыванием продукта реакции сначала большим количеством воды, а затем ацетонитрилом оказалась более эффективной.

 $TbCl_3 \cdot 6H_2O + 3HL + 3KOH = TbL_3 + 3KCl + 9H_2O, (1)$

•			
Координационное соединение	Рассчитано ω(Ln), % ^a	Найдено ω(Ln), %	п
$Tb(BBz)_3 \cdot nH_2O$	19.02	17.70±0.13	3.5
$Eu(BBz)_3 \cdot nH_2O$	18.36	17.08 ± 0.17	3.5
$Gd(BBz)_3 \cdot n H_2O$	18.88	17.81±0.17	3.0
$Tb(PhBz)_3 \cdot n H_2O$	19.90	19.72±0.16	0.0
$Eu(PhBz)_3 \cdot n H_2O$	19.20	19.70±0.00	_
$Gd(PhBz)_3 \cdot n H_2O$	19.73	18.99 ± 0.08	1.5
Tb(ClBBz) ₃ ⋅ <i>n</i> H ₂ O	16.94	16.33±0.08	2.0
$Eu(ClBBz)_3 \cdot n H_2O$	16.32	15.77±0.08	1.5
$Gd(ClBBz)_3 \cdot n H_2O$	16.80	16.46 ± 0.12	1.0

Таблица 1. Результаты комплексонометрического титрования координационных соединений

^а Для безводного координационного соединения.

$TbCl_3 \cdot 6H_2O + 3NaL = TbL_3 + 3NaCl + 6H_2O$, (2) (L = PhBz, BBz, ClBBz).

В табл. 1 приведены результаты комплексонометрического титрования, из которых следует, что соотношение лиганд-металл в полученных координационных соединениях равно 3:1. Небольшая (0.3–1.3%) разница между рассчитанными и найденными величинами, вероятно, объясняется присутствием координированной воды. Таким образом, состав полученных координационных соединений соответствует формуле $LnL_3 \cdot nH_2O$ (Ln = Eu, Gd, Tb; L = BBz, ClBBz, PhBz; n = 0-3.5). В координационном соединении европия с 2-фенилоксибензойной кислотой доля металла превышает рассчитанное для безводного соединения Eu(PhBz)₃. В ИК спектрах всех координационных соединений, кроме соединений тербия(III) и европия(III) с 2-феноксибензойной кислотой, присутствует малоинтенсивная широкая полоса в области 3600–3000 см⁻¹, что подтверждает предположение о присутствии в составе соединений координированных молекул воды.

Согласно литературным данным [8], по ИК спектрам координационных соединений карбоновых кислот можно определить способ координации карбоксилат-анионов. Для этого сравнивают разность между частотами валентных асимметричных и симметричных колебаний депротонированной карбоксильной группы в спектре координационного соединения с разностью тех же частот в спектре натриевой соли соответствующей кислоты.

Соединение	$v_{as}(COO^{-}), cm^{-1}$	ν _s (СОО⁻), см⁻1	$\Delta \nu, \mathrm{cm}^{-1}$	ν(С=О), см ⁻¹	v(Ln–O), см ⁻¹
$Tb(BBz)_3 \cdot 3.5H_2O$	1538.99	1400.13	138.86	1666.27	416.57
$Eu(BBz)_3 \cdot 3.5H_2O$	1538.99	1398.20	140.79	1666.27	414.64
$Gd(BBz)_3 \cdot 3H_2O$	1535.13	1402.06	133.07	1668.20	416.57
BBzNa	1558.28	1388.56	169.72	1666.27,	_
				$(1677.85)^{a}$	
Tb(ClBBz) ₃ ·2H ₂ O	1538.99	1400.13	138.86	1664.35	430.07
Eu(ClBBz) ₃ ·1.5H ₂ O	1537.06	1398.20	138.86	1664.35	428.14
Gd(ClBBz) ₃ ·1H ₂ O	1542.85	1402.06	140.79	1664.35	428.14
ClBBzNa	1558.28	1392.42	165.86	1662.42	_
				$(1670.13)^{a}$	
Tb(PhBz) ₃	1529.35	1405.92	125.43	—	420.43
Eu(PhBz) ₃	1537.06, 1521.63	1396.28, 1369.28	167.78-125.35	—	418.50
Gd(PhBz) ₃ ·1.5H ₂ O	1527.42	1403.99	123.43	_	420.43
PhBzNa	1560.20	1382.78	177.42	_	_

Таблица 2. Отнесение характеристичных полос поглощения функциональных групп в ИК спектрах ароматических кислот, их натриевых солей и координационных соединений с тербием(III), европием(III) и гадолинием(III)

^а В скобках приводится положение полосы в спектре соответствующей кислоты.

Другой важный критерий – направление смещения полос указанных колебаний в спектре координационного соединения относительно соли. В спектрах всех координационных соединений (табл. 2) данная разность меньше разности в спектрах соответствующей натриевой соли, а полосы валентных асимметричных и симметричных колебаний карбоксилата смещаются в область меньших и бо́льших волновых чисел соответственно, что соответствует бидентатной координации карбоксилат-аниона.

В ИК спектре координационного соединения европия с 2-феноксибензойной кислотой наблюдаются по две полосы, соответствующих валентным симметричным и асимметричным колебаниям депротонированной карбоксигруппы, следовательно, способы координации данной группы различаются симметрией [8].

В ИК спектрах координационных соединений 2-бензоилбензойной и 2-(4-хлорбензоил)бензойной кислот наблюдается небольшое (8–11 см⁻¹) смещение полосы, соответствующей колебаниям связи С=О кетогруппы. Вероятнее всего, основной вклад в этот эффект вносит не координация иона металла, а изменение в системе сопряжения вследствие депротонирования карбоксигруппы, поскольку в спектрах натриевых солей наблюдается аналогичное смещение.

В ИК спектрах всех полученных координационных соединений присутствует полоса поглощения связей Ln–O в области 450–400 см⁻¹.

Для определения эффективности переноса энергии возбуждения от карбоксилат-аниона на ион лантанида были записаны спектры фосфоресценции координационных соединений гадолиния(III) при температуре жидкого азота (77 К). По данным спектрам определены триплетные уровни анионов: 24570, 23700 и 23260 см⁻¹ для 2-феноксибензойной, 2-бензоилбензойной и 2-(4-хлорбензоил)бензойной кислот соответственно. Эти значения позволяют предположить эффективный перенос энергии на ион тербия(III) (резонансный уровень 20500 см⁻¹). Для иона европия(III) (резонансный уровень 17264 см⁻¹) такой перенос хотя и возможен, но гораздо менее эффективен вследствие слишком большого энергетического зазора (6000-7300 см⁻¹).

Эти теоретические предположения полностью коррелируют с экспериментальными данными.

Таблица 3. Некоторые характеристики люминесценции координационных соединений тербия(III) и европия(III)

Координационное	(0 ^a	T MKC
соединение	Ψ	t, MKC
$Tb(BBz)_3 \cdot 3.5H_2O$	0.50	1040
$Eu(BBz)_3 \cdot 3.5H_2O$	0.21	310
Tb(ClBBz) ₃ .2H ₂ O	0.58	980
Eu(ClBBz) ₃ .1.5H ₂ O	0.03	310
Tb(PhBz) ₃	0.58	1030
Eu(PhBz) ₃	0.02	310

^а Значения представлены в долях единицы с точностью ±10%.

Квантовые выходы для координационных соединений тербия(III) значительно превышают квантовые выходы соединений европия(III) (табл. 3).

Высокие квантовые выходы люминесценции координационных соединений тербия(III) позволяют предположить перспективность их применения в светотрансформирующих материалах для солнечных элементов. Кроме того, данные соединения могут найти применение в органических светодиодах (OLED).

Несмотря на низкую эффективность люминесценции, координационные соединения европия(III) могут иметь пактическое применение, поскольку на этапе синтеза этих соединений было замечено, что эффективность их собственной люминесценции значительно повышалась при нагревании. Визуально данный эффект наиболее сильно проявляется в соединении с 2-(4-хлорбензоил)бензойной кислотой и присутствует у других координационных соединений европия.

По кривым затухания люминесценции координационных соединений определены их времена люминесценции (табл. 3). Время люминесценции всех соединений европия(III) значительно меньше времени люминесценции соединений тербия(III). Эти данные коррелируют с данными о соотношении триплетных уровней анионов и излучательных термов лантанидов и свидетельствуют о том, что в передаче энергии возбуждения на ион европия участвуют только относительно короткоживущие возбужденные состояния аниона.

Во всех случаях форма кривых затухания люминесценции имеет моноэкспоненциальный характер, и, следовательно, все центры люминесценции в соединениях эквивалентны.

На основе координационных соединений тербия(III) с 2-безоилбензойной и 2-(4-хлорбензоил)



Зависимости интегральной интенсивности фотолюминесценции координационных соединений тербия(III) от массового соотношения $m(PVK):m[Tb(BBz)_3:3.5H_2O]$ (a), $m(PVK):m[Tb(ClBBz)_3:2H_2O]$ (б).

бензойной кислотами были получены тонкопленочные материалы [9], представляющие собой допированную координационным соединением полимерную матрицу поли(*N*-винилкарбазола) (PVK). Для установления оптимального соотношения полимера и координационного соединения в пленке были получены серии образцов с массовыми соотношениями PVK-координационное соединение от 1:1 до 10:1 и записаны спектры их люминесценции, на основе которых получены зависимости интегральной интенсивности люминесценции координационного соединения в пленке от массового соотношения компонентов (см. рисунок).

Для серии образцов на основе Tb(BBz)₃. 3.5H₂O наблюдается максимум при соотношении 2:1. В спектре образца на основе Tb(ClBBz)₃·2H₂O максимумов не наблюдается, напротив, с понижением доли комплекса в пленке уменьшается интегральная интенсивность. Обобщая данные приведенных зависимостей, можно сделать вывод, что полимерная матрица принимает участие в фотолюминесценции пленки только при допировании соединением $Tb(BBz)_3 \cdot 3.5H_2O$, а в случае соединения Tb(ClBBz)₃·2H₂O такого участия нет.

Были получены органические светодиоды: ITO/ PEDOT:PSS/PVK:KC/PBD/LiF/A1 [ITO – оксид индия–олова, PEDOT – поли(3,4-этилендиокситиофен), PSS – поли(стирол-4-сульфонат), PBD – 5-(4-бифенил)-2-(4-*трет*-бутилфенил)-1,3,4-оксадиазол; KC – Tb(BBz)₃·3.5H₂O, Tb(ClBBz)₃·2H₂O], для которых зарегистрировали спектры электролюминесценции. В обоих устройствах преобла-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

дает свечение органической матрицы, однако в спектре светодиода на основе $Tb(BBz)_3 \cdot 3.5H_2O$ отчетливо видны полосы люминесценции иона Tb^{3+} , соответствующие переходам ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_6$ (490 нм, плечо) и ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_5$ (545 нм); в спектре светодиода на основе $Tb(ClBBz)_3 \cdot 2H_2O$ таких полос не наблюдается, что коррелирует с выводами об участии полимерной матрицы PVK в люминесценции пленок PVK–координационное соединение.

На основе соединения Tb(PhBz)₃ было получено [10] светопреобразущее покрытие на основе полимерной матрицы полиметилметакрилата, допированной координационным соединением (доля координационного соединения 25 мас%). Данное покрытие способно, поглощая свет в спектральной области 240–330 нм, излучать его в области 480–640 нм, в которой наблюдается характерная люминесценция иона Tb³⁺. Указанный эффект позволяет повысить ток короткого замыкания трехкаскадного солнечного элемента GaInP/GaAs/Ge при освещении ртутной лампой, I = 0.761 мA (ток под стеклом с покрытием из чистого полиметилметакрилата), 0.778 мA – ток под стеклом с покрытием, включающим соединение Tb(PhBz)₃.

Состав большинства полученных координационных соединений соответствует формуле $LnL_3 \cdot nH_2O$ (n = 0-3.5), состав и строение координационного соединения европия(III) с 2-феноксибензойной кислотой требует отдельного детального изучения. Во всех соединениях ионы Ln^{3+} координированы бидентатно.

Полученные координационные соединения тербия(III) и европия(III) перспективны для применения в люминесцентных материалах и в устройствах: OLED, светопреобразующих покрытиях, температурных люминесцентных датчиках.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза координационных соединений использовали 2-бензоилбензойную, 2-феноксибензойную, 2-(4-хлорбензоил)бензойную кислоты (98%, Sigma-Aldrich), гидроксид калия (ХЧ). Натриевые соли указанных кислот получали при смешении спиртовых растворов эквимолярных количеств соответствующей органической кислоты и гидроксида натрия (ХЧ) с последующим упариванием досуха. Выделенные порошки сушили 3 ч в вакууме при 80°С.

Хлориды лантанидов получали при действии соляной кислоты (ХЧ, 36%) на оксид соответствующего лантанида (ХЧ) с последующим упариванием растворов досуха. Выделенные порошки сушили 3 ч в вакууме при 80°С. Координационные соединения синтезировали в спиртовой (этанол, 96%) или в водной (дистиллированная вода) среде.

Перед комплексонометрическим титрованием комплексы прокаливали при 900°С до образования оксидов металлов, которые затем растворяли в азотной кислоте и титровали ЭДТА с ксиленоловым оранжевым и уротропиновым буфером (pH ~5.5).

