Том 58, номер 8, 2022

Пространственно затрудненные фенольные производные изатина, содержащие фрагмент ДАБКО: синтез и исследование противомикробной активности

Богданов А.В., Волошина А.Д., Любина А.П., Амерханова С.К., Калинина Т.А., Глухарева Т.В., Миронов В.Ф. 777



Кинетика циклизации дипептида глицил-глицин в твердой фазе Ларионов Р.А., Ахметиин Ш.Р., Герасимов А.В., Морозова А.С., Зиганшина С.А., Хаяров Х.Р., Горбачук В.В., Зиганшин М.А.



Синтез, структура фосфорилированных стерически затрудненных метиленхинонов и илидов на их основе Галкина И.В., Андрияшин В.В., Романов С.Р., Абжалелов Б.Б., Кужамбердиева С.Ж., Тапалова А.С., Литвинов И.А., Бахтиярова Ю.В.



Синтез и биологическая активность аминофосфабетаинов с длинноцепочечными заместителями у атома азота Давлетиин Р.Р., Гайнеев А.М., Давлетиина Н.В., Галкина И.В., Ившин К.А., Шулаева М.П. 806



Димеризация промежуточных Р⁺–С–О[–]-биполярных ионов в производные карбафосфатранов при внутримолекулярной циклизации 2-R-4,4-бис(трифторметил)-бензо[*f*]-1,3,2-диоксафосфепин-5-онов *Миронов В.Ф., Ивкова Г.А., Литвинов И.А., Исламов Д.Р., Хаяров Х.Р.*

813

796



Циклические дитиофосфорные кислоты в реакциях с (S)-(-)-никотином Низамов И.С., Тимушев И.Д., Низамов И.Д., Кобелева Е.С., Черкасов Р.А.



Синтез и супрамолекулярные свойства водорастворимых производных пиллар[5]арена,

содержащих аминокислотные фрагменты

Назарова А.А., Султанаев В.Р., Якимова Л.С., Стойков И.И.



Тиакаликс[4]арены, содержащие амидные и фенилмочевинные фрагменты по нижнему ободу: синтез и комплексообразующие свойства по отношению к анионным субстратам

Вавилова А.А., Шиабиев И.Э., Падня П.Л., Зеленихин П.В., Субакаева Е.В., Стойков И.И.

841



Синтез и комплексообразующие свойства новых люминесцентных гидрохинон-формальдегидных гексамеров Махмутова Л.И., Шурпик Д.Н., Стойков Д.И., Лачугина Н.Р.,

Ханнанов А.А., Мостовая О.А., Стойков И.И.



Модификация диоксида кремния различно замещенными аминотиакаликс[4]аренами: органо-неорганические наночастицы для связывания нуклеиновых кислот

Шурпик Р.В., Шурпик Д.Н., Герасимов А.В., Стойков И.И.

R -Bu t-Bu 0 Η 0 ΗN 0 Ω Ω CH₃COOH SiO₂ $\int_{t-Bu}^{t} \frac{NH}{R} O =$ NH | *t*-Bu NH Si(OEt)₃

851

Синтез и взаимодействие с альбумином стереоизомеров некоторых сульфобетаиновых производных *n-mpem*-бутилтиакаликс[4]арена

Якимова Л.С., Кунафина А.Ф., Падня П.Л., Стойков И.И.



Оптически активные бистиоэфиры и дисульфоны на основе 2(5*H*)-фуранона и дитиолов: синтез и строение Хабибрахманова А.М., Раббаниева Э.С., Герасимова Д.П., Исламов Д.Р.,

Латыпова Л.З., Лодочникова О.А., Курбангалиева А.Р.



Синтез сульфонамидов дегидроабиетанового типа с фрагментом лизина Пестова С.В., Петухов Д.В., Изместьев Е.С., Рубцова С.А.



886



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Селендибромид как реагент селективного аллильного бромирования диацетилбетулина и лупеола Бодриков И.В., Курский Ю.А., Чиянов А.А., Субботин А.Ю.





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абжалелов Б.Б.	796	Калинина Т.А.	777	Рубцова С.А.	897
Амерханова С.К.	777	Кобелева Е.С.	823	Стойков Д.И.	851
Андрияшин В.В.	796	Кужамбердиева С.Ж.	796	Стойков И.И.	832
Ахметшин Ш.Р.	787	Кунафина А.Ф.	878	Стойков И.И.	841
Бахтиярова Ю.В.	796	Курбангалиева А.Р.	886	Стойков И.И.	851
Богданов А.В.	777	Курский Ю.А.	906	Стойков И И	862
Бодриков И.В.	906	Ларионов Р.А.	787	Стойков И И	878
Вавилова А.А.	841	Латыпова Л.З.	886	Субакаева Е В	841
Волошина А.Д.	777	Лачугина Н.Р.	851		0041
Гайнеев А.М.	806	Литвинов И.А.	796	Субобтин А.Ю.	900
Галкина И.В.	796	Литвинов И.А.	813	Султанаев В.Р.	832
Галкина И.В.	806	Лодочникова О.А.	886	Тапалова А.С.	796
Герасимов А.В.	787	Любина А.П.	777	Тимушев И.Д.	823
Герасимов А.В.	862	Махмутова Л.И.	851	Хабибрахманова А.М.	886
Герасимова Д.П.	886	Миронов В.Ф.	777	Ханнанов А.А.	851
Глухарева Т.В.	777	Миронов В.Ф.	813	Хаяров Х.Р.	787
Горбачук В.В.	787	Морозова А.С.	787	Хаяров Х.Р.	813
Давлетшин Р.Р.	806	Мостовая О.А.	851	Черкасов Р.А.	823
Давлетшина Н.В.	806	Назарова А.А.	832	Чиянов А А	906
Зеленихин П.В.	841	Низамов И.Д.	823	Шизбиар И Э	9/1
Зиганшин М.А.	787	Низамов И.С.	823		041
Зиганшина С.А.	787	Падня П.Л.	841	Шулаева М.П.	800
Ивкова Г.А.	813	Падня П.Л.	878	Шурпик Д.Н.	851
Ившин К.А.	806	Пестова С.В.	897	Шурпик Д.Н.	862
Изместьев Е.С.	897	Петухов Д.В.	897	Шурпик Р.В.	862
Исламов Д.Р.	813	Раббаниева Э.С.	886	Якимова Л.С.	832
Исламов Д.Р.	886	Романов С.Р.	796	Якимова Л.С.	878

УДК 547.26'118

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫЕ ФЕНОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗАТИНА, СОДЕРЖАЩИЕ ФРАГМЕНТ ДАБКО: СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2022 г. А. В. Богданов^{*a*, *,} А. Д. Волошина^{*b*}, А. П. Любина^{*b*}, С. К. Амерханова^{*b*}, Т. А. Калинина^{*c*}, Т. В. Глухарева^{*c*}, В. Ф. Миронов^{*b*}

 ^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
 ^b Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН», Россия, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8
 ^c ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 28 *e-mail: abogdanov@inbox.ru

> Поступила в редакцию 13.04.2022 г. После доработки 25.05.2022 г. Принята к публикации 01.06.2022 г.

Реакцией конденсации производных изатина, содержащих фенольный фрагмент, с бромидом 1-(2-гидразинил-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана получен ряд изатин-3-ацилгидразонов, содержащих монокатионизированный фрагмент ДАБКО. Новые соединения обладают противомикробной активностью в отношении фитопатогенных бактерий и грибов, а также ряда антропопатогенных бактерий и грибов. Соли на основе 5-алкилизатинов проявляют бактерицидное действие в отношении золотистого стафилококка в концентрации 15.6 мкг/мл.

Ключевые слова: изатин, ДАБКО, гидразоны, антимикробная активность, антигрибковая активность, фитопатогены

DOI: 10.31857/S0514749222080018, EDN: DAFPVE

ВВЕДЕНИЕ

Катионизированные производные 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (ДАБКО) обладают широким спектром практически полезных свойств. Так, полимерные соли на основе ДАБКО используются в конструировании анионообменных мембран для щелочных батарей [1], металлоорганических каркасных (МОF) соединений для очистки воды от промышленных красителей [2], в качестве структурных компонентов средств доставки лекарственных веществ в терапии рака [3] и люминесцентных полупроводниковых материалов [4]. Однако подавляющее большинство работ посвящено их применению в качестве биоцидов [5–10] и платформы для получения ионных жидкостей, являющихся средой и катализатором многих органических реакций [11–20]. Несмотря на заметно более высокий интерес к ди- и тетракатионным структурам на основе ДАБКО, монокватернизированные соли также могут иметь хорошие перспективы в поиске новых физиологически активных веществ с низкой токсичностью. Так, показано, что значительной бактерио- и фунгистатической активностью обладают как длинноцепные алкильные 1,



Монокатионные производные ДАБКО, обладающие противомикробной активностью

2 [21, 22], так и содержащие оксиндольный фрагмент производные 3 [23] (см. рисунок). Отметим, что к настоящему моменту соединение 3 является единственным представителем класса гибридных соединений, объединяющих в своем составе фрагменты ДАБКО и изатина.

Постоянный рост числа работ по исследованиям изатина обусловлен, прежде всего, тем, что его производные проявляют широкий спектр биологической активности [24–34]. В связи с этим актуальной задачей является получение на его основе нетоксичных водорастворимых производных, обладающих противомикробной активностью. Одним из решений этой задачи может быть функционализация платформы изатина аммониевым фрагментом. Так, в последние годы наши исследования посвящены синтезу и исследованиям противомикробной активности изатин-3-ацилгидразонов, содержащих четвертичный атом азота. При этом на примере полученных нами триэтиламмониевых солей был продемонстрирован высокий потенциал данного ряда соединений в поиске антимикробных веществ активных в отношении фитопатогенов бактериального и грибкового происхождения [35].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследования влияния строения катиона и природы заместителей в бензофрагменте изатин-3-ацилгидразонов на уровень их противомикробной активности в данной работе осуществлен синтез ряда производных изатина, содержащих моно-катионизированный фрагмент ДАБКО. Целевые соединения получены с высокими выходами по реакции конденсации фенольных производных изатина **1а–d** с бромидом 1-(2-гидразинил-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана (**2**) (схема 1).

Аммониевые соли **3а-d** получены в индивидуальном виде без дополнительной очистки непосредственно после их выделения из реакционных масс. Они представляют собой порошко-



Схема 1

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

Coordination	МИК, мкг/мл							
Соединение	S.a.	<i>B.c.</i>	<i>E.c.</i>	P.a.	A.n.	Т.т.	C.a.	
3 a	15.6±1.2	62.5±5.1	>500	>500	>500	>500	>500	
3 b	15.6±1.3	125±10	>500	>500	>500	>500	>500	
3c	62.5±5.2	62.5±4.8	>500	>500	>500	>500	>500	
3d	15.6±1.1	125±9	>500	>500	>500	>500	>500	
Хлорамфеникол	62.5±4.9	62.5±5.2	125±10	_	_	_	_	
Норфлоксацин	2.4±0.2	7.8±0.6	1.5±0.1	3.9±0.3	_	_	_	
Бактерицидная и фунгицидная активность (МБК, МФК), мкг/мл								
3 a	15.6±1.2	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
3b	15.6±1.4	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
3c	62.5±4.9	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
3d	31.3±2.5	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
Хлорамфеникол	>500	>500	>500	_	_	_	_	
Норфлоксацин	2.4±0.2	7.8±0.6	7.8±0.7	15.6±1.3		_		

Таблица 1. Противомикробная активность соединений За-d^а

^a S.a., Staphylococcus aureus ATCC 6538 P FDA 209P; B.a., Bacillus cereus ATCC 10702 NCTC 8035; E.c., Escherichia coli ATCC 25922; P.a., Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027; A.n., Aspergillus niger BKMF-1119; T.m., Trichophyton mentagrophytes var. gypseum 1773; C.a., Candida albicans ATCC 10231

образные вещества, растворимые в воде и водном ДМСО, слаборастворимые в хлороформе и этаноле. Строение и состав полученных веществ подтверждено комплексом физико-химических методов. Для всего ряда соединений **За-d** характерно наличие в ИК спектрах сильно уширенных полос поглощения средней интенсивности в области 3352-3407 и 3206-3230 см⁻¹, относящиеся к колебаниям связи N–Н гидразонного фрагмента основного и минорного изомеров соответственно. Наличие характерной [36] для ацилгидразонов конформационной *cis-trans*-изомерии амидной группы в растворах гидразонов **3а-d** подтверждается также методом ЯМР ¹Н. Так в протонных спектрах всех соединений, зарегистрированных в смеси ДМСО-d₆-CDCl₃ наблюдается удвоение сигналов протонов N-Н группы при 12.65-12.82 м.д. (преобладающий изомер) и при 13.29-13.25 м.д. (минорный изомер) в различных соотношениях – от 4:1 до 9:1.

Полученные соединения были протестированы на предмет проявления ими противомикробной активности в отношении антропопато-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

генных микроорганизмов: грамположительных S. aureus (S.a.), В. cereus (В.с.) и грамотрицательных бактерий E. coli (E.c.), Pseudomonas aeruginosa (P.a.), дрожжей Candida albicans (C.a.) и грибов Aspergillus niger BKMF-1119 (A.n.), Trichophyton mentagrophytes-1773 (Т.т.). Значения минимальных ингибирующих, бактерицидных и фунгицидных концентраций (МИК, МБК и МФК соответственно) для аммониевых солей За-d, полученные методом серийных микроразведений, представлены в табл. 1. Результаты показали, что соединения **За**, **b**, **d** в отношении *S*. *аигеиs* в 4 раза превосходят по активности препарат сравнения хлорамфеникол, причем действуют бактерицидно, то есть значения МИК и МБК этих соединений отличаются между собой не более чем в 4 раза. Против B. cereus аммониевые соли За-d оказались менее активны и продемонстрировали лишь бактериостатическое действие. В отношении грамотрицательных бактерий, дрожжей и грибов протестированные соединения не проявляли противомикробного эффекта.

Для поиска новых молекул-пестицидов в ряду синтезированных изатин-3-ацилгидразонов **3а-d**

Commune	Диаметр зоны под	авления роста, мм	МИК, мкг/мл		
Соединение	E.car. P.atr.		E.car.	P.atr.	
3 a	21.83±0.45	16.51±0.26	32	64	
3b	20.65±0.20	17.42±0.06	32	64	
3c	13.97±0.33	10.27±0.28	16	32	
3d	13.69±0.20	12.08±0.43	16	32	
Антибиотик ^b	48.53±1.58°	23.54±1.92 ^d		<	

Таблица 2. Результаты изучения антибактериальной активности соединений **3а–d** диско-диффузионным методом и МИК **3а–d**, полученные методом серийных разведений в агаре^а

^a E.car., E. carotovora RCAM 01724; P.atr., P. atrosepticum 34-1/1

^b Коммерчески доступные диски с тетрациклином

^с Коммерчески доступные диски с тетрациклином (30 мкг/диск)

^d Коммерчески доступные диски с амоксициллином (20 мкг/диск)

^е Коммерчески доступные диски субстанции левофлоксацина/хлорамфеникола

также была изучена их противомикробная активность в отношении распространенных в России фитопатогенных микроорганизмов, таких как бактерии Erwinia carotovora (E. Carotovora), Pectobacterium atrosepticum (P. atrosepticum) и микроскопические грибы Alternaria solani (A. solani), Botrytis cinerea (B. cinerea), Colletotrichum coccodes (C. coccodes), Fusarium solani (F. solani), Phytophthora infestans (P. infestans), Rhizoctonia solani (R. solani) и Screrotinia sclerotiorum (S. sclerotiorum).

Результаты исследования биоактивности **3а-d** в отношении фитопатогенных бактерий представлены в табл. 2.

Было показано, что все соединения подавляли рост исследуемых фитопатогенных бактерий. Минимальные ингибирующие концентрации веществ, полученные для изучаемых штаммов бактерий, лежат в диапазоне 16–64 мкг/мл. Наибольшую активность с МИК 16 мкг/мл проявили соединения **3c** и **d**, содержащие атом хлора и аннелированный бензо-фрагмент. Однако во всех случаях полученные значения МИК ниже, чем у известных антибактериальных веществ левофлоксацина и хлорамфеникола.

Исследование противогрибковой активности методом агаровых блочков показало, что соединения **3а-d** проявляют умеренную активность в отношении фитопатогенных грибов – широко распространенных возбудителей различных заболеваний овощей, ягод и фруктов, – подавляя разрастание мицелия на 42.00–77.28% (табл. 3).

Соединение	Степень ингибирования радиального роста гриба (<i>I</i>), % ^а							
	A.sol.	B.cin.	C.coc.	F.sol.	P.inf.	R.sol.	S.scl.	
3 a	72.41±1.15	53.90±0.58	2.96±0.88	49.92±1.23	69.34±1.30	0.48±0.20	66.44±0.16	
3b	65.37±0.28	62.18±0.34	13.77±0.27	53.71±0.41	66.14±0.92	2.94±0.41	56.52±1.10	
3c	63.30±0.29	61.12±0.94	6.69±0.40	42.00±0.25	63.55±0.43	0	64.75±1.65	
3d	77.28±1.09	62.61±0.94	16.55±0.37	57.03±0.23	66.07±0.23	17.14±1.95	64.46±0.55	
Карбендазим	16.99±0.56	100	0	100	0	37.08±1.61	98.28±0.65	

Таблица 3. Результаты исследования противогрибковой активности соединений 3a-d *in vitro* в концентрации 0.05 мг/мл^a

^a A.sol., Alternaria solani Sorauer MFP 601021; B.cin., Botrytis cinerea Pers. MFG 60449; C.coc., Colletotrichum coccodes JS 171-5-76; F.sol., Fusarium solani RCAM00877; P.inf., P. infestans; R.sol., Rhizoctonia solani RCAM01785; S.scl., Screrotinia sclerotiorum

^b 100% – полное подавление роста гриба, 0% – подавления роста гриба не наблюдается

При этом представители всего ряда исследуемых гидразонов практически не оказывали или оказывали лишь слабое ингибирующее действие на рост *C. coccodes* и *R. solani*. Важно при этом отметить, что в отличие от широко применяемого в настоящее время фунгицида карбендазима соединения **За–d** обладают более широким спектром действия, подавляя рост *A. solani* и оомицета *P. infestans*, в отношении которых карбендазим не эффективен.

Сравнивая результаты наших предыдущих работ по изучению ациклических триалкиламмониевых производных [34, 35] с полученными данными настоящего исследования, можно сказать, что «заключение» катионного центра в жесткий бициклический каркас в полученных фенольных изатин-3-ацилгидразонах **3а–d**, приводит к заметному снижению противомикробной активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на приборах Bruker Avance-400 (Германия) (400, 100.6 МГц соответственно), Bruker Avance-600 (Германия) (600, 150.9 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ или в смеси CDCl₃-ДМСО-*d*₆. Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. Соотнесение сигналов протонированных атомов углерода сделано на основании данных спектров ЯМР¹³С dept. Maccспектры MALDI регистрировали на масс-спектрометре UltraFlex III ТОГ/ТОГ (Германия). ИК спектры получены на приборе «Bruker Vector-22» (Германия) суспензий веществ в пластинках КВг. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector 2000 CHNS-О (Италия). Температуры плавления определяли с помощью прибора Stuart SMP10 (Великобритания). (StatSoft Inc, США). В работе использовались коммерчески доступные ДМСО-d₆ (99.9 атом % D, Acros Organics), CDCl₃ (99.8 атом % D, Acros Organics), трифторуксусная кислота (98%, Acros Organics). Бромид 1-(2-гидразинил-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана (2) и производные изатина 1а-d получены по описанным ранее методикам [23, 34] соответственно.

Активность тестируемых соединений в отношении антропопатогенных микроорганизмов определяли методом серийных микроразведений

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

в 96-луночных планшетах [37]. Разведения готовили в бульоне Мюллера-Хинтона для культивирования бактерий и в бульоне Сабуро для грибных патогенов. Для эксперимента использовали культуры грамположительных бактерий: Staphylococcus aureus ATCC 6538 P FDA 209P, Bacillus cereus ATCC 10702 NCTC 8035; грамотрицательных бактерий: Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 и грибов: Trichophyton mentagrophytes var. gypseum 1773, Aspergillus niger BKMF-1119 и Candida albicans ATCC 10231. Концентрация бактерий в опыте составляла 3.0×10⁵ КОЕ/мл. грибов – 2.0×10²⁻³ КОЕ/мл. Результаты регистрировались каждые 24 ч в течение 5 дней. Культуры бактерий и грибов инкубировали при 37°С и 25°С соответственно. Эксперимент был повторен трижды. Для лучшей растворимости веществ в питательную среду добавляли 5% диметилсульфоксида (ДМСО) – тестируемые штаммы не теряли жизнеспособность при этой концентрации. Для определения МБК и МФК аликвоту суспензии тест-микроорганизмов переносили на агаризованную питательную среду и инкубировали при 37°С либо 25°С соответственно. МБК либо МФК представляют собой минимальные концентрации, при которой отсутствовали колонии микроорганизмов, что свидетельствует об их гибели с эффективностью > 99.9%.

Исследование антибактериальной активности веществ в отношении фитопатогенных бактерий Erwinia carotovora RCAM 01724 (ФГБНУ ВНИИСХМ, Санкт-Петербург, Пушкин), atrosepticum Pectobacterium 34-1/1 (ФГУП ГосНИИГенетика, Москва) изучали диско-дифузионным методом [38]. Питательную среду КМАФАнМ, приготовленную в соответствии с рекомендациями производителя (ООО «НПЦ «Биокомпас-С», Углич), расплавляли при 60°С и охлаждали до 50°С. Далее среду разливали по 20 мл в чашки Петри диаметром 9 см и оставляли в ламинарном боксе для застывания при комнатной температуре. Бумажные диски (диаметром 6 мм) пропитывали 10 мкл раствора исследуемых соединений в диметилсульфоксиде с концентрацией 10 мг/мл и оставляли в ламинарном шкафу до полного высыхания. Инокулят готовили суспендированием 24-часовых бактериальных культур

в стерильном физрастворе. Суспензии доводили до мутности, эквивалентной 1 по стандарту МакФарланда (3×10⁸ КОЕ/мл). В чашку Петри с питательной средой вносили 100 мкл бактериальной суспензии и распределяли по поверхности агаровой пластинки, используя стерильный шпатель Дригальского. Бумажные диски раскладывали на поверхность инокулированных чашек Петри. В качестве стандартов сравнения использовали ряд коммерческих дисков (ФГБНУ «Научный центр фармакотерапии», Санкт-Петербург, Россия) с антибиотиками, такими как тетрациклин (30 мкг/диск) и амоксициллин (20 мкг/диск). Чашки Петри инкубировали при 36±1°С в течение 36 ч. Далее оценивали результаты, измеряя диаметр зоны ингибирования роста вокруг дисков.

Для определения МИК веществ использовали метод серийных разведений в агаре [39]. Бактериальные штаммы выращивали при 25°С в течение ночи на питательном агаре. Конечная плотность суспензий всех бактерий составляла от 10⁵ до 10⁶ КОЕ/мл. Исходные растворы соединений готовили в ДМСО и дополнительно разбавляли в расплавленном питательном агаре (55°С), чтобы получить конечные концентрации в диапазоне от 512 до 4 мкг/мл. После разливания в чашки Петри и застывания агара проводили инокуляцию стандартизированными суспензиями бактерий. Для этого на поверхность агаровой пластинки наносили 5 раз по 2 мкл суспензии в виде капель, при этом образовывались пятна диаметром 3-4 мм. Чашки инкубировали при 25°С в течение 48 ч в асептических условиях. Затем наблюдали появление видимых колоний в чашках Петри, не содержащих вещество, и содержащих вещество в концентрации меньше МИК. За значение МИК принималась самое низкое значение концентрации, при которой в чашке Петри не наблюдался видимый рост бактериальных колоний во всех трех параллелях.

Для микроскопических фитопатогенных грибов Alternaria solani Sorauer MFP 601021 (ФГБНУ ВИЗР, Санкт-Петербург, Пушкин), Botrytis cinerea Pers. MFG 60449 (ФГБНУ ВИЗР, Санкт-Петербург, Пушкин), Colletotrichum coccodes JS 171-5-76 (ФГУП ГосНИИГенетика, Москва), Fusarium solani RCAM00877 (ФГБНУ ВНИИСХМ, Санкт-

Пушкин), *Phytophthora* infestans Петербург, (Нанкайский университет, Китай), Rhizoctonia solani RCAM01785 (ФГБНУ ВНИИСХМ. Санкт-Петербург, Пушкин) и Screrotinia sclerotiorum (Нанкайский университет, Китай) противогрибковая активность была изучена с использованием метода агаровых блочков [40]. Микроскопические грибы культивировали на картофельно-декстрозном агаре при 25°С в течение 7 дней. Растворы соединений готовили с концентрацией 0.5 мг/мл путем растворения 10 мг соединения в 2 мл ДМСО с последующим добавлением 18 мл стерильной воды. В асептических условиях однородные агаровые блочки с мицелием гриба (диаметром 4 мм) вырезали из 7-дневной культуры тестируемого гриба с использованием стерильного пробкового сверла. Агаровые блочки помещали мицелием вниз в центр чашек Петри, содержащих 18 мл питательной среды, гомогенно смешанной с 2 мл испытуемых растворов. Отрицательный контроль готовили с использованием питательной среды с добавлением только ДМСО и волы. Грибы инкубировали при 25°С (R. solani, S. sclerotiorum, B. *cinerea* – 72 ч. остальные грибы – 96 ч) и после инкубации измеряли диаметр грибковых колоний. Ингибирование роста гриба определяли по формуле:

$$I(\%) = [(C-T)/(C-4 \text{ MM})] \times 100,$$

где I – процент ингибирования радиального роста гриба, %; T – среднее значение диаметра колоний в присутствии каждого соединения, мм; C – средний диаметр колоний в отсутствие соединения в идентичных условиях, мм.

Расчет среднего значения и среднеквадратичного отклонения проводили в MS Exel.

Аммониевые соли За-е (общая методика). К раствору производного изатина 1а-d (1 ммоль) в 10 мл абсолютного этанола добавляли одной порцией бромид 1-(2-гидразинил-2-оксоэтил)-4аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана 2 (1 ммоль) и 3 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали при кипении растворителя в течение 1.5 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывали, промывали абсолютным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт.ст.).

Бромид 1-(2-{2-[1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден]гидразинил}-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана (За). Выход 0.49 г (76%), желтый порошок, т.пл. 239–241°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3594 (OH), 3392 (N-H), 2953 (C-H), 1665 (C=O), 1621 (C=O), 1468 (C=C), 1328 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆-CDCl₃, 1:1), б, м.д.: 1.31 с (18Н, *t*-Bu), 2.29 с (3H, CH₃), 3.36–3.43 м (6H, CH₂), 4.04-4.07 м (6Н, СН₂), 4.73 с (2Н, NCH₂), 5.05 с $[2H, C(O)CH_2], 6.00 c (1H, OH), 6.81 g (1H, {}^{3}J_{HCCH})$ 8.1 Гц), 7.14 д (1Н, ³J_{HCCH} 9.1 Гц), 7.23 с (1Н), 12.79 с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-d₆-СDСl₃, 1:1), δ, м.д.: 20.4, 29.7, 33.9, 43.4, 44.2, 52.0, 60.4, 118.3, 124.0, 125.0, 132.2, 132.8, 137.0, 139.0, 141.0, 153.1, 160.4, 164.5. Масс-спектр, *m/z*: 546 [*M* – Br]⁺. Найдено, %: С 61.17; Н 6.97; Br 12.66; N 11.06. С₃₂Н₄₄BrN₅O₃. Вычислено, %: С 61.28; Н 7.02; Br 12.75; N 11.17.

Бромид 1-(2-{2-[1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-5-этил-2-оксоиндолин-3-илиден]гидразинил}-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана (3b). Выход 0.47 г (75%), желтый порошок, т.пл. 195–197°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3634 (OH), 3407 (N-H), 2961 (C-H), 1685 (C=O), 1623 (C=O), 1485 (C=C), 1358 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆-CDCl₃, 1:1), б, м.д.: 1.16 т (3H, CH₃, ³*J*_{НССН} 7.5 Гц), 1.32 с (18Н, *t*-Ви), 2.57 к (2Н, СН₂, ³*J*_{НССН} 7.5 Гц), 3.33–3.36 м (6Н, СН₂), 4.10–4.14 м (6H, CH₂), 4.71 c (2H, NCH₂), 5.09 c [2H, C(O)CH₂], 5.55 с (1H, OH), 6.77 д (1H, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.1 Гц), 7.04 с (2H), 7.13 д (1H, ³J_{HCCH} 7.7 Гц), 7.50 с (1H), 12.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆-CDCl₃, 1:1), δ, м.д.: 15.3, 27.8, 29.6, 33.7, 43.3, 44.4, 52.1, 60.0, 109.6, 120.9, 118.1, 123.9, 124.9, 131.2, 135.9, 136.6, 139.3, 141.1, 153.1, 160.4, 164.8. Масс-спектр, *m/z*: 560 [M – Br]⁺. Найдено, %: С 61.74; Н 7.09; Br 12.36; N 10.87. С₃₃Н₄₆ВгN₅O₃. Вычислено, %: С 61.82; H 7.18; Br 12.47; N 10.93.