ИК спектры соединений записывали на ИК Фурье-спектрофотометре Vertex 70 (Bruker) в области 4000-400 см⁻¹ с использованием приставки НПВО с алмазным кристаллом. Спектры возбуждения и регистрации люминесценции, а также кривые затухания люминесценции записывали на спектрофлуориметре Флюорат-02 Панорама (Люмэкс) с использованием оптоволоконной приставки для измерения спектров твердых образцов. Для регистрации спектров фосфоресценции координационных соединений гадолиния(III) при 77 К образец, закрепленный на оптоволокне, помещали в жидкий азот. Квантовые выходы люминесценции определяли по методике [11], адаптированной под спектрофлуориметр Флюорат-02 Панорама. Образец координационного соединения тщательно растирали и прессовали таблетку, на которой проводили все необходимые измерения. В качестве эталонного образца отражения служила таблетка KBr (ОСЧ). Точность методики составляла ±10%. Спектры свечения полученных диодов измеряли на высокочувствительном спектрофотометре Avantes при напряжении на диоде 12–15 В.

Тонкие пленки получали методом центрифужного полива подложки (spin coating) раствором смеси комплекса и соответствующего полимера в хлороформе. Скорость вращения подложки 1000–3000 об/мин, объем нанесения 90–150 мкл. Толщину пленок (~90 нм) контролировали при помощи микроинтерференционного микроскопа МИИ-4М (ЛОМО).

Органические светодиоды получали последовательным нанесением пленок PEDOT–PSS (spin coating), PVK–координационное соединение (spin coating), PBD (вакуумное термическое напыление), LiF (вакуумное термическое напыление) и Al (вакуумное термическое напыление) на очищенную стеклянную подложку, покрытую оксидом индия–олова (ITO).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность заместителю руководителя отделения сепарационных методов анализа группы компаний «Люмэкс» М.И. Зинченко за помощь в адаптации методики определения квантовых выходов люминесценции к спектрофлуориметру Флюорат-02 Панорама.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта государственного задания Министерства образования и науки России № 20/65т-6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bünzli J-C.G. // Coord. Chem. Rev. 2015. Vol. 293–294.
 P. 19. doi 10.1016/j.ccr.2014.10.013
- Каткова М.А., Витухновский А.Г., Бочкарев М.Н. // Усп. хим. 2005. Т. 74. С. 1193; KatkovaM.A., Vitukhnovsky A.G., Bochkarev M.N. // Russ. Chem. Rev. 2005. Vol. 74. N 12. P. 1089. doi 10.1070/RC2005v-074n12ABEH002481
- Mikhalyova E.A., Pavlishchuk V.V. // Theor. Exp. Chem. 2019. Vol. 55. N 5. P. 293. doi 10.1007/s11237-019-09622-5
- SeethaLekshmia S., Ramyaa A.R., Reddya M.L.P., Varughese S. // J. Photochem. Photobiol. (C). 2017. Vol. 33. P. 109. doi 10.1016/j.jphotochemrev.2017.11.001

- Binnemans K. // Chem. Rev. 2009. Vol. 109. N 9. P. 4283. doi 10.1021/cr8003983
- Ma R.-X., Chen Z.-M., Gao Z.-H., Wang S.-P., Wang R.-F., Zhang J.-J. // Synth. Met. 2009. Vol. 159. N 13. P. 1272. doi 10.1016/j.synthmet.2009.02.024
- Du Ya., Zheng J. // Inorg. Chem. Commun. 2016.
 Vol. 66. P. 59. doi 10.1016/j.inoche.2016.01.020
- Lewandowski W., Kalinowska M., Lewandowska H. // J. Inorg. Biochem. 2005. Vol. 99. P. 1407. doi 10.1016/j. jinorgbio.2005.04.010
- Панюшкин В.Т., Капустина А.А., Николаев А.А., Офлиди А.И., Назаренко М.А., Колоколов Ф.А. // Ж. прикл. спектр. 2018. Т. 85. № 6. С. 1011; Panyushkin V.T.,

Kapustina A.A., Nikolayev A.A., Oflidi A.I., Nazarenko M.A., Kolokolov F.A. // J. Appl. Spectr. 2019. Vol. 85. N 6.P. 1132. doi 10.1007/s10812-019-00770-z

- Панюшкин В.Т., Николаев А.А., Скачков А.Ф., Скляров Д.С., Соколов М.Е. // Ж. прикл. спектр. 2019.
 Т. 86. № 5. С. 826; Panyushkin V.T., Nikolaev А.А., Skachkov A.F., Sklyarov D.S., Sokolov М.Е. // J. Appl. Spectr. 2019. Vol. 86. N 5. P. 908. doi 10.1007/s10812-019-00914-1
- Wrighton M.S., Ginley D.S., Morse D.L. // J. Phys. Chem. 1974. Vol. 78. N 22. P. 2229. doi 10.1021/ j100615a009

Synthesis and Luminescent Properties of Coordination Compounds of Terbium(III), Europium(III) and Gadolinium(III) with *o*-Arylbenzoic Acids

A. A. Nikolaev*, A. N. Kulyasov, and V. T. Panyushkin

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

Received September 10, 2020; revised November 5, 2020; accepted November 14, 2020

Coordination compounds of terbium(III), europium(III), and gadolinium(III) with *o*-arylbenzoic acids were obtained under optimal conditions from their sodium salts; their composition and method of coordination of carboxylate anions were determined by IR spectroscopy and complexometric titration. The quantum yields of luminescence of terbium(III) and europium(III) complexes were determined. Terbium(III) complexes are promising for use in organic light-emitting diodes and light-converting coatings.

Keywords: lanthanides, *o*-arylbenzoic acids, complex compounds, luminescence quantum yield, luminescent materials

УДК 546.561/.682/.571

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ In(C₆F₅)₃·Et₂O С КОМПЛЕКСАМИ МОНОХЛОРИДА МЕДИ И СЕРЕБРА С 1,3-БИС(2,6-ДИИЗОПРОПИЛФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛ-2-ИЛИДЕНОМ

© 2021 г. Н. А. Щербина, И. В. Казаков, Д. В. Спиридонова, В. В. Суслонов, О. В. Хорошилова, В. Н. Михайлов, А. Ю. Тимошкин*

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия *e-mail: a.y.timoshkin@spbu.ru

> Поступило в Редакцию 10 октября 2020 г. После доработки 10 октября 2020 г. Принято к печати 20 октября 2020 г.

Взаимодействие $In(C_6F_5)_3 \cdot Et_2O$ с NHCdipp·CuCl и NHCdipp·AgCl в дихлорметане при комнатной температуре приводит к образованию комплекса $[(NHC^{dipp})Cu(\mu-Cl)_2In(C_6F_5)_2]$ и сольвата $[(NHC^{dipp})_2Ag]^+[In_2(\mu-Cl)(C_6F_5)_6]^- \cdot CH_2Cl_2 [NHC^{dipp} - 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]. Строение соединений установлено методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Увеличение кислотности Льюиса за счет введения электроотрицательных групп <math>C_6F_5$ позволяет стабилизировать биядерный анион с мостиковым атомом хлора $[In_2(\mu-Cl)(C_6F_5)_6]^-$.

Ключевые слова: трис(пентафторфенил)индий, хлорид меди(I), хлорид серебра(I), N-гетероциклический карбен

DOI: 10.31857/S0044460X21010157

Кислоты Льюиса участвуют во многих каталитических реакциях: полимеризации, изомеризации и крекинга алканов, алкилирования ароматических углеводородов [1-7]. Особенно это свойственно кислотам Льюиса, центральным атомом в которых выступает элемент 13 группы. Увеличить силу кислоты Льюиса можно при введении электронакцепторных заместителей, например, пентафторфенила С₆F₅. Кислота Льюиса B(C₆F₅)₃ [8] используется в качестве инициатора катионной полимеризации винилового эфира в водных средах [9], сокатализатора в реакции Циглера-Натта [10]. Сочетание пространственной загруженности с сильной электронакцепторностью придает соединению B(C₆F₅)₃ свойства классической кислоты Льюиса для создания разделенных льюисовских пар (FLP, Frustrated Lewis Pairs) [11-16]. С помощью FLP возможна активация малых молекул (H₂ [11], N₂O [17, 18], CO₂ и CO [19–21]), а также связей С–Н и С≡С [19]. Соединения Е(С₆F₅)₃ (E = Al, Ga, In) – более сильные кислоты Льюиса, чем B(C₆F₅)₃ [22]. Они неустойчивы в свободном состоянии, но могут быть стабилизированы путем комплексообразования [23–25] и применяться в катализе. Al(C₆F₅)₃ – более эффективный катализатор по сравнению с B(C₆F₅)₃ в реакциях полимеризации l-лактида и ε -капролактона [26], Ga(C₆F₅)₃ и In(C₆F₅)₃ перспективны для создания каталитических циклов на основе FLP [27]. Для создания FLP важен подбор не только кислоты, но и основания Льюиса.

Благодаря сильным донорным свойствам и стерической загруженности N-гетероциклические карбены (NHC) являются подходящими основаниями для создания FLP, например, с $B(C_6F_5)_3$ N-гетероциклические карбены образуют FLP [28], a с $Al(C_6F_5)_3$ – классический донорно-акцепторный комплекс [29]. Один из перспективных методов синтеза комплекса $In(C_6F_5)_3$ с NHC: основан



dipp – 2,6-диизопропилфенил.

на использовании реакции переметаллирования, которая позволяет синтезировать комплексы без стадии выделения весьма реакционноспособных свободных карбенов [30]. Для реакции переметаллирования широко используются комплексы монохлоридов меди и серебра с карбенами NHC [31–34].

Нами изучено взаимодействие $In(C_6F_5)_3 \cdot Et_2O$ с NHC^{dipp}·CuCl и NHC^{dipp}·AgCl [NHC^{dipp} – 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден] в эквимолярных соотношениях при комнатной температуре в дихлорметане (схема 1).

При M = Cu образуется комплекс [(NHC^{dipp}) Cu(μ -Cl)₂In(C₆F₅)₂] **1**, структура которого установлена нами методом РСА монокристаллов (рис. 1, табл. 1, 2). В элементарной ячейке в структуре комплекса **1** находятся две кристаллографически независимые молекулы, в каждой из которых при-

сутствует фрагмент $Cu(\mu-Cl)_2In$. На настоящий момент структурно охарактеризовано только одно соединение, обладающее подобным фрагментом – комплекс (PCy_3)₂ $Cu(\mu-Cl)_2InClCu(\mu-Cl)_2(PCy_3)_2$ **3** (PCy_3 – трициклогексилфосфин) [35]. Некоторые структурные характеристики комплексов **1** и **3** приведены в табл. 1.

143

В структуре комплекса **1** координационное число атома In равно 4, а не 5, как в комплексе **3**. Кроме того, в структуре **3** присутствуют два фрагмента Cu(μ -Cl)₂In, в одном из которых длина связи In–Cl на 0.1 Å больше, чем в другом, а длина связи Cu–Cl меньше на 0.14–0.28 Å. Длины мостиковых связей In–Cl в каждом фрагменте Cu(μ -Cl)₂In в комплексе **3** различаются незначительно (менее чем на 0.01 Å). Напротив, в комплексе **1** длины мостиковых связей In–Cl во фрагменте Cu(μ -Cl)₂In различаются на 0.014–0.020 Å. Гетерометаллические четырехчленные циклы InCl₂Cu в обоих сое-



Рис. 1. Общий вид молекулы комплекса 1 в кристалле. Эллипсоиды атомных смещений приведены с вероятностью 50%.

· ·		
Параметр	1	3 [35]
In-Cl	2.525(2)	2.5228(7)
	2.530(1)	2.4311(7)
	2.539(1)	2.5361(7)
	2.510(2)	2.4208(7)
CuCl	2.453(2)	2.5692(7)
	2.431(3)	2.3849(7)
	2.413(3)	2.4293(9)
	2.458(2)	2.6642(8)
InClCu	88.16(5)	96.70(3)
	87.18(5)	95.44(3)
	87.76(5)	97.60(2)
	88.00(5)	93.38(3)
ClInCl	90.04(4)	84.40(2)
	90.07(5)	85.48(2)
ClCuCl	94.96(6)	83.40(2)
	93.63(6)	83.45(2)

Таблица 1. Длины некоторых связей (Å) и значения валентных углов (град) в комплексах 1 и 3

динениях плоские, сумма внутренних углов 359.8 (1) и 359.9° (3), что характерно для циклов MCl_2M' (M = Li, Cu; M' = Li) [36, 37].

Аналогичные комплексы $(Ph_3P)_2M(\mu-Cl)_2ECl_2$ с мостиковыми атомами хлора образуются при взаимодействии $(Ph_3P)_2MCl$ (M = Cu, Ag) с ECl₃ (E = Al, Ga, In) [38]. В комплексе $(Ph_3P)_2M(\mu-Cl)_2ECl_2$ все атомы хлора можно заменить на SEt в реакции с NaSEt и получить комплексы $(Ph_3P)_2M(\mu-SEt)_2E(SEt)_2$ – прекурсоры для получения полупроводниковых материалов [38].