Бромид 1-(2-{2-[1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден]гидразинил}-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана (3с). Выход 0.53 г (84%), желтый порошок, т.пл. 259°С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3591 (ОН), 3352 (N–H), 2955 (С–Н), 1687 (С=О), 1612 (С=О), 1445 (С=С), 1338 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆-CDCl₃, 1:1), δ, м.д.: 1.39 с (18H,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

t-Bu), 3.28–3.45 м (6H, CH₂), 4.23–4.29 м (6H, CH₂), 4.68 с (2H, NCH₂), 5.21 с (1H, OH), 5.50 с [2H, C(O)CH₂], 6.68–6.73 м (1H), 7.06 с (2H), 7.20–7.24 м (1H), 8.04–8.07 м (1H), 12.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 30.2 (CH₃), 34.4, 43.1 (CH₂), 44.3 (CH₂), 52.6 (CH₂), 59.7 (CH₂), 112.3 (CH), 120.4, 120.7, 124.1 (CH), 126.2, 127.5, 131.5 (CH), 134.0, 139.5, 142.1, 153.4, 160.1, 165.8. Массспектр, *m/z*: 566 [*M* – Br]⁺. Найдено, %: C 57.43; H 6.28; Br 12.21; Cl 5.35; N 10.74. C₃₁H₄₁BrClN₅O₃. Вычислено, %: C 57.50; H 6.34; Br 12.35; Cl 5.49; N 10.82.

Бромид 1-(2-{2-[1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-6,7-бензо-2-оксоиндолин-3-илиден]гидразинил}-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана (3d). Выход 0.57 г (90%), желтый порошок, т.пл. 265°С (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3634 (OH), 3407 (N-H), 2961 (C-H), 1685 (C=O), 1623 (C=O), 1485 (C=C), 1358 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆-CDCl₃, 1:1), δ, м.д.: 1.25 c (18H, *t*-Bu), 3.30–3.36 м (6H, CH₂), 3.83–3.89 м (6H, CH₂), 5.05 c [2H, C(O)CH₂], 5.35 c (2H, NCH₂), 6.54 с (1H, OH), 7.06 с (2H), 7.35 д.д. (1H, ³J_{HCCH} 7.9, 8.2 Гц), 7.47 д.д. (1Н, ³J_{HCCH} 7.7, 7.4 Гц), 7.64 д (1H, ³*J*_{HCCH} 8.2 Гц), 7.77 д (1H, ³*J*_{HCCH} 8.2 Гц), 7.86 д (1H, ³*J*_{HCCH} 7.9 Гц), 8.14 д (1H, ³*J*_{HCCH} 8.9 Гц), 12.76 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 582 [*M* – Br]⁺. Найдено, %: С 63.29; Н 6.58; Br 12.01; N 10.47. С₃₅Н₄₄BrN₅O₃. Вычислено, %: С 63.38; Н 6.64; Вг 12.06; N 10.56.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный в работе подход позволяет в одну стадию получать с высокими выходами производные изатина, содержащие фрагмент диазабициклооктана в структуре гидразонного заместителя. Было установлено, что все новые монокатионные изатин-3-ацилгидразоны проявляют хорошую активность против золотистого стафилококка, пектобактерий и фитопатогенных грибов. В то же время следует отметить тот факт, что описанные ранее аммониевые изатин-3-ацилгидразоны, содержащие ациклический четвертичный атом азота, обладали лучшей активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Вместе с тем, высокая активность против некоторых возбудителей болезней растений указывает на хорошие перспективы в поиске эффективных

антифитопатогенов среди представителей данного класса производных изатина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Андрей Владимирович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2483-4742

Волошина Александра Дмитриевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3540-8554

Любина Анна Павловна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-2816-8142

Амерханова Сюмбеля Камилевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5385-4742

Калинина Татьяна Андреевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7549-686X

Глухарева Татьяна Владимировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5231-9879

Миронов Владимир Фёдорович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-4198-3774

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Couture G., Alaaeddine A., Boschet F., Ameduri B. *Progr. Polym. Sci.* 2011, 36, 1521–1557. doi 10.1016/ j.progpolymsci.2011.04.004
- Parmar B., Bisht K.K., Rajput G., Suresh E. Dalton Trans. 2021, 50, 3083–3108. doi 10.1039/d0dt03824e
- Wu M.-X., Yang Y.-W. Adv. Mater. 2017, 29, 1606134. doi 10.1002/adma.201606134
- 4. Liu W., Lustig W.P., Li J. *EnergyChem.* **2019**, *1*, 100008. doi 10.1016/j.enchem.2019.100008
- Zakharova L.Ya., Pashirova T.N., Doktorovova S., Fernandes A.R., Sanchez-Lopez E., Silva A.M., Souto S.B., Souto E.B. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5534. doi 10.3390/ijms20225534

- Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6793. doi 10.3390/ijms22136793
- Fernandes A.R., Sanchez-Lopez E., dos Santos T., Garcia M.L., Silva A.M., Souto E.B. *Materials*. 2021, 14, 7541. doi 10.3390/ma14247541
- Zubris D.L., Minbiole K.P.C., Wuest W.M. Curr. Top. Med. Chem. 2017, 17, 305–318. doi 10.2174/15680266 16666160829155805
- Dizman B., Elasri M.O., Mathias L.J. J. Appl. Polym. Sci. 2004, 94, 635–642. doi 10.1002/app.20872
- Ista L.K., Dascier D., Ji E., Parthasarathy A., Corbitt Th.S., Schanze K.S., Whitten D.G. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2011, 3, 2932–2937. doi 10.1021/ am200820a
- Mohammadi M.K., Saghanezhad S.J., Razzaghiasl N. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2017, *31*, 535–544. doi 10.4314/bcse.v31i3.17
- 12. Hou H.-L., Qiu F.-L., Ying A.-G., Xu S.-L. Chin. Chem. Lett. 2015, 6, 377–381. doi 10.1016/j.cclet.2014.11.018
- Jamasbi N., Irankhah-Khanghah M., Shirini F., Tajik H., Langarudi M.S.N. *New J. Chem.* 2018, 42, 9016–9027. doi 10.1039/c8nj01455h
- Ali Ghumro S., Alharthy R.D., Al-Rashida M., Ahmed S., Malik M.I., Hameed A. ACS Omega. 2017, 2, 2891–2900. doi 10.1021/acsomega.7b00618
- Faisal M., Shahid S., Ghumro S.A., Saeed A., Larik F.A., Shaheen Z., Channar P.A., Fattah T.A., Rasheed S., Mahesar P.A. *Synth. Commun.* 2018, 48, 462–472. doi 10.1080/00397911.2017.1409898
- Seyyedi N., Shirini F., Langarudi M.S.N. *RSC Adv.* 2016, 6, 44630. doi 10.1039/c6ra05878g
- Gupta R., Yadav M., Gaur R., Arora G., Rana P., Yadav P., Adholeya A., Sharma R.K. *ACS Omega*. 2019, *4*, 21529–21539. doi 10.1021/acsomega.9b03237
- Faisal M., Haider A., ul Aein Q., Saeed A., Larik F.A. Front. Chem. Sci. Eng. 2019, 13, 586–598. doi 10.1007/ s11705-018-1788-6
- Shirini F., Langarudi M.S.N., Daneshvar N., Mashhadinezhad M., Nabinia N. J. Mol. Liq. 2017, 243, 302–312. doi 10.1016/j.molliq.2017.07.080
- Dehkordi R.B., Ghasemzadeh M.A., Safaei-Ghomi J. Appl. Organomet. Chem. 2020, e5721. doi 10.1002/ aoc.5721
- Kontos R.C., Schallenhammer S.A., Bentley B.S., Morrison K.R., Feliciano J.A., Tasca Ju.A., Kaplan A.R., Bezpalko M.W., Scott Kassel W., Wuest W.M., Minbiole K.P.C. *ChemMedChem.* 2019, *14*, 83–87. doi 10.1002/cmdc.201800622

- Жильцова Е.П., Паширова Т.Н., Кашапов Р.Р., Гайсин Н.К., Гнездилов О.И., Лукашенко С.С., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Зобов В.В., Захарова Л.Я., Коновалов А.И. Изв. АН Сер. хим. 2012, 61, 110–118. [Zhiltsova E.P., Pashirova T.N., Kashapov R.R., Gaisin N.K., Gnezdilov O.I., Lukashenko S.S., Voloshina A.D., Kulik N.V., Zobov V.V., Zakharova L.Ya., Konovalov A.I. Russ. Chem. Bull. 2012, 61, 113–120.] doi 10.1007/s11172-012-0016-7
- Богданов А.В., Кадомцева М.Е., Бухаров С.В., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. 2020, 56, 488–491. [Bogdanov A.V., Kadomtseva M.E., Bukharov S.V., Voloshina A.D., Mironov V.F. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 555–558.] doi 10.1134/ S107042802003032X
- 24. Kumar G., Singh N.P., Kumar K. *Drug Res.* **2021**, *71*, 115–121 doi 10.1055/a-1238-2639
- Liu B., Jiang D., Hu G. Curr. Top. Med. Chem. 2022, 22, 25–40. doi 10.2174/1568026621666211116090456
- Song F., Li Zh., Bian Yu., Huo X., Fang Ju., Shao L., Zhou M. Arch Pharm. 2020, 353, e2000143. doi 10.1002/ardp.202000143
- Chauhan G., Pathak Dh.P., Ali F., Bhutani R., Kapoor G., Khasimbi Sh. *Curr. Org. Synth.* 2020, *17*, 1–38. doi 10.2174/1570179417666200924150907
- 28. Shagufta, Ahmad I. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *213*, 113157. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113157
- Kumar R., Takkar P. Med. Chem. Res. 2021, 30, 847– 876. doi 10.1007/s00044-021-02699-5
- Wati F.A., Santoso M., Moussa Z., Fatmawati S., Fadlan A., Judeh Z.M A. *RSC Adv.* 2021, *11*, 25381. doi 10.1039/d1ra03091d
- Brandao P., Marques C., Burke A.J., Pineiro M. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 211, 113102. doi 10.1016/ j.ejmech.2020.113102
- Chen Yu., Liu Q., Yang F., Yu H., Xie Yu., Yao W. Int. J. Biol. Macromol. 2022, 200, 151–161. doi 10.1016/ j.ijbiomac.2021.12.163

- Cheke R.S., Patil V.M., Firke S.D., Ambhore J.P., Ansari I.A., Patel H.M., Shinde S.D., Pasupuleti V.R., Hassan M.I., Adnan M., Kadri A., Snoussi M. *Pharmaceuticals.* 2022, 15, 272. doi 10.3390/ ph15030272
- 34. Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Волошина А.Д., Стробыкина А.С., Кулик Н.В., Бухаров С.В., Миронов В.Ф. ЖОХ. 2018, 88, 61–71. [Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Mironov V.F. Russ. J. Gen. Chem. 2018, 88, 57–67.] doi 10.1134/ S1070363218010097
- Bogdanov A., Tsivileva O., Voloshina A., Lyubina A., Amerhanova S., Burtceva E., Bukharov S., Samorodov A., Pavlov V. *ADMET & DMPK*. 2022, 10, 163– 179. doi 10.5599/admet.1179
- Syakaev V.V., Podyachev S.N., Buzykin B.I., Latypov Sh.K., Habicher V.D., Konovalov A.I. *J. Mol. Struct.* 2006, 788, 55–62. doi 10.1016/ j.molstruc.2005.11.018
- National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility. Tests for Bacteria that Grow Aerobically – Sixth Edition: Approved Standard, M7-A5, NCCLS, Wayne, 2000.
- Wanger A. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols. Eds. R. Schwlbe, L. Steele-Moore, A.C. Goodwin. Boca Raton–London–N.Y.: CRC Press Taylor & Francis Group. 2007, 3, 53–74. doi 10.1201/9781420014495
- Hanlon A., Taylor M., Dick J.D. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols. Eds. R. Schwlbe, L. Steele-Moore, A.C. Goodwin. Boca Raton–London– N.Y.: CRC Press Taylor&Francis Group. 2007, 6, 91– 104. doi 10.1201/9781420014495
- Obydennov K.L., Kalinina T.A., Galieva N.A., Beryozkina T.V., Zhang Y., Fan Z., Glukhareva T.V., Bakulev V.A. J. Agric. Food Chem. 2021, 69, 12048– 2062. doi 10.1021/acs.jafc.1c03325

Sterically Hindered Phenolic Isatin Derivatives Containing DABCO Fragment: Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation

A. V. Bogdanov^a, *, A. D. Voloshina^b, A. P. Lyubina^b, S. K. Amerkhanova^b, T. A. Kalinina^c, T. V. Glukhareva^c, and V. F. Mironov^b

^a Kazan (Volga region) Federal University, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

^b A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, ul. Akademika Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^c Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, ul. Mira, 28, Ekaterinburg, 620002 Russia

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Received April 13, 2022; revised May 25, 2022; accepted June 1, 2022

The condensation reaction of isatin derivatives containing a phenolic fragment with 1-(2-hydrazinyl-2-oxoethyl)-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide yielded a series of isatin-3-acylhydrazones containing the monocationized DABCO fragment. New compounds have antimicrobial activity against phytopathogenic bacteria and fungi, as well as a number of anthropopathogenic bacteria and fungi. Salts based on 5-alkylisatins exhibit a bactericidal effect against *Staphylococcus aureus* at a concentration of 15.6 µg/mL.

Keywords: isatin, DABCO, hydrazones, antimicrobial activity, antifungal activity, phytopathogens

УДК 547.86

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

КИНЕТИКА ЦИКЛИЗАЦИИ ДИПЕПТИДА ГЛИЦИЛ-ГЛИЦИН В ТВЕРДОЙ ФАЗЕ

© 2022 г. Р. А. Ларионов^{*a*, *, Ш. Р. Ахметшин^{*a*}, А. В. Герасимов^{*a*}, А. С. Морозова^{*b*}, С. А. Зиганшина^{*b*}, Х. Р. Хаяров^{*a*}, В. В. Горбачук^{*a*}, М. А. Зиганшин^{*a*}}

^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^b Казанский физико-технический институт им. Е. К. Завойского – обособленное структурное подразделение

Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН,

Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 10/7 *e-mail: radik.larionov@gmail.com

> Поступила в редакцию 27.04.2022 г. После доработки 10.05.2022 г. Принята к публикации 23.06.2022 г.

Проведено изучение реакции циклизации дипептида глицил-глицин в твердой фазе при нагревании с образованием 2,5-дикетопиперазина и определен ее температурный диапазон. Продемонстрирована возможность применения подходов изоконверсионной кинетики для определения кинетических параметров реакции, включая энергию активации и множитель Аррениуса. Установлено, что наилучшим кинетическим уравнением, описывающим процесс твердофазной циклизации глицил-глицина, является уравнение реакции с автокатализом. Методом атомно-силовой микроскопии изучена самосборка глицил-глицина и *цикло*(глицил-глицила) из раствора в гексафторизопропаноле на поверхности высокоориентированного пиролитического графита.

Ключевые слова: глицил-глицин, 2,5-дикетопиперазин, твердофазная циклизация, кинетика реакции, самосборка дипептидов

DOI: 10.31857/S051474922208002X, EDN: DAOWCC

ВВЕДЕНИЕ

Циклические дипептиды, также известные как 2,5-дикетопиперазины (ДКП) и ангидриды дипептидов, в настоящее время являются объектами интенсивного исследования в литературе [1]. Эти соединения обладают широким спектром биологической активности [2], могут быть использованы в качестве противораковых [3], противогрибковых [4], противомикробных [5], антибактериальных [6] и противовирусных [7] препаратов. ДКП проявляют противодиабетическую [8] и нейропротекторную активность [9], а также способны переносить биологически активные молекулы через гематоэнцефалический барьер [10]. Помимо отдельных молекул ДКП, большой интерес представляют материалы, полученные в результате их самосборки [11]. Такие материалы могут быть использованы при разработке биосовместимых наногенераторов, способных осуществлять биомеханический сбор энергии [12, 13], фоточувствительных самовосстанавливающихся гидрогелей, которые могут высвобождать лекарственные препараты или ДНК под действием света [14]. Агрегаты на основе ДКП могут быть использованы в химиотерапии рака [15].

В связи с тем, что циклические дипептиды имеют ют огромный потенциал применения в различных областях, активно разрабатываются методы их получения. Известно, что эти соединения могут быть

выделены из тканей кожи [16], бактерий [17] и губок [18]. Наиболее распространенными методами получения циклических дипептидов являются их синтез в растворах из различных прекурсоров [19], циклизация линейных дипептидов в водном растворе под действием микроволнового излучения [20] и синтез на поверхности твердой фазы (резины) [21]. Недостатками перечисленных методов, как правило, являются сложные многостадийные процессы, необходимость в применении растворителей и защитных групп, возможная рацемизация продуктов реакции, необходимость очистки конечного продукта. Вместе с тем существует альтернативный способ получения ДКП – внутримолекулярная циклизация дипептидов в твердой фазе при нагревании [22-24]. Данный метод позволяет получать циклические дипептиды в одну стадию без образования побочных продуктов [22, 25, 26, 27].

В результате проведенных в литературе исследований были определены некоторые специфические особенности твердофазной циклизации дипептидов. Установлено, что гидрофильные фрагменты в боковых заместителях линейных дипептидов препятствуют их циклизации [28], а уменьшение размера заместителя в боковой цепи приводит к увеличению температуры начала реакции [26], циклизация дипептидов в твердой фазе хорошо описывается кинетическими моделями, соответствующих реакциям с автокатализом [22, 25, 26]. Тем не менее, из-за ряда факторов этот тип реакций к настоящему времени остается мало изученным. Так, при нагревании порошков дипептидов их циклизация может сопровождаться термической деструкцией [23, 29], сублимацией [30] или испарением воды [26]. Такие процессы затрудняют изучение реакций циклизации и определение их кинетических параметров.

Исследование термических свойств линейных дипептидов в твердом состоянии при нагревании позволит установить влияние их химической структуры на кинетику циклизации, а также продвинуться в разработке эффективных и дешевых способов получения циклических дипептидов.

В настоящей работе впервые проведено исследование процесса твердофазной циклизации дипептида глицил-глицина (GlyGly) в рамках неизотермической кинетики. Ранее для этого дипептида было установлено, что при нагревании его порошка выше температуры 219°С [23] или 230°С [29] образуется циклический дипептид, энтальпия реакции циклизации составляет 63.7 кДж/моль [23]. В ходе настоящего исследования методами неизотермической кинетики были определены кинетические параметры процесса циклизации GlyGly, установлена кинетическая модель, описывающая эту реакцию. Образование *цикло*GlyGly было подтверждено методом ЯМР ¹Н и ¹³С. Самосборка линейного и циклического дипептида из раствора на твердой подложке была изучена с помощью атомно-силовой микроскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Термический анализ. Термические свойства порошка GlyGly в температурном диапазоне от 30°С до 300°С были изучены совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим анализом газообразных продуктов (ТГ/ДСК/ МС) (рис. 1). Обнаружено, что при температурах выше 228°С на ТГ кривой присутствует ступень потери массы. На масс-спектрометрических кривых присутствуют сигналы, соответствующие воде (*m/z* 17.18) и оксиду углерода (IV) (*m/z* 44). В диапазоне температур 228-266°С, соответствующем наблюдаемым масс-спектрометрическим сигналам, образец теряет 18.3% от исходной массы. Согласно данным работы [23] потеря массы обусловлена реакцией циклизации линейного дипептида и его частичной термической деструкцией. При этом потеря массы образца, связанная с циклизацией GlvGlv. составляет 13.6%.

Эндотермический эффект, наблюдаемый на кривой ДСК выше температуры 228°С и соответствующий процессам циклизации и деструкции дипептида, равен 462 Дж/г, что хорошо согласуется с ранее определенным значением 482 Дж/г [23]. Нагрев дипептида выше 266°С приводит к дальнейшей потере массы, связанной с сублимацией продуктов реакции [23]. В результате нагрева до 300°С образец чернеет.

Отметим, что лиофилизированный образец *цикло*GlyGly стабилен до температуры 295°С (рис. 2), что может быть следствием формирования межмолекулярных водородных связей в про-



Рис. 1. Данные ТГ/ДСК/МС анализа образца GlyGly: l – термогравиметрическая кривая, 2 – ДСК кривая, 3, 4, 5 – масс-спектрометрические кривые с m/z 18 (H₂O), 17 (H₂O) и 44 (CO₂), соответственно. Скорость нагрева 10 К/мин

цессе самоорганизации дипептида в растворе, используемом для лиофильной сушки.

Данные ЯМР-спектроскопии. Продукт реакции, образующийся в ходе нагрева порошка GlyGly до 300°С, и коммерчески доступный *цикло*GlyGly были охарактеризованы методом ЯМР ¹H и ¹³C. Согласно полученным данным спектры изученных дипептидов идентичны: ¹H, δ 3.70 (с, 4H), δ 8.02 (с, 2H); ¹³C, δ 44.4, 166.3. Таким образом, было подтверждено образование *цикло*GlyGly в ходе реакции, отсутствие других пиков в спектре образца после нагревания свидетельствует о нерастворимости побочных продуктов реакции в используемом растворителе.

Кинетический анализ твердофазной реакции циклизации. В настоящей работе была проведена оценка эффективных кинетических параметров реакции циклизации дипептида GlyGly в твердой фазе (схема 1).

Данные для кинетического анализа были получены из ТГ кривых, измеренных при различных



Рис. 2. Данные ТГ/ДСК анализа лиофилизированного образца *цикло*GlyGly: *1* – термогравиметрическая кривая, *2* – ДСК кривая. Скорость нагрева 10 К/мин

скоростях нагрева: 2, 5, 10 и 15 К/мин. Расчеты энергий активации проводились для выбранных температурных интервалов: от 193.0°С до 244.9°С при скорости нагрева 2 К/мин, от 205.5°С до 256.4°С при скорости нагрева 5 К/мин, от 210.1°С. С до 266.4°С при скорости нагрева 10 К/мин и от 217.0°С до 269.2°С при скорости нагрева 15 К/мин (рис. 3). Следует отметить, что изменение массы связанно с уходом воды, образующейся в ходе циклизации дипептида, и летучих продуктов его термической деструкции [23].

Результаты кинетического анализа реакции циклизации GlyGly, выполненные с использованием модельнезависимых методов Фридмана и Озавы–Флинн–Уолла, показаны на рис. 4. Следует отметить, что больший наклон экспериментальных данных по сравнению с линиями изоконверсии в начале реакции (рис. 4, а), свидетельствует об автокаталитическом процессе. Аналогичные выводы ранее были сделаны при изучении твердофазных реакций циклизации дипептидов LeuLeu [22, 27] и IleAla [26]. Изменение энергии активации и константы Аррениуса с изменением степени конверсии (рис. 4, b), свидетельствует о сложном







Рис. 3. Кривые ТГ образца GlyGly в области реакции циклизации, полученные при скоростях нагрева: *1* – 2 К/мин, *2* – 5 К/мин, *3* – 10 К/мин, *4* – 15 К/мин

механизме процесса, что согласуется с результатами работы [23].

Согласно проведенным расчетам лучшей кинетической моделью описывающей процесс циклизации GlyGly в твердой фазе является модель Bna. В классической кинетике данная модель применяется для описания автокаталитических процессов цепного разветвленного зародышеобразования. Уравнение Bna:

$$\frac{dx}{dt} = A \exp\left(\frac{E_{a}}{RT}\right) C_{0}^{n} C_{f}^{m},$$

где dx/dt — скорость реакции, A — константа Аррениуса, E_a — энергия активации, R — универсальная газовая постоянная, T — температура, C_0 концентрация реагента, C_f — концентрация продукта, n — порядок реакции, m — показатель степени.

На рис. 5 представлена корреляция экспериментальных данных, полученных методом термогравиметрии, и теоретических кривых, рассчитанных по уравнению Впа. Полученные результаты свидетельствуют о хорошем соответствии кинетической модели реакции с автокатализом и экспериментальных данных.

Эффективные кинетические параметры реакции циклизации дипептида GlyGly в твердой фазе, рассчитанные в рамках безмодельных методов и модели Bna, включая энергию активации *E*_a и константу Аррениуса log*A*, приведены в таблице.

Полученные результаты кинетического анализа свидетельствуют о хорошем соответствии значений кинетических параметров, полученных при использовании модельнезависимых и модельных методов, что позволяет использовать их при оптимизации метода синтеза *цикло*GlyGly в твердой фазе.

Соотношение энергий активации прямой и обратной реакций. Оцененная в настоящей работе эффективная величина энергии активации реакции E_a циклизации GlyGly в твердой фазе, позво-



Рис. 4. (а) – Результаты модельнезависимого метода Фридмана: зависимость скорости конверсии от обратной температуры (экспериментальные кривые получены при скоростях нагрева *1* – 2 К/мин, *2* – 5 К/мин, *3* – 10 К/мин, *4* – 15 К/мин); (b) – результаты модельнезависимого метода Озавы–Флинн–Уолла: зависимость энергии активации *1* циклизации GlyGly и логарифма константы Аррениуса *2* от степени конверсии

ляет рассчитать эффективную энергию активации обратной реакции E'_{a} (рис. 6), согласно следующему уравнению:

$$E'_{a} = E_{a} - \Delta H,$$

где величина энтальпии реакции циклизации в твердой фазе ΔH согласно работе [23] оценивается как 63.7 кДж/моль. Таким образом, величина $E'_a \approx 185-64 = 121$ кДж/моль.

Можно предположить, что относительно низкое значение энергии активации реакции гидролиза *цикло*GlyGly может стать причиной низкой кинетической стабильности этого дипептида. Этот факт следует учитывать при использовании *цикло*GlyGly в качестве реагента в жидкофазных реакциях или строительных блоков при получении супрамолекулярных структур в растворах.

Самосборка линейного и циклического дипептидов по данным ACM. Методом атомно-силовой микроскопии была изучена самосборка дипептидов GlyGly и *цикло*GlyGly из их растворов в гексафторизопропаноле на поверхности высокоориентированного пиролитического графита (ВОПГ) (рис. 7).

Было установлено, что линейный дипептид образует гладкую аморфную пленку (рис. 7, а). Ранее аналогичные результаты были получены при изучении самосборки GlyGly из раствора вода/метанол на поверхности ВОПГ [31]. В результате самосборки циклического дипептида на поверхности пленки сформировались пластинчатые структуры длиной 200-800 нм и шириной 90-110 нм. Следует отметить, что подобные структуры являются весьма характерными для циклических дипептидов при их самосборке в растворах и твердой фазе [22, 26]. Основной движущей силой этого процесса считается образование водородных связей – до четырех на каждую молекулу [22]. Данный факт хорошо согласуется с повышенной термической стабильностью ииклоGlyGly, полу-



Рис. 5. Корреляция между экспериментальными ТГ кривыми и кривыми, рассчитанными по уравнению Впа. Скорости нагрева *1* – 2 К/мин, *2* – 5 К/мин, *3* – 10 К/мин, *4* – 15 К/мин

ченного в результате лиофилизации (рис. 2), по сравнению с *цикло*GlyGly, синтезированного в твердой фазе (рис. 1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дипептид глицил-глицин (Chem-Impex Int'l. Inc, Lot: N7421606), *цикло*(глицил-глицил) (Acros Organics, Lot: A0295611) и DMSO-*d*₆ (Cambridge Isotope Laboratories, Inc., Lot: PR-26585/06125DM1) были использованы без дополнительной очистки.

Термический анализ. Совмещенный метод термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с масс-спектрометрическим (МС) анализом выделяющегося газа проводили с использованием термоанализатора STA 449 C Jupiter (Netzsch) в сочетании с квадрупольным масс-спектрометром QMS 403C Aeolos (Netzsch). Анализ проводился в алюминиевом тигле (40 мкл) с крышкой, имеющей три отверстия диаметром по 0.5 мм, при постоянных скоростях нагрева 2, 5, 10, 15 К/мин в динамической атмосфере аргона при скорости потока 75 мл/мин в диалове температур 30–300°С. Перед проведением

Кинетические параметры твердофазной реакции циклизации GlyGly в диапазоне степени конверсии 0.2–0.8

Метод Фридмана		Метод Озавы-	Модел	ь Bna	
$E_{ m a},$ кДж/моль	logA	$E_{ m a},$ кДж/моль	logA	$E_{ m a},$ кДж/моль	logA
150-190	13.5–17.5	179–189	16.2–17.2	185	17



792

Рис. 6. Энергетический профиль прямой и обратной реакции

измерений была получена базовая линия для каждого набора условий измерения. Все вычисления потери массы, температур и энтальпий были выполнены при помощи программного обеспечения Netzsch Proteus Thermal Analysis 5.2.1. Ошибка определения температуры не превышала 0.1 К.

¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопия. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 400 (Германия). ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 25°С). ¹³С {¹H} ЯМР (100.6 МГц, ДМСО- d_6 , 25°С). Использовали растворы *цикло*(GlyGly) и продуктов нагревания линейного GlyGly с концентрацией 6 мг/мл.

Кинетический анализ циклизации GlyGly. В соответствии с рекомендациями Международной конфедерации термического анализа и калориметрии (ICTAC), требующие использования как ми-

нимум двух различных кинетических методов расчета [32, 33], были использованы два «безмодельных» метода: Озавы–Флинн–Уолла и Фридмана [34–38]. Тот же набор экспериментальных данных использовался в дальнейшем для поиска топохимического уравнения, как описано ранее [25, 38]. Для кинетического анализа были использованы данные ТГ, измеренные при различных скоростях нагрева: 2, 5, 10 и 15 К/мин. Расчеты всех кинетических параметров и статистическую оценку результатов проводили с помощью программного обеспечения NETZSCH Thermokinetics 3.1.

Методика получения изображений с помощью атомно-силовой микроскопии (ACM). Для получения пленок дипептидов на поверхность предварительно очищенного высокоориентированного пиролитического графита наносили 2 мкл свежеприготовленного раствора дипептида в гексафторизопропаноле с концентрацией 1 мг/мл. После испарения растворителя поверхность пленки дополнительно осушалась потоком теплого воздуха (~45°C) в течение 2 мин.

Морфология поверхности пленок дипептидов исследовалась методом атомно-силовой микроскопии. Изображения ACM регистрировались с помощью атомно-силового микроскопа Solver P47 Pro (НТ-МДТ, Россия). Измерения проводились на воздухе в полуконтактном режиме с частотой



Рис. 7. АСМ изображения пленок (a) – GlyGly и (b) – *цикло*GlyGly, полученных из растворов дипептидов в гексафторизопропаноле на поверхности ВОПГ

от 114 до 259 кГц и разрешением 512 точек на линию.