Структура полученного нами комплекса 1 имеет сходство со структурой, предложенной для предполагаемого переходного состояния обмена заместителей при взаимодействии $Al(C_6F_5)_3 \cdot C_6H_5CH_3$ с карбеновым комплексом бромида меди(I) [биметалический четырехчленный цикл $Cu(\mu$ - $C_6F_5) \cdot$ (μ -Br)Al] [39]. Установленные нами структурные

Таблица 2. Результаты рентгеноструктурного анализа монокристаллов соединений 1 и 2

Параметр	1	2
Формула	$C_{39}H_{36}Cl_4CuF_{10}InN_2$	$C_{91}H_{74}AgCl_3F_{30}In_2N_4$
Μ	971.96	2237.40
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	$P\bar{\iota}$	Pī
<i>a</i> , Å	14.0555(2)	13.39661(9)
<i>b</i> , Å	18.0180(2)	15.77365(9)
<i>c</i> , Å	18.05880(10)	21.90779(11)
α, град	91.0760(10)	81.2072(4)
β, град	108.5200(10)	88.3769(5)
ү, град	108.5200(10)	83.6799(5)
<i>V</i> , Å ³	4005.40(8)	4546.89(5)
Ζ	4	2
$d_{\rm выч}, \Gamma/{ m cm}^3$	1.612	1.634
Т, К	100.00(16)	100(3)
Размер кристалла, мм ³	0.12 imes 0.08 imes 0.06	0.32 imes 0.21 imes 0.19
λ, Å	1.54184	1.54184
μ, мм ⁻¹	7.171	7.512
Интервал углов, град	5.22-143.12	4.082-140.984
Число отражений	107165	119108
Уникальных отражений	15141	17358
R _{int}	0.1181	0.0640
$R(F)$ для $F^0 \geq 2\sigma(F^0)$	0.0958	0.0310
R(F) для всех отражений	0.1011	0.0321
$wR(F^2)$ для всех отражений	0.2938	0.0805
GOOF	1.040	1.022
$\rho_{\text{max/min}}$, $e/Å^3$	3.68/-2.08	1.27/-1.58
особенности комплекса 1 подкрепляют предположение [39] о возможности реализации такого переходного состояния.

При взаимодействии $In(C_6F_5)_3 \cdot Et_2O$ с NHC^{dipp}·AgCl образуется ионный комплекс [(NHC^{dipp})₂Ag]⁺[In₂(µ-Cl)(C₆F₅)₆]⁻·CH₂Cl₂**2** (рис. 2), в структуре которого катион серебра стабилизирован двумя молекулами NHC^{dipp}, а хлорид-анион – двумя молекулами In(C₆F₅)₃. Структура катиона [Ag(NHC^{dipp})₂]⁺ близка к найденной в работах [40–46].

Своеобразие структуры аниона $[In_2(\mu-Cl)(C_6F_5)_6]^$ в комплексе 2 состоит в присутствии одного мостикового атома хлора. Эту структуру можно рассматривать как производное иона $In_2Cl_7^-$, в котором терминальные атомы хлора замещены группами С₆F₅. Анионные комплексы трихлорида индия могут быть компонентами ионных жидкостей. В таких ионных жидкостях димерные анионы In₂Cl₇ отсутствуют [47], что связано с термодинамической невыгодностью их образования [48]. Структурный фрагмент In-Cl-In с одним мостиковым атомом Cl, согласно данным базы ССDС [49], находится только в структурах двух соединений: в димере [Me₂InCl·NH₂NHC₆H₅]₂ **4** [50] и в комплекce $[S=P(i-Pr_2)NP(i-Pr_2)]_2InCl]_2(\mu-Cl)[\mu-(i-Pr_2P)_2N)]$ 5 [51], – в которых координационное число атома индия равно пяти, в то время как в анионе [In₂(µ-Cl)(C₆F₅)₆]⁻ оно равно четырем. Величина угла In-Cl-In в комплексе 2 126.26(2)° заметно меньше, чем в стерически загруженных комплексах 4 и 5 [144.0(1) и 135.02(8)° соответственно]. Длины связи In-Cl в комплексе 2 [2.5233(7) и 2.5436(8) Å] также меньше, чем в комплексах 4 [2.5392(9) и 2.960(1) Å] и 5 [2.7168(19) и 2.768(2) Å].

Таким образом, при взаимодействии $In(C_6F_5)_3$. Et_2O с комплексами гетероциклического карбена NHC^{dipp} с хлоридами меди(I) и серебра(I) реакция переметаллирования не протекает, а образуются новые соединения **1** и **2**, структуры которых установлены методом PCA. Введение электронакцепторных групп C_6F_5 позволяет стабилизировать неустойчивый ион $In_2Cl_7^-$ и увеличить кислотность Льюиса биядерного аниона с хлоридным мостиком $[In_2(\mu-Cl)(C_6F_5)_6]^-$, который может быть перспективным компонентом для создания ионных жидкостей.



Рис. 2. Общий вид молекулы комплекса **2** в кристалле. Атомы водорода не приведены. Эллипсоиды атомных смещений приведены с вероятностью 50%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтетические процедуры проводили с использованием перчаточного бокса InertLab 2GB в атмосфере чистого аргона (содержание влаги и кислорода менее 0.1 м. д.). Дихлорметан (XЧ) сушили над CaH₂, перегоняли в атмосфере аргона, дегазировали методом замораживания–размораживания и выдерживали над активированными цеолитами (4 Å) не менее 2 сут. Соединения CuCl·NHC^{dipp} [52], AgCl·NHC^{dipp} [53] и In(C₆F₅)₃·Et₂O [23] синтезировали по литературным методикам.

Синтез [(NHC^{dipp})Cu(µ-Cl)₂In(C₆F₅)₂] (1). К раствору In(C₆F₅)₃·Et₂O (169 мг, 0.245 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре добавляли CuCl·NHC^{dipp} (119 мг. 0.244 ммоль). При непрерывном перемешивании образовался прозрачный желтый раствор, перемешивание продолжали 1 сут. При выдерживании реакционной смеси при -30°С в течение двух месяцев образовались крупные прозрачные бесцветные кристаллы соединения 1, которые были охарактеризованы методом PCA. Избранные длины связей (Å) и углы (град): In¹–Cl¹ 2.525(2), In^{1A}–Cl^{1A} 2.530(1), In¹–Cl² 2.539(1), In^{1A} - Cl^{2A} 2.510(2), In^{1} - C^{28} 2.15(1), $In^{1A}-C^{28A}$ 2.149(9), $In^{1}-C^{34}$ 2.149(8), $In^{1A}-C^{34A}$ 2.15(1), Cu^1-Cl^1 2.453(2), $Cu^{1A}-Cl^{1A}$ 2.431(3), Cu¹-Cl² 2.413(3), Cu^{1A}-Cl^{2A} 2.458(2), Cu¹-C¹ 1.889(9), Cu^{1A}–C^{1A} 1.909(8), C¹–N1 1.354(9), $C^{1}-N^{1A}$ 1.34(1), $C^{1}-N^{2}$ 1.36(1), $C^{1}-N^{2A}$ 1.354(9);

 $\begin{array}{l} Cl^{1}In^{1}Cl^{2} \; 90.11(6), \; Cl^{1A}In^{1A}Cl^{2A} \; 90.03(6), \; C^{28}In^{1}C^{34} \\ 121.2(4), \; C^{28A}In^{1A}C^{34A} \; 122.1(4), \; Cl^{1}Cu^{1}Cl^{2} \; 94.88(8), \\ Cl^{1A}Cu^{1A}Cl^{2A} \; 93.62(7), \; N^{1}C^{1}N^{2} \; 103.1(7), \; N^{1A}C^{1A}N^{2A} \\ 103.7(7). \end{array}$

Синтез $[(NHC^{dipp})_2Ag]^+[In_2(\mu-Cl)(C_6F_5)_6]^-$ (2). К раствору In(C₆F₅)₃·Et₂O (138 мг, 0.200 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавили AgCl· NHC^{dipp} (106 мг, 0.199 ммоль). Через 1 сут осадок отделяли и характеризовали методом рентгенофазового анализа как хлорид серебра. При выдерживании фильтрата при -30°С в течение 2 сут образовались прозрачные беспветные кристаллы соединения 2, которые охарактеризованы методом PCA. Избранные длины связей (Å) и углы (град): In⁰¹–Cl⁰⁰ 2.5233(7), In⁰³–Cl⁰⁰ 2.5436(8), In⁰¹– C^{01A} 2.166(2), In^{01} - C^{015} 2.175(2), In^{01} - C^{01J} 2.176(3), $In^{03}-C^{01H}$ 2.177(2), $In^{03}-C^{01Q}$ 2.174(2), $In^{03}-C^{02J}$ 2.168(3), $Ag^{02}-C^{017}$ 2.098(2), $Ag^{02}-C^{019}$ 2.100(2), $C^{017}-N^{012}$ 1.358(3), $C^{017}-N^{013}$ 1.350(3), $C^{019}-N^{011}$ 1.358(3). C⁰¹⁹–N⁰¹⁴ 1.353(3); In⁰¹Cl⁰⁰In⁰³ 126.26(2), Cl⁰⁰In⁰¹C⁰¹⁵ Cl⁰⁰In⁰¹C^{01A} 99.92(6). 100.54(6), $C^{015}In^{01}C^{01A}$ $Cl^{00}In^{01}C^{01J}$ 108.98(7),116.87(9), $C^{015}In^{01}C^{01J}$ $C^{01A}In^{01}C^{01J}$ 113.07(9), 115.06(9), Cl⁰⁰In⁰³C^{01H} Cl⁰⁰In⁰³C^{01Q} 100.45(7), 106.57(7), $Cl^{00}In^{03}C^{02J}$ $C^{01H}In^{03}C^{01Q}$ 99.94(7), 109.56(9), $C^{01H}In^{03}C^{02J}$ $C^{01Q}In^{03}C^{02J}$ 119.85(9). 117.42(9), $C^{017}Ag^{02}C^{019}$ N⁰¹²C⁰¹⁷N⁰¹³ 179.05(9), 104.2(2), $N^{011}C^{019}N^{014}$ 103.7(2).

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов проводили на приборе Agilent Technologies SuperNova с дифрактометром HiPix3000. Структура решена в пакете программ Olex2 [54] и уточнена при помощи программы ShelXL [55]. Кристаллические структуры комплексов 1 и 2 депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (ССDС 2007837 и 2005261).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-13-00196) с использованием оборудования Ресурсных центров «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Рентгенодифракционные методы исследования» Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Geier S.J., Chase P.A., Stephan D.W. // Chem. Commun. 2010. Vol. 46. P. 4884. doi 10.1039/C0CC00719F
- Krahl T., Kemnitz E. // J. Fluorine Chem. 2006.
 Vol. 127. P. 663. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.02.015
- Tobusi M., Chatani N. // Angew. Chem. Int. Ed. 2006. Vol. 45. P. 1683. doi 10.1002/anie.200503866
- Schmidt A.W., Knolker H.-J. // Synlett. 2010. N 15. P. 2207. doi 10.1055/s-0030-1258549
- Kessler S.N., Wegner H.A. // Org. Lett. 2010. Vol. 12. N 18. P. 4062. doi 10.1021/ol101701z
- Stephan D.W. // Org. Biomol. Chem. 2008. Vol. 6. P. 1535. doi 10.1039/B802575B
- Tao X., Wölke C., Daniliuc C.G., Kehr G., Erker G. // Chem. Sci. 2019. Vol. 10. P. 2478. doi 10.1039/ C8SC04790A
- Massey A.G., Park A.J. // J. Organomet. Chem. 1964. Vol. 2. N 3. P. 245. doi 10.1016/S0022-328X(00)80518-5
- Zhang J., Wu Y., Chen K., Zhang M., Gong L., Yang D., Li S., Guo W. // Polymers. 2019. Vol. 11 N 3. P. 500. doi 10.3390/polym11030500
- Nomura K., Nagai G., Izawa I., Mitsudome T., Tamm M., Yamazoe S. // ACS Omega. 2019. Vol. 4. N 20. P. 18833. doi 10.1021/acsomega.9b02828
- 11. *Gerhard E., Stephan D.W.* Frustraited Lewis Pairs I. Heidelberg: Springer Verlag, 2013. P. 350.
- Liu L.L., Cao L.L., Shao Y., Stephan D.W. // J. Am. Chem. Soc. 2017. Vol. 139. N 29. P. 10062. doi 10.1021/ jacs.7b05120
- Welch G.C., Juan R.R.S., Masuda J.D., Douglas S.W. // Science. 2006. Vol. 314. N 5802. P. 1124. doi 10.1126/ science.1134230
- Berkefeld A., Piers W.E., Parvez M. // J. Am. Chem. Soc. 2010. Vol. 132. N 31. P. 10660. doi 10.1021/ja105320c
- Mömming C.M., Otten E., Kehr G., Fröhlich R., Grimme S., Douglas S.W., Erker G. // Angew. Chem., Int. Ed. 2009. Vol. 48. N 36. P. 6643. doi 10.1002/ anie.200990186
- Chen J., Falivene L., Caporaso L., Cavallo L., Chen E.Y.-X. // J. Am. Chem. Soc. 2016. Vol. 138. N 16. P. 5321. doi 10.1021/jacs.6b01497
- Tran S.D., Tronic T.A., Kaminsky W., Heinekey D.M., Mayer J.M. // Inorg. Chim. Acta 2011. Vol. 369. N 1. P. 126. doi 10.1016/j.ica.2010.12.022
- Menard G., Stephan D.W. // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. Vol. 123. P. 8546. doi 10.1002/ange.201103600
- Appelt C., Westenberg H., Bertini F., Ehlers A.W., Slootweg J.C., Lammertsma K., Uhl W. // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. Vol. 50. P. 3985. doi 10.1002/ anie.201006901