Использовались стандартные кремниевые кантилеверы NSG-11 (НТ-МДТ, Россия). Для управления микроскопом использовалось программное обеспечение Nova (NT-MDT, Россия). Все изображения АСМ были получены при комнатной температуре. Температуру контролировали внешним термометром. Перед визуализацией микроскоп подвергали термическому уравновешиванию не менее 1 ч. Изображения обрабатывали и анализировали с помощью программы Image Analysis (NT-MDT, Россия). Все изображения представлены в виде необработанных данных. за исключением 1D и/или 2D коррекции. Погрешность определения составляет 5% по латеральному размеру и менее 1 нм по высоте. Измерения начинались через 15-20 мин после установки образцов в измерительную камеру. Время измерения образца варьировалось от 1 до 3 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено кинетическое исследование реакции циклизации липептила глицил-глицина в твердой фазе при нагревании. Продемонстрированы возможности методов неизотермической кинетики для изучения твердофазных реакций. Определены температурные интервалы стабильности линейного и циклического дипептидов. Показано, что циклический дипептид обладает более высокой термической стабильностью по сравнению с линейным аналогом. Сделано предположение, что причиной повышенной термостабильности могут быть межмолекулярные водородные связи, формирующиеся между молекулами иикло(глицил-глицила) в результате его самоорганизации. Впервые оценены эффективные кинетические параметры твердофазной циклизации GlyGly: энергия активации E_a 185 кДж/моль и логарифм константы Аррениуса logA 17. Дана оценка энергии активации обратной реакции: гидролиза цикло(глицил-глицила) в твердой фазе. Показано, что линейный дипептид в результате самоорганизации из раствора в гексафторизопропаноле образует аморфную пленку, в то время как цикло(глицил-глицил) формирует пластинчатые структуры. Полученные результаты будут полезны при разработке дешевых и эффективных методов

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

синтеза производных 2,5-дикетопиперазинов, обладающих практически полезными свойствами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ларионов Радик Анатольевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-8015-6520

Ахметшин Шамиль Рамилевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-6035-0120

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

Морозова Анна Сергеевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-9274-7958

Зиганшина Суфия Асхатовна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-2827-2297

Хаяров Хасан Рафаелевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-2913-5120

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Zhao K., Xing R., Yan X. *Peptide Sci.* **2021**, *113*, e24202. doi 10.1002/pep2.24202
- Ortiz A., Sansinenea E. Curr. Med. Chem. 2017, 24, 2773–2780. doi 10.2174/09298673246661706230928 18
- Farhadian S., Shareghi B., Tirgir F., Reiisi S., Dehkordi N.G., Momeni L., Heidari E. *J. Mol. Liq.* 2019, 294, 1–13. doi 10.1016/j.molliq.2019.111585
- Musetti R., Polizzotto R., Vecchione A., Borselli S., Zulini L., D'Ambrosio M., Toppi LSd., Pertot I. *Micron*. 2007, 38, 643–650. doi 10.1016/j.micron.2006.09.001
- 5. Kwak M.-K, Liu R., Kang S.-O. *Food Control.* **2018**, *85*, 223–234. doi 10.1016/j.foodcont.2017.10.001
- 6. Wattana-Amorn P., Charoenwongsa W., Williams C., Crump M.P., Apichaisataienchote B. *Nat.*

Prod. Res. **2016**, *30*, 1980–1983. doi 10.1080/ 14786419.2015.1095747

- Tomassini J.E., Davies M.E., Hastings J.C., Lingham R., Mojena M., Raghoobar S.L., Singh S.B., Tkacz J.S., Goetz M.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1189–1193. doi 10.1128/AAC.40.5.1189
- Lozano-González M., Ovalle-Magallanes B., Rangel-Grimaldo M., De La Torre-Zavala S., Noriega L.G., Tovar-Palacio C., Tovar A.R., Mata R. *New J. Chem.* 2019, 43, 7756–7762. doi 10.1039/C9NJ00645A
- Turkez H., Cacciatore I., Arslan M.E., Fornasari E., Marinelli L., Di Stefano A., Mardinoglu A. *Biomolecules.* 2020, *10*, 737. doi 10.3390/biom10050737
- Mishra A.K., Choi J., Choi S.-J., Baek K.-H. *Molecules*. 2017, 22, 1796. doi 10.3390/molecules22101796
- Manchineella S., Govindaraju T. ChemPlusChem. 2017, 82, 88–106. doi 10.1002/cplu.201600450
- Tao K., Xue B., Li Q., Hu W., Shimon L.J.W., Makam P., Si M., Yan X., Zhang M., Cao Y., Yang R., Li J., Gazit E. *Mater. Today.* 2019, *30*, 10–16. doi 10.1016/ j.mattod.2019.04.002
- Wang Y.-M., Zeng Q., He L., Yin P., Sun Y., Hu W., Yang R. *iScience*. 2021, 24, 102274. doi 10.1016/ j.isci.2021.102274
- 14. Pianowski Z.L., Karcher J., Schneider K. Chem. Commun. 2016, 52, 3143–314. doi 10.1039/c5cc09633b
- Yang M., Yuan C., Shen G., Chang R., Xing R., Yan X. J. Coll. Interface Sci. 2019, 557, 458–464. doi 10.1016/j.jcis.2019.09.049
- Ienaga K., Nakamura K., Goto T. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1285–1286. doi 10.1016/S0040-4039(00)95347-4
- De Rosa S., Mitova M., Tommonaro M. *Biomol. Eng.* 2003, 20, 311–316. doi 10.1016/S1389-0344(03)00038-8
- Adamczeski M., Reed A.R., Crews P. J. Nat. Prod. 1995, 58, 201–208. doi 10.1021/np50116a007
- Rhoden C.R., Rivera D.G., Kreye O., Bauer A. K., Westermann B., Wessjohann L.A. J. Comb. Chem. 2009, 11, 1078–1082. doi 10.1021/cc900106u
- Kurbasic M., Semeraro S., Garcia A.M., Kralj S., Parisi E., Deganutti C., De Zorzi R., Marchesan S. *Synthesis*. 2019, *51*, 2839–2844. doi 10.1055/s-0037-1612376
- 21. Borthwick D. Chem. Rev. 2012, 112, 3641–3716. doi 10.1021/cr200398y
- Ziganshin M.A., Safiullina A.S., Gerasimov A.V., Ziganshina S.A., Klimovitskii A.E., Khayarov K.R., Gorbatchuk V.V. J Phys Chem B. 2017, 121, 8603– 8610. doi 10.1021/acs.jpcb.7b06759
- 23. Smith J., Ali F.I., Soldatov D.V. CrstEngComm. 2014, 16, 7196–7208. doi 10.1039/c4ce00630e

- 24. Pérez-Mellor A., Le Barbu-Debus K., Zehnacker A. *Chirality*. **2020**, *32*, 693–703. doi 10.1002/chir.23195
- Ziganshin M.A., Gerasimov A.V., Ziganshina S.A., Gubina N.S., Abdullina G.R., Klimovitskii A.E. J. Therm. Anal. Calorim. 2016, 125, 905–912. doi 10.1007/s10973-016-5458-y
- Ziganshin M.A., Larionov R.A., Gerasimov A.V., Ziganshina S.A., Klimovitskii A.E., Khayarov K.R., Mukhametzyanov T.A., Gorbatchuk V.V. J. Pept. Sci. 2019, 25, e3177. doi 10.1002/psc.3177
- Safiullina A.S., Buzyurov A.V., Ziganshina S.A., Gerasimov A.V., Schick C., Gorbatchuk V.V., Ziganshin M.A. *Thermochim. Acta*. 2020, 692, 178748. doi 10.1016/j.tca.2020.178748
- Hendricker A.D., Voorhees K.J. J. Anal. Appl. Pyrolysis. 1996, 36, 51–70. doi 10.1016/0165-2370(95)00920-5
- Ziganshin M.A., Ziganshina S.A., Gubina N.S., Gerasimov A.V., Gorbatchuk V.V., Bukharaev A.A. Orient J. Chem. 2015, 31, 1977–1984. doi 10.13005/ ojc/31041
- Do H.T., Chua Y.Z., Habicht J., Klinksiek M., Hallermann M., Zaitsau D., Schick C., Held C. *RSC Adv.* 2019, *9*, 32722–32734. doi 10.1039/C9RA05730G
- Ziganshin M.A., Morozova A.S., Ziganshina S.A., Vorobev V.V., Suwińska K., Bukharaev A.A., Gorbatchuk V.V. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2019, 690, 67–83.
- Vyazovkin S., Burnham A.K., Criado J.M., Pérez-Maqueda L.A., Popescu C., Sbirrazzuoli N. *Thermochim. Acta.* 2011, 520, 1–19. doi 10.1016/ j.tca.2011.03.034
- Vyazovkin S., Chrissafis K., Di Lorenzo M.R., Koga N., Pijolat M., Roduit B., Sbirrazzuoli N., Suñol J.J. *Thermochim. Acta.* 2014, 590, 1–23. doi 10.1016/ j.tca.2014.05.036
- Friedman H.L. J. Polym. Sci. A. 1964, 6, 183–195. doi 10.1002/polc.5070060121
- Ozawa T. Bull Chem. Soc. Jpn. 1965, 38, 1881–1886. doi 10.1246/bcsj.38.1881
- Ozawa T. Thermochim. Acta. 1992, 203, 159–165. doi 10.1016/0040-6031(92)85192-X
- Flynn J.H., Wall L.A. J. Res. Natl. Bur. Stand. 1966, 70, 478–523. doi 10.6028/jres.070A.043
- Logvinenko V.A., Dybtsev D.N., Bolotov V.A., Fedin V.P. J. Therm. Anal. Calorim. 2015, 121, 491– 497. doi 10.1007/s10973-015-4430-6
- ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

Kinetics of Cyclization of Glycyl-Glycine Dipeptide in the Solid State

R. A. Larionov^{*a*}, *, Sh. R. Akhmetshin^{*a*}, A. V. Gerasimov^{*a*}, A. S. Morozova^{*b*}, S. A. Ziganshina^{*b*}, Kh. R. Khayarov^{*a*}, V. V. Gorbatchuk^{*a*}, and M. A. Ziganshin^{*a*}

 ^a Kazan (Volga Region) Federal University, A. M. Butlerov Institute of Chemistry, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
 ^b Zavoisky Physical-Technical Institute of FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Sibirsky tract 10/7, Kazan, 420029 Russia
 *e-mail: radik.larionov@gmail.com

Received April 27, 2022; revised May 10, 2022; accepted June 23, 2022

The cyclization of glycyl-glycine dipeptide in the solid state under heating with the formation of 2,5-diketopiperazine was studied and its temperature range was determined. The possibility of using the approaches of the isoconversion kinetics to determine the kinetic parameters of the reaction, including the activation energy and the Arrhenius constant, is demonstrated. The best kinetic equation describing the process of solid-state cyclization of glycyl-glycine is the equation for the reaction with autocatalysis. Self-assembly of glycyl-glycine and *cyclo*(glycyl-glycyl) from the solution in hexafluoroisopropanol on the surface of highly oriented pyrolytic graphite was studied by atomic force microscopy.

Keywords: glycyl-glycine, 2,5-diketopiperazine, solid state cyclization, reaction kinetics, self-assembly of dipeptides

УДК 547.481:546

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫХ МЕТИЛЕНХИНОНОВ И ИЛИДОВ НА ИХ ОСНОВЕ

© 2022 г. И. В. Галкина^{*a*}, *, В. В. Андрияшин^{*a*}, С. Р. Романов^{*a*}, Б. Б. Абжалелов^{*b*}, С. Ж. Кужамбердиева^{*b*}, А. С. Тапалова^{*b*}, И. А. Литвинов^{*c*}, Ю. В. Бахтиярова^{*a*}

^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^b Кызылординский государственный университет им. Коркыт ата Казахстан,

Казахстан, 120014 Кызылорда, ул. Айтеке Би, 29а

^с Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,

Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8 *e-mail: vig54@mail.ru

> Поступила в редакцию 25.05.2022 г. После доработки 17.06.2022 г. Принята к публикации 22.06.2022 г.

Разработана удобная двухстадийная методика синтеза фосфорилированных стерически затрудненных метиленхинонов. На первой стадии при взаимодействии фосфористых кислот со стерически затрудненным фенолом получены соответствующие фосфонаты, которые на второй стадии при окислении образуют соответствующие метиленхиноны. В результате проведенных реакций, получены стабильные фосфорилированные стерически затрудненные метиленхиноны, реакции которых с бисфосфинами привели к новым фосфорилированным илидам. Состав и строение полученых соединений установлены комплексом химических, физических и физико-химических методов исследования (ИК-, ¹H и ³¹P ЯМР, элементный и рентгеноструктурный анализ).

Ключевые слова: фосфорилированные стерически затрудненные фосфонаты, фосфорилированные стерически затрудненные метиленхиноны, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749222080031, EDN: DASTIK

введение

Ранее нами были синтезированы биологичеки активные фосфорорганические соединения на основе стерически затрудненного – 4-метил-2,6ди-*трет*-бутилфенола [1–6]. Эти соединения представлюяют большой интерес благодаря их способности проявлять широкий спектр биологической активности, нейтрализовать свободные радикалы и прерывать цепные реакции с их участием.

В настоящем исследовании мы расширили ряд продуктов взаимодействия третичных фосфинов

с фосфорилированными метиленхинонами и распространили исследования на изучение взаимодействия последних с бисфосфинами. К тому же, фосфорные илиды, образующиеся в данных реакциях, могли бы послужить удобными исходными реагентами в синтезе различных биологически активных фосфониевых солей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез фосфорилированных метиленхинов осуществлялся в две стадии. На первой стадии взаимодействием фосфористых кислот с



R = Me(2), i-Pr(3), Ph(4).

2,6-ди-*трет*-бутил-4-[(диметиламино)метил]фенолом **1** в расплаве были получены фосфорилированные стерически затрудненные фосфонаты **2–4** (схема 1).

Синтезированные фосфонаты 2–4 представляют собой бесцветные кристаллические продукты, температуры плавления для ранее синтезированных нами соединений совпадают с указанными в литературе [1].

Строение соединения 4 подтверждено методом РСА. Молекулярная структура которого представлена на рис. 1.

Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50%.

Геометрические параметры (длины связей и валентные углы) молекулы 4 обычные для ациклических фосфонатов. Несмотря на наличие объемных *трет*-бутильных заместителей в *орто*-положении



Рис. 1. Геометрия молекулы соединения **4** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных смещений приведены с вероятностью 50%

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

к гидроксильной группе и фенокси-заместителей при атоме фосфора, молекулы соединения **4** в кристалле за счет водородных связей $O-H\cdots O$ типа образуют бесконечные цепочки вдоль оси *a*, как показано на рис. 2.

Далее полученные фосфонаты окислялись гексацианоферратом калия в соответствующие фосфорилированные метиленхиноны **5–7** (схема 2).

После перемешивания бензольного раствора в течение двух часов соответствующего фосфоната с щелочным раствором гексацианоферрата калия в воде и отделения органического слоя, бензол удалялся в вакууме водоструйного насоса. Соединения 5-7 представляют собой порошкообразные продукты от желтого до красного цвета. Строение полученных соединений подтверждено с помощью современных спектральных методов, состав – элементным анализом. К примеру, в спектре ПМР соединения 5 (рис. 3) присутствуют сигналы мета-протонов хиноидного кольца 6.32 и 8.21 м.д., дублет метилиденового протона 5.52, а также два синглета трет-бутильных групп в области сильных полей (1.11 и 1.21 м.д.) и дублет протонов метоксильных групп в области 3.19 м.д.

В ИК спектрах соединений 5–7 наблюдаются полосы поглощения фосфорильной группы в



Рис. 2. Система водородных связей в кристалле соединения 4. Водородные связи показаны пунктиром



R = Me(2, 5), i-Pr(4, 6), Ph(4, 7).

области 1250 см⁻¹ и сопряженной карбонильной группы 1620–1640 см⁻¹, а также отсутствует сигнал поглощения гидроксильной группы 3150 см⁻¹. В качестве примеров на рис. 4 представлен ИК спектр метиленхинона **5**, а на рис. 5 – соединения **6**, записанные в вазелиновом масле.

В спектрах ЯМР ³¹Р соединений **5–7** фиксируется один сигнал в характерной для фосфонатов области. В качестве примера на рис. 6 представлен спектр ЯМР ³¹Р метиленхинона **7**.

Основные характеристики синтезированных метиленхинонов 5–7 представлены в табл. 1.

Далее было изучено взаимодействие фосфорилированных метиленхинонов 5 и 7 с бисфосфинами, в частности с бис(дифенилфосфино)метаном, 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном и 1,5-бис(дифенилфосфино)пентаном. Взаимодействие фосфорилированных метиленхинонов протекает легко в среде бензола при нагревании в течение нескольких минут с образованием окрашенных кристаллических продуктов (схема 2), некоторые характеристики которых представлены в табл. 3.

Нам удалось вырастить для соединения 12 пригодные для РСА кристаллы. На рис. 7 представлен результат этого анализа, позволяющий утверждать об образовании целевого продукта.

Интересным является и тот факт, что в ИК спектрах полученных соединений фиксируются полосы поглощения как свободного гидроксила в области 3630–3640 см⁻¹, так и связанного водородной связью – в области 3400 см⁻¹ (рис. 8).

Данный факт может свидетельствовать о том, что межмолекулярная водородная связь между кислородом фосфорильной группы и водородом фенольного гидроксила может и не являться основным фактором стабилизации илидной формы в кристаллах.

При проведении реакции между фосфорилированным метиленхинонном 2 и бис(дифенилфосфино)метаном в минимальном количестве этилового спирта удается вырастить кристаллы 11, пригодные для рентгеноструктурного анализа. На рис. 8 представлен результат рентгеноструктурного анализа (РСА) для этого соединения.

Результат РСА не только подтверждает факт присоединения фосфорилированного метиленхинона к бисфосфину, но и позволяет утверждать о наличии двух молекул этилового спирта, которые



Рис. 3. Спектр ЯМР ¹Н метиленхинона 5 (C_6D_6 , 400 МГц)



Рис. 4. ИК спектр метиленхинона 5 (вазелиновое масло)



служат своеобразным мостиком при образовании межмолекулярной водородной связи между фенольным гидроксилом и фосфорильной группой (рис. 9 и 10).

Сольватные молекулы этанола в этом кристалле являются мостиковыми между молекулами илида Таблица 1. Характеристика метиленхинонов 5–7



250 200 150 100 50 0 -50 -100-150 м.д. **Рис. 6.** Спектр ЯМР ³¹Р метиленхинона 7 (С₆D₆, 161.97 МГц)

10. По-видимому, такое расположение сольватных молекул этанола связано с образованием прочных межмолекулярных водородных связей. Атом кислорода молекулы этанола является акцептором Н-связи с гидроксильной группой пространственно затрудненного фенола, а атом кислорода фосфорильной группы является акцептором гидроксильной гуппы молекулы этанола.

				Элементный анализ		
Соединение	т.пл., °С	δ _Р , м.д.	v _{P=O} , см ⁻¹	С Найл./вычисл.	Н Найл./вычисл.	
O P(O)(OMe) ₂ 5	105–107 оранжевый порошок	18.3	1249	62.58/62.56	8.36/8.34	
P(O)(Oi-Pr) ₂	78–80 красный порошок	15.3	1245	66.01/65.95	9.27/9.22	
P(O)(OPh) ₂	100–101 желтый порошок	8.3	1249	72.03/72.00	6.91/6.89	

Схема 3



n = 1, R = Me(8), Ph(11); n = 2, R = Me(9), Ph(12); n = 5, R = Me(10), Ph(13).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все исходные реагенты коммерчески доступны (Sigma-Aldrich). ИК спектры снимали на приборе Specord M-80 (Германия) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III 400 Nanobay в C_6D_6 . Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA3028-HT-OM (Eurovector SpA, Италия).

Рентгеноструктурные эксперименты кристаллов соединений 4 и 12 были выполнены на автоматическом дифрактометре Bruker Карра Арех II ССD (Германия) при комнатной температуре [296(2) K], излучение MoK_{α} (λ 0.71073 Å), ω - и φ -сканирование. Учет поглощения проведен по программе SADABS [7]. Экспериментальные данные, индексация и интегрирование измеренных интенсивностей отражений проводилось по процедурам программного пакета APEX2 [8]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXT [9], уточнение структур выполнено методом полноматричного MHK по программе SHELXL [10].

Атомы водорода при атомах углерода во всех структурах помещены в вычисленные по стереохимическим критериям положения, и уточнены по схеме *наездника*. Атомы водорода гидроксильных групп пространственно затрудненного фенола и при атомах кислорода сольватных молекул выявлены из разностных рядов электронной плотности, и уточнены в изотропном приближении.

Анализ межмолекулярных контактов в кристаллах выполнен по программе PLATON [11]. Рисунки молекул выполнены по программе Mercury [12].

Соединение	т.пл., °С	υ С=СН, см ⁻¹	υ Р(О), см ⁻¹	υ Р-О-С, см ⁻¹	υ ОН, см ⁻¹	Выход, %
8	179 (разл.)	1590	1159	1026, 1050	3186	90
9	158 (разл.)	1590	1158	1026, 1051	3184	87
10	145 (разл.)	1589	1158	1032, 1043	3211	91
11	173 (разл.)	1591	1211	1025, 1232	3386	89
12	145 (разл.)	1590	1196	1025, 1233	3383	92
13	180 (разл.)	1590	1201	1025, 1235	3381	90

Таблица 2. Характеристика синтезированных илидов 8–13



Рис. 7. Геометрия молекулы соединения 12 в кристале. Эллипсоиды анизотропных смещений приведены с вероятностью 50%. Молекула в частном положении в центре симметрии, сольватные молекулы этанола не показаны

Кристаллографические данные структур депонированы в Кембриджскую кристаллографическую базу данных, номера депозитов приведены в табл. 3. Данные могут быть получены в Кембриджском кристаллографическом центре: 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ UK. Fax: (internat.) +44-1223/336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Диметил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилфосфонат (2). Выход 5.6 г (85%), белые кристаллы, т.пл. 159°С (этанол). Смесь 5.26 г (0.02 моль) 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(диметиламинометил)фенола и 6.6 г (0.06 моль) диметилфосфита нагревали в атмосфере аргона до 100°С и выдерживали 30 мин, после чего температура самопроизвольно повышалась до 130°С. Смесь охлаждали до 75°С и выдерживали при этой же температуре еще 2.5–3 ч. Со временем реакционная смесь полностью закристаллизовывалась. Кристаллы отфильтровывали на воронке Бюхнера и промывали небольшим количеством абсолютного этанола.

Диизопропил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилфосфонат (3). Выход 3.8 г (49%), белые кристаллы, т.пл. 104°С (октан). Смесь 5.26 г



Рис. 9. Водородные связи в кристалле илида 12

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022



Рис. 8. ИК спектр в вазелиновом масле соединения 12

(0.02 моль) 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(диметиламинометил)фенола и 3.32 г (0.02 моль) диизопропилфосфита выдерживали в атмосфере аргона при 100–120°С в течение 6 ч. После этого реакционную массу охлаждали до 60°С. К реакционной смеси добавляли небольшое количество (не более 1 мл) гексана при тщательном перемешивании. Смесь закристаллизовывалась. Кристаллы отфильтровывали на воронке Шотта и промывали небольшим количеством гексана.

Дифенил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилфосфонат (4). Выход 8.9 г (89%), кремовые кристаллы, т.пл. 135°С (октан). Смесь 5.26 г (0.02 моль) 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(диметиламинометил)фенола и 4.68 г (0.02 моль) дифенилфосфита выдерживали в атмосфере аргона при 130°С в течение 3 ч. После этого реакционную массу охлаждали до 60°С. К реакционной смеси добавляли небольшое количество (не более 1 мл) ацетонитрила при тщательном перемешивании. Смесь полностью закристаллизовывалась. Кристаллы отфильтровывали на воронке Шотта и промывали небольшим количеством гексана.

Диметил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фосфонат (5).



Рис. 10. Схема и длины водородных связей в молекуле илида 10

Параметр	4	12			
 Цвет, габитус	Светло-желтые, бесформенные	Бесцветные, прозрачные пластинки			
Размеры кристалла, мм	0.40×0.31×0.10	0.20×0.10×0.01			
Молекулярная формула Брутто-формула	$\begin{array}{c} {\rm C}_{27}{\rm H}_{33}{\rm O}_4{\rm P} \\ {\rm C}_{27}{\rm H}_{33}{\rm O}_4{\rm P} \end{array}$	$C_{80}H_{86}O_8P_4, 2(C_2H_6O) \\ C_{84}H_{98}O_{10}P_4$			
Молекулярный вес	452.50	1391.50			
Температура эксперимента, К	2	296(2)			
Сингония	Мон	оклинная			
Пространственная группа	P2 ₁	P2 ₁ /c			
Параметры элементарной ячейки, Å	<i>a</i> 10.5030(16), <i>b</i> 9.6196(15), <i>c</i> 12.6035(19)	a 12.179(16), b 18.37(2), c 17.22(2)			
β, град	106.629(2)	97.82(3)			
<i>V</i> , Å ³	1220.1(3)	3816(8)			
Ζ	2	2 (молекула в частном положении)			
Плотность (выч.), г/см ³	1.232	1.211			
Коэффициент поглощения µМо, мм ⁻¹	0.143	0.157			
Учет поглощения	multi-scan				
Излучение λ, Å	Mo <i>K</i> _α , 0.71073				
F(000)	484	1484			
Измерено отражений/независимых отражений	10425/5557	32300/9091			
R _{int}	0.077	0.160			
Число наблюдаемых независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$	2873	3455			
Значения факторов расходимости, $I > 2\sigma(I)$	R^1 0.0466, w R^2 0.0901	R^1 0.0890, w R^2 0.1157			
Значения факторов расходимости (все данные)	$R^1 0.0897,$ w $R^2 0.1107$	$R^1 0.2365,$ w $R^2 0.1566$			
Параметр подгонки (goodness of fit)	0.945	0.963			
Число уточняемых параметров	299	450			
Область измерений по индексам	$-13 \le h \le 13,$ $-12 \le k \le 12,$ $-16 \le l \le 16$	$-16 \le h \le 15,$ $-23 \le k \le 23,$ $-23 \le l \le 23$			
Область измерений по углам θ, град	2.2, 28.6	2.0, 28.8			
Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности, еÅ ⁻³	0.170 и -0.260	0.25 и –0.28,			
Параметр Флака	0.18(13)	_			
CCDC	2173001	2162342			

Таблица 3. Параметры кристаллов соединений 4, 12 и условия рентгеноструктурных экспериментов

Выход 4.95 г (76%), кристаллы красно-оранжевого цвета, т.пл. 105–107°С. Раствор 6.56 г (0.02 моль) диметил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)фосфоната в 200 мл бензола перемешивали с раствором 39.48 г (0.12 моль) K_3 Fe(CN)₆ в 360 мл 2 N КОН при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Окрашенный бензольный раствор отделяли, промывали водой до нейтральной реакции, сушили сульфатом натрия. Бензол удаляли в вакууме.

Диизопропил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фосфонат (6). Выход 1.3 г (87%), кристаллы красного цвета, т.пл. 78–80°С. Раствор 1.5 г (0.0039 моль) диизопропил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)фосфоната в 50 мл бензола перемешивали с раствором 7 г (0.0213 моль) K₃Fe(CN)₆ в 65 мл 2 М раствора КОН при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Окрашенный бензольный раствор отделяли, промывали водой до нейтральной реакции, сушили сульфатом натрия. Бензол удаляли в вакууме.

Дифенил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фосфонат (7). Выход 1 г (63%), кристаллы темно-оранжевого цвета, т.пл. 100–101°С. Раствор 1.6 г (0.0035 моль) дифенил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси)бензилфосфоната в 50 мл бензола перемешивали с раствором 7 г (0.0213 моль) K₃Fe(CN)₆ в 65 мл 2 М раствора КОН при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Окрашенный бензольный раствор отделяли, промывали водой до нейтральной реакции, сушили сульфатом натрия. Бензол удаляли в вакууме.

Реакция диметил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фосфоната с бис(дифенилфосфино)метаном (8). Выход 0.383 г (90%), порошок розового цвета, т.пл. 179°С. К раствору 0.326 г (0.001 моль) диметил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексадиенилиден)метилфосфоната в 5 мл бензола добавляли раствор 0.199 г (0.0005 моль) 1,2-бис(дифенилфосфино)этана в 5 мл бензола. Реакционную смесь нагревали при температуре 80°С в течение 5 мин, после чего продукт реакции осаждали 5 мл гептана.

Реакция диметил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фос-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

фоната с 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном (9). Выход 0.463 г (87%), порошок розового цвета, т.пл. 158°С. К раствору 0.326 г (0.001 моль) диметил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексадиенилиден)метилфосфоната в 5 мл бензола добавляли раствор 0.206 г (0.0005 моль) 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана в 5 мл бензола. Реакционную смесь нагревали при температуре 80°С в течение 5 мин, после чего продукт реакции осаждали 5 мл гептана.

Реакция диметил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фосфоната с 1,5-бис(дифенилфосфино)пентаном (10). Выход 0.503 г (91%), порошок розового цвета, т.пл. 145°С. К раствору 0.326 г (0.001 моль) диметил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексадиенилиден)метилфосфоната в 5 мл бензола добавляли раствор 0.227 г (0.0005 моль) 1,6-бис(дифенилфосфино)гексана в 5 мл бензола. Реакционную смесь нагревали при температуре 80°С в течение 5 мин, после чего продукт реакции осаждали 5 мл гептана.

Реакция дифенил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фосфоната с бис(дифенилфосфино)метаном (11). Выход 0.578 г (89%), порошок розового цвета, т.пл. 173°С. К раствору 0.45 г (0.001 моль) дифенил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексадиенилиден)метилфосфоната в 5 мл бензола добавляли раствор 0.199 г (0.0005 моль) бис(дифенилфосфино)этана в 5 мл бензола. Реакционную смесь нагревали при температуре 80°С в течение 5 мин, после чего продукт реакции осаждали 5 мл гептана.

Реакция дифенил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фосфоната с 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном (12). Выход 0.604 г (92%), порошок розового цвета, т.пл. 145°С. К раствору 0.45 г (0.001 моль) дифенил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексадиенилиден)метилфосфоната в 5 мл бензола добавляли раствор 0.206 г (0.0005 моль) 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана в 5 мл бензола. Реакционную смесь нагревали при температуре 80°С в течение 5 мин, после чего продукт реакции осаждали 5 мл гептана. Реакция дифенил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил]фосфоната с 1,5-бис(дифенилфосфино)пентаном (13). Выход 0.609 г (90%), порошок розового цвета, т.пл. 180°С. К раствору 0.45 г (0.001 моль) дифенил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексадиенилиден)метилфосфоната в 5 мл бензола добавляли раствор 0.227 г (0.0005 моль) 1,6-бис(дифенилфосфино)гексана в 5 мл бензола. Реакционную смесь нагревали при температуре 80°С в течение 5 мин, после чего продукт осаждали 5 мл гептана.

Спектроскопические характеристики приведены в дополнительных материалах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана удобная двухстадийная методика синтеза фосфорилированных стерически затрудненных метиленхинонов. Данные структуры в реакциях с бисфосфинами приводят к образованию новых фосфорилиролванных илидов. Стабилизация этих структур, согласно данным ИК-спектроскопии и РСА, осуществляется с помощью двух молекул этилового спирта, которые служат своеобразным мостиком при образовании межмолекулярной водородной связи между фенольным гидроксилом и фосфорильной группой.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

БЛАГОДАРНОСТИ

Измерения выполнены с использованием оборудования Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов ФИЦ КазНЦ РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Романов Семен Романович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-9270-8932

Бахтиярова Юлия Валерьевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-1865-274X Литвинов Игорь Анатольевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-4991-1908

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на https://www.elibrary.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andriyashin V.V., Bakhtiarova Y.V., Cherkasov R.A., Galkin V.I., Galkina I.V. J. Org. Chem. 2012, 48, 1574– 1575. doi.10.1134/S10704280120159
- Bachtiyarova Yu.V., Bondar M.S., Andriyashin V.V., Kataeva O.N., Galkina I.V., Galkin V.I. *Mend. Commun.* 2009, 19, 37–38.
- Andriyashin V.V., Bakhtiarova Y.V., Cherkasov R.A., Galkin V.I., Galkina I.V. J. Org. Chem. 2012. 48, 1576– 1577. doi 10.1134/S10704280120160
- Cherkasov R.A., Bakhtiarova Y.V., Andriashin V.V., Galkina I.V., Galkin V.I. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2012, 188, 15–18. doi 10.1080/ 10426507.2012.740694
- Бахтиярова Ю.В., Андрияшин В.В., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Галкин В.И., Зиятдинова Г.К, Егорова С.Н., Галкина И.В. Пат. 2495879 (2013). РФ. Б.И. 2014, № 29.
- Галкина И.В., Андрияшин В.В., Бахтиярова Ю.В., Шулаева М.П., Егорова С.Н., Поздеев О.К., Галкин В.И. Пат. 2486903 (2013). РФ. Б.И. 2014, № 19.
- 7. Sheldrick G. *SADABS, Program for Empirical X-Ray Absorption Correction*. Bruker-Nonius, **2004**.
- APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus, Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A). BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
- 9. Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. A. 2015, 71, 3–8.
- 10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr.*, *Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8.
- 11. Spek A.L. Acta Crystallogr., Sect. D. 2009, 65, 148– 155.
- Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., Van de Streek J. *J. Appl. Crystallogr.* 2006, *39*, 453–459.

Synthesis, Structure of Phosphorylated Sterically Hindered Methylenquinones and Ilides Based on Them

I. V. Galkina^{*a*, *}, V. V. Andriyashkin^{*a*}, S. R. Romanov^{*a*}, B. B. Abzhalelov^{*b*}, S. Zh. Kuzhamberdieva^{*b*}, A. S. Topalova^{*b*}, I. A. Litvinov^{*c*}, and Yu. V. Bakhtiyarova^{*a*}

^a Kazan (Volga Region) Federal University, A.M. Butlerov Academic Institute, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
 ^b Kyzylorda State University named after Korkyt ata Kazakhstan, ul. Aiteke Bi, 29a, Kyzylorda, 120014 Kazakhstan
 ^c A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry,

Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences"

(A.E. Arbuzov IOFC of the KazNC RAS), ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia *e-mail: vig54@mail.ru

Received May 25, 2022; revised June 17, 2022; accepted June 22, 2022

A convenient two-stage method for the synthesis of phosphorylated sterically hindered methylene quinones has been developed. At the first stage, when phosphorous acids interact with sterically hindered phenol, the corresponding phosphonates are obtained, which at the second stage, during oxidation, form the corresponding methylene quinones. As a result of the conducted reactions, stable phosphorylated sterically hindered methylene quinones were obtained, whose reactions with bisphosphines led to new phosphorylated ilides. The composition and structure of the obtained compounds are established by a complex of chemical, physical and physico-chemical research methods (IR, ¹H and ³¹P NMR, elemental and X-ray diffraction analysis).

Keywords: phosphorylated sterically hindered phosphonates, phosphorylated sterically hindered methylene quinones, X-ray diffraction analysis

УДК 542.06, 543.95

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОФОСФАБЕТАИНОВ С ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ У АТОМА АЗОТА

© 2022 г. Р. Р. Давлетшин^{*a*}, *, А. М. Гайнеев^{*a*}, Н. В. Давлетшина^{*a*}, И. В. Галкина^{*a*}, К. А. Ившин^{*a*}, М. П. Шулаева^{*b*}

^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А. М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^b Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,

> Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36 *e-mail: alchemy-rus@yandex.ru

> > Поступила в редакцию 25.05.2022 г. После доработки 20.06.2022 г. Принята к публикации 22.06.2022 г.

По трехстадийной методики синтеза получены аминофосфабетаины, содержащие высшие алкильные заместители у атома азота. Структура соединений была доказана физическими методами исследования: ИК- и ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом. Все полученные соединения демонстрируют среднюю антимикробную активность в отношении штаммов бактерий *B.cereus*, *S.aureus*, а также грибов *Candida albicans*.

Ключевые слова: синтез, биологическая активность, рентгеноструктурный анализ, аминофосфабетаин

DOI: 10.31857/S0514749222080043, EDN: DBERBX

ВВЕДЕНИЕ

Аминофосфабетаины, являются производными аминофосфоновых кислот, в молекулах которых присутствует отрицательно заряженная фосфонатная группа и положительно заряженный четвертичный атом азота, и представляют собой внутримолекулярные соли общей формулы (RO)($^{-}$ O)P(O)CH₂N⁺R¹R²R³. Первые упоминания о подобных соединениях относятся к концу 60-х гг., в работах приводятся данные синтеза и предлагается использование их в качестве ПАВов и эмульгирующих систем. [1, 2]. Высокая полярность фосфорильной группы делает перспективным создание на их основе анионных амфифильных соединений [3, 4] и полимерных пленок [5, 6] Аминофосфабетаины с одной стороны можно рассматривать как синтетические аналоги фосфоно- и фосфолипидов, способных выступать в качестве моно- и полидентатных лигандов [7], что обуславливает возможность их использования в качестве комплексообразующих агентов и переносчиков различных субстратов. С другой стороны их можно рассматривать, как аналоги фосфорилированных четвертичных аммониевых солей и, следовательно, соединений обладающих биологической активностью [8–12]. Таким образом, бетаины представляют собой чрезвычайно важный класс фосфорорганических соединений с потенциально интересными свойствами, поэтому последние наши работы посвящены изучению свойств этих соединений.
Схема 1



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее методами рентгеноструктурного анализа и ИК-спектрометрии нами было доказано образование комплексов между аминофосфабетаинами, содержащими короткоцепочечные алкильные заместители у атомов азота и фосфора и различными ионами металлов. [13, 14]. Нами также была установлена высокая антибактериальная активность аминофосфабетаинов различной структуры, ввиду присутствия в их молекулах четвертичного атома азота с длинноцепочечными алкильными заместителями [15, 16]. Настоящее исследование является продолжением работ в этой области и здесь мы приводим данные синтеза и биологической активности новой серии аминофосфабетаинов формулы: $(C_4H_0O)O^-P(O)CH_2N^+(CH_3)_2R$, где R представляет собой длинноцепочечный алкильный радикал от *н*-C₁₀H₂₁ до *н*-C₁₈H₂₇.

Стратегия синтеза аминофосфабетаинов заключается в щелочном гидролизе диалкил-α-аминофосфонатов с последующей реакцией алкилирования их калиевых солей высшими алкилбромидами (схема 1).

Все стадии синтеза контролировались с помощью ИК-спектроскопии и ³¹Р ЯМР-спектроскопии. Структура полученных соединений доказана физическими методами исследования: ИК-, ¹Н и ³¹Р ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией. Все соединения представляют собой твердые порошки с близкими температурами плавления 81–92°С. В ИК спектрах аминофосфабетаинов идентифицируется интенсивный сигнал в области ~1040 см⁻¹ принадлежащий связи Р–О–С и полоса поглощения группы Р=О в области ~1242 см⁻¹. В спектрах ЯМР ³¹Р аминофосфабетаинов 1–5 в пропаноле-2 сигналы находятся в области 4.6– 5.1 м.д.



Рис. 1. Геометрия молекулы соединения 3. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50% ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

D–H····A	Операция симметрии	D–H, Å	H…A, Å	D…A, Å	Угол DHA, град
$O^1W-H^1WA\cdots O^1$	x, y, -1+z	0.870(5)	1.79(2)	2.660(12)	175(13)
O^1W – H^1WB ···· O^2	x, 3/2-y, 1/2+z	0.870(5)	1.89(4)	2.735(12)	164(13)

	1 11									1 1					
аопина	1121	паметп	LI ROIO	nonhliv	CBASEN	межли	атомами	киспог	nna c	noca	понатнои	группы	и молеку	ипои вол	ы
таолица .	L• 110	pamerp	ы водо	родныл	CDADCH	можду	aromann	Knop	лода с	ρουγ	ponuliion	1 p y mind	I INIOMOR	улон вод	, Ю

Аминофосфабетаин **3** нами был выделен в виде монокристалла, который представляет собой цвиттер-ионное соединение в пространственной группе P21/c. Независимая часть элементарной ячейки состоит из одной молекулы лиганда и одной молекулы воды (рис. 1).

Молекулы укладываются в слои (рис. 2). Такая супрамолекулярная организация молекул в кристалле определяется множественными С–Н…О взаимодействиями между атомами кислорода фосфонатной группы с водородом N-метильной группы (расстояния O²…H⁶C равно ~2.33 Å), с водородом альфа-углерода О-бутильного заместителя (расстояние O¹…H^{1A} равно ~2.39 Å), водородными связями с молекулой воды, параметры которых представлены в табл. 1.

Присутствуют С–H···O взаимодействия между водородом N-метильной группы и кислородом молекулы воды (расстояние O^1W ····H⁵C равно ~2.35 Å).

Полученные соединения были проверены на наличие антибактериальной активности против грамположительных бактерий *B. cereus* and *S. aureus* и грамотрицательных штаммов *E. coli*,



Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **3**. Взаимодействия показаны пунктирными линиями

Ps. aeruginosa; антимикотическая активность была изучена на примере грибов *Candida albicans*. Хлорид бензалкония и нафтифин гидрохлорид были использованы в качестве контрольных соединений. В табл. 2 представлены все полученные результаты.

Согласно данным представленным в таблице аминофосфабетаины 1-5 проявляют среднюю активность в отношении бактерий *B. cereus* и S. aureus и низкую активность, в отношении кишечной палочки E. coli. Аминофосфабетаины 1-5 оказались неактивны против синегнойной палочки (Ps. aeruginosa). Средняя активность наблюдается также в отношении грибов рода кандида (Candida albicans), при этом полученные данные значительно выше таковых для нафтифин гидрохлорида. Соединение 5, содержащее октадецильный алкильный заместитель при атоме азота обладает низкой активностью по отношению ко всем тестируемым штаммам микроорганизмов, включая и грибы рода кандида (Candida albicans). Для всех соединений наблюдается характерная куполообразная зависимость активности от длинны алкильного радикала у атома азота.

В исследованном ряду аминофосфабетаинов наиболее перспективными для дальнейшего исследования являются соединения 2 и 3 показавшие среднюю активность в отношении грамположительных бактерий *B. cereus* и *S. aureus*, сравнимую с хлоридом бензалкония и близкую к высокой в отношении грибов рода кандида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C-{¹H} и ³¹P-{¹H} регистрировали на приборе Bruker Avance 400 (Германия) с рабочей частотой 400, 100 и 160 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного хлороформа. ИК спектры регистрировались на ИК Фурье-спектрометре Perkin Elmer UATR Two (4000–450 см⁻¹). Масс-спектры

Caarmanaa	Величина зоны задержки роста <i>d</i> , мм ^b							
Соединение"	E. coli	B. cereus	Ps. aeruginosa	S. aureus	Candida albicans			
1	8	13	_	12	17			
2	10	15	_	15	22			
3	_	15	_	14	20			
4	_	13	_	12	17			
5	8	12	8	10	15			
Этиловый спирт	_	_	8	_	8			
Хлорид бензалкония	8	15	11	13	10			
Нафтифин гидрохлорид ^с	н/o ^d	н/о	н/о	н/о	12			

Таблица 2. Антимикотическая и антибактериальная активности аминофосфабетаинов 1-5

^а Эксперименты выполнены с использованием 1% водного раствора аминофосфабетаинов **1–4**, соединение **5** использовано в виде 1% спиртового раствора, ввиду нерастворимости в воде

^b Величина зоны задержки роста 22–33 мм – высокая активность, 15–21 мм – средняя активность, ниже 14 мм – низкая активность ^c 1% спиртовой p-p, торговое название Микодерил

^d н/о – активность не определялась

снимали на масс-спектрометре высокого разрешения AB Sciex 5600 при положительной ионизации электроспреем (источник ионизации DuoSpray, зонд TIS, напряжение –5500 В) в режиме TOF MS.. Определение температуры плавления проводилось на приборе Electrothermal, модель IA9000 SERIES с точностью ±0.5°C.

Рентгеноструктурное исследование кристалла проведено на дифрактометре Bruker D8 Quest (США) с рентгеновским излучением MoK_{α} (λ 0.71073 Å) при температуре 110(2) К. Использованные программы: сбор и процессирование данных APEX3 v2019.1-0, SAINT v8.40A, учет поглощения SADABS [17] расшифровка структуры SHELXT [38], уточнение структуры методом наименьших квадратов SHELXL [18]. Положения атомов водорода при атомах углерода расчитаны геометрически и включены в уточнение в модели *наездника*.

В работе использовались растворители марок «ч.д.а.» и «х.ч.», алкилбромиды производства Acros Organics, катализатор *n*-толуолсульфокислота 97.5% степени чистоты.

Активности соединений исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Использовали музейные штаммы

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

кафедры микробиологии: Staphylococcus aureus (ATCC 29213), Escherichia coli (ATCC 25922), Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853), Bacillus cereus (ATCC 25922) и Candida albicans (ATCC 10231).

Для оценки фунгицидной и бактерицидной активности суточные культуры микроорганизмов смывали физиологическим раствором со скошенных питательных агаров, отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по Мак Фарланду (1.5×10⁸ КОЕ/мл). Затем, в 10 мл расплавленного и остуженного до 45°С питательного агара вносили 0.4 мл отстандартизованной тест культуры, перемешивали и тут же выливали в стерильные чашки Петри. После застывания, в зараженном питательном агаре просекали лунки и вносили в них исследуемые химические соединения в разных концентрациях. В качестве питательных сред использовали среду Сабуро для дрожжеподобных грибов рода Candida и среду Мюллера-Хинтона для условно-патогенной микрофлоры. Чашки инкубировали при 35°С в течение 24-48 ч (экспозиция данного времени необходима, для диффузии испытуемых веществ в толщу питательного агара, содержащего различные виды микроорганизмов), затем оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов, измеряя ее с точностью до 1 мм.

Общая методика синтеза бутил{[алкил(диметил)аммонио]метил}фосфонатов 1–5. Смесь 20 ммоль О,О'-дибутил-N,N-диметиламинометилфосфоната и 22 ммоль гидроксида калия (10% избыток по массе) кипятили в 30 мл 1,4-диоксана в течение 4 ч. После завершения реакции и удаления растворителей калиевую соль α -аминометилфосфоната выдерживали в вакууме водоструйного насоса ($T_{бани} \leq 80^{\circ}$ С). Полученную калиевую соль смешивали с рассчитанным количеством алкилбромида в мольном соотношении 1:1 в пропаноле-2. Смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 80°С. После завершения реакции растворитель удаляли, соединения 1–5 очищали методом декантации петролейным эфиром.

Бутил{[децил(диметил)аммонио]метил}фосфонат (1). Выход 74%, белый порошок, т.пл. 81°С. ИК спектр (пленка), см⁻¹: 1039 (P-O-C), 1241 (P=O). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.84 т [3H, C<u>H</u>₃(CH₂)₉, ³J_{HH} 7.2 Гц], 0.86 т [3H, OCH₂(CH₂)₂C<u>H</u>₃, ³J_{HH} 7.2 Гц], 1.18–1.72 м [20H, (CH₂)₈CH₃, OCH₂(CH₂)₂CH₃], 3.37 c [6H, (CH₃)₂N], 3.53 д (2H, PCH₂N, ²J_{PH} 8.4 Гц), 3.65 т (2H, PCH₂NC<u>H</u>₂CH₂, ³J_{HH} 7.9 Гц), 3.93–4.09 м (2H, CH₂OP). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ, м.д.: 13.74 [CH₂(CH₂)₈<u>C</u>H₃], 14.06 [O(CH₂)₃<u>C</u>H₃], 18.95, 22.61, 23.04, 26.20, 29.20, 29.37, 31.80, 32.93, 32.99 $[CH_2(\underline{C}H_2)_8CH_3, OCH_2(\underline{C}H_2)_2CH_3], 52.85$ д [(CH₃)₂N, ³J_{CP} 2.9 Гц], 60.52 д (NCH₂P, ¹J_{CP} 123.1 Гц), 64.52 д (РСН₂N<u>C</u>H₂CH₂, ³J_{CP} 6.1 Гц), 66.92 д (CH₂OP, ²J_{CP} 6.3 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р{¹H} (пропанол-2): δ, м.д.: 5.0. Масс-спектр, *m/z*: $336.2669 [M + H]^+$. C₁₉H₄₃NO₃P⁺. M 336.2668.

Бутил{[додецил(диметил)аммонио]метил}фосфонат (2). Выход 72%, белый порошок, т.пл. 82°С. ИК спектр (пленка), см⁻¹: 1041 (P–O–C), 1243 (P=O). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 0.83 т [3H, CH₃(CH₂)₁₁, ³J_{HH} 7.5 Гц], 0.88 т [3H, OCH₂(CH₂)₂CH₃, ³J_{HH} 7.5 Гц], 1.23–1.70 м [24H, (CH₂)₁₀CH₃, OCH₂(CH₂)₂CH₃], 3.35 с [6H, (CH₃)₂N], 3.53 д (2H, PCH₂N, ²J_{PH} 8.9 Гц), 3.60 т (2H, PCH₂NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7.2 Гц), 3.61–3.93 м (2H, CH₂OP). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ , м.д.: 13.72 [CH₂(CH₂)₁₀CH₃], 14.04 [O(CH₂)₃CH₃], 18.94, 22.60, 23.01, 26.17, 29.17, 29.24, 29.34, 29.39, 29.50, 31.81, 32.96, 33.02 [CH₂(CH₂)₁₀CH₃, OCH₂(<u>C</u>H₂)₂CH₃], 52.79 д [(CH₃)₂N, ³J_{CP} 2.7 Гц], 60.41 д (NCH₂P, ¹ J_{CP} 124.1 Гц), 64.55 д (PCH₂N<u>C</u>H₂CH₂, ³ J_{CP} 6.0 Гц), 66.89 д (CH₂OP, ² J_{CP} 6.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (пропанол-2): δ, м.д.: 4.6. Масс-спектр, *m*/*z*: 364.2981 [*M* + H]⁺. C₁₉H₄₃NO₃P⁺. *M* 364.2981.

Бутил{[тетрадецил(диметил)аммонио]метил}фосфонат (3). Выход 71%, белый порошок, т.пл. 84°С. ИК спектр (пленка), см⁻¹: 1040 (P-O-C), 1244 (P=O). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.87 т [3H, C<u>H</u>₃(CH₂)₁₃, ³J_{HH} 7.4 Гц], 0.89 т [3H, OCH₂(CH₂)₂C<u>H</u>₃, ³*J*_{HH} 7.6 Гц], 1.23–1.72 м [28H, (CH₂)₁₂CH₃, OCH₂(CH₂)₂CH₃], 3.37 c [6H, (CH₃)₂N], 3.52 д (2H, PC<u>H</u>₂N, ²J_{PH} 8.8 Гц), 3.64 т (2H, PCH₂NC<u>H</u>₂CH₂, ³*J*_{HH} 7.6 Гц), 3.65–3.94 м (2H, CH₂OP). Спектр ЯМР ${}^{13}C{}^{1}H{}$ (CDCl₃), δ , м.д.: 13.74 [CH₂(CH₂)₁₂CH₃], 14.09 [O(CH₂)₃CH₃], 18.94, 22.65, 23.05, 26.19, 29.20, 29.32, 29.37, 29.43, 29.55, 29.60, 29.63, 31.85, 32.89, 32.95 [CH₂(<u>C</u>H₂)₁₂CH₃, ОСН₂(<u>C</u>H₂)₂CH₃], 52.87 д [(CH₃)₂N, ³J_{CP} 2.9 Гц], 60.40 д (NCH₂P, ¹J_{CP} 124.1 Гц), 64.81 д (PCH₂N<u>C</u>H₂CH₂, ${}^{3}J_{CP}$ 6.0 Гц), 66.95 д (CH₂OP, ${}^{2}J_{CP}$ 6.3 Гц). Спектр ЯМР ${}^{31}P{}^{1}H{}$ (пропанол-2): δ, м.д.: 5.1. Масс-спектр, *m/z*: 392.3294 [*M* + H]⁺. C₂₁H₄₇NO₃P⁺. *M* 392.3294.

Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2174678). Кристаллы представляют собой тонкие пластины, дифракция от которых наблюдалась слабая, особенно на больших углах 20. Тем не менее полученные данные позволили однозначно расшифровать структуру.

Кристаллы соединения $C_{21}H_{48}NO_4P$, моноклинные, размер кристалла $0.187 \times 0.163 \times 0.044 \text{ мм}^3$, $M 409.57 \text{ г} \text{ моль}^{-1}$, пространственная группа $P2_1/c$, Z 4, a 27.81(3) Å, b 8.946(10) Å, c 10.114(12) Å, $\beta 97.14(2)^\circ$, V 2497(5) Å³, $d_{\text{выч}} 1.089 \text{ г} \text{ см}^{-3}$, μ 0.133 мм^{-1} , собрано всего 35197 отражений, пределы индексов интервалов $-36 \le h \le 37, -11 \le k \le 12$, $-13 \le l \le 12$, пределы угла θ : от 2.214° до 29.246°, независимых отражений 6692 ($R_{\text{int}} 0.4884$) и 1362 наблюдаемых отражений [$I \ge 2\sigma(I)$], 251 параметр уточнения, $R_1 0.2011$, w $R_2 0.3362$, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 0.284 (-0.472) еÅ⁻³, GoF 1.026.

Бутил{[гексадецил(диметил)аммонио]метил}фосфонат (4). Выход 75%, белый поро-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

шок, т.пл. 87°С. ИК спектр (пленка), см⁻¹: 1039 (P-O-C), 1242 (P=O). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂), δ, м.д.: 0.86 т [3H, C<u>H</u>₃(CH₂)₁₅, ³J_{HH} 7.8 Гц], 0.89 т [3H, OCH₂(CH₂)₂C<u>H₃</u>, ³J_{HH} 7.7 Гц], 1.23–1.72 м [32H, (CH₂)₁₄CH₃, OCH₂(CH₂)₂CH₃], 3.37 c [6H, (С<u>Н</u>₃)₂N], 3.52 д (2Н, РСН₂N, ²*J*_{PH} 8.9 Гц), 3.64 т (2H, PCH₂NC<u>H</u>₂CH₂, ³*J*_{HH} 7.9 Гц), 3.67–3.96 м (2H, СН₂ОР). Спектр ЯМР ¹³С{¹H} (CDCl₃), б, м.д.: 13.75 [CH₂(CH₂)₁₄CH₃], 14.08 [O(CH₂)₃CH₃], 18.95, 22.64, 23.04, 26.19, 29.19, 29.31, 29.36, 29.42, 29.54, 29.60, 29.64, 31.87, 32.95, 33.01 [CH₂(<u>CH₂)₁₄CH₃</u>, OCH₂(<u>C</u>H₂)₂CH₃], 52.80 д [(CH₃)₂N, ${}^{3}J_{CP}$ 2.8 Гц], 60.39 д (NCH₂P, ${}^{1}J_{CP}$ 124.1 Гц), 64.60 д (РСН₂N<u>C</u>H₂CH₂, ³J_{CP} 6.0 Гц), 66.95 д (СН₂OP, ²*J*_{CP} 6.3 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р{¹H} (пропанол-2): δ , м.д.: 4.8. Масс-спектр, m/z: 420.3611 $[M + H]^+$. C₂₃H₅₁NO₃P⁺. *M* 420.3607.

Бутил{[октадецил(диметил)аммонио]метил выход 72%, белый порошок, т.пл. 92°С. ИК спектр (пленка), см⁻¹: 1040 (Р-О-С), 1243 (Р=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.87 т [3H, C<u>H</u>₃(CH₂)₁₇, ³J_{HH} 7.4 Гц], 0.89 т [3H, O(CH₂)₃C<u>H</u>₃, ³J_{HH} 7.4 Гц], 1.23–1.72 м [36H, (CH₂)₁₆CH₃, OCH₂(CH₂)₂CH₃], 3.36 c [6H, (CH₃)₂N], 3.52 д (2H, PCH₂N, ²J_{PH} 7.8 Гц), 3.61 т (2H, PCH₂NC<u>H</u>₂CH₂, ³J_{HH} 8.8 Гц), 3.64–3.95 м. (2H, CH₂OP). CREKTP SMP ${}^{13}C{}^{1}H{}$ (CDCl₃), δ , м.д.: 13.75 [CH₂(CH₂)₁₆<u>C</u>H₃], 14.08 [O(CH₂)₃<u>C</u>H₃], 18.96, 22.64, 23.04, 26.19, 29.19, 29.31, 29.37, 29.43, 29.55, 29.61, 29.65, 31.87 [CH₂(<u>C</u>H₂)₁₆CH₃, OCH₂(<u>C</u>H₂)₂CH₃], 52.81 [(CH₃)₂N], 60.41 д (NCH₂P, ¹*J*_{CP} 123.3 Гц), 64.55 д (РСН₂N<u>C</u>H₂CH₂, ³*J*_{CP} 6.0 Гц), 66.94 д (СН₂ОР, ²*J*_{СР} 6.3 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р{¹H} (пропанол-2): д. м.д.: 4.8. Масс-спектр, m/z: 448.3924 $[M + H]^+$. C₂₅H₅₅NO₃P⁺. M 448.3920.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По трехстадийной методике синтеза получен новый ряд фосфорилированных бетаинов 1–5, содержащих бутильный заместитель у атома фосфора и высшие алкильные заместители у атома азота от $C_{10}H_{21}$ до $C_{18}H_{37}$, которые представляют интерес как эффективные антимикробные агенты. Все полученные соединения были протестированы на наличие биологической активности к патогенным музейным штаммам микроорганизмов человека и животных. Установлена средняя антибактериальная активность соединений 1 и 2 по отношению

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

к *B. cereus* и *S. aureus*. Показано, что введение гекса- и октадецильных заместителей к атому азота в остов аминофосфабетаина приводит к снижению активности молекулы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

Шулаева Марина Петровна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-2152-2126

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Trippett S., Walker D.M. J. Chem. Soc. 1961, 246, 1266–1272. doi 10.1039/JR9610001266
- Gross H., Costisella B., Bürger W. J. Prakt. Chem. 1969, 311, 563–570. doi 10.1002/prac.19693110405
- Giersberg J., Kollmeier H. Пат. 4983750 (1991). США. С.А. 1991, 558, 134000
- Gallot B., Germanaud L., Chevalier, Y., Le Perche P. J. Colloid Interface Sci. 1988, 121, 522–530.
- Jiang X., Chen, Q., Lin S., Shen J. J. Wuhan Univer. Technol.-Mater. Sci. Ed. 2010, 25, 969–974. doi 10.1007/s11595-010-0131-y
- Hamaide T., Germanaud L., Perchec P.L. Makromol. Chem. 1986, 187, 1097–1107. doi 10.1002/ MACP.1986.021870506
- Grigoriev E.V., Yashina N.S., Petrosyan V.S., Pellerito L., Gianguzza A., Pellerito A., Avtomonov E.V., Lorberth J., Prischenko A.A., Livantsov M.V. J.