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

- Chapman A.M., Haddow M.F., Wass D.F. // J. Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133. N 45. P. 18463. doi 10.1021/ ja207936p
- Miller A.J.M., Labinger J.A., Bercaw J.E. // J. Am. Chem. Soc. 2010. Vol. 132. N 10. P. 3301. doi 10.1021/ ja100574n
- 22. *Timoshkin A.Y. Frenking G. //* Organometallics. 2008. Vol. 27. N 3. P. 371. doi 10.1021/om700798t
- Pohlmann J.L.W., Brinckmann F.E. // Z. Naturforsch. (B). 1965. Bd 20. S. 5.
- 24. Choi Z.-H., Tyrra W., Adam A. // Z. anorg. allg. Chem. 1999. Bd 625. S. 1287. doi 10.1002/ (SICI)1521-3749(199908)625:8<1287::AID-ZAAC1287>3.0.CO;2-S
- Shcherbina N.A., Pomogaeva A.V., Lisovenko A.S., Kazakov I.V., Gugin N.Yu., Khoroshilova O.V., Kondrat'ev Yu.V., Timoshkin A.Y. // Z. anorg. allg. Chem. 2020. Vol. 646. N 13. P. 873. doi 10.1002/ zaac.202000030
- Nakayama Y., Kosaka S., Yamaguchi K., Yamazaki G., Tanaka R., Shiono T. // J. Polym. Sci. (A). 2017. Vol. 55. N 2 P. 297. doi 10.1002/pola.28383.
- 27. Xu M., Possart J., Waked A.E., Roy J., Uhl W., Stephan D.W. // Phil. Trans. R. Soc. (A). 2017. Vol. 375. P. 20170014. doi 10.1098/rsta.2017.0014
- Kolychev E.L., Bannenberg T., Freytag M., Daniliuc C.G., Jones P.G, Tamm M. // Chem. Eur. J. 2012. Vol. 18. P. 16938. doi 10.1002/chem.201202840
- 29. Zhang Y., Miyake G.M., Chen E.Y.-X // Angew. Chem. Int. Ed. 2010. Vol. 49. P. 10158. doi 10.1002/ anie.201005534
- Arduengo III A.J., Harlow R.L., Kline M.A. // J. Am. Chem. Soc. 1991. Vol. 113. P. 361. doi 10.1021/ ja00007a092
- Fursta M.R.L., Cazin C.S.J. // Chem. Commun. 2010.
 Vol. 46. P. 6924. doi 10.1039/C0CC02308F
- Baquero E.A., Silbestri G.F., Gómez-Sal P., Flores J.C., de Jesús E. // Organometallics. 2013. Vol. 32. N 9. P. 2814. doi 10.1021/om400228s
- Wang H.M.J., Lin I.J.B. // Organometallics. 1998. Vol. 17. P. 972. doi 10.1021/om9709704
- Liu W., Gust R. // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42. P. 755. doi 10.1039/C2CS35314H
- Zhang X.-Z., Song Y.-W., Wu F.-H., Zhang Q.-F. // Z. Naturforsch. (B). 2007. Bd 62. N 6. S. 778. doi 10.1515/ znb-2007-0605
- Kräuter T., Neumüller B. // Polyhedron. 1996. Vol. 15. P. 2851. doi 10.1016/0277-5387(95)00595-1
- Hahn F.E., Rupprecht S. // Z. Naturforsch. (B). 1991. Bd 46. S. 143. doi 10.1515/znb-1991-0203
- Margulieux K.R., Sun C., Kihara M.T., Colson A.C., Zakharov L.N., Whitmire K.H., Holland A.W., Pak J. //

Eur. J. Inorg. Chem. 2017. N 13. P. 2068. doi 10.1002/ ejic.201700115

- Asada T., Hoshimoto Y., Ogoshi S. // J. Am. Chem. Soc. 2020. Vol. 142. N 21. P. 9772. doi 10.1021/jacs.0c03252
- Berti B., Bortoluzzi M., Cesari C., Femoni C., Iapalucci M.C., Mazzoni R., Zacchini S. // Eur. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 22. P. 2191. doi 10.1002/ejic.202000260
- Partyka D.V., Deligonul N. // Inorg. Chem. 2009. Vol. 48. P. 9463. doi 10.1021/ic901371g
- Tang S., Monot J., El-Hellani A., Michelet B., Guillot R., Bour C., Gandon V. // Chem. Eur. J. 2012. Vol. 18. P. 10239. doi 10.1002/chem.201201202
- Gibard C., Fauche K., Guillot R., Jouffret L., Traikia M., Gautier A., Cisnetti F. // J. Organomet. Chem. 2017. Vol. 840. P. 70. doi 10.1016/j.jorganchem.2017.04.009
- Wang G., Pecher L., Frenking G., Dias H.V.R. // Eur. J. Inorg. Chem. 2018. Vol. 37. P. 4142. doi 10.1002/ ejic.201800899
- Sänger I., Lerner H.-W., Bolte M. // Acta Crystallogr. (E). 2015. Vol. 71. P. 544. doi 10.1107/S2056989015007525
- Geitner F.S., Fässler T.F. // Eur. J. Inorg. Chem. 2016.
 Vol. 17. P. 2688. doi 10.1002/ejic.201600258
- 47. J. Estager, J. D. Holbrey, M. Swadba-Kwany // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. P. 847. doi 10.1039/ C3CS60310E
- J. Gui, K. Zhu // Int. J. Chem. 2011. Vol. 3. P. 193. doi 10.5539/ijc.v3n1p193.
- 49. The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). https://www.ccdc.cam.ac.uk
- Uhl W., Emden C.H., Geiseler G., Harms K. // Z. anorg. allg. Chem. 2003. Vol. 629. P. 2157. doi 10.1002/ zaac.200300197
- Dickie D.A., Barker M.T., Land M.A., Hughes K.E., Clyburne J.A.C., Kemp R.A. // Inorg. Chem. 2015. Vol. 54. P. 11121. doi 10.1021/acs.inorgchem.5b02031
- Santoro O., Collado A., Slawin A.M.Z., Nolan S.P., Cazin C.S.J. // Chem. Commun. 2013. Vol. 49. P. 10483. doi 10.1039/C3CC45488F
- Fremont P., Scott N.M., Stevens E.D., Ramnial T., Lightbody O.C., MacDonald C.L.B., Clyburne J.A.C., Abernethy C.D., Nolan S.P. // Organometallics. 2005. Vol. 24. P. 6301. doi 10.1021/om050735i
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71.
 P. 112. doi 10.1107/S2053229614024218

ЩЕРБИНА и др.

Reaction of In(C₆F₅)₃Et₂O with Complexes of Copper and Silver Monochlorides with *N*,*N*'-Bis(isopropylphenyl)imidazol-2-ylidene

N. A. Shcherbina, I. V. Kazakov, D. V. Spiridonova, V. V. Suslonov, O. V. Khoroshilova, V. N. Mikhailov, and A. Y. Timoshkin*

St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia *e-mail: a.y.timoshkin@spbu.ru

Received October 10, 2020; revised October 10, 2020; accepted October 20, 2020

Reaction of $In(C_6F_5)_3 \cdot Et_2O$ with NHC^{dipp}·CuCl and NHC^{dipp}·AgCl in dichloromethane at room temperature leads to the formation of complex [(NHC^{dipp})Cu(μ -Cl)₂In(C₆F₅)₂] and the solvate [(NHC^{dipp})₂Ag]⁺[In₂(μ -Cl)(C₆F₅)₆]⁻·CH₂Cl₂ [NHC^{dipp} – N,N'-bis(isopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]. Structures of the obtained compounds were established by the single crystal X-ray diffraction analysis. The increase of Lewis acidity due to the introduction of electronegative C₆F₅ groups makes it possible to stabilize the binuclear anion [In₂(μ -Cl)(C₆F₅)₆]⁻.

Keywords: tris(pentafluorophenyl)indium, copper(I) chloride, silver(I) chloride, N-heterocyclic carbene

УДК 543.442;54-165

ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО СОДЕРЖАНИЯ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ ТВЕРДОГО РАСТВОРА Fe-Co В ИК-ПИРОЛИЗОВАННОЙ МАТРИЦЕ ХИТОЗАНА

© 2021 г. Д. В. Биндюг^{*a*,*}, А. А. Васильев^{*b*}, Э. Л. Дзидзигури^{*a*}, М. Н. Ефимов^{*b*}, Г. П. Карпачева^{*b*}

^а Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Ленинский пр. 4, Москва, 119049 Россия ^b Институт нефтехимического синтеза имени А. В. Топчиева Российской академии наук, Москва, 119991 Россия *e-mail: denis-bindyug@yandex.ru

> Поступило в Редакцию 29 июля 2020 г. После доработки 21 августа 2020 г. Принято к печати 31 августа 2020 г.

Методом одновременного формирования биметаллических наночастиц Fe–Co и углеродного носителя на основе пиролизованного хитозана под действием ИК излучения синтезированы металл-углеродные нанокомпозиты C/Fe–Co. Исследованы рентегноструктурные характеристики, морфология и дисперсность наночастиц Fe–Co в нанокомпозитах в зависимости от количества внесенных солей металлов. Показано, что с увеличением исходного содержания металлов в прекурсоре формируются металлические наночастицы большего размера и более однородного состава твердого раствора Fe–Co. Подробный анализ рентгеновских линий фазы Fe–Co позволил разделить их на несколько фаз твердого раствора на основе объемно-центрированной кубической и гранецентрированной кубической решеток.

Ключевые слова: металл-углеродный нанокомпозит, наночастицы Fe-Co, хитозан, ИК излучение

DOI: 10.31857/S0044460X21010169

В середине прошлого века накопленные знания и совершенствующие методы исследований позволили активно развивать области науки, связанные с наноразмерными частицами [1]. Переход к металлическим наночастицам позволил значительно улучшать функциональные характеристики многих материалов [2] или использовать их в медицине [3], охране окружающей среды [4], оптике [5], электронике [6], системах хранения энергии [7] и многих других. Преимущества металлических наночастиц перед массивными частицами обусловлены соотношением их поверхности к объему. Так, на поверхности наночастиц металлов могут проходить химические реакции, обеспечивающие превращение реагентов в желаемый продукт. Одной из самой динамично развивающейся и востребованной областью знаний является катализ [8, 9]. Трудно назвать хоть одну область химической промышленности, не использующую катализаторы на основе металлов. В последнее время материалы на основе наночастиц переходных металлов активно исследуются в качестве катализаторов различных реакций, востребованных нефтехимической промышленностью [10, 11]. Среди химических процессов для получения углеводородов особое место занимает синтез Фишера-Тропша, реакция получения топлива и других ценных углеводородов из монооксида углерода и водорода [12]. Традиционными металлами, показывающими высокую активность при доступной стоимости, являются железо и кобальт. Поэтому разработка методов формирования, исследование структуры и каталитических свойств материалов на основе наночастиц этих металлов является важной задачей.

Несмотря на множество параметров синтеза металлических наночастиц, способы их получе-

Содержание металла, мас%	Масса компонентов, г	Масса после отжига, г	Выход продукта, %	
2	0.6100	0.2003	33	
5	0.6249	0.1504	24	
8	0.6399	0.1429	22	
12	0.6598	0.1220	19	
15	0.6748	0.1175	17	

Таблица 1. Выход металл-углеродного нанокомпозита ИК-ХТ/Fe-Co (1:1) при 700°С

ния можно разделить на два способа: физический с помощью лазерной обработки поверхности металла и химический, включающий в себя несколько подвидов [13, 14]. Наиболее распространенным методом синтеза катализаторов на основе металлических наночастиц является нанесение уже сформированных наночастиц металла на приготовленный отдельно носитель, который необходим для стабилизации наночастиц и предотвращения их агломерации [15]. Однако, существуют способы получения катализаторов, которые объединяют стадии формирования металлических наночастиц и носителя для них в одну [16]. Для этого объединяют смешением или совместным растворением углеродсодержащий прекурсор и соединения металлов с последующей термической обработкой, приводящей к образованию металлических наночастиц на углеродном носителе. Кроме этого, различают моно-, би, три- и мультиметаллические системы. Биметаллические наночастицы имеют ряд преимуществ за счет появления новых свойств [17, 18]. Каталитические или иные функциональные свойства таких систем зависят как от содержания металлов в подобных нанокомпозитах, так и от размера наночастиц и других структурных характеристик нанокомпозитов.

Ранее нами предложен способ формирования металл-углеродных нанокомпозитов, заключающийся в одновременном формирования металлических наночастиц и графитоподобного углеродного носителя на основе карбонизованного

Таблица 2. Содержание металлов в образцах ИК-ХТ/ Fe-Co (1:1)

Содержание металла,	Содержание элементов, ат%		
мас%	Fe	Со	
2	49	51	
5	48	52	
8	45	55	
12	46	54	
15	50	50	

полимера [19–21]. Путем совместного растворения полимера и солей металлов достигается равномерное распределение металлических наночастиц в углердной матрице. Для термообработки материалов использовалось некогерентное инфракрасное излучение, которое имеет большую скорость нагрева образца и обеспечивает значительное сокращение времени синтеза материала, уменьшая время выдержки при заданной температуре до 2 мин. В данной работе предложен способ одновременного синтеза биметаллических наночастиц Fe-Co в условиях пиролиза хитозана - аминополимера, получаемого путем частичного дезацетилирования хитина. Хитин является одним из наиболее распространенных в природе полисахаридов, входит в состав экзоскелета и других скелетных элементов членистоногих, клеточных грибов, водорослей и др. В связи с этим хитин относится к возобновляемым сырьевым ресурсом, и как следствие, его производное - хитозан - является коммерчески доступным аминополимером. Помимо этого, процесс пиролиза хитозана характеризуется меньшим количеством выделение различных токсичных продуктов разложения, а также выделением H₂ и CO, играющие роль восстановителей для солей металлов. Исследовано влияние содержания металлов на структурные характеристики полученных металл-углеродных нанокомпозитов.