Organometal. Chem. **1999**, *577*, 113–119. doi 10.1016/ S0022-328X (98)01033-X

- Bureš F. Top. Cur. Chem. 2019, 377, 1–21. doi 10.1007/ s41061-019-0239-2
- Badura A., Krysicski J., Nowaczyk A., Bucicski A. Arab. J. Chem. 2021, 14, 103233–103242. doi 10.1016/ j.arabjc.2021.103233
- Li Z., Liu H., Xu X., Ma L., Shang S., Song Z. *Mater. Des.* 2020, *189*, 108493–108501. doi 10.1016/j.matdes.2020.108493
- Morandini A., Spadati E., Leonetti B., Sole R., Gatto V., Rizzolio F., Beghetto V. *R. Soc. Chem.* 2021, *11*, 28092–28096. doi 10.1039/d1ra03455c
- Zhang L., Feng X.-Z., Xiao Z.-Q., Fan G.-R., Chen S.-X., Liao S.-L., Luo H., Wang Z.-D. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11299. doi 10.3390/ijms222011299
- Davletshina N., Khabibullina A., Ushakova J. J. Organomet. Chem. 2020, 916, 121267. doi 10.1016/ j.jorganchem.2020.121267

- Davletshina N., Khabibullina A., Davletshin R., Ivshin K., Kataeva O., Cherkasova R. J. Organomet. Chem. 2021, 951, 121996. doi 10.1016/ j.jorganchem.2021.121996
- Gayneev A., Davletshin R., Davletshina N., Galkina I., Mirkhuzina M., Sedov A., Kuchaev E., Islamov D. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2022. doi 10.1080/10426507.2021.2021527
- Davletshin R.R., Gayneev A.M., Ermakova E.A., Davletshina N.V., Galkina I.V., Ivshin K.A., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K. *Mendeleev Commun.* 2022, *32*, 180–182. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009
- Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. J. Appl. Crystallogr. 2015, 48, 3–10. doi 10.1107/ S1600576714022985
- Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. A. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370

Synthesis and Biological Activity of Aminophosphabetaines with Long-chain Substitutes at the Nitrogen Atom

R. R. Davletshin^{*a*}, *, A. M. Gayneev^{*a*}, N. V. Davletshina^{*a*}, I. V. Galkina^{*a*}, K. A. Ivshin^{*a*}, and M. P. Shulaeva^{*b*}

 ^a Kazan (Volga Region) Federal University, A. M. Butlerov Institute of Chemistry, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
^b Kazan State Medical Academy, ul. Butlerova, 36, Kazan, 420012 Russia
*e-mail: alchemy-rus@yandex.ru

Received May 25, 2022; revised June 20, 2022; accepted June 22, 2022

Aminophosphabetaines containing higher alkyl substituents at the nitrogen atom were obtained by a three-stage synthesis procedure. The structure of the compounds was proved by physical research methods: IR and NMR spectroscopy, mass spectrometry and X-ray diffraction analysis. All compounds obtained demonstrate moderate antimicrobial activity against bacterial strains B.cereus, S.aureus, as well as fungi Candida albicans.

Keywords: synthesis, biological activity, X-ray diffraction analysis, aminophosphabetaine

812

УДК 547.26'118

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

ДИМЕРИЗАЦИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ P⁺-C-O⁻-БИПОЛЯРНЫХ ИОНОВ В ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБАФОСФАТРАНОВ ПРИ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ 2-R-4,4-БИС(ТРИФТОРМЕТИЛ)-БЕНЗО[*f*]-1,3,2-ДИОКСАФОСФЕПИН-5-ОНОВ

© 2022 г. В. Ф. Миронов^{*a, b, *,*} Г. А. Ивкова^{*b*}, И. А. Литвинов^{*a, b, *,*} Д. Р. Исламов^{*a, b,*} Х. Р. Хаяров^{*b*}

 ^a Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН» Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8
^b ΦГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
*e-mail: mironov@iopc.ru

> Поступила в редакцию 24.05.2022 г. После доработки 17.06.2022 г. Принята к публикации 22.06.2022 г

2-R-4,4-Бис(трифторметил)-бензо[f]-1,3,2-диоксафосфепин-5-оны, имеющие эндоциклическую карбонильную группу, при хранении или небольшом нагревании спонтанно претерпевают внутримолекулярную циклизацию в P⁺–C–O[–]-биполярные ионы, содержащие бензооксафосфольный и оксафосфетановый циклы, аннелированные по связи P–C. Эти ионы далее димерируются в производные карбафосфатранов с пентакоординированным атомом фосфора, в которых связь P–C входит одновременно в четырех-, пяти- и шестичленные циклы. Гидролиз последних приводит к образованию производных бензо[d]-1,2-оксафосфолов. Строение одного из карбафосфатранов, а также одного из бензо[d]-1,2-оксафосфолов доказано методом PCA. Углеродные заместители в карбафосфатране занимают апикальные положения, тогда как более электроотрицательные атомы кислорода находятся в экваториальных положениях.

Ключевые слова: диоксафосфепин, РСО-биполярный ион, димеризация, карбафосфатран, гидролиз, бензо-1,2-оксафосфол, каркасный фосфоран, тригональная бипирамида, апикофильность

DOI: 10.31857/S0514749222080055, EDN: DBPUNB

введение

Производные пентакоординованного фосфора (фосфораны) являются интермедиатами многих синтетически важных органических реакций (для обзора см. [1]). Кроме того, они являются интермедиатами важнейших с биохимической точки зрения процессов фосфорилирования и дефосфорилирования, протекающих в живой клетке [2]. Поэтому вопросам получения, строения, реакционной способности и применения в органическом синтезе фосфоранов уделяется значительное внимание в современной литературе [3–17]. Среди фосфоранов в плане устойчивости, особенностей строения и реакционной способности особенно выделяются каркасные структуры, имеющие жест-



кий остов, накладывающий определенные ограничения для процессов лигандной изомеризации в тригональной бипирамиде, что облегчает исследование как реакционной способности фосфоранов, так и стереохимических результатов фосфорилирования [18].

В последние годы нами предложен и активно развивается новый подход к синтезу каркасных соединений пентакоординированного фосфора, основанный на каскадных внутримолекулярных реакциях производных P(III), содержащих экзоциклическую карбонильную группу в у- или б-положении к атому фосфора, промотируемых карбонильными соединениями [19-22]. Вовлечение в подобные процессы производных диоксафосфепинов, содержащих эндоциклическую карбонильную группу в у-положении к атому фосфора, таких как соединение 1, в реакции с хлоралем и гексафторацетоном привело к образованию карбафосфатранов с пентакоординированным атомом фосфора 2 (схема 1) [23, 24]. Процесс, по-видимому, включает внутримолекулярную атаку атома P(III) на эндоциклическую карбонильную группу с образованием промежуточного биполярного иона (А), который далее реагирует с карбонильным соединением по типу реакции [3+2]-циклоприсоединения. В отсутствие карбонильного соединения в условиях гидролиза был получен бензофосфол 4, образование которого было предложено в работе [24] через биполярный ион (**A**) и эпоксиспирановый интермедиат **3**, обнаружить который, однако, не удалось. Оставалось неясным, каким образом может стабилизироваться биполярный ион (**A**) при полном отсутствии остаточного количества влаги.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе нами предпринято исследование процессов образования и дальнейших превращений P⁺–C–O⁻-биполярных ионов типа (A) как в присутствии, так и при отсутствии влаги. Для того, чтобы избежать контакта с остаточными количествами влаги, соединение 1, полученное согласно данным работы [24], выдерживали в растворе бензола в заплавленной ампуле, заполненной аргоном, при 20°С в течение двух месяцев. При этом происходило частичное образование кристаллического осадка, который после выделения был охарактеризован спектральными методами. В спектре ЯМР ³¹Р (CDCl₃) ему соответствовал уширенный синглет с б_р 7.5 м.д. В спектре ЯМР ¹⁹F (CDCl₃) присутствовали два уширенных квартета с $\delta_{\rm F}$ –55.95 и -58.30 м.д. (⁴J_{FCCCF} 8.5 Гц). Спектральные параметры этого соединения отличались от таковых для продукта гидролиза 4. При выдерживании этого осадка во влажном воздухе он переходил в



бензофосфол **4**, параметры которого совпадали с представленными ранее в работе [24]. Очевидно, что выделенное кристаллическое соединение являлось интермедиатом в процессе образования соединения **4**. Из-за его плохой растворимости не удалось получить спектров ЯМР ¹³С удовлетворительного качества; в ИК спектре вещества отсутствовали полосы, характерные для гидроксильной и карбонильной групп. Длительной кристаллизацией из бензола удалось вырастить монокристалл и исследовать его методом РСА. Оказалось, что это димер Р⁺–С–О[–]-биполярного иона карбафосфатрановой природы **5** (схема 2).

На рис. 1 приведена геометрия молекулы в кристалле. Необычной особенностью данной молекулы является диэкваториальное расположение более электроотрицательных атомов кислорода в тригональной бипирамиде, диаксиальное расположение менее апикофильных фенильного заместителя и связи Р–С карбафосфатранового фрагмента, вдоль которой аннелированы четырехчленный, пятичленный и шестичленный гетероциклы, а также приблизительно плоское строение всех циклов этой каркасной пропеллеро-подобной структуры.

Молекулы соединения 5 имеют симметричное строение, и в кристалле находятся в частном положении в центре симметрии, то есть независимой (асимметрической) частью кристалла является половина молекулы. Поэтому на рис. 1 симметрически зависимые атомы имеют одинаковую нумерацию. Относительная конфигурация хиральных центров в молекуле $5 - P_S^1 C_R^1 P_R^{1.a} C_S^{1.a}$. Особенностями пространственного строения данной молекулы следует отметить практически плоскую конформацию насыщенного шестичленного гетероцикла (1,4-диокса-2,5-дифосфациклогексана). Отклонения атомов цикла от его среднеква-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

дратичной плоскости не превышают 0.039(2) Å (для атомов O³). При этом анализ конформации цикла по Кемеру–Поплу, выполненный программой PLATON [25] описывает ее как *кресло* с отклонением атомов C⁸ от плоскости РООР на 0.108(7) Å по разные от нее стороны.

Следующей особенностью строения является указанная выше необычная тригонально-бипирамидальная координация атома фосфора, в которой более электроотрицательные атомы кислорода занимают экваториальное положение, тогда как связи Р–С являются апикальными [валентный угол С⁸–Р¹–С¹² 167.8(1)°]. Также обращает на себя внимание существенное различие длин экваториальных связей Р–О, коррелирующее с размерами аннелированных гетероциклов, в которые входят эти связи. Самая короткая связь Р¹–О³ 1.607(2) Å



Рис. 1. Геометрия молекулы 5 в кристалле. Избранные длины связей (d, Å), валентные (ϕ , град) и торсионные углы (т, град): P¹–O³ 1.607(2), P¹–C¹² 1.842(3), P¹–O¹ 1.670(2), P¹–O² 1.637(2), P¹–C⁸ 1.953(3), C⁸–C⁹ 1.560(4), O¹–C⁹ 1.428(3), O³–C^{8a} 1.439(3), O³–P¹–C¹² 91.6(1), O¹–P¹–O³ 126.6(1), O²–P¹–O³ 119.0(1), O³–P¹–C⁸ 98.1(1), O¹–P¹–C¹² 92.4(1), O²–P¹–C¹² 91.3(1), C⁸–P¹–C¹² 167.8(1), O¹–P¹–O² 114.1(1), O¹–P¹–C⁸ 75.8(1), O²–P¹–C⁸ 90.6(1), O¹–P¹–C⁸–C⁹ 2.0(2), P¹–O³–C⁸–P^{1a} 10.8(4), O²–P¹–C⁸–C⁷–0.6(2), O³–P¹–C¹² 24.1(3)



в шестичленном цикле, затем P¹–O² 1.637(2) Å в пятичленном, и самая длинная связь P¹–O¹ 1.670(2) Å в четырехчленном цикле. Апикальные связи P–C также различаются по длине в соответствии с гибридизацией атомов углерода. Длина связи P¹–C¹² [ключевой атом фенильного заместителя, 1.842(3) Å] является более короткой по сравнению с длиной связи P¹–C⁸ [атом углерода шестичленного гетероцикла, 1.953(3) Å].

Аннелированные четырехчленный $P^1O^1C^9C^8$ и пятичленный $P^1O^2C^2C^7C^8$ гетероциклы плоские в пределах 0.019(2) и 0.014(2) Å, соответственно. Таким образом, полициклическая каркасная



Рис. 2. Геометрия асимметричной части кристалла 10. Избранные длины связей (d, Å), валентные $(\phi, \text{град})$ и торсионные углы $(\tau, \text{град})$: P²–O¹ 1.610(10), P²–O²¹ 1.463(9), P²–O²² 1.499(9), P²–C³ 1.882(13), O¹–P²–O²¹ 110.3(5), O¹–P²–O²² 107.4(5), O¹–P²–C³ 95.5(5), O²¹–P²–O²² 116.2(5), O²²–P²–C³ 112.6(5), P²–O¹–C^{7A} 113.1(8), O¹–P²–C³–O³ 126.5(7), O¹–P²–C³–C³A 6.7(8), O¹–P²–C³–C⁸–116.7(8), O²¹–P²–C³–O³ 11.8(9), O²²–P²–C³–C⁸–5(1), P²–C³–C⁸–O⁵ 44(1)

структура молекулы состоит из пяти аннелированных плоских гетероциклов. Геометрические параметры бензольных колец и трифторметильных заместителей обычные.

Учитывая, что введение аминной группы к атому фосфора ускоряет нуклеофильные реакции производных P(III), нами по реакции 2-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропан-1-она 6 [26] с диэтиламинодихлофосфином получен фосфепин 7, содержащий у атома фосфора диэтиламиногруппу (схема 3). При выдерживании этого соединения в растворе бензола в течение 1 месяца происходило образование аналогичной димерной структуры 8 (бр 5.5 м.д., С₆Н₆), которая возникала через димеризацию промежуточного биполярного иона (В). Однако соединение 8 оказалось высоко гигроскопичным и достаточно быстро переходило через промежуточный бензооксафосфол 9 (бр 38.8 м.д., С₆Н₆) в конечный устойчивый кристаллический продукт реакции 10, имеющий солевую структуру (δ_Р 33.9 м.д., С₆Н₆).

Строение соединения 10 доказано методами ЯМР (см. экспериментальную часть) и рентгеноструктурного анализа. На рис. 2 приведена геометрия молекулы 10 в кристалле. К сожалению, не очень высокое качество кристалла 10 привело к заметным погрешностям определения как параметров элементарной ячейки, так и основных геоме-

трических параметров молекулы (а также высокому значению факторов расходимости). В связи с этим представляется корректным обсудить только кристаллическую структуру соединения и конформацию молекулы.

После уточнения неводородных атомов данной структуры из разностных рядов электронной плотности были выявлены атомы водорода на гидроксильных группах. Один атом водорода выявляется между атомами О⁵ и О²², ближе к фосфорильной группе, но на расстоянии более 1.2 Å. Попытка помещения атома Н в вычисленное положение при гидроксильной группе O⁵ с учетом водородной связи также не увенчалась успехом. Уточнение атомов водорода при атомах кислорода приводит к смещению атома водорода от атома O⁵ к атому О²². По-видимому, в кристалле один из атомов водорода при атомах O⁵ и O²² участвует в протонировании атома азота диэтиламиногруппы, а другой атом Н обобществлен между этими атомами с образованием сильной внутримолекулярной водородной связи. В итоге мы задали атом водорода при атоме O²² с фиксированной длиной связи O–H 0.84 Å (AFIX 147). Несмотря на высокие значения факторов расходимости, установлена абсолютная структура кристалла, и таким образом, абсолютная конфигурация молекулы. Конфигурация хиральных центров – атомов C_{R}^{3} и P_{R}^{2} .

Конформация бензоксафосфоланового фрагмента – уплощенный конверт с выходом атома фосфора из плоскости конденсированного бензольного кольца на 0.153(4) Å. Конформация пятичленного оксафосфоланового цикла также уплощенный конверт с выходом атома фосфора. Атом фосфора имеет обычную искаженную тетраэдрическую координацию. Длины экзоциклических связей Р–О заметно отличаются: Р–О²¹ 1.463(8) Å, соответствует двойной связи, а Р–О²² 1.501(7) Å, ближе к длине ординарной связи. Это различие также подтверждает тот факт, что атом водорода находится при атоме О²², а не при атоме О⁵.

Кристалл соединения 10 стабилизируется системой водородных связей, в образовании которых участвуют все активные атомы водорода гидроксильных групп и аммониевого катиона (рис. 3, табл. 1).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022



Рис. 3. Водородные связи в кристалле соединения 10

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Tensor-27 (Германия) для пленки или суспензии вещества в вазелиновом масле между пластинами KBr или таблетки вещества с КВг. Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (Германия) (¹H, 400 МГц; ¹³C, 100.6 МГц; ¹⁹F, 376.5 МГц; ³¹P, 162.0 МГц), шкала δ относительно ТМС с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов остаточных протонов или ядер углерода CDCl₂ или другого растворителя (¹H и ¹³C), или внешнего стандарта – Н₃РО₄. Элементный анализ соединений выполнен на элементном CHNS-О высокотемпературном анализаторе EuroEA 3028-HT-OM Eurovector S.p.A. Все операции по получению соединений фосфора(III,V) проведены в атмосфере сухого аргона с использованием осушенных растворителей (дихлорметан и тетрахлорметан), если не указано иначе.

Рентгеноструктурное исследование кристаллов соединений 5 и 10 было выполнено на автоматическом дифрактометре Bruker Kappa Apex II Duo (Германия) при температуре 150(2) К, излучение Мо K_{α} (λ 0.71073 Å), ω - и ϕ -сканирование. Учет поглощения проведен по программе SADABS [27]. Экспериментальные данные, индексация и интегрирование измеренных интенсивностей отражений проводилось по процедурам программного пакета АРЕХ2 [28]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXT [29], уточнение структур выполнено методом полноматричного МНК по программе SHELXL [30]. Атомы водорода при атомах углерода и азота в структурах помещены в вычисленные по стереохимическим критериям положения, и уточнены по схеме на-

	1 1				
D–H…A	D–H, Å	H…A, Å	D…A, Å	D–Н···А, град	Операция симметрии
O ²² –H ²² …O ⁵	0.84	1.93	2.59(1)	135	intra
$O^{3}-H^{3}-O^{22}$	0.84	1.92	2.70(1)	153	-1+x, y, z
$N^1\!\!-\!\!H^{1A}\!\cdots\!O^{21}$	0.91	1.96	2.85(1)	169	1-x, 1/2+y, 1/2-z
$N^1 - H^{1B} - O^{21}$	0.91	1.93	2.82(1)	164	1/2-x, 1-y, 1/2+z
O ²² –H ²² …F ⁴ '	0.84	2.50	3.10(1)	128	1+ <i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>

Таблица 1. Волоролные связи в кристалле соелинения 10а

ездника. Атомы водорода гидроксильных групп в кристалле 10 выявлены из разностных рядов электронной плотности, и уточнены по схеме наездника с фиксированной длиной связи О–Н 0.84 Å в изотропном приближении (AFIX 147). В кристалле соединения 5 было найдено его двойникование, и в дальнейшем структура уточнялась как двухкомпонентный двойник, параметр BASF 0.19047. Анализ межмолекулярных контактов в кристаллах выполнен по программе PLATON [25]. Рисунки молекул выполнены по программе Mercury [31]. Кристаллографические данные структур депонированы в Кембриджской кристаллографической базе данных, номера депозитов 2174175 для фосфорана 5 и 2174176 для фосфола 10. Данные могут быть получены в Кембриджском кристаллографическом центре: 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ UK. Fax: (internat.) +44-1223/336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk. Кристаллографические данные структур приведены в табл. 2.

6,13-Дифенил-16,16,17,17-тетракис(трифторметил)-6H.13H-6⁵.13⁵-6.11b:13.4b-бис-(эпоксиметано)бензо[4,5][1,2]оксафосфоло[2,3b]бензо[4,5][1,2]оксафосфоло[2,3-e][1,4,2,5]диоксадифосфорин (5). Раствор 0.010 моль 2-фенил-4,4-бис(трифторметил)-бензо[f]-1,3,2-диоксафосфепин-5-она 1 в сухом бензоле выдержали в заплавленной ампуле, заполненной аргоном при 20°С в течение двух месяцев. При этом происходило образование кристаллического осалка, который после вскрытия ампулы отфильтровали и промыли пентаном. Получено соединение 5 с выходом 64%, т.пл. 142°С (из бензола). ИК спектр (вазелиновое масло), v, см⁻¹: 3081, 3074, 3051, 1653, 1614, 1596, 1479, 1442, 1409, 1377, 1300, 1235, 1215, 1166, 1128, 1109, 1084, 1052, 1024, 999, 943, 925, 879, 866, 833, 798, 756, 734, 721, 712, 696, 682, 667, 638, 612, 571, 550, 536, 524, 511, 480, 446, 437, Спектр ЯМР ¹⁹F (376.54 МГц, CDCl₃), б, м.д.: –55.95 уш.к (2СF₃, ⁴*J*_{FCCCF} 8.5 Гц), –58.30 уш.к (2СF₃, ⁴*J*_{FCCCF} 8.5 Гц). Спектр ЯМР 31 Р- 1 H}/{}^{31}Р (162.0 МГц, С₆H₆), δ, м.д.: 7.5 уш.с (уш.м). Найдено, %: С 48.51; Н 2.44; Р 7.78. С₃₂Н₁₈F₁₂O₆P₂. Вычислено, %: С 48.75; Н 2.30; P 7.86.

При выдерживании соединение 5 без предохранения от влаги воздуха быстро подвергается гидролизу до 3-гидрокси-3-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-фенил-2,3-бензо[2,1-d]-[1,2]оксафосфол-2-оксида 4, т.пл. 144°С. Спектр ЯМР ³¹Р/³¹Р-{¹H} (162.0 МГц), б, м.д.: 60.4. Спектральные параметры соединения совпадают с представленными в работе [24].

2-(Диэтиламино)-4,4-бис(трифторметил)бензо[d][1,3,2]диоксафосфепин-5(4Н)-он (7). К смеси 2-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропан-1-она 6 (8.93 г, 0.031 моль) и триэтиламина (8.7 мл, 0.062 моль) в диэтиловом эфире (150 мл) при -30°С добавили в атмосфере аргона по каплям при постоянном перемешивании раствор диэтиламинодихлорфосфина (5.39 г, 0.031 моль) в 30 мл диэтилового эфира. Реакционную массу выдержали при перемешивании до достижения температуры 20°С. Осадок хлорида триэтиламмония отфильтровали, фильтрат упарили в вакууме; при этом выпал гигроскопичный осадок соединения 7, который высушили от эфира в вакууме 12 мм рт.ст. Выход 11 г (91%). ИК спектр (вазелиновое масло), v, см⁻¹: 1679, 1596, 1420, 1280, 1167, 1123, 1078, 979, 891, 876, 778, 743, 718, 684. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -73.7 м (3F, CF₃), -74.0 м (3F, CF₃). Спектр ЯМР ³¹Р-{¹H}/³¹Р (162.0 МГц, ацетон-*d*₆), б, м.д.: 142.5 к.к (м) (⁴*J*_{FCCCP} 20.3, ⁴*J*_{FCCCP} 2.6 Гц). Найдено, %: ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

Параметр	5	10			
Цвет, габитус	Светло-желтые, бесформенны	е Бесцветные, прозрачные пластинки			
Размеры кристалла, мм	0.109×0.180×0.193	0.20×0.10×0.01			
Молекулярная формула Брутто-формула	$\begin{array}{c} C_{32}H_{18}F_{12}O_6P_2\\ C_{32}H_{18}F_{12}O_6P_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} C_{10}H_{6}F_{6}O_{5}P^{-},C_{4}H_{12}N^{+}\\ C_{14}H_{18}NO_{5}F_{6}P \end{array}$			
Молекулярный вес	788.40	425.26			
Сингония	триклинная	ромбическая			
Пространственная группа	P-1 (№ 2)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (№ 19)			
Параметры элементарной ячейки, Å	<i>a</i> 8.5442(9), <i>b</i> 9.7095(10) <i>c</i> 9.8605(11)	<i>a</i> 6.421(10), <i>b</i> 14.12(2) <i>c</i> 18.71(3)			
Углы, град	α 70.475(2), β 77.102(3) γ 78.751(2)				
<i>V</i> , Å ³	745.04(14)	1696(4)			
Ζ	1 (молекула в частном положении)	4			
Плотность (выч.), г/см ³	1.757	1.666			
Коэффициент поглощения µМо, мм ⁻¹	0.270	0.253			
Учет поглощения	mu	lti-scan			
Излучение λ, Å	Mo <i>K</i> _α , 0.71073				
<i>F</i> (000)	396	872			
Измерено отражений	24801	11019			
Независимых отражений	3016	3305			
<i>R</i> (int)	0.0408	0.152			
Число наблюдаемых независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$	2657	1891			
Значения факторов расходимости, $I > 2\sigma(I)$	$R^1 0.0489, wR^2 0.1308$	$R^1 0.0984$, w $R^2 0.2308$			
Значения факторов расходимости, (все данные)	$R^1 0.0555$ w $R^2 0.1351$	$R^1 0.1606$ w $R^2 0.2670$			
Параметр подгонки (goodness of fit)	1.104	1.038			
Число уточняемых параметров	236	247			
Область измерений по индексам	$-10 \le h \le 10, -11 \le k \le 12$ $-8 \le l \le 12$	$-7 \le h \le 7, -17 \le k \le 17$ $-23 \le l \le 23$			
Область измерений по углам θ, град	2.2, 26.4	1.8, 26.0			
Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности, еÅ ⁻³	0.53 и -0.31	1.20 и -0.50			
Параметр Флака	_	0.1(3)			

Таблица 2. Параметры кристаллов соединений 5 и 10 и условия рентгеноструктурных экспериментов

С 43.07; Н 3.87; Р 7.88. С₁₄Н₁₄F₆NO₃P. Вычислено, %: С 43.20; Н 3.63; Р 7.96.

3-Гидрокси-3-(1,1,1,3,3,3-гексафторо-2-гидроксипроп-2-ил)-3*Н*-бензо[*d*][1,2]оксафосфол-2-оат-2-оксид диэтиламмония (10). Фосфепин 7 (3.89 г. 0.01 моль) выдержали в заплавленной ампуле в растворе бензола (10 мл) в течение месяца. После вскрытия ампулы и удаления растворителя получен N⁶, N⁶, N¹³, N¹³-тетраэтил-16,16,17,17-тетракис(трифторметил)-6H,13H- $6\lambda^{5}, 13\lambda^{5}-6, 11b: 13, 4b$ -бис(эпоксиметано)бензо-[4,5][1,2]оксафосфоло[2,3-b]бензо[4,5][1,2]оксафосфоло[2,3-е][1,4,2,5]диоксадифосфорин-6,13диамин 8 в виде густого светло-желтого очень гигроскопичного масла. Спектр ЯМР ${}^{31}P-{}^{1}H$ (162.0 МГц), δ, м.д.: 5.50 уш.с (С₆Н₆), 4.80 уш.с (CDCl₃). Соединение 8 при выдерживании без предохранения от влаги воздуха легко переходит в 3-гидрокси-3-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипроп-2-ил)-2-диэтиламино-3*H*-бензо[*d*][1,2]оксафосфол-2-оксид 9. Спектр ЯМР ³¹Р-{¹H} (162.0 МГц, С₆Н₆), δ, м.д.: 38.80. В результате перекристаллизации соединения 9 из пентана без предохранения от влаги воздуха выделили оксафосфол 10, выход 49%, т.пл. 138-139°С. ИК спектр (таблетка в KBr), v, см⁻¹: 3296 с, о.ш, 3050 с, о.ш, 2869 с, 2814 с, 2523 с, 1626 ср, 1609 ср, 1586 cp, 1480 c, 1460 c, 1402 cp, 1363 cp, 1335 cp, 1271 o.c, 1236 o.c, 1209 o.c, 1985 o.c, 1144 o.c, 1086 o.c, 1053 o.c, 1119 cp, 965 cp, 878 c, 838 cp, 783 c, 764 с, 751 ср, 737 ср, 713 ср, 652 сл, 596 ср, 537 ср, 596 ср, 483 сл, 447 сл. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 уш.т (6H, NCCH₃, ³*J*_{HH} 7.2 Гц), 2.95 уш.м (4H, NCH₂, ³*J*_{HH} 7.2 Гц), 4.85 о.ш.с (2H, H₂N⁺), 6.92 д (1Н, Н⁷, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.10 уш.д.д (1H, H⁵, ³*J*_H⁴_H 8.0, ³*J*_H⁶_H 7.5 Гц), 7.33 д.д.д (1H, H⁶, ${}^{3}J_{\rm H}{}^{7}_{\rm H}$ 8.1, ${}^{3}J_{\rm H}{}^{5}_{\rm H}$ 7.5, ${}^{4}J_{\rm H}{}^{4}_{\rm H}$ 1.5 Гц), 7.60 уш.д.д (1H, H⁴, ${}^{3}J_{\rm H}{}^{5}_{\rm H}{}^{4}$ 8.0, ${}^{4}J_{\rm H}{}^{6}_{\rm H}{}^{4}$ 1.5 Гц), 8.81 уш.с (2H, 20H). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.32 т (6Н, NCCH₃, ³J_{НН} 7.2 Гц), 3.13–3.14 м (4H, NCH₂, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.7 о.ш.с (2H, H₂N⁺), 6.88 д (1H, H⁷, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.03 д.д.д (1H, H⁵, ${}^{3}J_{\rm H}{}^{4}_{\rm H}$ 8.0, ${}^{3}J_{\rm H}{}^{6}_{\rm H}$ 7.5, ${}^{5}J_{\rm PH}$ 1.0 Гц), 7.30 д.д.д (1H, H⁶, ${}^{3}J_{\rm H}{}^{7}_{\rm H}$ 8.1, ${}^{3}J_{\rm H}{}^{5}_{\rm H}$ 7.5, ${}^{4}J_{\rm H}{}^{4}_{\rm H}$ 1.5 Гц), 7.55 д.д.д (1H, ${}^{4}J_{\rm H}{}^{4}_{\rm H}$ H^4 , ${}^3J_{H}5_{H}$ 8.0, ${}^4J_{H}6_{H}$ 1.5, ${}^4J_{PH}$ 1.2 Гц), 8.61 и 8.71 два о.ш.с (2H, 2OH). Спектр ЯМР ¹³С (100.6 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д. (в скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР ¹³С-{¹H}): 157.74 д.д.д.д (д) (С⁷а, ${}^{3}J_{\mathrm{H}^{6}\mathrm{CCC}}$ 8.6, ${}^{2}J_{\mathrm{POC}}$ 6.3, ${}^{3}J_{\mathrm{H}^{4}\mathrm{CCC}}$ 4.5, ${}^{2}J_{\mathrm{H}^{7}\mathrm{CC}}$ 3.3 Гц), 131.36 д.д (с) (С⁶, ${}^{1}J_{\mathrm{HC}}$ 159.5, ${}^{3}J_{\mathrm{HC}^{4}\mathrm{CC}}$ 8.6 Гц), 130.05 д.м (уш.д) (С⁴, ¹J_{HC} 162.5–163.0, ³*J*_{РССС} 11.2 Гц), 129.13 м (д) (С^{3а}, ²*J*_{РС³С} 13.4 Гц), 124.73 к.д (к.д) (С⁹, ¹*J*_{FC} 290.1, ³*J*_{PCCC} 3.7 Гц), 124.08 к.д (к.д) (С¹⁰, ${}^{1}J_{\text{FC}}$ 288.6, ${}^{3}J_{\text{PCCC}}$ 10.3 Гц), 122.48 д.д (с) (С⁵, ${}^{1}J_{\text{HC}}$ 161.3, ${}^{3}J_{\text{HC}}{}^{7}_{\text{CC}}$ 7.7 Гц), 113.97 д.д.д (с) (С⁷, ${}^{1}J_{\text{HC}}$ 162.1, ${}^{3}J_{\text{POCC}}$ 9.6, ${}^{3}J_{\text{HC}}$ 5_{CC} 7.7 Гц), 82.76 септет.д (уш.септет) (С⁸, ²J_{FCC} 24.0–25.0, ²*J*_{РСС} 2.5 Гц), 72.54 д (д) (С³, ¹*J*_{РС} 124.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С-{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃), б, м.д.: 152.86 д (С^{7а}, ²*J*_{POC} 6.7 Гц), 131.50 с (С⁶), 129.26 уш.д (С⁴, ³*J*_{РССС} 10.1 Гц), 126.79 д (С^{3а}, ²*J*_{PC}³_C 14.0 Гц), 123.35 к.д (С⁹, ¹*J*_{FC} 292.7, ${}^{3}J_{PCCC}$ 2.5 Γ ц), 122.58 к.д (к.д) (C¹⁰, ${}^{1}J_{FC}$ 288.2, ³*J*_{РССС} 10.4 Гц), 123.25 с (С⁵), 113.75 д (С⁷, ³*J*_{РОСС}) 9.8 Гц), 81.71 уш.септет (С⁸, ²*J*_{FCC} 22.0–24.0 Гц), 73.54 д (С³, ¹*J*_{PC} 126.6 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (376.54 МГц, ацетон-*d*₆), б, м.д.: -68.95 к (3F, ⁴*J*_{FCCCF} 10.2 Гц), -70.65 уш.к (3F, ⁴*J*_{FCCCF} 10.2 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (376.54 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: -68.96 к (3F, ⁴*J*_{FCCCF} 7.2 Гц), -70.55 уш.к (3F, ⁴*J*_{FCCCF} 7.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р-{¹H} (162.0 МГц), δ, м.д.: 34.0 (ацетон-*d*₆), 33.4 (CDCl₃), 33.9 (C₆H₆). Найдено, %: С 39.43; Н 4.38; Р 7.33. С₁₄Н₁₈F₆NO₅P. Вычислено, %: С 39.54; Н 4.27; Р 7.28.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2-R-4,4-бис(трифторметил)-бензо[*f*]-1,3,2диоксафосфепин-5-онах в мягких условиях происходит внутримолекулярная атака атома фосфора на углерод эндоциклической карбонильной группы с промежуточным возникновением Р⁺-С-О⁻биполярных ионов. Эти ионы далее стереоселективно димеризуются в производные пропеллеро-подобных P(V)-карбафосфатранов, в которых связь Р-С входит одновременно в четырех-, пяти- и шестичленные циклы. На примере одного из таких соединений методом рентгеноструктурного анализа установлено, что в тригональной бипирамиде фосфора более электроотрицательные заместители локализованы в экваториальных положениях, тогда как менее апикофильные фенильный заместитель и связь Р-С карбафосфатранового фрагмента занимают апикальные позиции. Гидролиз карбафосфатранов приводит к образованию производных бензо[*d*]-1,2-оксафосфолов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтетическая часть работы выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»). Физико-химические исследования выполнены в ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН в соответствии с госбюджетной темой АААА-А18-118040390114-8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Миронов Владимир Федорович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-4198-3774

Ивкова Гульнара Аскаровна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-6972-8452

Литвинов Игорь Анатольевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-4991-1908

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

Хаяров Хасан Рафаэльевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-2913-5120

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pajkert R., Röschenthaler G.V. Organophosph. Chem. 2021, 50, 409–428. doi 10.1039/9781839163814-00409
- Wilson T.J., Lilley D.M. *Ribozymes*. 2021, 1, 1–22. doi 10.1002/9783527814527.ch1
- Föhrenbacher S.A., Krahfuss M.J., Zapf, L. Friedrich A., Ignat'ev N.V., Finze M., Radius U. *Chem. Eur.* J. 2020, 27, 3504–3516. doi 10.1002/chem.202004885
- Föhrenbacher S.A., Zeh V., Krahfuss M.J., Ignat'ev N.V., Finze, M., Radius U. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2021, 1941–1960. doi 10.1002/ejic.202100183
- Kawashima T., Yatabe A., Nakafuji S.-y., Kobayashi J., Uchiyama Y. *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* 2021, 1–6. doi 10.1080/10426507.2021.2013844
- Fujimoto H., Kusano M., Kodama T., Tobisu M. J. Am. Chem. Soc. 2021, 143, 18394–18399. doi 10.1021/ jacs.1c10042
- Cui H., Bai J., Ai T., Zhan Y., Li G., Rao H. Org. Lett. 2021, 23, 4023–4028. doi 10.1021/acs.orglett.1c01237
- Yang X., Wei R., Shi Y., Liu L.L., Wu Y., Zhao Y., Stephan D.W. *Chem. Commun.* 2021, *57*, 1194–1197. doi 10.1039/D0CC07736D

- Guo C.-X., Yogendra S., Gomila, R.M. Frontera A., Hennersdorf F., Steup J., Schwedtmann K., Weigand J.J. *Inorg. Chem. Front.* 2021, *8*, 2854–2864. doi 10.1039/ D1QI00322D
- Smirnov V.O., Volodin A.D., Korlyukov A.A., Dilman A.D. *Chem. Comm.* 2021, 57, 4823–4826. doi 10.1039/D1CC01075A
- Mironov V.F., Dimukhametov M.N., Ivkova G.A., Khayarov K.R., Islamov D.R., Litvinov I.A. *Chem. Comm.* 2021, 57, 8516–8519. doi 10.1039/ D1CC02941J
- Boughdiri M.A., Mejri A., Tangour B. Comput. Theor. Chem. 2022, 1211, 113678. doi 10.1016/ j.comptc.2022.113678
- Shyshkov O.O., Kolomeitsev A.A., Hoge B., Lork E., Haupt A., Keßler M., Röschenthaler G.-V. *Chem. Europ. J.* 2022, 28, e202104308. doi 10.1002/ chem.202104308
- Liu F., Huang H., Sun L., Yan Z., Tan X., Li J., Luo X., Ding H., Xiao Q. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 5588–5596. doi 10.1039/d2sc01423h
- Volodarsky S., Malahov I., Bawari D., Diab M., Malik N., Tumanskii B., Dobrovetsky R. *Chem. Sci.* 2022. doi 10.1039/d2sc01060g
- Peraza P.M.S., López J.G., Navarro Y., Iglesias M.J., Ortiz F.L. Synthesis. 2022, 54, 600–616. doi 10.1055/ a-1644-2806
- Wang D., Guo S., Wang Y., Liu Q., Sun C., Guo Y., Zhao Y., Cao S. *Tetrahedron*. **2022**, *113*, 132777. doi 10.1016/j.tet.2022.132777
- Abdrakhmanova L.M., Mironov V.F., Gryaznova T.P., Katsyuba S.A., Dimukhametov M.N. *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* 2011, *186*, 652–656. doi 10.1080/10426507.2010.521434
- Mironov V.F., Dimukhametov M.N., Efimov S.V., Aminova R.M., Karataeva F.Kh., Krivolapov D.B., Mironova E.V., Klochkov V.V. J. Org. Chem. 2016, 81, 5837–5850. doi 10.1021/acs.joc.6b00356
- Khasiyatullina N.R., Mironov V.F., Krivolapov D.B., Mironova E.V., Gnezdilov O.I. *RSC Adv.* 2016, *6*, 85745–85755. doi 10.1039/C6RA17983E
- Khasiyatullina N.R., Baronova T.A., Mironova E.V., Fayzullin R.R., Litvinov I.A., Efimov S.V., Musin R.Z., Klochkov V.V., Mironov V.F. Org. Chem. Front. 2018, 5, 3113–3128. doi 10.1039/C8QO00915E
- Миронов В.Ф., Димухаметов М.Н., Блинова Я.С., Каратаева. Ф.Х. ЖОХ. 2020, 90, 1704–1717. [Mironov V.F., Dimukhametov M.N., Blinova Ya.S., Karataeva F.Kh. Russ. J. Gen. Chem. 2020, 90, 2080– 2092.] doi 10.1134/S1070363220110109

- Mironov V.F., Kotorova Yu.Yu., Burnaeva L.M., Balandina A.A., Latypov Sh.K., Dobrynin A.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Musin R.Z., Konovalova I.V. *Mendeleev Commun.* 2009, 19, 34–36. doi 10.1016/j.mencom.2009.01.014
- Миронов В.Ф., Борисова Ю.Ю., Бурнаева Л.М., Губайдуллин А.Т., Добрынин А.Б., Литвинов И.А., Мусин Р.З., Коновалова И.В. Изв. АН. Сер. хим. 2010, 804–810. [Mironov V.F., Borisova Yu.Yu., Burnaeva L.M., Gubaidullin A.T., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Musin R.Z., Konovalova I.V. Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2010, 59, 820–827.] doi 10.1007/s11172-010-0167-3
- 25. Spek A.L. Acta Crystallogr., Sect. D. 2009, 65, 148– 155. doi 10.1107/S090744490804362X
- 26. Миронов В.Ф., Коновалова И.В., Бурнаева Л.М. *ЖОрХ*. **1996**, *32*, 403–405. [Mironov V.F., Konovalo-

va I.V., Burnaeva L.M. Russ. J. Org. Chem. 1996, 32, 384–386.]

- 27. Sheldrick G.M. *SADABS*, Program for empirical X-ray absorption correction. Bruker-Nonius, **2004**.
- APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus, Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A), BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
- Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. A. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
- Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., van de Streek J. *J. Appl. Cryst.* 2006, *39*, 453–459. doi 10.1107/ S002188980600731X

Dimerization of the Intermediate P⁺–C–O[–]-Bipolar Ions into Carbaphosphatrane Derivatives during Intramolecular Cyclization of 2-R-4,4-Bis(trifluoromethyl)-benzo[*f*]-1,3,2dioxaphosphepine-5-ones

V. F. Mironov^{a, b, *}, G. A. Ivkova^b, I. A. Litvinov^a, D. R. Islamov^{a, b}, and H. R. Khayarov^b

 ^a Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS, ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia
^b Kazan (Volga Region) Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
*e-mail: mironov@iopc.ru

Received May 24, 2022; revised June 17, 2022; accepted June 22, 2022

2-R-4,4-Bis(trifluoromethyl)benzo[f]-1,3,2-dioxaphosphepine-5-ones having an endocyclic carbonyl group, when stored or slightly heated, spontaneously undergo intramolecular cyclization into the P⁺–C–O⁻-bipolar ions containing benzooxaphospholic and oxaphosphethane cycles annelated along the P–C bond. These ions further dimerize into the carbaphosphatrane derivatives bearing a pentacoordinated phosphorus atom, in which the P–C bond is included simultaneously into four-, five- and six-membered cycles. Hydrolysis of the carbaphosphtranes leads to the formation of benzo[d]-1,2-oxaphosphole derivatives. The structure of one of the carbaphosphatranes, as well as one of the benzo[d]-1,2-oxaphospholes, has been proved by the XRD. Carbon substituents in carbaphosphatrane occupy apical positions, whereas more electronegative oxygen atoms are in equatorial positions.

Keywords: dioxaphosphepine, P–C–O-bipolar ion, dimerization, carbaphosphatrane, hydrolysis, benzo-1,2-ox-aphosphole, cage phosphorane, trigonal bipyramide, apicophilicity

УДК 547.1'1

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИТИОФОСФОРНЫЕ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИЯХ С (S)-(–)-НИКОТИНОМ

© 2022 г. И. С. Низамов*, И. Д. Тимушев, И. Д. Низамов, Е. С. Кобелева, Р. А. Черкасов

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18 *e-mail: isnizamov@mail.ru

> Поступила в редакцию 23.05.2022 г. После доработки 18.06.2022 г. Принята к публикации 23.06.2022 г.

Циклические дитиофосфорные кислоты на основе (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтартрата, 2,3-дигидроксинафталина, 2,2'-дигидроксибифенила и рацемического 1,1'-би(2-нафтола) реагируют с (*S*)-(–)-никотином с образованием 5-(пиридин)-1-метилпирролидиний дитиофосфатов, обладающих высокой антимикробной активностью по отношению к *Bacillus cereus* и *Candida albicans*.

Ключевые слова: дитиофосфорные кислоты, никотин, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749222080067, EDN: DBQWZV

ВВЕДЕНИЕ

Алкалоиды привлекают внимание исследователей во многих мировых научных центрах в качестве строительных блоков в синтезе биоактивных веществ [1]. Среди пиридиновых алкалоидов наиболее перспективными структурами для создания антимикробных препаратов нового поколения являются витамин В₃ (никотиновая кислота и никотинамид) и (S)-(-)-никотин [2]. Производные витаминов В₃ и В₆, обладающие антибиотическими свойствами, представляют значительный интерес для лечения распространенных и опасных для жизни вирусных и микробных инфекций, которые характеризуются резистентностью к существующим лекарственным препаратам [3, 4]. Выявлена антибактериальная активность новых гидразидов никотиновой кислоты [5], оснований Шиффа из никотиновой кислоты и их металлокомплексов [6]. Гидразиды изоникотиновой кислоты наряду с антибактериальной активностью проявляют антимикобактериальное и антивирусное действие [7]. Никотиновая кислота в растениях Nicotiana tabacum и Nicotiana rustica выступает предшественниками (S)-(-)-никотина, который наряду со структурно связанными норникотином, анабазином и анабатином являются основными алкалоидами табака [8, 9]. Эти алкалоиды содержат 3-пиридиловое кольцо, при этом (S)-(-)-никотин имеет 1-метил-2-пирролидинильный заместитель. В молекуле (S)-(-)-никотина атом углерода С⁵ является асимметрическим, причем имеются два атома азота различной природы. Из приведенных выше четырех алкалоидов биосинтез только никотина происходит в 2'-S-хиральной форме, тогда как другие три алкалоида представлены как в 2'-S-, так и в 2'-*R*-формах в различных соотношениях энантиомеров. Фторированные производные никотина обладают противотуберкулезной активностью, 3-[5-(3-фторфенил)никотиноил]-1-мепричем тилпирролидин-2-он подавляет Mycobacterium tuberculosis (штамм H37Rv) при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 1 мкг/мл [10]. *N*-Метилпирролидиновые производные никотина обладают свойствами, необходимыми для лечения когнитивных, неврологических и психических расстройств, которые характеризуются пониженной холинэргической функцией у людей и млекопитающих [11]. Никотин стимулирует фосфорилирование специфических протеинов с молекулярными массами 60000–95000 ньютон в бычьих культурах клеток с выделением катехоламина [12]. Никотин и 3-фенилпиридин предложены для применения в качестве добавок при получении сополимеров хитозана в качестве пленочных биосенсоров [13]. Известно, что нейротоксикант никотин действует на рецепторы постсинаптических мембран нейронов [14].

Большинство производных пиридиновых алкалоидов обладает ковалентным строением. Значительно меньшее внимание получили ионные структуры на основе биоактивных производных пиридиновых алкалоидов. Так, натриевая соль никотиновой кислоты ингибирует холестерольный атеросклероз [15]. Соли дитиофосфорных кислот на основе пиридиновых алкалоидов, обладающие свойствами ионных жидкостей, проявляют высокую антимикробную активность [16, 17]. При этом хиральные дитиофосфорные кислоты циклического строения в реакции с (S)-(-)-никотином ранее не вводились. Между тем, в этих реакциях можно ожидать образования новых биоактивных ионных структур с хиральными центрами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методы синтеза циклических дитиофосфорных кислот разработаны в 1970–80-х годах, обобщенные в монографии [18], и основаны на реакции тетрафосфордекасульфида с алифатическими диолами или гидроксифенолами различного строения, бисфенолами, бинафтолами и им подобными соединениями [19, 20]. Биологическая активность циклических дитиофосфорных кислот мало изучена. Сообщается об их применении в качестве гермицидов [20]. Наше исследование направлено на синтез новых производных циклических дитиофосфорных кислот ионной структуры, обладаюших антимикробной активностью. Хиральным дитиофосфорным кислотам циклического строения на основе энантиомерно чистых гликолей уделялось недостаточное внимание. Между тем энантиомерно чистые алифатические диолы, в том числе природного происхождения, например, такие как (*S*),(*R**,*R**)-2,2'-(1,2-этандиилдиимино)ди(1-бутанол), (гидрохлорид этамбутола), применяемый в качестве противотуберкулезного препарата [21], транс-9,10-дигидро-9,10-этантрацен-11,12-диметанол, (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтартрат, *Е*-пинандиол-3,4, *D*-1-ацетоксиглицерин, частично защищенные моносахариды и т.п. могут стать основой для дизайна новых циклических структур в ряду дитиофосфорных кислот. Среди них оптически активные (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтартрат 2а и 1,2:5,6-ди-О-циклогексилиден-D-маннит 2b (последний представляет собой частично защищенное производное D-маннита, в котором две гидроксильные группы у атомов C⁴ и C⁵ остаются свободными) мы ввели в реакцию с тетрафосфордекасульфидом 1 в мольном соотношении 4:1 в бензоле при продолжительном нагревании (30 ч для гликоля 2а) и (10 ч для диола 2b) при 50°С (схема 1).



В данной реакции образуются 2-меркапто-1,3,2-диоксафосфолан-4,5-диметилдикарбоксилат-2-сульфид За и 2.2'-(2-меркапто-2-сульфидо-1.3.2-диоксафосфолан-4.5-диил)бис-1.4-диоксаспиро[4.5]декан 3b. Дитиокислоты 3a и b являются оптически активными. В спектре ЯМР ${}^{31}P{}^{1}H$ в бензоле дитиокислоты **За** на основе тартарата 2а сигнал (103.9 м.д.) значительно смещен в слабое поле по сравнению с алифатическими дитиофосфорными кислотами (как правило, в области 83-86 м.д. [22]), что, по-видимому, обусловлено электроноакцепторными свойствами двух карбоксилатных групп. В отличие от этого дитиокислота 3b на основе производного маннита 2b спектре ЯМР ${}^{31}P{}^{1}H$ в C₆H₆ дает два сигнала при 103.7 и 101.9 м.д. в соотношении 1:0.9. Слабая полоса поглощения в области 2518-2502 см⁻¹ в ИК спектрах дитиокислот За и b относится к валентным колебаниям связи S-H аналогично данным других дитиофосфорных кислот [23]. В ИК спектре соединения За характеристическая сильная полоса поглощения валентных колебаний связей в группе О=С-О находится при 1748 см⁻¹.

Принимая во внимание, что циклические дитиофосфорные кислоты – довольно сильные органические кислоты (рКа 2.65-2.67 [19]), можно ожидать, что они будут давать соли не только с аммиаком и аминами как в работе [19], но и с азотистыми органическими гетероциклическими соединениями, в том числе природного происхождения, в которых основность атомов азота может быть невысокой. Для синтеза солей из (S)-(-)-никотина мы решили использовать не только оптически активные циклические дитиофосфорные кислоты За и **b**, но и дитиокислоты **3с–е**, полученные из 2,3-дигидроксинафталина, 2,2'-дигидроксибифенила и рацемического 1,1'-би(2-нафтола) по методу [18]. Установлено, что дитиокислоты За-е реагируют с (S)-(-)-никотином 4 с образованием 5-(пиридин)-1-метилпирролидиний дитиофосфатов 5а-е (схема 2).

В молекуле (S)-(-)-никотина 4 пирролидиновый атом азота как алифатический третичный амин проявляет более высокие основные свойства по сравнению с пиридиновым азотом. Соли **5a**, **c** и **d** образуются в этаноле при комнатной температуре в течение 1 ч. Соль **5b** на основе маннита **2b** синтезировали в бензоле при 50°С в течение 2 ч. Для проведения синтеза соединения 5е использовали смесь EtOH-C₆H₆ в соотношении 2:1, что обусловлено низкой растворимостью дитиокислоты Зе на основе 1,1'-би(2-нафтола) в этаноле, при этом дитиокислота Зе в бензоле лучше растворяется, но без этанола реакция с (S)-(-)-никотином 4 не протекает. Выходы солей достигают 80-93%. Полученные соли сохраняют оптическую активность, для соединений 5b-е определены величины удельного оптического вращения. Химические сдвиги солей **5а-е** в спектрах ЯМР ³¹Р{¹H} в этаноле, бензоле или их смеси смешены на 30-40 м.д. в слабое поле (130–133 м.д.) по сравнению с исходными дитиокислотами За-е (91-104 м.д.). В ИК спектрах солей 5а-е полосы поглощения валентных колебаний связи S-H в области 2520- 2500 см^{-1} , характерные для исходных дитиокислот За-е, не наблюдаются. Существенных изменений в положении полосы поглощения группы О=С-О соли 5а на основе тартрата (1754 см⁻¹) относительно исходной дитиокислоты **3a** (1748 см⁻¹) не происходит. В спектрах ЯМР ¹Н протоны метильного заместителя NC6'H₃ у пирролидинового атома азота в катионе солей 5а-е проявляются в виде синглета в области 2.45-2.53 м.д. В спектре ЯМР ¹³С соли **5b** в ацетоне- d_6 атомы углерода пиридинового цикла катиона дают характерный набор сигналов в слабом поле, а именно, при 125.0 м.д. имеется дублет дублетов от атома C¹¹'H (J 164.3, 164.0 Гц), дублет дублетов при 137.0 м.д. от атома С¹²'Н (*J* 162.5, 162.1 Гц), дублет при 151.1 м.д. от атома С¹⁰'Н (*J* 182.3 Гц) и дублет при 151.4 м.д. от атома С⁸'Н (*J* 177.2 Гц).

Дитиокислоты **3d** и **e** и полученные из них пирролидиний дитиофосфаты **5d** и **e**, а также соль **5b** испытаны на бактерицидную и фунгицидную активность гель-диффузионным методом с 1%-ными растворами соединений в диметилсульфоксиде (ДМСО) [24] на микроорганизмах *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* (*ATCC 29213*) и *Candida albicans* (*ATCC 885-653*) (см. таблицу). Контролями служили 1%-ные растворы антибиотика цефазолина и фунгицида тритиконазола в ДМСО. Установлено, что практически все испытанные соединения по фунгицидному действию на *Candida albicans* (15–28 мм зоны задержки роста мицелия) превосходят тритиконазол (22 мм). Набольшую



бактерицидную активность (25 мм) проявила дитиокислота **3e**, полученная из 1,1'-би(2-нафтола), что не уступает бактерицидному действию цефазолина (25 мм).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (Швейцария) (400-4000 см⁻¹) в таблетках КВг или тонком слое. Спектры ЯМР ¹Н зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-600 (600 МГц) и Bruker Avance (III) 400 (400 МГц) (Швейцария) в CD₃OD с добавлением CCl₄ или в ацетоне- d_6 . Спектры ЯМР ¹³C {¹H} и ¹³С получены на приборе Bruker Avance-400 (100.6 МГц) в CD₃OD с добавлением CCl₄ или в ацетоне- d_6 . Спектры ЯМР ³¹Р {¹H} сняты на при-

Антимикробная активность циклических дитиофосфорных кислот и 5-(пиридин)-1-метилпирролидиний дитиофосфатов^а

T			
Соединение	B. cereus	S. aureus	C. albicans
5b	15	10	13
3d	15	14	28
5d	10	8	15
3e	25	23	25
5e	21	16	18
Цефазолин, 1%	25	38	13
Тритиконазол, 1%	_	_	22

^а 1% растворы в ДМСО, зона задержки роста микроорганизмов, мм

боре Bruker Avance-400 (161.98 МГц) относительно внешнего стандарта (85%-ная H_3PO_4) в этаноле, бензоле или их смеси. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer instruments 341 (США) (натрий-галогеновая лампа, длина волны 589 нм, длина пробега луча 55 мм в кварцевой кювете), что представлено в виде удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$ [град r^{-1} см²]. Элементный анализ на содержание углерода, водорода, азота и серы проведен на приборе EuroEA3000 CHNS-O Analyzer (EuroVector S.p.A.) (Италия). Содержание фосфора определено методом пиролиза на несерийном приборе. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA9000 (Великобритания).

(S)-(-)-Никотин (чистота 99%) приобретен в фирме Acros Organics, 1,2:5,6-ди-О-циклогексилиден-D-маннит (98%) – в фирме Sigma-Aldrich, (2S,3S)-(+)-диметилтартрат (99%), 2,3-дигидроксинафталин (98%), 2,2'-дигидроксибифенил (99%) и *rac*-1,1'-би(2-нафтол) – в фирме Alfa Aesar. Этанол и бензол очищены и осушены по известным методикам [25], они имели константы, соответствующие литературным данным [25].

2-Меркапто-1,3,2-диоксафосфолан-4,5-диметилдикарбоксилат-2-сульфид (За) (общая ме*тодика*). К раствору 6.2 г (13.9 ммоль) (2S,3S)-(+)-диметилтартрата 2а в 60 мл безводного С₆Н₆ при 20°С в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли порциями 10.0 г (56.2 ммоль) сульфида 1. Суспензию нагревали при перемешивании при 50°С в течение 30 ч и фильтровали. Фильтрат упаривали 1 ч при 40°С при 0.5 мм рт.ст. и при 0.02 мм рт.ст. при 40°С в течение 1 ч. В остатке получено 10.1 г (66%) густой жидкости, $[\alpha]_D^{20}$ -9.2 (с 1.04, ацетон). ИК спектр (тонкий слой), v, см⁻¹: 3473 с.о.ш (О–Н), 2958 с, 2854 сл v_{аs.s}(СН₃), v_{as s}(CH₂), 2518 сл (S–H), 1748 о.с (О=С–О), 1439 c δ_{as} (CH₃), 1088 c (PO–C), 979 c (O–C, OC–C), 705 ср (P=S), 601 ср (P-S). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 3.80 с (6H, OC⁸H₂, OC⁹H₂), 4.05 уш.с (1H, PSH), 5.16 д (2H, POC⁴H, POC⁵H, ³J_{PH} 15.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) (в круглых скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР ${}^{13}C{}^{1}H{}$), δ , м.д.: 53.0 к (с) (ОС⁸Н₃, ОС⁹Н₃, ¹*J*_{CH} 148.2 Гц), 71.6 д.д (д) (POC⁴H, POC⁵H, ²J_{CP} 8.1, ¹J_{CH} 150.8 Гц), 171.9 с (c) (OC⁶=O, OC⁷=O). Спектр ЯМР $^{31}P{^{1}H}$ (C₆H₆), δ, м.д.: 103.9. Найдено, %: С 26.66; Н 3.02; Р 11.07;

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

S 23.87. C₆H₉O₆PS₂. Вычислено, %: С 26.47; Н 3.33; Р 11.38; S 23.56.

2,2'-(2-Меркапто-2-сульфидо-1,3,2-диоксафосфолан-4,5-диил)бис-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (3b) получен аналогично из 0.72 г (1.62 ммоль) сульфида **1** и 2.22 г (6.48 ммоль) маннита **2b** в течение 10 ч, выход 1.7 г (61%), густая жидкость, $[\alpha]_D^{20}$ +14.0 (*c* 0.94, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), v, см⁻¹: 3430 с.о.ш (О–Н), 2938 с, 2862 с $v_{as,s}$ (CH₃), v_{as,s}(CH₂), 2502 сл (S–H), 1449 с δ_{as} (CH₃), 1367 с δ_s (CH₃), 1044 с (РО–С), 927 с (О–С, ОС–С), 680 ср (Р=S), 584 ср (Р–S). Спектр ЯМР ³¹Р {¹H} (C₆H₆), δ , м.д.: 103.7 и 101.9 (1:0.9). Найдено, %: С 49.77; Н 6.66; Р 6.87; S 14.98. C₁₈H₂₉O₆PS₂. Вычислено, %: C 49.53; Н 6.70; Р 7.10; S 14.69.

Меркаптонафто[2,3-*d*]-1,3,2-диоксафосфолан-2-сульфид (3с) получен в реакции сульфида 1 с 2,3-дигидроксинафталином в *n*-ксилоле при 140°С в течение 5 ч по методу [18], выход 71%, желтые кристаллы, т.пл. 88–89°С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 2560 сл (S–H), 742 ср (P=S), 546 ср (P–S). Спектр ЯМР ³¹Р {¹H} (C₆H₆), δ, м.д.: 99.9.