В соответствии с предложенным методом в условиях нагрева хитозана в присутствии соединений металлов одновременно формируются биметаллические наночастицы Fe–Co и углеродный носитель. При этом восстановлению металлов способствуют продукты пиролиза хитозана (H₂, CO).

В табл. 1 представлены данные о выходе нанокомпозитов исходя из массы компонентов до смешения и после отжига. Видно, что выход продукта снижается с увеличением процентного содержания металлов по отношению к массе хитозана. Можно предположить, что это связано с каталити-



Рис. 1. ПЭМ-Фотографии образцов ИК-XT/Fe-Co с содержанием металлов: (a) 5, (б) 8, (в) 12 и (г) 15%.

ческим действием кобальта и железа на разложение хитозана [22].

Элементное картирование выявило, что распределение металлов по объему образцов является равномерным. Также, исходя из спектров образцов, было рассчитано процентное соотношение элементов Fe и Co, результаты которых представлены в табл. 2. Таким образом, элементный анализ подтвердил, что состав образцов близок к заданному, т. е. 1:1. Методом просвечивающей электронной микроскопии были получены микрофотографии образцов, общий вид которых показан на рис. 1. На фотографиях можно отчетливо различить металлические наночастицы в виде темных включений, распределенных в полупрозрачной углеродной матрице. Одиночные частицы имеют форму, схожую со сферической.

По результатам электронно-микроскопических исследований рассчитаны средние размеры частиц, приведенные в табл. 3. С увеличением содер-



Рис. 2. Дифрактограммы образцов ИК-ХТ/Fe–Со с различным общим содержанием металлов в материале.

жания металлов наблюдается тенденция к небольшому росту средних диаметров наночастиц.

Гистограммы распределения частиц по размерам, также представленные на рис. 1, описываются логарифмически-нормальным законом распределения, что говорит о росте частиц преимущественно за счет коалесценции.

На рис. 2 представлены дифрактограммы образцов. Для улучшения визуального восприятия рентгенограммы смещены относительно друг друга на одинаковую величину по оси интенсивности. По результатам качественного рентгенофазового анализа обнаружено, что во всех образцах присутствует объемно-центрированная кубическая фаза. являющаяся, предположительно, твердым раствором Fe-Co. и графитоподобная фаза. Со стороны меньших углов самой интенсивной линии объемно-центрированной кубической фазы (20 \approx 68°) наблюдается небольшой наплыв, который может быть обусловлен образованием небольшого количества гранецентрированной кубической структуры. В связи с этим был проведен анализ дифракционных линий плоскости отражений (110) фазы Fe-Co в специальной программе для рентгеновского анализа поликристаллов [23]. Результаты разложения представлены на рис. 3.

В результате аппроксимации в образце, содержащем 2 мас% металлов, были обнаружены как объемно-центрированная кубическая фаза твердого раствора Fe–Co на основе железа, так и гранецентрированная кубическая фаза на основе кобальта. В других образцах, помимо гранецентрированной кубической фазы, было обнаружено, что пик отражения основной фазы (объемно-цен-



Рис. 3. Разделение пика (110) объемно-центрированной кубической фазы образцов ИК-ХТ/Fe-Co с различным содержанием металлов в материале: (a) 2, (б) 5, (в) 8, (г) 12 мас%.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

Chažama	Содержание металлов, мас%					
Своиство		5	8	12	15	
Параметр решетки а объемно-центрированной		0.2855	0.2853	0.2856	0.2856	
кубической фазы ОЦК ₁ , нм						
Содержание Со в твердом растворе, ат%	50	50	53	48	48	
Средний размер областей когерентного рассеяния	8	6	25	32	34	
фазы ОЦК ₁ , нм						
Средний размер областей когерентного рассеяния для	—	15	19	20	-	
фазы ОЦК ₂ , нм						
Средний размер областей когерентного рассеяния для	4	6	9	13	-	
гранецентрированной кубической фазы, нм						
Средний размер частиц, нм	21	23	18	28	27	

Таблица 3. Структурные и размерные характеристики твердого раствора Fe–Co

трированная кубическая фаза ОЦК₁) немного асимметричен, что вызвано присутствием объемно-центрированной кубической фазы ОЦК₂, обогащенной кобальтом. Исключение составил образец с содержанием металлов 15%, где плоскость отражения (110) описывалась одной объемно-центрированной кубической фазой.

Исходя из полученных результатов был предложен следующий механизм образования наночастиц твердого раствора. Будучи более сильным окислителем, кобальт восстанавливается быстрее железа, поэтому все начинается с образования частиц, обогащенных кобальтом. Вначале будет формироваться гранецентрированная кубическая фаза с содержанием кобальта 75–100%. Затем, по мере восстановления железа и растворения в гранецентрированной кубической решетки кобальта, будет образовываться твердый раствор на основе объемно-центрированной кубической решетки (ОЦК₂), где содержание кобальта по сравнению с железом



Рис. 4. Оценка содержания кобальта в твердом растворе Fe–Co исходя из зависимости параметра решетки.

пока больше. По мере полного восстановления железа и взаимодействия большого количества частиц друг с другом будут образовываться частицы твердого раствора с содержанием металлов, близкие к составу всей системы Fe:Co = 50:50. Таким образом, неоднородность состава в образцах с содержанием металлов 2–12% может быть связана с тем, что частицам разного состава сложно встретиться друг с другом и образовать частицы одного состава.

По экспериментально определенным значениям межплоскостных расстояний был рассчитан параметр решетки твердого раствора Fe–Co с использованием экстраполяционной функции Тейлора–Синклера [24], результаты расчетов представлены в табл. 3.

На рис. 4 представлена зависимость параметра решетки от содержания кобальта в твердом растворе Fe–Co, основанная на экспериментальных данных [25]. С помощью данной зависимости было показано, что в большинстве образцов твердый раствор содержит примерно 50 ат% Со, что представлено в табл. 3 [26].

На рис. 5 приведены кривые распределения областей когерентного рассеяния по размерам каждой из основных металлических фаз в металл-углеродных нанокомпозитах. Средние размеры областей когерентного рассеяния также представлены в табл. 3. Как видно из полученных данных, с увеличением содержания металлов в образцах имеет место тенденция роста среднего размера областей когерентного рассеяния, а также уширения и смещения в область больших значений их распределений.



Рис. 5. Распределение кристаллитов по размерам у образцов XT/Fe–Co с различным общим количеством металлов в материале: (а) фазы ОЦК₁, (б) гранецентрированные кубические фазы.

Таким образом, на основании проведенной работы установлено, что в металл-углеродных нанокомпозитах формируются биметаллические наночастицы Fe-Co в виде твердого раствора с содержанием примерно 50 мас% Со с параметром решетки 0.2855 нм и средним размером областей когерентного рассеяния от 7 до 31 нм. Путем аппроксимации рентгеновских рефлексов установлено, что наночастицы твердого раствора однородного состава формируются только при содержании металлов 15%. Данные частицы имеют сферическую форму и равномерно распределены в углеродной матрице. Распределение частиц по размерам подчиняется логарифмически-нормальному закону распределения, средний размер частиц варьируется от 18 до 28 нм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В ходе работы были получены образцы нанокомпозитов ИК-ХТ/Fе–Со с содержанием металлов по отношению к массе полимера, равным 2, 5, 8, 12 и 15% с мольным соотношением Fe:Co = 1:1. В качестве прекурсора углеродной матрицы использовали промышленный хитозан с молекулярной массой 500 кДа, синтезированный щелочным дезацетилированием крабового хитина (степень дезацетилированием крабового хитина (степень дезацетилирования ~83%), а также соли Fe(NO₃)₃·9H₂O и Co(NO₃)₂·6H₂O. В качестве растворителя полимера использовали 2%-ный раствор уксусной кислоты в бидистиллированной воде.

В результате смешения с солями металлов и последующей обработки ультразвуком в течение 15 мин (МЕЛФИЗ-Ультразвук, Россия) для равномерного распределения солей по объему был получен однородный раствор, который, после удаления растворителя, подвергали температурной обработке при 700°С. Температурную обработку осуществляли в лабораторной установке ИК нагрева в инертной атмосфере азота со временем выдержки при конечной температуре 2 мин. Скорость нагрева составляла 50 град/мин. Температуру контролировали с помощью хромель-алюмелевой термопары. Температурный профиль процесса назначали с помощью программного обеспечения регулятора температуры (Термодат, Россия). Точность регулировки температуры и времени составляла 0.1°С и 1 с соответственно.

Рентгеноспектральный флуоресцентный анализ проведен на рентгеновском аналитическом микроскопе РАМ-30 μ (Научные приборы, Россия) на вольфрамовом излучении. Фазовый состав изучен на рентгеновском дифрактометре Дифрей-401 (Научные приборы, Россия). Съемка проведена при Сг K_{α} -излучении с фокусировкой по Бреггу–Брентано при напряжении 25 кВ и токе 4 мА. На основании полученных дифрактограмм по методике Селиванова–Смыслова рассчитаны средние размеры и построены распределения областей когерентного рассеяния по размерам [27].

Морфология частиц была исследована методом просвечивающей электронной микроскопии на электронном микроскопе JEM-2100 (JEOL, Япония). На основании результатов измерения размеров наночастиц Fe–Co построены гистограммы распределения частиц по размерам.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Feynman R. // J. Microelectromech. Sci. 1992. Vol. 1. N 1. P. 60. doi 10.1109/84.128057
- Ilyin S.O., Kulichikhin V.G., Malkin A.Y. // Colloid Polym. Sci. 2015. Vol. 293. P. 1647. doi 10.1007/ s00396-015-3543-6
- Evans E.R., Bugga P., Asthana V., Drezek R. // Mater. Today. 2018. Vol. 21. P. 673. doi 10.1016/J. MATTOD.2017.11.022
- Fatehi M.H., Shayegan J., Zabihi M., Goodarznia I // J. Environ. Chem. Eng. 2017. Vol. 5. P. 1754. doi 10.1016/J.JECE.2017.03.006
- Zhang Y., Wang Y. // RSC Adv. 2017. Vol. 7. P. 45129. doi 10.1039/C7RA07551K
- Chung W.-H., Hwang H.-J., Kim H.-S. // Thin Solid Films. 2015. Vol. 580. P. 61. doi 10.1016/J. TSF.2015.03.004
- Lee C., Kim S.K., Choi J.-H., Chang H., Jang H.D. // Appl. Surf. Sci. 2018. Vol. 448. P. 571. doi 10.1016/J. APSUSC.2018.04.147
- Zhou Z.-Y., Tian N., Li J.-T., Broadwell I., Sun S.-G. // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. P. 4167. doi 10.1039/ C0CS00176G
- Zhou Y., Jin C., Li Y., Shen W. // Nano Today. 2018. Vol. 20. P. 101. doi 10.1016/J.NANTOD.2018.04.005
- Куликова М.В., Дементьева О.С., Кузьмин А.Е. // Наногетерогенный катализ. 2018. Т. 3 № 2. С. 140. doi 10.1134/S2414215818020089; Kulikova M.V, Dement'eva O.S., Kuz'min A.E. // Pet. Chem. 2018. Vol. 58. P. 1237. doi 10.1134/S0965544118140086
- Чистяков А.В., Цодиков М.В., Чудакова М.В., Губанов М.А., Жарова П.А., Букина З.М., Колесниченко Н.В., Гехман А.Е., Хаджиев С.Н. // Нефтехимия. 2018. Т. 58. № 2. С. 215. doi 10.7868/ S0028242118020144; Chistyakov A.V., Tsodikov M.V., Chudakova M.V., Gubanov M.A., Zharova P.A., Bukina Z.Y., Kolesnichenko N.V., Gekhman A.E., Khadzhiev S.N. // Pet. Chem. 2018. Vol. 58. P. 258. doi 10.1134/ S0965544118030040
- Mahmoudi H., Mahmoudi M., Doustdar O., Jahangiri H., Tsolakis A., Gu S., Wyszynski L.M. // Biofuels Eng. 2017. Vol. 2. P. 11. doi 10.1515/bfuel-2017-0002
- Cushing B.L., Kolesnichenko V.L., O'Connor C.J. // Chem. Rev. 2004. Vol. 104. P. 3893. doi 10.1021/ cr030027b
- Cid A., Simal-Gandara J. // J. Inorg. Organomet. Polym. Mater. 2020. Vol. 30. P. 1011. doi 10.1007/s10904-019-01331-9