6-Меркаптодибензо[*d*,*f*]-1,3,2-диоксафосфепин-6-сульфид (3d) получен в реакции сульфида 1 с 2,2'-дигидроксибифенилом в *n*-ксилоле при 120°С в течение 4 ч по методу [18], выход 75%, желтые кристаллы, т.пл. 63°С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 2545 сл, 2519 сл (S–H), 747 с (P=S), 543 ср (P–S). Спектр ЯМР ³¹Р {¹H} (C₆H₆), δ, м.д.: 91.1.

4-Меркаптодинафто[2,1-*d*:1',2'-*l*][1,3,2]диоксафосфепин-4-сульфид (3е) получен в реакции сульфида 1 с 2,2'-дигидроксибифенилом в *n*-ксилоле при 120°С в течение 3.5 ч по методу [18], выход 76%, желтые кристаллы, т.пл. 118–119°С. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 2479 сл (S–H), 718 с (P=S), 569 ср (P–S). Спектр ЯМР ³¹Р{¹H} (C₆H₆), δ , м.д.: 97.0.

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 2-меркапто-1,3,2-диоксафосфолан-4,5-диметилдикарбоксилат-2-сульфид (5а) (общая методика). *а.* К раствору 0.4 г (1.47 ммоль) дитиокислоты **3а** в 10 мл сухого EtOH при 20°С в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли порциями 0.24 г (1.47 ммоль) никотина **4**. Смесь перемешивали 1 ч при 20°С и фильтровали. Фильтрат упаривали 1 ч в вакууме (0.5 мм рт.ст.) при 40°С и 1 ч при 0.02 мм рт.ст. (40°С). Выход 0.55 г (86%). ИК спектр (тонкий слой), v, см⁻¹: 3311 с.о.ш (NH⁺), 2954 c v_{as.s}(CH₃), v_{as.s}(CH₂), 1754 o.c (O=C-O), 1597 сл, 1581 сл (С=С, Аг), 1436 с δ_{аs}(СН₃), 1091 о.с (РО-С), 706 о.с (Р=S), 627 ср (Р-S). Спектр ЯМР ¹Н (CD₂OD–CCl₄, 1:1), δ, м.д.: 2.08–2.06 м (2H, H³'), 2.37–2.44 м (2H, H⁴'), 2.53 с (3H, H⁶'), 2.88–3.02 м (2H, H³), 3.32–3.34 м (2H, H²), 3.66 с (1H, H⁵), 3.808 c (3H, OH⁸, OH⁹), 3.814 c (3H, OH⁸, ОН⁹), 5.3599 д (2Н, РОН⁴, РОН⁵, ³*J*_{PH} 15.0 Гц), 5.3656 д (2H, POH⁴, POH⁵, ³J_{PH} 15.0 Гц), 7.49 д $(1H, H^{11'}, {}^{3}J 6.1 \Gamma \mu), 7.50 \ \pi (1H, H^{11'}, {}^{3}J 6.0 \Gamma \mu), 8.04$ д (1H, H^{12'}, ³*J* 7.9 Гц), 8.54 д (1H, H^{10'}, ³*J* 4.8 Гц), 8.63 c (1H, H^{8'}). Спектр ЯМР ${}^{31}P{}^{1}H{}$ (EtOH), δ , м.д.: 132.8. Найдено, %: С 44.49; Н 5.22; N 6.20; Р 7.01; S 14.98. С₁₆Н₂₃N₂O₆PS₂. Вычислено, %: С 44.23; H 5.34; N 6.45; P 7.13; S 14.76.

Соединения **5с** и **d** получали аналогично (метод *a*), соль **5b** синтезировали в бензоле при 50°C в течение 2 ч (метод *b*), соединение **5е** – в смеси EtOH–C₆H₆ в соотношении 1:1 (метод *c*).

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 2,2'-(2меркапто-2-сульфидо-1,3,2-диоксафосфолан-4,5-диил)бис-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (5b). Выход 0.38 г (93%), низкоплавкое белое вещество, [а]_D²⁰ –14.3 (с 1.00, ЕtOH). ИК спектр (тонкий слой), v, см⁻¹: 3321 сл.ш (NH⁺), 2936 о.с. 2861 с, 2779 ср v_{as.s}(CH₃), v_{as.s}(CH₂), 1593 сл, 1576 сл (C=C, Ar), 1449 c δ_{as} (CH₃), 1366 cp δ_{s} (CH₃), 1045 c (PO-C), 927 c (O-C, OC-C), 689 cp (P=S), 627 cp (P-S). Спектр ЯМР ¹Н (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 1.36-1.44 м (8Н, Н¹⁰, Н^{10"}, Н¹⁴, Н^{14"}), 1.55–1.59 м (8Н, Н¹¹, Н^{11"}, Н¹³, Н^{13"}), 1.59–1.61 м (8Н, Н¹¹, Н^{11"}, Н¹³, Н¹³"), 1.62–1.65 м (4Н, Н¹², Н¹²"), 2.09–2.11 м (2Н, Н^{3'}), 2.38–2.42 м (2H, H^{4'}), 2.45 с (3H, H^{6'}), 3.59–3.68 м (2H, H²', 1H, H⁵'), 3.94 д (4H, H⁷, H⁷", ³J 5.8 Гц), 3.96 д (4H, H⁷, H⁷", ³J 5.7 Гц), 4.08 д (2H, H⁶, H⁶", ³J 6.4 Гц), 4.10 д (2Н, Н⁶, Н⁶", ³*J* 6.4 Гц), 4.12–4.23 м (2H, H⁴, H⁵), 7.40 д (1H, H^{11'}, ³*J* 7.8 Гц), 7.41 д (1H, Н^{11'}, ³*J* 7.8 Гц), 8.00 д (1Н, Н^{12'}, ³*J* 7.6 Гц), 8.555 д (1H, H^{10'}, ³J 4.7 Гц), 8.558 д (1H, H^{10'}, ³J 4.7 Гц), 8.68 с (1H, H⁸). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-*d*₆) (в круглых скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР ¹³С{¹H}), б, м.д.: 22.9 т (с) (С^{3'}, *J* 133.9 Гц), 24.9 т (c) (C¹¹, C¹¹", C¹³, C¹³", J 125.8 Гц), 25.0 т (c) (C¹¹, $C^{11"}, C^{13}, C^{13"}, J$ 123.3 Γ_{II}), 25.2 T (c) ($C^{11}, C^{11"}, C^{13}$, $C^{13"}$, J 122.5 Гц), 26.1 т (с) (C^{12} , $C^{12"}$, J 122.5 Гц), 26.3 т (с) (С¹², С^{12"}, *J* 122.5 Гц), 36.0 т (с) (С¹⁰, С^{10"}, *J* 131.7 Гц), 37.4 т (с) (С^{4'}, *J* 127.6 Гц), 38.3 т (с) (С¹⁴, С^{14"}, *J* 128.4 Гц), 39.7 к (с) (NС^{6'}, *J* 138.7 Гц), 57.3 т (с) (С^{2'}, *J* 141.2 Гц), 66.9 т (с) (ОС⁷, ОС^{7"}, *J* 147.5 Гц), 70.3 д (с) (С^{5'}, *J* 138.7 Гц), 77.5 д (м) (ОС⁴, РОС⁵, *J* 149.3 Гц), 80.6 д (с) (ОС⁶, ОС^{6"}, *J* 150.8 Гц), 110.9 с (с) (С⁹, С^{9"}), 125.0 д.д (с) (С^{11'}, *J* 164.3, 164.0 Гц), 134.5 с (с) (С⁹), 137.0 д.д (с) (С^{12'}, *J* 162.5, 162.1 Гц), 151.1 д (м) (С^{10'}, *J* 182.3 Гц), 151.4 д (м) (С^{8'}, *J* 177.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р {¹H} (ЕtOH), δ , м.д.: 130.3. Найдено, %: С 56.43; Н 7.21; N 4.43; P 5.01; S 10.98. C₂₈H₄₃N₂O₆PS₂. Вычислено, %: С 56.17; Н 7.24; N 4.68; P 5.17; S 10.71.

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 2-меркаптонафто[2,3-d]-1,3,2-диоксафосфолан-2-су**льфид (5с).** Выход 0.6 г (87%), желтые кристаллы, т.пл. 88–89°С, [а]_D²⁰–9.2 (с 1.00, ЕtOH). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3199 с.ш (NH⁺), 3075 сл (=C–H, Ar), 2974 cp, 2889 cp v_{as,s}(CH₃), v_{as,s}(CH₂), 1621 cp, 1605 cp, 1565 c (C=C, Ar), 1465 o.c δ_{as} (CH₃), 1316 cp δ_s(CH₃), 1059 o.c (PO-C), 928 cp (O-C, OC-C), 673 ср (P=S), 522 сл (P-S). Спектр ЯМР ¹Н (CD₃OD-CCl₄, 1:1), δ, м.д.: 2.10–2.17 м (2H, H³), 2.30–2.37 м (2H, H⁴), 2.47 с (3H, H⁶), 2.87–2.93 м (2H, H²), 3.87–3.94 м (1Н, Н⁵), 7.148 д (1Н, Н¹¹Н, ³*J* 6.1 Гц), 7.155 д (1Н, Н^{11'}, ³*J* 6.1 Гц), 7.335 д (2Н, Н⁸, Н⁹, ³*J* 4.9 Гц), 7.355 д (2H, H⁸, H⁹, ³J 5.0 Гц), 7.52–7.54 м (1H, H¹²), 7.57 с (2H, H⁵H, H¹²), 7.947–7.954 м (2H, H⁷, H¹⁰), 7.965–7.974 м (2H, H⁷, H¹⁰), 8.49 д (1H, H^{10'}, ³J 4.9 Гц), 8.50 д (1H, H^{10'}, ³J 4.9 Гц), 8.54 с (1H, H⁸), 8.55 с (1H, H⁸). Спектр ЯМР ³¹Р{¹H} (EtOH), б, м.д.: 139.4. Найдено, %: С 57.35; Н 5.12; N 6.42; Р 7.22; S 15.64. С₂₀Н₂₁N₂O₂PS₂. Вычислено, %: C 57.67; H 5.08; N 6.73; P 7.44; S 15.40.

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 6-меркаптодибензо[*d*,*f*]-1,3,2-диоксафосфепин-6-сульфид (5d). Выход 0.37 г (80%), низкоплавкое белое вещество, $[\alpha]_D^{20}$ +1.3 (*c* 1.00, EtOH). ИК спектр (тонкий слой), v, см⁻¹: 3355 с.ш (NH⁺), 3063 сл (=C–H, Ar), 2972 с $v_{as,s}$ (CH₃), $v_{as,s}$ (CH₂), 1600 сл, 1563 сл (C=C, Ar), 1434 с δ_{as} (CH₃), 1384 ср δ_s (CH₃), 1044 о.с (PO–C), 946 ср (О–С, ОС–С), 699 о.с (P=S), 566 ср (P–S). Спектр ЯМР ¹³С (CD₃OD– CCl₄, 1:1) (в круглых скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР ¹³С {¹H}), δ , м.д.: 21.4 т (с) (C^{3'}, *J* 137.4 Гц), 30.8 т (с) (C^{4'}, *J* 136.9 Гц), 38.0 к (с) (NC^{6'}, *J* 144.3 Гц), 63.1 т (с) (C^{2'}, *J* 142.1 Гц), 72.4 д (с)

(C^{5'}, *J* 140.1 Гц), 120.0 д (с) (C^{11'}, *J* 161.2 Гц), 122.8 д (с) (C⁸, C¹⁵, *J* 161.4 Гц), 124.5 два д (с) (C¹⁰, C¹³, *J* 167.0, 166.7 Гц), 124.9 д (с) (C¹⁰, C¹³, *J* 161.4 Гц), 128.7 два д (с) (C¹¹, C¹², *J* 160.0, 160.0 Гц), 129.0 два д (с) (C¹¹, C¹², *J* 159.0, 159.0 Гц), 130.7 д (с) (C⁹, C¹⁴, *J* 164.0 Гц), 131.4 д (с) (C^{12'}, *J* 164.0 Гц), 137.0 с (с) (C^{7'}), 149.6 д (с) (C^{10'}, *J* 134.3 Гц), 150.3 с (с) (C⁴, C⁷), 150.4 д (с) (C^{8'}, *J* 135.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (ЕtOH) δ , м.д.: 132.4. Найдено, %: C 59.88; H 5.20; N 6.21; P 6.75; S 14.76. C₂₂H₂₃N₂O₂PS₂. Вычислено, %: C 59.71; H 5.24; N 6.33; P 7.00; S 14.49.

5-(Пиридин)-1-метилпирролидиний 4-меркаптодинафто[2,1-d:1',2'-l][1,3,2]диоксафосфепин-4-сульфид (5е). Выход 0.57 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 123–125°С, $[\alpha]_D^{20}$ –0.5 (*с* 1.00, EtOH). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3366 с.ш (NH⁺), 3054 сл (=С-Н, Аг), 2972 с v_{as.s}(СН₃), v_{as.s}(СН₂), 1620 сл, 1586 сл (С=С, Аг), 1432 с δ_{as} (СН₃), 1325 ср δ_c(CH₃), 1046 c (PO-C), 947 o.c (O-C, OC-C), 685 о.с (P=S), 570 ср (P-S). Спектр ЯМР ¹Н (CD₃OD-CCl₄, 1:1), δ, м.д.: 1.24–1.38 м (2H, H³'), 2.06–2.19 м (2H, H⁴), 2.31–2.40 м (2H, H³), 2.51 с (3H, H⁶), 3.32–3.35 м (2H, H²), 3.54 с (1H, H⁵), 7.52 д (1H, Н¹⁴, 1Н, Н¹⁹, ³Ј 5.1 Гц), 7.29 д (1Н, Н¹⁴, 1Н, Н¹⁹, ³*J* 8.8 Гц), 7.38 д (1Н, Н⁸, 1Н, Н²³, ³*J* 8.4 Гц), 7.42 д (1H, H⁸, 1H, H²³, ³J 7.6 Гц), 7.530 д (1H, H¹², 1H, H¹⁷, ³*J* 8.8 Гц), 7.533 д (1Н, Н¹², 1Н, Н¹⁷, ³*J* 8.8 Гц), 7.82 д (1Н, Н^{12'}, ³J 7.9 Гц), 7.85 д (1Н, Н^{12'}, ³J 8.8 Гц), 7.92 д (1Н, Н⁹, 1Н, Н²², ³*J* 6.1 Гц), 7.96 д (1H, H⁹, 1H, H²², ³J 5.7 Гц), 7.986–8.007 м (1H, H¹⁵, 1H, H²⁰), 8.551 д (1H, H^{10'}, ³J 5.0 Гц), 8.555 д (1H, $H^{10'}$, ³*J* 4.9 Γμ), 8.574 c (1H, $H^{8'}$), 8.579 c (1H, $H^{8'}$ H). Спектр ЯМР ³¹Р{¹H} (ЕtOH–C₆H₆, 2:1), δ, м.д.: 132.4. Найдено, %: С 66.17; Н 5.19; N 5.22; Р 5.47; S 12.06. C₃₀H₂₇N₂O₂PS₂. Вычислено, %: С 66.40; Н 5.02; N 5.16; P 5.71; S 11.82.

Исследование антимикробной активности. Музейные штаммы микроорганизмов выращивались в среде Сабуро (Fungi рода *Candida*) и среде Мюллера–Хинтона (*Staphylococcus aureus ATCC* 29213 и Bacillus cereus). Точность измерений величин зон задержки роста микрофлоры составляла 0.1 мм. Суточные культуры микроорганизмов отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по МакФарланду (1.5×10^8 КОЕ/мл). Поверхности питательных сред инокулировали отстандартизо-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

ванной культурой, используя тампоны. На поверхности сред, просекали лунки и в каждую лунку вносили каплю исследуемого препарата. На чашке Петри просекали 5 лунок для препаратов и 1 для контроля. Чашки инкубировали при 35°C в течение 24–48 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(S)-(–)-Никотин реагирует с циклическими дитиофосфорными кислотами с повышением координационного числа наиболее основного пирролидинового атома азота с образованием пирролидиниевых солей циклических дитиофосфорных кислот. Испытанные циклические дитиофосфорные кислоты и их пирролидиниевые соли по фунгицидному действию на *Candida albicans* превосходят тритиконазол, а по бактерицидной активности не уступают цефазолину.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность О.К. Поздееву и М.П. Шулаевой (Казанская государственная медицинская академия) за проведение антимикробных исследований.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федерального исследовательского центра «Казанского научного центра Российской академии наук» за проведенные спектральные исследования и элементный анализ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Тимушев Ильдус Дамирович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-1685-409X

Низамов Ильнар Дамирович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-8243-3533 Черкасов Рафаэль Асхатович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-8604-9953

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology. Ed. E. Fattorusso, O. Taglialatela-Scafati. Weinheim: Wiley-VCH. 2008.
- Analytical Determination of Nicotine and Related Compounds and their Metabolites. Ed. J.W. Gorrod, P. Jacob. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 1999.
- Cushnie T.P.T., Cushnie B., Lamb A.J. Int. J. Antimicrob. Agents. 2014, 44, 377–386. doi 10.1016/ j.ijantimicag.2014.06.001
- Rice L.B. Am. J. Med. 2006, 119, Suppl. 1. S11–S19. doi 10.1016/j.amjmed.2006.03.012
- Morjan R.Y., Mkadmh A.M., Beadham I., Elmanama A.A., Mattar M.R., Raftery J., Pritchard R.G., Awadallah A.M., Gardiner J.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 5796–5800. doi 10.1016/ j.bmcl.2014.10.029
- Chohan Z.H., Rau A., Noreen S., Scozzafava A., Supuran C.T. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2002, 17, 101–106. doi 10.1080/14756360290024209
- Judge V., Narasimhan B., Ahuja M., Sriram D., Yogeeswari P., De Clercq E., Pannecouque C., Balzarini J. *Med. Chem.* 2012, *9*, 53–76. doi 10.1007/s00044-011-9662-9
- Wei X., Sumithran S.P., Deaciuc A.G., Burton H.R., Bush L.P., Dwoskin L.P., Crooks P.A. *Life Sci.* 2005, 78, 495–505. doi 10.1016/j.lfs.2005.09.009
- Wagner F.F., Comins D.L. *Tetrahedron*. 2007, 63, 8065–8082. doi 10.1016/j.tet.2007.04.100
- Gandhi P.T., Athmaram T.N., Arunkumar G.R. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 1637–1647. doi 10.1016/ j.bmc.2016.02.035
- 11. Lin N.-Н. Пат. WO 1994004152A1 (1992). США.
- Amy C.M., Kirshner N. J. Neurochem. 1981, 36, 847– 854. doi 10.1111/j.1471-4159.1981.tb01671.x
- Ofoegbu O., Ike D.C., Batiha G.E.-S., Fouad H., Srichana R.S., Nicholls I. *Polymers*. 2021, *13*, 3363. doi 10.3390/polym13193363

- Darvas B. World Crop Pests. 1997, 7, Part B, 165–182. doi 10.1016/S1572-4379(97)80082-6
- Erickson P.S., Murphy M.R., Clark J.H. J. Dairy Sci. 1992, 75, 1078–1089. doi 10.3168/jds.S0022-0302(92)77852-7
- Dang T., Nizamov I.S., Salikhov R.Z., Sabirzyanova L.R., Vorobev V.V., Burganova T.I., Shaidoullina M.M., Batyeva E.S., Cherkasov R.A., Abdullin T.I. *Bioorg. Med. Chem.* 2019, 25, 100–109. doi 10.1016/ j.bmc.2018.11.017
- Nizamov I.S., Timushev I.D., Salikhov R.Z., Nizamov I.D., Nikitin Ye.N., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K., Voznesenskaya T.Yu., Batyeva E.S., Cherkasov R.A. *Asian J. Chem.* **2020**, *32*, 329–334. doi 10.14233/ajchem.2020.22381
- Dictionary of Organophosphorus Compounds. Ed. R.S. Edmundson. London–N.Y.: Chapman and Hall Ltd. 1988.
- Chauhan H.P.S., Bhasin C.P., Srivastava G., Mehrotra R.C. *Phosphorus and Sulfur*. **1983**, *15*, 99–104. doi 10.1080/03086648308073283
- Chen W., Wang M., Ge W. Пат. CN 1154370 (1997). КНР. С.А. 1999, 131, 351459t.
- Nitsure A., Patel D., Wairkar S. Pharm. Develop. Technol. 2020, 25, 376–384. doi 10.1080/10837450.2019.1705487
- Crutchfield M.M., Dungan C.H., Letcher J.H., Mark V., Van Wazer J.R. *Topics in Phosphorus Chemistry*. *P31 Nuclear Magnetic Resonance*. Ed. M. Grayson, E.J. Griffith. N.Y.–Wiley and Sons. **1967**, *5*.
- Шагидуллин Р.Р., Чернова А.В., Виноградова В.С., Мухаметов Ф.С. Атлас ИК-спектров фосфорорганических соединений (интерпретированные спектрограммы). М.: Наука, 1984.
- 24. Поздеев О.К. *Медицинская микробиология*. М.: ГЭОТАР-МЕД, **2001**.
- 25. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. Лабораторная техника органической химии. Ред. Б. Кейл. М.: Мир, 1966, 592–608. [Keil B., Herout V., Hudlicky M., Ernest I., Protiva M., Komers J.G.R., Moravek J. Laboratorni Technika Organicke Chemie. Ed. B. Keil. Praha: Nakladatelstvi Československe academie ved, 1963.]

Cyclic Dithiophosphoric Acids in the Reactions with (*S*)-(–)-Nicotine

I. S. Nizamov*, I. D. Timushev, I. D. Nizamov, Ye. S. Kobeleva, and R. A. Cherkasov

Kazan Federal University, ul. Kremlievskaya, 18, Kazan, 420008 Russia *e-mail: isnizamov@mail.ru

Received May 23, 2022; revised June 18, 2022; accepted June 23, 2022

Cyclic dithiophosphoric acids on the basis of (2S,3S)-(+)-dimetyltartrate, 2,3-dihydroxynaphthalene, 2,2'-dihydroxybiphenyl and racemic 1,1'-bi(2-naphthol) react with (S)-(–)-nicotine to form 5-(pyridine)-1-methylpyrrolydinium dithiophosphates possessed high antimicrobial activity against *Bacillus cereus* and *Candida albicans*.

Keywords: dithiophosphoric acids, nicotine, antimicrobial activity

УДК 547.639.5

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

СИНТЕЗ И СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СВОЙСТВА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИЛЛАР[5]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

© 2022 г. А. А. Назарова*, В. Р. Султанаев, Л. С. Якимова**, И. И. Стойков***

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

> *e-mail: anas7tasia@gmail.com **e-mail: mila.yakimova@mail.ru ***e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

> > Поступила в редакцию 25.05.2022 г. После доработки 14.06.2022 г. Принята к публикации 23.06.2022 г.

Синтезированы новые водорастворимые пиллар[5]арены, содержащие одновременно четвертичные аммониевые фрагменты и аминокислотные остатки (Gly, L-Ala), с хорошими выходами. Методами двумерной спектроскопии ЯМР ¹H–¹H NOESY и ИК-спектроскопии показано, что синтезированные пиллар[5]арены склонны к образованию разных типов β-структур. Для макроцикла, содержащего остатки сложного эфира глицина, характерно образование β-листов, в то время как для пиллар[5]арена, содержащего фрагменты L-аланина, происходит образование β-петель. Методами динамического рассеяния света и просвечивающей электронной микроскопии показано образование наноразмерных ассоциатов со средним гидродинамическим диаметром 150 нм пиллар[5]ареном, содержащим остатки сложного эфира глицина, что обусловлено более компактной упаковкой заместителей.

Ключевые слова: пиллар[5]арен, алкилирование, синтез, аминокислота, реакция Меншуткина, ЯМР, ассоциация

DOI: 10.31857/S0514749222080079, EDN: DBVOZU

ВВЕДЕНИЕ

Яркими примерами супрамолекулярной организации в биологических системах являются белки и ДНК, капсиды вирусов, клеточные мембраны и органеллы [1, 2]. В процессе самосборки супрамолекулярных структур происходит организация отдельных молекул (мономеров) за счет ряда нековалентных взаимодействий, таких как водородные связи, электростатическое притяжение, силы Вандер-Ваальса и π - π -стэкинг, что приводит к образованию стабильных и упорядоченных структур. Аминокислоты являются простейшими биологическими строительными блоками, способными образовывать наноструктуры (слои и спирали) за счет процесса супрамолекулярной самосборки [3, 4]. Понимание процессов самосборки и самоорганизации веществ, в том числе пептидных структур [5], имеет фундаментальное значение для изучения болезней, например, связанных с нарушением обмена веществ. Несмотря на то, что к настоящему моменту накоплен обширный теоретический и экспериментальный материал, посвященный изучению структуры и свойств пептидов и пептидомиметиков, мало внимания уделяется изучению макроциклических производных, содержащих пептидные фрагменты. Введение производных



аминокислот в структуру макроциклических соединений представляется привлекательной стратегией для создания на их основе селективных синтетических рецепторов [6, 7] и материалов.

Пиллар[5]арены впервые были получены в 2008 году группой ученых под руководством Томоки Огоши [8], и представляют собой 1,4-дизамещенные парациклофаны, содержащие фрагменты гидрохинона [9]. Пиллар[*n*]арены характеризуются легкостью синтеза с последующей функционализацией макроциклического остова разнообразными группами, образованием симметричных архитектур в форме колонн и наличием планарной хиральности [10]. Введение в структуру пиллар-[5]арена аминокислотных фрагментов открывает возможность для создания на их основе биосовместимых систем доставки лекарственных средств и распознавания поверхности белков [11]. Для пиллар[5]аренов, содержащих аминокислотные заместители, характерно наличие нескольких активных центров связывания, что окажет существенное влияние на управление их комплексообразующими свойствами и способностью к самосборке, что, в свою очередь, скажется на селективности взаимодействия с различными биообъектами в живых системах.

В настоящей работе представлен синтез новых деказамещенных водорастворимых пиллар-[5]аренов, содержащих фрагменты сложных эфиров аминокислот (Gly, L-Ala), и изучено влияние строения аминокислотного остатка на макроциклической платформе на агрегационные свойства соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно по литературным методикам были получены алкилирующие агенты **3** и **6** [12] из соответствующих аминокислот (схема 1).

е- Синтез пиллар[5]арена **8** [13] проводили в их безводном хлороформе в присутствии трибро-Схема 2



мида бора (схема 2). После этого полученное соединение **8** вводилось в реакцию алкилирования с этилбромацетатом в среде ацетонитрила [14]. Аминолиз макроцикла **9** проводили *N*,*N*-диметил-1,2-этандиамином (схема 2). Реакция проводилась в метаноле [15]. Декаамин **10** был получен с выходом 81%.

Следующим этапом работы стал синтез макроцикла 11, содержащего фрагменты сложного эфира глицина, путем взаимодействия амина 10 и алкилирующего агента 3 (схема 3).

Реакцию было предложено проводить в ацетонитриле при температуре кипения растворителя. По завершении реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, целевой продукт перекристаллизовывали из пропанола-2. Пиллар[5]арен 11 был выделен с выходом 89%. Спектр ЯМР 1 Н макроцикла 11 подтверждает приписанную ему структуру (рис. 1). Так, протоны амидных фрагментов H⁴ и H⁹ резонируют в виде мультиплета и уширенного триплета в областях 8.47–8.53 и 9.11– 9.18 м.д. соответственно. Сигналы протонов ароматических фрагментов макроцикла H¹ проявляются в виде синглета при 6.86 м.д. Сигналы протонов метильных H¹² и оксиметиленовых H¹¹ фрагментов этоксильной группы представлены в виде триплета (δ 1.17 м.д., ³*J*_{HH} 7.2 Гц) и мультиплета (δ 1.17 м.д.) соответственно. Метильные протоны Н⁷ при четвертичном атоме азота проявляются в виде синглета при 3.34 м.д. Оксиметиленовые протоны H³ и метиленовые протоны H⁸ при четвертичном атоме азота резонируют в виде мультиплетов в области 4.35-4.43 м.д.

Изучение пространственной структуры макроцикла 11 при помощи двумерной спектроскопии ЯМР 1 H $^{-1}$ H NOESY (рис. 1) показало, что в двумерном спектре соединения 11 наблюдаются кросс-пики между протонами H¹ ароматических фрагментов и метиленовыми протонами H⁸ при четвертичном атоме азота, а также протонами H⁷ метильных групп при четвертичном атоме азота (рис. 1). Кроме того, стоит отметить наличие корреляций между протонами H¹ ароматических фрагментов макроцикла и протонами H¹² метильного фрагмента этоксильной группы. В двумерном спектре NOESY пиллар[5]арена 11 проявляются кросс-пики между пространственно-сближенными протонами амидной группы H^4 и оксиметиленовыми протонами H^{11} этоксильного фрагмента, а также между метильными протонами H^7 при четвертичном атоме азота и метильными протонами H^{12} этоксильного фрагмента. Важным является наличие корреляций между метиленовыми протонами H^5 этилиденового фрагмента и протонами H^9 амидной функции фрагмента глицина (рис. 1). Присутствие вышеперечисленных кросс-пиков в спектре ЯМР ¹H–¹H NOESY соединения **11**, содержащего фрагменты сложного эфира глицина, позволяет предположить, что заместители верхнего и нижнего ободов макроцикла оказываются пространственно сближены между собой.

По аналогичной методике был получен деказамещенный пиллар[5]арен 12, содержащий фрагменты L-аланина, с выходом 90%. Химические сдвиги, интегральные интенсивности и мультиплетность сигналов протонов подтверждают структуру, приписанную продукту 12. Изучение пространственного строения пиллар[5]арена 12, содержащего фрагменты сложного эфира L-аланина, показало отличное от макроцикла 11 строение (рис. 2).