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021

- Lv J., Ma X., Bai S., Huang C., Li Z., Gong J. // Int. J. Hydrogen Energy. 2011. Vol. 36. P. 8365. doi 10.1016/J. IJHYDENE.2011.04.122
- Tsodikov M.V., Ellert O.G., Nikolaev S.A., Arapova O.V., Konstantinov G.I., Bukhtenko O.V., Vasil'kov A.Y. // Chem. Eng. J. 2017. Vol. 309. P. 628. doi 10.1016/J. CEJ.2016.10.031
- Эллерт О.Г., Цодиков М.В., Николаев С.А., Новоторцев В.М. // Усп. хим. 2014. Т. 83. № 8. С. 718; Ellert O.G., Tsodikov M.V., Nikolaev S.A., Novotortsev V.M. // Russ. Chem. Rev. 2014. Vol. 83. Р. 718. doi 10.1070/RC2014v083n08ABEH004432
- Dal Santo V., Gallo A., Naldoni A., Guidotti M., Psaro R. // Catal. Today. 2012. Vol. 197. P. 190. doi 10.1016/J. CATTOD.2012.07.037
- Ефимов М.Н., Васильев А.А., Муратов Д.Г., Земцов Л.М., Карпачева Г.П. // ЖФХ. 2017. Т. 91. № 9. С. 1559; Efimov M.N., Vasilev А.А., Muratov D.G., Zemtsov L.M., Karpacheva G.P. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2017. Vol. 91. P. 1766. doi 10.1134/ s0036024417090096
- Чудакова М.В., Куликова М.В., Иванцов М.И., Бондаренко Г.Н., Ефимов М.Н., Васильев А.А., Земцов Л.М., Карпачева Г.П. // Нефтехимия. 2017. Т. 57. № 4. С. 431; Chudakova M.V., Kulikova M.V., Ivantsov M.I., Bondarenko G.N., Efimov M.N., Vasil'ev A.A., Zemtsov L.M., Karpacheva G.P., Khadzhiev S.N. // Pet. Chem. 2017. Vol. 57. P. 694. doi 10.1134/ S0965544117080023
- Муратов Д.Г., Васильев А.А., Ефимов М.Н., Карпачева Г.П., Дзидзигури Э.Л., Чернавский П.А. // Физика и химия обработки материалов. 2018. № 6. С. 21; Muratov D.G., Vasilev А.А., Efimov M.N., Karpacheva G.P., Dzidziguri E.L., Chernavskiy P.A. // Inorg. Mater. Appl. Res. 2019. Vol. 10. P. 666. doi 10.1134/ S2075113319030298
- 22. *Томас Ч*. Промышленные каталитические процессы и эффективные катализаторы. М.: Мир, 1973. С. 76.
- Шелехов Е.В., Свиридова Т.А. // Металловедение и термическая обработка металлов. 2000. Т. 8. С. 16; Shelekhov E.V., Sviridova Т.А. // Metal Science and Heat Treatment. 2000. Vol. 42. P. 309. doi 10.1007/ BF02471306
- Taylor A., Sinclair H. // Proc. Phys. Soc. 1945. Vol. 57. P. 126.
- Барабаш О.М., Коваль Ю.Н. Структура и свойства металлов и сплавов: Справочник. Киев: Наукова думка, 1986. С. 224.
- Дзидзигури Э.Л., Ефимов М.Н., Земцов Л.М., Карпачева Г.П., Муратов Д.Г., Сидорова Е.Н. Пат. 2597935 (2016). РФ.
- Селиванов В.Н., Смыслов Е.Ф. // Кристаллография. 1993 Т. 38 № 3 С. 174.

Effect of the Loading of Metal Salts on the Formation of Fe–Co Solid Solution Nanoparticles in the IR Pyrolyzed Chitosan Matrix

D. V. Bindiug^{a,*}, A. A. Vasilev^b, E. L. Dzidziguri^a, M. N. Efimov^b, and G. P. Karpacheva^b

^a National University of Science and Technology «MISiS», Moscow, 119049 Russia ^b Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia *e-mail: denis-bindyug@yandex.ru

Received July 29, 2020; revised August 21, 2020; accepted August 31, 2020

In this study, metal-carbon nanocomposites were synthesized by the method of the simultaneous formation of bimetallic Fe–Co nanoparticles and carbon support based on pyrolyzed chitosan under the IR radiation. The XRD structural characteristics, morphology and dispersity of Fe–Co nanoparticles depending on the loading of metals in nanocomposites were studied. It has been shown that the increase of the metal salts loading in the precursor leads to the formation of metal nanoparticles of larger size and more homogeneous composition of the Fe–Co solid solution. A detailed analysis of the XRD peaks of the Fe–Co phase made allowed to distinguish them into several phases of a solid solution based on body-centered cubic and face centered cubic lattices.

Keywords: metal-carbon nanocomposite, Fe-Co nanoparticles, chitosan, IR radiation

УДК 543.062

РОЛЬ КИСЛОРОДА В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРОВСКИТОПОДОБНЫХ ОКСИДОВ ГОМОЛОГИЧЕСКОГО РЯДА $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ (m = 1-9; n = 0-3, 5, 7, 9)

© 2021 г. Н. В. Барковский*

Институт физики твердого тела Российской академии наук, ул. Академика Осипьяна 2, Черноголовка, 142432 Россия *e-mail: barkov@issp.ac.ru

> Поступило в Редакцию 18 сентября 2020 г. После доработки 12 октября 2020 г. Принято к печати 17 октября 2020 г.

Методами рентгенофазового и химического анализа исследовано влияние условий синтеза на фазовый состав и валентное состояние висмута в перовскитоподобных оксидах гомологического ряда $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ (m = 1-9; n = 0-3, 5, 7, 9). Оксиды, полученные при $p(O_2) = 1$ кПа, практически не содержат Bi(V), характеризуются средней степенью окисления висмута $\overline{Bi} = 3.00-3.01$ и термодинамически устойчивы от области кристаллизации до 20°С. При охлажднии ниже линии солидуса происходит окисление оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ и возрастание степены окисления ($\overline{Bi} > 3.06$). Конечные продукты окисления при ~700–20°С – оксиды BaBiO₃ и Ba₄Bi₁₃^{+3.00}O_{23.5}. Перовскитоподобные оксиды $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ со средней степенью окисления или до 20°С – или висмута $\overline{Bi} > 3.06$ не обнаружены. Индивидуальные оксиды этого ряда со значительным количеством Bi(V) или только Bi(V) не могут быть получены при $p(O_2) = 21-100$ кПа.

Ключевые слова: гомологические ряды, перовскитоподобные оксиды Ва–Ві–О, валентное состояние, картины рентгеновской дифракции, химический анализ

DOI: 10.31857/S0044460X21010170

Исследования системы Ba–Bi–O имеют более чем полувековую историю. Первый оксид этой системы Ba(BiO₃)₂·4H₂O синтезирован при кипячении NaBiO₃ с 15%-ным раствором BaCl₂ [1]. В полученном оксиде, по данным иодометрического титрования, весь висмут имеет степень окисления +5. Однако индивидуальность полученного соединения не подтверждена рентгенографически.

Методом порошковой рентгеновской дифракции обнаружен твердый раствор $Ba_{2x}Bi_{2(1-x)}O_{3-x}$ с перовскитоподобной структурой (x = 0.22-0.50, катионное соотношение Ba–Bi 0.28–1.0) [2]. В образцах, полученных на воздухе или в атмосфере сухого азота при 850–1000°С, по данным иодометрического титрования, практически нет висмута со степенью окисления +5. При последующем низкотемпературном отжиге при 550°С в кислородсодержащей атмосфере образцы изменяли красный цвет на черный, и доля ионов Bi^{5+} доходила до 34% от общего количества висмута. Таким образом, в исследованных твердых растворах висмут находится в «смешанно-валентном» состоянии Bi(III) и Bi(V). Для количественной характеристики валентного состояния висмута в таких образцах используют среднюю степень окисления висмута (\overline{Bi}). В полученных образцах [2] максимальное значение $\overline{Bi} =$ 3.68.

При отжиге смеси оксидов бария и висмута в соотношении [Ba]:[Bi] = 1:2 в атмосфере кислорода при 1000°С с последующим медленным охлаждением получен оксид, в котором, по данным волюмометрического определения активного кислорода, средняя степень окисления висмута $\overline{\text{Bi}} = 3.46$ [3]. Рентгенографические данные оксида не приведены. Для впервые синтезированного оксида BaBiO₃ на основании данных химическо-

Coc	Состав фазы Ва _{<i>m</i>} Ві _{<i>m</i>+<i>n</i>} О _{<i>v</i>} Параметры (±0.002) ячейки, Å		ейки, Å	VÅ3		
т	п	[Ba]:[Bi]	a	b	С	<i>V</i> , A
6	1	6:7	4.374	4.402	4.514	86.91
4	1	4:5	4.365	4.385	4.520	86.52
3	1	3:4	4.362	4.382	4.511	86.22
2	1	2:3	4.361	4.375	4.502	85.90
3	2	3:5	4.353	4.367	4.503	85.60
6	5	6:11	4.362	4.364	4.486	85.39
1	1	1:2	4.353	4.358	4.495	85.27
1	5	4:9	4.367	4.390	4.405	84.45
2	3	2:5	4.352	4.359	4.401	83.49
4	7	4:11	4.352	4.359	4.400	83.49
1	2	1:3	4.374			83.68
4	9	4:13	4.370			83.45

Параметры и объемы элементарных ячеек перовскитоподобных оксидов гомологического ряда Ва_{*m*}Ві_{*m+n*}О_{*v*}

го анализа рассчитано значение $\overline{\mathrm{Bi}} = 4.04$, позже уточненное (4.00) [4–6]. Методами рентгеновской дифракции и нейтронной дифракции показано [7], что перовскитовая ячейка этого оксида удвоена ($\mathrm{Ba}_2\mathrm{Bi}^{3+}\mathrm{Bi}^{5+}\mathrm{O}_6$) и в ней ионы висмута Bi^{3+} и Bi^{5+} в эквимолярном соотношении занимают два набора неэквивалентных позиций.

Сиспользованиемметодоввизуальногополитермического, рентгенофазового, дифференцальнотермического, термогравиметрического, локального рентгеноспектрального, химического, элементного анализа и электронной дифракции в просвечивающем электронном микроскопе В обогащенной висмутом системе Ва-Ві-О доказано отсутствие твердых растворов замещения Ва_{2x}Ві_{2(1-x)}О_{3-x} [8, 9]. В этой области существуют два гомологических ряда оксидов – Ba_mBi_{m+n}O_v (*m* = 1–9; *n* = 0–3, 5, 7, 9) с перовскитоподобной и Ва₂Ві_{8+n}О_v (*n* = 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10) с ромбоэдрической структурой [10]. Все обнаруженные оксиды бария-висмута характеризуются упорядоченной по барию и висмуту перовскитоподобной или ромбоэдрической структурой, что подтверждается наличием индивидуальной сверхструктуры (метод электронной дифракции) и картинами высокого разрешения в просвечивающем электронном микроскопе [8-10].

В настоящей работе представлены результаты исследования влияния условий синтеза на фазовый состав и валентное состояние висмута в перовскитоподобных оксидах гомологического ряда Ва_mBi_{m+n}O_y. Поиск оптимальных условий синтеза оксидов бария–висмута проведен исходя из областей их термической устойчивсти на схемах фазовых равновесий системы Ва–Ві–О, построенных ранее [8]. Для исследования фазообразования оксидов образцы отжигали при различных парциальных давлениях кислорода (1–101 кПа) в широких интервалах температуры и времени. Фазовый состав закаленных в жидком азоте образцов контролировали по картинам рентгеновской дифракции. Полученные образцы тестировали разработанными методами [11, 12] на наличие или отсутствие Bi(V). При положительных результатах методом иодометрического титрования определяли количество Bi(V) и рассчитывали среднюю степень окисления висмута Bi.

Все оксиды $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ кристаллизуются в ячейке перовскита. На рис. 1 представлены картины рентгеновской дифракции, демонстрирующие главную особенность оксидов гомологического ряда $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ – их изоструктурность. Близкие параметры ячеек (см. таблицу) и наложение рефлексов затрудняют их идентификацию по картинам рентгеновской дифракции, но индивидуальные картины электронной дифракции [8, 9] позволяют справиться с этой проблемой. Элементарная ячей-ка оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ – ромбическая (рис. 1) за исключением фаз с соотношением [Ba]:[Bi] = 1:3 и 4:13 с кубической ячейкой.

Параметры *а* и *b* мало зависят от катионного состава фаз $Ba_m Bi_{m+n}O_y$. Объемы ячеек [8] с увеличением доли висмута в оксиде $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ имеют тенденцию к уменьшению (рис. 2) по причине уменьшения параметра *c*, что особенно заметно на обогащенных висмутом оксидах ([Ba]:[Bi] = 4:11–



Рис. 1. Картины рентгеновской дифракции изоструктурных перовскитоподобных оксидов гомологического ряда $Ba_m Bi_{m+n}O_y$: m = 3, n = 1 (I); m = 2, n = 1 (2); m =3, n = 2 (3); m = 4, n = 3 (4); m = 6, n = 5 (5); m = 1, n =1 (6); m = 2, n = 3 (7). Оксиды получены при $p(O_2) = 1$ кПа методом твердофазного синтеза последовательным отжигом стехиометрических смесей $Ba(NO_3)_2$ и Bi_2O_3 , начиная от 600°C и окончательно при 880 (I-4), 780 (5, 6) и 750°C (7).

4:9). Минимальный объем ромбической ячейки найден для фазы оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ с соотношением [Ba]:[Bi] = 2:5 ($V = 83.49 \text{ Å}^3$) (рис. 1, 7). В этой фазе степень ромбического искажения уменьшена по сравнению с остальными членами ряда, для которых значения объемов находятся в интервале V = 84.45 ([Ba]:[Bi] = 4:9) – 86.91 Å³ ([Ba]:[Bi] = 6:7).

В области ликвидус–солидус при $p(O_2) = 1$ кПа формируются 16 фаз оксида $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ с соотношениями [Ba]:[Bi] = 6:7, 4:5, 7:9, 3:4 (рис. 1, *I*), 5:7,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021



Рис. 2. Зависимость объема элементарной ячейки оксидов гомологического ряда $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ от соотношения [Ba]:[Bi], по данным настоящей работы и работы [8]. Все оксиды, за исключением оксида с соотношением [Ba]:[Bi] = 4:13 (**u**), получены при $p(O_2) = 1$ кПа.

2:3 (2), 5:8, 3:5 (3), 4:7 (4), 6:11 (5), 1:2 (6), 4:9, 2:5 (7), 3:8, 4:11 и 1:3 [8]. Согласно данным иодометрического титрования, за исключением оксидов с соотношениями [Ba]:[Bi] = 6:7 и 4:5 (\overline{Bi} = 3.01), во всех остальных оксидах $Ba_m Bi_{m+n}O_y$, синтезированных при $p(O_2) = 1$ кПа, отсутствует Bi(V) (\overline{Bi} = 3.00–3.01). Это подтверждается химическими тест-методами [11, 12]: образцы оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ с \overline{Bi} = 3.00 не окисляют Mn(II) в Mn(VII), Ce(III) в Ce(IV), а из органических реагентов – метиловый красный, дифениламин, основание Арнольда. Следовательно, фазы $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ представляют собой оксиды бария–висмута(III) со стехиометрическим количеством кислорода.

Если при $p(O_2) = 1$ кПа наиболее обогащенные висмутом фазы оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ с соотношениями [Ba]:[Bi] = 3:8, 4:11 и 1:3 формируются в области ликвидус–солидус, то на воздухе [$p(O_2) =$ 21 кПа] эти оксиды и близкая по соотношению к [Ba]:[Bi] = 1:3 фаза [Ba]:[Bi] = 4:13 обнаружена в субсолидусной области [8]. Эта фаза имеет широкую по температуре область термической устойчивсти (20–710°С). Завершает ряд оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$, формирующихся на воздухе в области ливидус–солидус, фаза с соотношением [Ba]:[Bi] = 2:5.

Таким образом, перовскитоподобные оксиды гомологического ряда $\text{Ba}_m \text{Bi}_{m+n} O_y$ (m = 1-9; n = 0-3, 5, 7, 9) формируются преимущественно в области ливидус–солидус [8]. Независимо от парциального давления кислорода [$p(O_2) = 1$ и 21 кПа] образцы,



Рис. 3. Зависимость средней степени окисления висмута \overline{Bi} от температуры закалки *T* образцов оксидов бариявисмута с соотношениями [Ba]:[Bi] = 1:1 (*1*), 4:5 (*2*), 3:4 (*3*), 2:3 (*4*), 1:2 (*5*), 1:3 (*6*), 4:13 (*7*), 1:4 (*8*). Образцы, за исключением *6*–*8*, расплавлены на воздухе, медленно охлаждены до температуры *T* и закалены в жидком азоте. Прямые линии – области термической устойчивости фаз оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ аналогичного состава. *Звездочкой* отмечены значения \overline{Bi} , рассчитанные для двухфазных смесей ([Ba]:[Bi] = 1:1–4:13).

закаленные от линии ликвидуса, обеднены кислородом и не содержат Bi(V). Можно утверждать, что в оксидах $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ находится незначительное количество Bi(V) или он отсутствует.

Область термической устойчивсти оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ зависит от парциального давления кислорода [8]. Фазы оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$, полученные при $p(O_2) = 1$ кПа, термодинамически устойчивы в интервале температур от области кристаллизации до 20°С. Охлаждение расплава Ba-Bi-O в пределах области кристаллизации на воздухе сопровождается незначительным поглощением кислорода при изменении значений $\overline{Bi} = 3.00-3.06$ без разложения сформировавшихся в расплаве фаз оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$. Область термической устойчивсти последних, как правило, составляет 10–20°С [8]. Как отмечалось выше, фазы с более широкими диапазонами термической устойчивсти формируются на воздухе в субсолидусной области.

Фазы оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$, сформировавшиеся в расплаве, при охлаждении на воздухе ниже линии солидуса окисляются, о чем свидетельствует возрастание значений \overline{Bi} . Продукты окисления – кислорододефицитные фазы оксидов гомологического ряда $Ba_{2n}Bi_{n+1}^{3+}Bi_{n-1}^{5+}O_{6n-1}$ (n = 1, 2, ...): $BaBiO_{2.55}$, $BaBiO_{2.83}$, $BaBiO_{2.88}$, полностью окисленный $BaBiO_3$ [13, 14] и фаза того же ряда оксидов $Ba_m Bi_{m+n}O_y$, обогащенная висмутом. В субсолидусной области при охлаждении образцов до 20°С происходят окислительно-восстановительные реакции (1)–(5).

$$9Ba_{4}Bi_{5}^{+3}O_{11.5} + 8O_{2} \rightarrow 32BaBiO_{3} + Ba_{4}Bi_{13}^{+3}O_{23.5},$$
(1)

$$9Ba_{3}Bi_{4}^{+3}O_{9} + 5.75O_{2} \rightarrow 23BaBiO_{3} + Ba_{4}Bi_{13}^{+3}O_{23.5},$$
(2)

 $9Ba_{3}Bi_{3}^{+3}O_{65} + 3.5O_{2} \rightarrow 14BaBiO_{3} + Ba_{4}Bi_{13}^{+3}O_{23.5}, \quad (3)$

 $9BaBi_{2}^{+3}O_{4} + 1.25O_{2} \rightarrow 5BaBiO_{3} + Ba_{4}Bi_{13}^{+3}O_{23,5}, \qquad (4)$

$$9BaBi_{3}^{+3}O_{5.5} + 0.25O_{2} \rightarrow BaBiO_{3} + 2Ba_{4}Bi_{13}^{+3}O_{23.5}.$$
 (5)

В интервале температур 20–710°С образуются продукты окисления $BaBiO_3$ и $Ba_4Bi_{13}^{+3.00}O_{23.5}$. Поскольку оксиды $Ba_mBi_{m+n}O_y$ легко окисляются на воздухе, достоверную информацию о фазовом составе исследуемых образцов можно получить только закалкой в жидком азоте. Закаленные на воздухе образцы всегда окислены и включают примесные продукты окисления.

На рис. 3 показан характер изменения $\overline{Bi} = f(T)$ для образцов оксидов с соотношениями [Ba]:[Bi] = 1:1 (1), 4:5 (2), 3:4 (3), 2:3 (4), 1:2 (5), 1:3 (6), 4:13 (7) и 1:4 (8) при их охлаждении на воздухе. Для каждой фазы такого же номинального состава показаны области их термической устойчивости. Образцы оксидов с соотношениями [Ba]:[Bi] = 4:5-1:3 (2-6) при температуре ниже области их термической устойчивости являются двухфазными [8]. Образцы интенсивно поглощают кислород при 750-900°С (4:5), 500-800°С (3:4), 700-800°С (2:3), о чем свидетельствует возрастание значений Ві. В отличие от обогащенных барием образцов оксидов с соотношениями [Ba]:[Bi] = 1:1-2:3 (1-4), образец с соотношением [Ba]:[Bi] = 1:2 (рис. 3, 5) поглощает незначительное количество кислорода: в охлажденном до 20°C образце $\overline{Bi} = 3.19$. С увеличением доли висмута в образцах способность к поглощению кислорода значительно снижается. Оксид с соотношением [Ba]:[Bi] = 1:3 практически не поглощает кислорода (\overline{Bi} = 3.06 при 20°C), а оксиды с соотношениями [Ba]:[Bi] = 4:13 и 1:4 не поглощают кислород вообще (рис. 3, 7, 8). Фаза оксида ([Ba]:[Bi] = 1:3) при $p(O_2) = 21 \ \kappa \Pi a - продукт твердофазных$ превращений – существует в узком температурном интервале температур (710-720°С). Обнаруженный в образце шихтового оксида ([Ba]:[Bi] = 1:3) при температуре ниже 700°С сверхстехиометричный кислород обусловлен присутствием оксида BaBiO₃, образовавшегося при разложении фазы оксида с соотношениями [Ba]:[Bi] = 1:3 в соответствии с уравнением (5).

Поглощение кислорода обогащенными висмутом образцами оксидов Ва-Ві-О обусловлено окислением кислорододефицитных фаз BaBiO_{2 55} → $BaBiO_{2.83} \rightarrow BaBiO_{2.88} \rightarrow BaBiO_3 - продуктов раз$ ложения оксидов Ва_{*m*}Ві_{*m*+*n*}О_{*v*}. В двухфазных образец шихтового состава оксидов с соотношениями [Ba]:[Bi] = 4:5, 3:4, 2:3, 1:2 и 1:3 количество кислорододефицитных фаз $Ba_{2n}Bi_{n+1}^{3+}Bi_{n-1}^{5+}O_{6n-1}$ уменьшается с обогащением фаз висмутом. Доля поглощенного кислорода уменьшается в этом же направлении, о чем свидетельствует снижение значений Ві (рис. 3). В образцах, полученных из расплава, как правило, средняя степень окисления висмута Ві занижена по сравнению с керамическими образцами (точки с пометкой «А» на рис. 3), что объясняется более высокой плотностью первых и образованием корки расплава на поверхности, препятствующей диффузии кислорода вглубь образца.

Разложение и окисление оксидов Ba_mBi_{m+n}O_v с участием кислорододефицитных фаз BaBiO_{2.55}, ВаВіО283, ВаВіО288 и образованием конечного продукта окисления ВаВіО₃ описываются суммарными реакциями (1-5). Например, фаза оксида с соотношением [Ba]:[Bi] = 2:3 формируется из расплава путем протекания последовательных жидкофазных превращений с участием BaBiO_{2 55} (1000-1015°C) и оксидов с соотношениями $[Ba]:[Bi] = 7:8 (990-1000^{\circ}C), 6:7 (980-990^{\circ}C), 9:11$ (965–980°C), 4:5 (945–965°C), 7:9 (925–945°C), 3:4 (910-925°С), 5:7 (890-910°С) [8]. Фаза оксида с соотношением [Ba]:[Bi] = 2:3 существует в интервале температур 875-890°С. Ниже 875°С фазовые превращения протекают без участия жидкой фазы. Оксид с соотношением [Ba]:[Bi] = 2:3 окисляется до ВаВіО_{3-г} и обогащенных висмутом фаз оксидов $Ba_m Bi_{m+n} O_v$ с соотношениями [Ba]:[Bi] = 5:8 (860–875°C), 7:5 (835–860°C), 4:7 (825–835°C), 6:11 (820-835°C), 1:2 (810-920°C), 4:9 (795-810°C), 2:5 (780–795°C), 3:8 (755–780°C), 4:11 (720–755°C), 1:3 (710-720°С) и 4:13 (20-710°С). Состав соседствующей с оксидом Ba_mBi_{m+n}O_v кислорододефицитной фазы $Ba_{2n}Bi_{n+1}^{3+}Bi_{n-1}^{5+}O_{6n-1}$ в интервале температур 650-875°С требует уточнения. Поскольку оксид ВаВіО₃ начинает терять кислород при ~650–700°С [14], в образцах, закаленных при 650-875°С, должны присутствовать кислорододефицитные фазы $BaBiO_{297}(n=15), BaBiO_{295}(n=10), BaBiO_{293}(n=7),$ $BaBiO_{292} (n = 6), BaBiO_{290} (n = 5) [13].$

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 1 2021



Рис. 4. Рентгеновская дифракция граничных оксидов – моноклинного BaBiO₃ (*1*) и кубического Ba₄Bi₁₃^{+3.00}O_{23.5} (*3*), образующих протяженную по составу (50–76.5 мол% BiO_{1.5}) и по температуре (20–710°С) двухфазную область при $p(O_2) = 21$ кПа [8], а также двухфазного образца шихтового состава (*2*) с соотношением [Ba]:[Bi] = 4:5, полученного на воздухе медленным охлаждением расплава от 1030 до 20°С.

Рентгенографически идентифицировать граничные фазы в двухфазных областях достаточно сложно [15], поскольку рефлексы BaBiO₃ (или кислорододефицитной фазы) и оксида Ba₄Bi₁^{+3.00}O_{23.5} накладываются, но благодаря разным картинам электронной дифракции могут быть обнаружены [8, 9]. Картины рентгеновской дифракции, представленные на рис. 4, – яркое тому подтверждение. Медленное (2 град/ч) охлаждение расплавленного шихтового образца оксида Ba_mBi_{m+n}O_y ([Ba]:[Bi] = 4:5) до 20°С приводит к образованию двухфазной мелкодоменной смеси. По данным рентгеновской дифракции, этот образец оксида является псевдокубическим (рис. 4, 2).

Результаты настоящей работы позволяют объяснить имеющиеся в литературе немногочисленные данные о валентном состоянии висмута в оксидах $Ba_m Bi_{m+n}O_y$, синтезированных в атмосфере кислорода. Рассчитанные из экспериментальных данных [2] значения Ві, равные 3.42, 3.62 и 3.68 соответственно для образцов оксидов с соотношениями [Ba]:[Bi] = 2:3, 3:4 и 4:5, отожженных при 550°C, не являются характеристикой индивидуальных фаз. В условиях синтеза при $p(O_2) =$ 101 кПа и $T = 550^{\circ}$ С эти значения \overline{Bi} характерны для двухфазной смеси, состоящей из BaBiO₂ и оксида с соотношением [Ba]:[Bi] = 4:11 (\overline{Bi} = 3.00) [8]. Расчет средней степени окисления висмута для трех шихтовых образцов с соотношениями [Ba]:[Bi] = 2:3, 3:4 и 4:5 дает значения $\overline{Bi} = 3.47$, 3.61 и 3.69 соответственно, хорошо согласующиеся (кроме первого) с экспериментально полученными [2]. Доли кислорода и Bi(V) только в одном из образцов $Ba_{2x}Bi_{2(1-x)}O_{3-x}$ (x = 0.262, [Ba]:[Bi] = 4:11) аномально завышены (Ві = 3.16). Такая средняя степень окисления висмута характеризует двухфазные смеси, обогащенные барием, близкие по катионному составу к оксидам с соотношениями [Ba]:[Bi] = 4:9 и 1:2.

Данные настоящей работы подтверждают, что в области ликвидуса образцы оксидов системы Ва–Ві–О обеднены кислородом, что хорошо согласуется с полученными ранее результатами [2]. Для четырех образцов $Ba_{2x}Bi_{2(1-x)}O_{3-x}$ [x = 0.262, [Ba]:[Bi] = 4:11; 0.363 (4:7), 0.389 (~5:8), 0.406 (2:3)] степени окисления \overline{Bi} = 3.01–3.02. В образцах оксидов, синтезированных на воздухе или в атмосфере сухого азота при 850–1000°C [2], находятся упорядоченные по катионам оксиды $Ba_mBi_{m+n}O_y$ [8]. Низкотемпературный (550°C) окислительный отжиг таких образцов приводит к спинодальному распаду оксидов $Ba_mBi_{m+n}O_y$ с образованием мелкодоменной смеси псевдокубических фаз (по данным рентгеновской дифракции [8, 16]).

Как показано выше, фаза с соотношением [Ba]:[Bi] = 1:2 существует в субсолидусной области только при $p(O_2) = 1$ кПа (рис. 1, 6) и не содержит Bi(V) ($\overline{Bi} = 3.00$) в отличие от двухфазной смеси с соотношениями [Ba]:[Bi] = 1:1 и 4:11 такого же валового состава, полученной при $p(O_2) =$ 101 кПа, для которой значение $\overline{Bi} = 3.46$ [23% Bi(V)] [3]. Оксид Ba(Bi⁵⁺O_3)₂·4H₂O [1] не может присутствовать на схемах фазовых соотношений при $p(O_2) = 1-101$ кПа, поскольку независимо от парциального давления кислорода в обогащенной висмутом области системы Ba–Bi–O формируются фазы, практически не содержащие Bi(V). По всей вероятности, эта фаза может быть обнаружена при $p(O_2) >> 101$ кПа. Как показано ниже, высокое давление кислорода не гарантирует значительного повышения доли Bi(V).

Предпринята попытка получения сверхпроводящего «электрондопированного» оксида (Ba_{0.6}Bi_{0.4})BiO_{2.92} при высоком давлении кислорода [17] с катионными соотношениями [Ba]:[Bi] = 0.59:1.41, 0.43, 3:7. Доля кислорода (у), по данным иодометрического титрования, составила 2.92, Bi = 3.30 [15% Bi(V)], несмотря на достаточно высокое лавление кислорода при окончательном отжиге [6×10⁷ Па (600 атм), 400°С]. Полученный оксид не проявляет сверхпроводящих свойств, кристаллизуется в кубической структуре перовскита (параметр не приведен). По всей вероятности, как и в работе [2], получена мелкодоменная смесь псевдокубических оксидов Ва_{*m*}Ві_{*m*+*n*}О_{*v*}, по данным рентгеновской лифракции.

Таким образом, в индивидуальных перовскитоподобных оксидах Ва_{*m*}Ві_{*m*+*n*}О_{*v*} отсутствует висмут со средней степенью окисления Bi >3.06. Доля кислорода в оксидах Ва_{*m*}Ві_{*m*+*n*}О_{*v*}, обусловленная величиной $\overline{Bi} = 3.00 - 3.06$, может считаться критической. В отличие от оксидов $Ba_m Bi_{m+n} O_v$ [8] низкотемпературных фаз, обогащенных кислородом и Bi(V), не обнаружено. Большинство оксидов Ва"Ві_{м+}"О, стехиометричны по кислороду и представляют собой оксиды бария-висмута(III). Описанные в литературе образцы номинальных составов, соответствующих оксидам Ba_mBi_{m+n}O_v, со средней степенью окисления Bi > 3.06 представляют собой двухфазные смеси, состоящие из ВаВіОз и кислорододефицитных фаз гомологического ряда $\operatorname{Ba}_{2n}\operatorname{Bi}_{n+1}^{3+}\operatorname{Bi}_{n-1}^{5+}\operatorname{O}_{6n-1}$ (n = 1, 2, ...): BaBiO_{2.55}, ВаВіО_{2.83}, ВаВіО_{2.88} [13, 14] – и соседней фазы того же ряда оксидов Ва_{*m*}Ві_{*m*+*n*}О_{*v*}, обогащенной висмутом. При $p(O_2) = 21-100$ кПа индивидуальные оксиды $Ba_m Bi_{m+n} O_v$, содержащие в значительном количестве Bi(V) или только Bi(V), не могут быть получены. Вероятно, оксиды Ва_{*m*}Ві_{*m*+*n*}О_{*v*} имеют незначительную область гомогенности по кислороду, обусловленную смешанно-валентным состоянием висмута в пределах средней степени окисления $\overline{Bi} = 3.00 - 3.06$. Кислород незначительно растворяется в расплаве Ва-Ві-О, полученном в кислородсодержащей атмосфере, поскольку при кристаллизации закалкой можно получить оксиды с низкой долей Bi(V) ($\overline{Bi} = 3.02 - 3.06$). Фазы оксидов $\operatorname{Ba}_m\operatorname{Bi}_{m+n}\operatorname{O}_v$ со средней степенью окисления

 $\overline{\text{Bi}} = 3.00-3.01$ формируются в атмосфере аргона, $p(\text{O}_2) = 1$ кПа, и существуют в интервале температур от области кристаллизации до комнатной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Однофазные образцы оксидов Ba_mBi_{m+n}O_v синтезированы в атмосфере аргона, $p(O_2) = 1 \text{ кПа}$, при последовательных отжигах шихты, состоящей из Ba(NO₃)₂ (XЧ) и оксида Bi₂O₃ (ОСЧ. 13-3), начиная от 600°С. Образец оксида с соотношением [Ba]: [Bi] = 4:13 получен при $p(O_2) = 21$ кПа. Закаленные образцы оксидов гомогенизировали измельчением и прессованием после каждого отжига с шагом 100 град по 24 ч. Температура окончательного отжига при твердофазном синтезе была ниже температуры плавления образца, определенной визуально, на ≈100–150°С. В ряде экспериментов образцы расплавляли при $p(O_2) = 1$ и 21 кПа и медленно (2-20 град/ч) охлаждали до заданной температуры. Полная характеристика синтезированных оксидов Ва_{*m*}Ві_{*m*+*n*}О_{*v*}, включая картины электронной дифракции в просвечивающем электронном микроскопе, представлены в работах [8, 9].

В синтезированных образцах методом иодометрического титрования [15] определяли среднюю степень окисления висмута Bi.

Картины рентгеновской дифракции снимали при комнатной температуре на установке Siemens D-500 с излучением $CuK_{\alpha 1}$ и монохроматором. Параметры ячеек с погрешностью ±0.002 Å рассчитывали методом профильного анализа.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает глубокую признательность О.Ф. Шахлевич (Институт физики твердого тела РАН), принявшей участие в выполнении рентгенофазового анализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках госзадания Института физики твердого тела РАН (№ 0032-2018-0005).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Von Sholder R., H.Stobbe // Z. anorg. allg. Chem. 1941. Bd 247. H. 4. S. 392. doi 10.1002/zaac.19412470404
- Aurivillius B. // Ark. Kemi. Mineral. Geol. (A). 1943. Bd 16. N 17. P. 1.
- Von Sholder R., Ganter K.-W. // Z. anorg. allg. Chem. 1963. Bd 19. H. 5–6. S. 375. doi 10.1002/ zaac.19633190518
- Nakamura T., Kose S., Sata T. // J. Phys. Soc. Jap. 1971. Vol. 31. P. 1284. doi 10.1143/JPSJ.31.1284
- Takahashi T., Esaka T., Iwahara H. // J. Solid State Chem. 1976. Vol. 16. P. 317. doi 10.1016/0022-4596(76)90047-5
- Скориков В.М., Шевчук А.В., Неляпина Н.И. // ЖНХ. 1988. Т. 33. № 10. С. 2467.
- Cox D.E., Sleight A.W. // Acta Crystallogr. (B). 1979.
 Vol. 35. N 1. P. 1. doi 10.1107/S0567740879002417
- Клинкова Л.А., Николайчик В.И., Барковский Н.В., Федотов В.К. // ЖНХ. 1999. Т. 44. № 12. С. 2081; Klinkova L.A., Nikolaichik V.I., Barkovskii N.V., Fedotov V.K. // Russ. J. Inorg. Chem. 1999. Vol. 44. N 12. P. 1974.
- Nikolaichik V.I., Amelinckx S., Klinkova L.A., Barkovskii N.V., Lebedev O.I., Van Tendeloo G. // J. Solid State Chem. 2002. Vol. 163. N 1. P. 44. doi 10.1006/ jssc.2001.9362
- Клинкова Л.А., Николайчик В.И., Барковский Н.В., Федотов В.К. // ЖНХ. 2006. Т. 51. № 7. С. 1201; Klinkova L.A., Nikolaichik V.I., Barkovskii N.V., Fedotov V.K. // Russ. J. Inorg. Chem. 2006. Vol. 51. N 7. P. 1122. doi 10.1134/ S0036023606070175
- Барковский Н.В. // Зав. лаб. Диагностика материалов. 2019. Т. 85. № 8. С. 16. doi 10.26896/1028-6861-2019-85-8-16-28
- Барковский Н.В. // ЖАХ. 2015. Т. 70. № 11. С. 1171; Barkovskii N.V. // J. Anal. Chem. 2015. Vol. 70. N 11. P. 1346. doi 10.1134/ S1061934815090048
- Клинкова Л.А., Николайчик В.И., Барковский Н.В., Федотов В.К. // ЖНХ. 1997. Т. 42. № 6. С. 905; Klinkova L.A., Nikolaichik V.I., Barkovskii N.V., Fedotov V.K. // Russ. J. Inorg. Chem. 1997. Vol. 42. N 6. P. 810.
- Klinkova L.A., Nikolaichik V.I., Barkovskii N.V., Fedotov V.K. // J. Solid State Chem. 1999. Vol. 146. P. 439. doi 10.1006/ jssc.1999.8390
- Барковский Н.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 2. С. 167. doi 10.1134/S0044460X1902001X; Barkovskii N.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 2. P. 173. doi 10.1134/S1070363219020014
- Клинкова Л.А., Барковский Н.В., Филатова М.В., Шевченко С.А. // Сверхпроводимость. Физика, химия, техника. 1992. Т. 5. № 9. С. 1691.
- Imai Y., Kato M., Koike Y., Sleight A.W. // Physica (C). 2003. Vol. 388–389. P. 449. doi 10.1016/S0921-4534(02)02572-8

Role of Oxygen in the Formation of Perovskite-Like Oxides of Homologous Series $Ba_m Bi_{m+n}O_v$ (m = 1-9; n = 0-3, 5, 7, 9)

N. V. Barkovskii*

State Physics of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia *e-mail: barkov@issp.ac.ru

Received September 18, 2020; revised October 12, 2020; accepted October 17, 2020

The effect of synthesis conditions on the phase composition and valence state of bismuth in perovskite-like oxides of $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ (m = 1-9; n = 0-3, 5, 7, 9) homologous series was studied by X-ray diffraction and chemical analyses. The oxides synthesized at $p(O_2) = 1$ kPa almost do not contain Bi(V), are characterized by an average oxidation number of bismuth $\overline{Bi} = 3.00-3.01$, and, consequently, are stoichiometric in oxygen content. These phases are thermodynamically stable from the crystallization region to 20°C. Under cooling below the solidus line, $Ba_m Bi_{m+n}O_y$ oxides are oxidized, as shown by an increase of $\overline{Bi} > 3.06$. The final oxidation products at $\approx 700-20^{\circ}$ C are $BaBiO_3$ and $Ba_4Bi_{13}^{+3.00}O_{23.5}$ oxides. Perovskite-like $Ba_mBi_{m+n}O_y$ oxides with an average oxidation number $\overline{Bi} > 3.06$ were not been found. At $p(O_2) = 21-100$ kPa, one cannot obtain individual oxides of this series which contain a significant amount of Bi(V) or Bi(V) only.

Keywords: homologous series, Ba–Bi–O perovskite-like oxides, valence state, X-ray diffraction patterns, chemical analysis