В двумерном спектре ЯМР ¹H-¹H NOESY соединения 12 присутствуют кросс-пики между протонами H⁹ амидного фрагмента и метиленовыми протонами H⁵ этилиденового фрагмента, а также между протонами амидного фрагмента H⁴ и оксиметиленовыми протонами Н12 этоксильного фрагмента (рис. 2). Также стоит отметить наличие корреляций между оксиметиленовыми протонами Н¹² и метиленовыми протонами Н⁵ этилиденового фрагмента и протонами Н⁷ метильных групп при четвертичном атоме азота. Кроме того, стоит отметить наличие кросс-пика между протонами Н¹¹ метильной группы остатка L-аланина и метиленовыми протонами H⁵ этилиденового фрагмента. Таким образом, можно предположить, что в случае макроцикла 12 не происходит пространственного сближения заместителей верхнего и нижнего обода макроцикла друг с другом. Наличие вышеперечисленных кросс-пиков в двумерном спектре ЯМР ¹H-¹H NOESY позволяет предположить, что в олигопептидной структуре заместителей формируется «петля», направленная в сторону макроциклической полости так, что положительно заряженные



Реагенты и условия: *i*, BrCH₂C(O)-Gly-OEt, CH₃CN; *ii*, BrCH₂C(O)-Ala-OEt, CH₃CN.

атомы азота оказываются максимально удалены друг от друга. Отсутствие корреляций между протонами H^1 ароматических фрагментов соединения 12 и протонами H^{12} и H^{13} этоксильного фрагмента также указывает на отличающееся от макроцикла 11 пространственное строение. Вероятно, это связано с образованием внутримолекулярной водородной связи между NH–протонами H^4 и кис-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

лородом этоксильного фрагмента, что дополнительно подтверждается ИК спектрами соединений 11 и 12 (рис. 3), в которых интенсивность полосы сложноэфирного фрагмента в области 1060 см⁻¹ и полосы амид I при 1670 см⁻¹ для макроцикла 12 значительно больше. Известно [16], что пептидная цепь, состоящая из остатков глицина и L-аланина, склонна к образованию β-структур. На основании



Рис. 2. Спектр ЯМР ¹Н–¹Н NOESY соединения **12** (ДМСО-*d*₆, 25°С, 400 МГц)

данных двумерной ЯМР и ИК спектроскопии можно предположить, что в случае макроцикла **12**, содержащего фрагменты *L*-аланина, происходит образование β-петли, в то время как для соединения **11** характерно образование β-листов.

Для изучения влияния аминокислотных заместителей на агрегационные свойства синтезированных пиллар[5]аренов 11 и 12 были приготовлены их водные растворы с концентрацией макроциклов 1×10⁻⁶ M, 1×10⁻⁵ М и 1×10⁻⁴ М. Изучение агрегационных свойств проводилось посредством динамического рассеяния света. Так, для соединения 12 было показано образование полидисперсных систем для всех изученных концентраций. В то время как для пиллар[5]арена **11** (*C* 1×10⁻⁴ M), содержащего фрагменты этилового эфира глицина, характерно образование стабильных систем с мономодальным распределением частиц со средним гидродинамическим диаметром 150±25 нм и индексом полидисперсности системы 0.26. Дополнительным фактором, подтверждающим стабильность образующейся системы, является значение дзета-потенциала (ζ), который характеризует степень и характер взаимодействия между частицами в системе. Ранее было установлено [17], что критическому значению устойчивости коллоидной системы соответствует значение *дзета*-потенциала 30 мВ по модулю. Для макроцикла 11 значение ζ раствора ($C \ 1 \times 10^{-4}$ М) было определено как +32±6 мВ. Отличное друг от друга агрегационное поведение вероятно обусловлено разной упаковкой пиллар[5]аренов 11 и 12, содержащих остатки глицина и L-аланина. Согласно данным двумерной ЯМР и ИК-спектроскопии для соединений 11 и 12 характерны разные типы β-структур. Таким образом, для пиллар[5]арена 11, содержащего фрагменты этилового эфира глицина, наблюдается более компактная упаковка, и, как следствие, образование наноразмерных ассоциатов. Наличие наноразмерных ассоциатов было подтверждено при помощи просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ): соединение 11 образует (рис. 4) частицы с размерами, близкими к размерам, определенным методом динамического рассеяния света.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н (400.0 МГц), ¹³С (100.0 МГц) и 2D ¹Н–¹Н NOESY (400.0 МГц) были зареги-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022



стрированы на спектрометре «Bruker Avance–400» (Bruker Corp., Billerica, MA, USA). Химические сдвиги были определены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ДМСО- d_6 . Концентрации анализируемых растворов составляли 3–5% по массе.

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer).

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), оснащенном Agilent 1290 Infinity II LC,



Рис. 4. ПЭМ-изображение агрегатов, образованных пиллар[5]ареном **11** (*C* 1×10⁻⁴ M)

методом электрораспылительной ионизации, растворитель – вода.

Для элементного анализа был использован прибор PerkinElmer 2400 Series II. Температуры плавления определяли с помощью прибора Boetius Block.

ПЭМ-изображения образцов были получены с использованием просвечивающего электронного микроскопа Hitachi HT7700 Exalens. Для подготовки образцов 10 мкл суспензии помещали на 3 мм медную сетку с покрытием FormvarTM/углерод, которую затем сушили при комнатной температуре. После полного высыхания сетку помещали в просвечивающий электронный микроскоп с помощью специального держателя для микроанализа. Анализ проводился при ускоряющем напряжении 100 кВ в режиме ПЭМ.

Метод динамического (ДСР) и электрофоретического светорассеяния (ЭСР) на анализаторе размера наночастиц Zetasizer Nano ZS (Malvern) в кварцевых кюветах позволил определить гидродинамические диаметры и ζ-потенциалы синтезированных частиц. Инструмент оснащен 4 мВ Не-Ne лазером, работающим на длине волны 633 нм. Измерения были проведены при угле измерения 173°, при этом позиция измерения внутри кювет определяется прибором автоматически. Обработка результатов была выполнена программой DTS (Dispersion Technology Software 4.20). В качестве растворителя для приготовления образцов использовалась вода. Исследования агрегации пиллар-[5]аренов 11 и 12 в воде проводились в диапазоне концентраций от 1×10⁻⁶ М до 1×10⁻⁴ М. Растворы выдерживали в течение 1 ч, а затем проводили измерение размеров образующихся частиц.

Большинство реагентов были приобретены у Aldrich и использовались без дополнительной очистки. Органические растворители очищали по стандартным методикам. Все водные растворы были приготовлены с деионизированной водой Millipore-Q (> 18.0 МОм см при 25°С).

Этиловый эфир *N*-бромацетилглицина (3), этиловый эфир *N*-бромацетил-L-аланина (6) были получены по литературной методике [12].

Пиллар[5]арен (8) синтезировали по литературной методике [13]. **4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека[(этоксикарбонил)метокси]пиллар[5]арен (9)** синтезировали по литературной методике [14].

4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[*N*-(2',2'-диметиламиноэтил)карбомоилметокси]пиллар-[5]арен (10) был синтезирован по литературной методике [15].

Синтез соединений 11, 12 (общая методика). В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, растворяли 0.15 г (0.08 ммоль) декаамина 10 в 5 мл ацетонитрила, затем добавляли 0.80 ммоль соответствующего алкилирующего агента. Реакционная смесь перемешивалась при кипячении с обратным холодильником в течение 12–14 ч. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя при пониженном давлении. Полученный продукт перекристаллизовывали из пропанола-2 и сушили при пониженном давлении над P_2O_5 .

4,8,14,18,23,26,28,31,32,36-Дека-[N-(2-{диметил[(этоксикарбонилметил)аминокарбонилметил]аммоний}этил)аминокарбонилметокси]пиллар[5]арен декабромид (11). Выход 0.29 г (89%), т.пл. 78-80°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3205 (N-H), 1738 (COO-Et), 1674 (C=O), 1527 (N-H), 1199, 1061 (С-О-С). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.17 т (30Н, CH₃CH₂O, J7.2 Гц), 2.30–2.63 м (20H, NHCH₂CH₂N⁺), 3.34 c [60H, N⁺(CH₃)₂], 3.64– 3.80 м (30H, ArCH₂Ar, NHCH₂CH₂N⁺), 3.83–3.99 м [40H, NHCH₂C(O), NHCH₂CH₂N⁺], 4.09 д.д (20H, СН₃СН₂О, *J* 7.0 Гц), 4.32–4.37 м (20H, ArOCH₂), 4.40–4.45 м [20H, N⁺CH₂C(O)], 6.86 с (10H, ArH), 8.48-8.53 м [10H, ArOCH₂C(O)NH], 9.14 уш.т [10H, $C(O)NHCH_2C(O)]$. Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6), δ, м.д.: 14.5, 25.9, 33.4, 41.2, 41.5, 51.9, 61.3, 62.9, 67.9, 115.1, 128.4, 149.2, 164.3, 169.4, 169.6. Maccспектр (ESI), *m/z* (*I*_{отн}, %): 403.1 (100) [*M* – 6Вг[–] – $C_2H_5 + 3H^+]^{9+}$, 279.2 (38.4) $[M - 5Br^- + 4H^+ + Na^+ +$ 4K⁺]¹⁴⁺. Найдено, %: С 43.65; Н 6.47; Вг 18.70; N 9.66. С₁₅₅Н₂₅₀Вг₁₀N₃₀О₅₀. Вычислено, %: С 45.05; H 6.10; Br 19.33; N 10.17.

4,8,14,18,23,26,28,31,32,36-Дека-{*N*-[2-(диметил{[этоксикарбонил(*S*-метил)метил]аминокарбонилметил}аммоний)этил]аминокарбонилметокси}пиллар[5]арен декабромид (12). Выход 0.31 г (90%), т.пл. 69–71°С. ИК спектр, v,

см⁻¹: 3195 (N–H), 1735 (СОО–Еt), 1672 (С=О), 1531 (N-H), 1202, 1064 (С-О-С). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.18 т (30H, ОСН₂СН₃, *J* 7.2 Гц), 1.33 д (30H, NHCHCH₃, J 6.9 Гц), 3.33 с [60H, N⁺(CH₃)₂], 3.62–3.82 м (30H, NHCH₂CH₂N⁺, АгСН₂Аг), 4.01–4.19 м (20Н, ОСН₂СН₃), 4.19–4.25 м [10H, C(O)NHCH], 4.17–4.36 м (40H, ArOCH₂, NHCH₂CH₂N⁺), 4.41–4.46 м [20H, N⁺CH₂C(O)], 6.86 с (10H, ArH), 8.48–8.53 м [10H, ArOCH₂C(O)· NH], 9.16-9.23 м [10H, С(О)NHCH]. Спектр ЯМР ¹³С (ЛМСО-*d*₆), б. м.д.: 14.0, 16.5, 25.5, 28.9, 33.0, 48.0, 51.5, 60.8, 62.0, 62.4, 62.9, 67.5, 114.7, 128.0, 148.9, 163.1, 168.9, 171.8. Масс-спектр (ESI), m/z $(I_{\text{OTH}}, \%)$: 360.1 (29.45) $[M - 3Br^{-} + Na^{+} + 7K^{+} +$ $H^{+}]^{12+}$, 431.6 (100) $[M-5Br^{-}+4H^{+}]^{8+}$, 560.1 (44.76) $[M - 5Br^{-} + 2Na^{+}]^{7+}$. Найдено, %: С 45.78; Н 7.23; Br 17.23; N 8.54. С₁₆₅H₂₇₀Br₁₀N₃₀O₅₀. Вычислено, %: C 46.38; H 6.37; Br 18.70; N 9.83.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы с хорошими выходами новые водорастворимые пиллар[5]арены, содержащие одновременно четвертичные аммониевые фрагменты и аминокислотные остатки (Gly, L-Ala). Структура синтезированных соединений полностью охарактеризована комплексом физических методов (ЯМР ¹Н, ¹³С и ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией), индивидуальность – измерением температуры плавления, а состав – элементным анализом. При помощи двумерной спектроскопии ЯМР ¹H–¹H NOESY и ИК спектроскопии показано, что целевые пиллар[5]арены образуют разные типы β-структур. Для макроцикла, содержащего остатки сложного эфира глицина, характерно образование β-листов, в то время как для пиллар[5]арена, содержащего фрагменты L-аланина, происходит образование β-петель. Методами динамического рассеяния света и просвечивающей электронной микроскопии показано образование наноразмерных ассоциатов со средним гидродинамическим диаметром 150 нм пиллар[5]ареном, содержащим остатки сложного эфира глицина, что обусловлено более компактной упаковкой заместителей.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 18-73-10094.

Регистрация масс-спектров проводилась за счет средств Программы стратегического академиче-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

ского лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

Изучение агрегационных свойств проводилось за счет гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-723.2021.1.3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Анастасия Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4540-2364

Султанаев Вильдан Ринатович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-3940-5158

Якимова Людмила Сергеевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-3956-6637

Стойков Иван Иванович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-3019-7866

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Makam P., Gazit E. Chem. Soc. Rev. 2018, 47, 3406– 3420. doi 10.1039/c7cs00827a
- Surin M., Ulrich S. *ChemistryOpen*. 2020, 9, 480–498. doi 10.1002/open.202000013
- Chakraborty P., Gazit E. ChemNanoMat. 2018, 4, 730– 740. doi 10.1002/cnma.201800147
- Zhao Y., Yang W., Chen C., Wang J., Zhang L., Xu H. *Curr. Opin. Colloid. In.* **2018**, *35*, 112–123. doi 10.1016/j.cocis.2018.02.009
- Song Z., Chen X., You X., Huang K., Dhinakar A., Gu Z., Wu J. *Biomater. Sci.* 2017, *5*, 2369–2380. doi 10.1039/c7bm00730b
- Pan J., Chen W., Mab Y., Pan G. Chem. Soc. Rev. 2018, 47, 5574–5587. doi 10.1039/C7CS00854F
- Nazarova A., Shurpik D., Padnya P., Mukhametzyanov T., Cragg P., Stoikov I. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21*, 7206. doi 10.3390/ijms21197206
- Ogoshi T., Kanai S., Fujinami S., Yamagishi T.-A., Nakamoto Y. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 5022–5023. doi 10.1021/ja711260m
- Yu G., Xue M., Zhang Z., Li J., Han C., Huang F. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13248–13251. doi 10.1021/ja306399f
- Gragg P., Sharma K. Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 597– 607. doi 10.1039/C1CS15164A

- Nazarova A., Khannanov A., Boldyrev A., Yakimova L., Stoikov I. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6038. doi 10.3390/ijms22116038
- Каверзнева Е.Д., Зворыкина В.К., Киселева В.В. Вест. Акад. наук, Отдел хим. наук. 1970, 10, 2157– 2166. [Kaverzneva E.D., Zvorykina V.K., Kiseleva V.V. Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. 1970, 10, 2157–2166.] doi 10.1007/BF00861489
- Ogoshi T., Kanai S., Fujinami S., Yamagishi T.A., Nakamoto Y. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 5022–5023. doi 10.1021/ja711260m

- Li C., Shu X., Li J., Chen S., Han K., Xu M., Jia X. J. Org. Chem. 2011, 76, 8458–8465. doi 10.1021/ jo201185e
- Shurpik D.N., Sevastyanov D.A., Zelenikhin P.V., Padnya P.L., Evtugyn V.G., Osin Y.N., Stoikov I.I. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2020, *11*, 421–431. doi 10.3762/bjnano.11.33
- Bera S., Mondal S., Rencus-Lazar S., Gazit E. Acc. Chem. Res. 2018, 51, 2187–2197. doi 10.1021/ acs.accounts.8b00131
- Bhattacharjee S. J. Control. Release. 2016, 235, 337– 351. doi 10.1016/j.jconrel.2016.06.017

Synthesis and Supramolecular Properties of Water-soluble Pillar[5]arenes Containig Amino Acid Residues

A. A. Nazarova*, V. R. Sultanaev, L. S. Yakimova**, and I. I. Stoikov***

Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemistry Institute, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia *e-mail: anas7tasia@gmail.com **e-mail: mila.yakimova@mail.ru ***e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Received May 23, 2022; revised June 18, 2022; accepted June 23, 2022

Novel water-soluble pillar[5]arenes containing both quaternary ammonium fragments and amino acid residues (Gly, L-Ala) were synthesized in good yields. Two-dimensional ${}^{1}H{-}^{1}H$ NOESY NMR spectroscopy and IR spectroscopy have shown that the synthesized pillar[5]arenes tend to form different types of β -structures. The macrocycle containing glycine residues is characterized by the formation of β -sheets, while the formation of β -loops occurs for the pillar[5]arene containing fragments of L-alanine. Dynamic light scattering and transmission electron microscopy showed the formation of nanosized associates with an average hydrodynamic diameter of 150 nm by pillar[5]arene containing glycine fragments, which is due to a more compact packing of substituents.

Keywords: pillar[5]arene, alkylation, synthesis, amino acid, Menshuktin reaction, NMR, association

УДК 547.639.5

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

ТИАКАЛИКС[4]АРЕНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АМИДНЫЕ И ФЕНИЛМОЧЕВИННЫЕ ФРАГМЕНТЫ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ: СИНТЕЗ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПО ОТНОШЕНИЮ К АНИОННЫМ СУБСТРАТАМ

© 2022 г. А. А. Вавилова, И. Э. Шиабиев, П. Л. Падня, П. В. Зеленихин, Е. В. Субакаева, И. И. Стойков*

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18 *e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

> Поступила в редакцию 01.06.2022 г. После доработки 20.06.2022 г. Принята к публикации 23.06.2022 г.

Получены новые тетразамещенные по нижнему ободу *n-mpem*-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие амидные и фенилмочевинные фрагменты, в конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. С помощью УФ-спектроскопии изучена их комплексообразующая способность по отношению к ряду солей тетрабутиламмония *н*-Bu₄NX (X = F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻). Исследована цитотоксичность синтезированных соединений с использованием МТТ-теста. Исследованные макроциклы не токсичны в выбранном диапазоне концентраций (2–50 мкг/мл) и могут быть использованы в разработке новых терапевтических и диагностических средств.

Ключевые слова: тиакаликсарены, синтез, связывание анионов, УФ-спектроскопия

DOI: 10.31857/S0514749222080080, EDN: DCFQUW

ВВЕДЕНИЕ

Трансмембранный перенос анионов находится в центре внимания многих исследователей, работающих в области супрамолекулярной химии, в течение нескольких лет [1–3]. Большая часть этих исследований обусловлена поиском новых методов лечения заболеваний, вызванных нарушением транспорта анионов [4]. Нарушение регуляции анионов является причиной многих заболеваний [4, 5]. Например, муковисцидоз вызван генетическими нарушениями, ведущими к дисфункции каналов муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, что реализуется в снижении транспорта хлоридов и бикарбонатов через мембраны эпителиальных клеток [6, 7]. Разработка супрамолекулярных систем для функционирования в биологических системах с терапевтическим эффектом все еще находится на ранней стадии развития. Такие селективные синтетические рецепторы могут быть использованы в медицине в качестве лекарственных и диагностических средств. В связи с этим разработка и синтез систем для распознавания анионов остается одной из важных задач в органической химии [8–12].

Существует широкий диапазон форм и геометрии анионных частиц, и поэтому необходимо конструирование комплексообразователей, комплементарных определенному типу аниона. Удобной платформой для дизайна таких структур является тиакаликс[4]арен [13–18]. Благодаря наличию ма-

кроциклической структуры, возможности модификации по трем направлениям (верхний и нижний ободы и мостиковые фрагменты), они обладают способностью к селективному распознаванию и связыванию различных типов субстратов [19-21]. Тиакаликс[4]арены являются конформационно гибкими платформами, позволяющими варьировать в определенных пределах размеры внутренней полости, а также число и характер центров связывания, пространственное расположение связывающих групп. Тиакаликс[4]арен является уникальной макроциклической платформой, которая может сочетать в своей структуре как гидрофобную часть, необходимую для встраивания в фосфолипидную мембрану, так и участки, необходимые для связывания анионов. Таким образом, целью данной работы является синтез производных тиакаликс[4]арена, содержащих фенилмочевинные фрагменты, а также оценка комплексообразующей способности полученных макроциклов по отношению к ряду однозарядных анионов (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻). Одним из важных факторов при разработке лекарственных средств является нетоксичность соединения. В связи с этим была изучена цитотоксичность полученных метациклофанов методом проточной цитофлуориметрии с использованием МТТ-тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

производных тиакаликс[4]арена. Синтез Традиционно супрамолекулярные рецепторы на анионы содержат фрагменты, способные к образованию водородных связей и электростатическому взаимодействию для управления распознаванием анионов. Кроме того, в последнее время все чаще используются другие неклассические взаимодействия, такие как связывание галогена со сложными анионными субстратами, демонстрирующие улучшенные или дополнительные характеристики по сравнению с традиционными подходами [22, 23]. Для функционализации *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена мы остановили свой выбор на фенилмочевинном фрагменте, который содержит полярную NH группу, способную к взаимодействию с анионами, и связанный с ней хромофорный фрагмент, необходимый для детектирования комплексообразования спектрофотометрическим методом.

По методикам, разработанным ранее в нашей научной группе, из исходных тетраэфиров 1–3 были синтезированы тетразамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены 4–6, содержащие амидные и первичные аминогруппы, в конфигурациях конус, частичный конус и 1,3-альтернат [24]. В качестве растворителя была выбрана смесь толуола и метанола, поскольку в ней хорошо растворяются исходные соединения: тетраэфиры 1–3 и выбранный диамин. Следует отметить, что метанол, как протонодонорный полярный растворитель, хорошо подходит для аминолиза сложных эфиров. Соединения 4–6 были синтезированы с высокими выходами 93–97% (схема 1).

Структура полученных производных *n-трет*бутилтиакаликс[4]арена была охарактеризована комплексом физических методов – ЯМР ¹H, ¹³C, ИК спектроскопией, масс-спектрометрией.

В спектре ЯМР ¹Н полученных соединений **4** (конус). 6 (1.3-альтернат) сигналы трет-бутильных и ароматических протонов проявляются в виде синглетов в области 1.06-1.18 и 7.34-7.51 м.д. соответственно, что свидетельствует об образовании симметричных продуктов. Оксиметиленовые протоны наблюдаются так же в виде синглетов, при чем для стереоизомера 1,3-альтернат 6 – в области сильных полей (3.93 м.д.) по сравнению со стереоизомером конус 4, сигналы – ОСН₂– протонов которых наблюдаются в области более слабых полей (4.77 м.д.). По-видимому, это связано с экранированием оксиметиленовых протонов ароматическими фрагментами макроцикла в конфигурации 1,3-альтернат. В то же время сигналы оксиметиленовых протонов стереоизомера частичный конус 5 проявляются в виде двух дублетов АВ системы и двух синглетов, что обусловлено несимметричностью структуры. Сигналы метиленовых протонов наблюдаются в виде мультиплетов, а сигналы амидных протонов - в виде уширенного триплета в слабом поле. Химические сдвиги, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов протонов в спектре ЯМР ¹Н хорошо согласуются с предложенными структурами п-трет-бутилтиакаликс[4]аренов.

Для получения рецепторов на анионные субстраты необходимо было получить производные тиакаликс[4]арена, содержащие фенилмочевин-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022
Схема 1



Условия и реагенты: **4**, *i*, NH₂(CH₂)₆NH₂, MeOH/PhCH₃, кипячение, 40 ч; **5**, *ii*, NH₂(CH₂)₆NH₂, 80°C, Ar, 45 ч; **6**, *iii*, NH₂(CH₂)₆NH₂, MeOH/PhCH₃, кипячение, 50 ч.

ные фрагменты. В связи с этим было изучено взаимодействие прекурсоров **4–6** с фенилизоцианатом. Реакцию проводили в течение 24 ч в ТГФ при комнатной температуре. Соединения **7–9**, содержащие амидные и фенилмочевинные фрагменты на нижнем ободе макроцикла, были получены с выходами 74, 64 и 69% соответственно (схема 2).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

Комплексообразующие свойства синтезированных макроциклов по отношению к ряду анионов. Следующим этапом работы было изучение закономерностей «структура–свойство» синтезированных макроциклов 7–9 на примере взаимодействия с анионными «гостями», поскольку полученные тиакаликсарены содержат в своей





структуре полярные NH группу и мочевинный фрагмент, способные к взаимодействию с анионами, и связанный с ними хромофорный фрагмент, необходимый для детектирования комплексообразования спектрофотометрическим методом.

Рецепторные свойства синтезированных тиакаликсаренов 7-9, содержащих амидные и фенилмочевинные фрагменты на нижнем ободе, по отношению к однозарядным анионам различного типа [соли тетрабутиламмония *н*-Ви₄NX (X = F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻)] были изучены методом УФ-спектроскопии. Предварительно для оценки возможности связывания тетрабутиламмонийного катиона синтезированными тиакаликс-[4]аренами растворы соединений 7-9 в присутствии 10-кратного избытка н-Ви₄NX (X =F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻) в ДМСО-d₆ были изучены с помощью спектроскопии ЯМР¹Н. В спектрах ЯМР ¹Н хим. сдвиги протонов *н*-Ви₄N⁺ не меняются, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия полученных тиакаликс[4]аренов с тетрабутиламмонийным катионом.

Влияние комплексообразования соединений 7–9 с анионами на электронные спектры было изучено в присутствии 200-кратного избытка солей тетрабутиламмония в ДМСО. Наиболее существенные изменения в электронных спектрах тиакаликс[4]аренов наблюдаются при взаимодействии данных синтезированных макроциклов с ацетатом, дигидрофосфатом и фторидом тетрабутиламмония.

Константу ассоциации определяли на основе спектрофотометрического титрования, при котором концентрация аниона изменялась (от 2.5×10^{-5} до 7.5×10^{-3} М), а концентрация тиакаликс[4]арена (2.5×10^{-5} М) оставалась постоянной (рис. 1). Результаты были обработаны с использованием



ванием системы рецептор 8 ($C_8 2.5 \times 10^{-5}$ М) и ацетатион ($C_{\text{начал}} 2.5 \times 10^{-5}$ М, $C_{\text{конеч}} 7.5 \times 10^{-3}$ М) в ДМСО. На вставке: кривая титрования ($C_8 2.5 \times 10^{-5}$ М)

BindFit [25] в предположении к модели связывания 1:1. Для подтверждения предложенной стехиометрии данные титрования также обрабатывали с помощью модели связывания при соотношении «хозяин-гость» = 1:2. Однако в этом случае константы определяются с гораздо большей неопределенностью. Полученные таким образом логарифмы константы ассоциации изученных тиакаликс[4]аренов 7–9 с анионами (F⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻) представлены в таблице. Стехиометрия во всех случаях составила 1:1.

Оказалось, что конфигурация макроцикла влияет на связывание фторид-, ацетат- ионов, и не оказывает влияния на связывание дигидрофосфат-иона. Логарифмы констант ассоциации комплексов изученных тиакаликс[4]аренов с дигидрофосфат-ионом практически одинаковы для всех стереоизомеров. Интересно отметить, что лога-

1 1	· 1		5					
Mounovier	Стехиометрия «хозяин»-«гость»	lg <i>K</i> _a						
макроцикл		F-	Cl-	Br-	I-	$CH_3CO_2^-$	$H_2PO_4^-$	NO_3^-
7 (конус)	1:1	2.58	_a	_a	a	3.41	3.02	_a
8 (частичный конус)	1:1	2.61	_a	_a	_a	2.64	2.92	_a
9 (1,3-альтернат)	1:1	1.88	a	a	_a	2.90	3.20	_a

Логарифмы константы ассоциации и стехиометрия комплексов изученных тиакаликс[4]аренов с анионами

^а Нет изменений в УФ-спектрах



Рис. 2. Цитотоксичность макроциклов 7–9 при различных концентрациях (мкг/мл)

рифм константы ассоциации тиакаликс[4]арена **9** в конфигурации *1,3-альтернат* с фторид-ионом на порядок ниже по сравнению с логарифмами констант ассоциации стереоизомеров конус-7 и частичный конус-**8** с н-Ви₄NF. По-видимому, псевдополости, образованные фенилмочевинными фрагментами, велики для связывания небольшого по размеру фторид-иона, а два амидных NH протона, расположенных ближе к макроциклическому остову, недостаточны для эффективного связывания.

Изучение цитотоксичности. Заключительным этапом исследования стало изучение цитотоксичности полученных метациклофанов в МТТ-тесте. Для тиакаликс[4]аренов 7 (конус), 8 (частичный конус), 9 (1,3-альтернат), растворимых в ДМСО (рис. 2), была определена способность ингибировать жизнеспособность и пролиферативную активность клеток [26]. В качестве модели для первичной оценки цитотоксичности макроциклов использовали клетки аденокарциномы легких человека А549 (АТСС).

Установлено, что во всем диапазоне исследованных концентраций 2–50 мкг/мл для 7 (конус), 8 (частичный конус), 9 (1,3-альтернат) синтезированные тиакаликс[4]арены не обладали значимой способностью снижать жизнеспособность клеток А549 (рис. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записывали на спектрометре Bruker Avance 400 (Швейцария) на рабочей частоте 400.0 и 100.0 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (ДМСО-d₆). Концентрация анализируемых растворов составляла 10 мМ. ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения регистрировали на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer): разрешение 1 см⁻¹, накопление 64 скана, время регистрации 16 с; в интервале волновых чисел 400-4000 см⁻¹. Масс-спектры были зафиксированы на масс-спектрометре MALDI-TOF Dynamo Finnigan. В качестве матриц был использован *n*-нитроанилин. Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Boetius». Элементный анализ кристаллических образцов выполняли на приборе Perkin Elmer 2400 Series II.

Соединения 4-6 были синтезированы в соответствии с описанной нами ранее методикой [24].

Общая методика синтеза соединений 7–9. К раствору 0.40 г (0.30 ммоль) исходного соединения 4–6 в сухом тетрагидрофуране прибавляли 0.26 мл (2.4 ммоль) фенилизоцианата. Реакционную смесь ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022 перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем растворитель удаляли на роторном испарителе, к полученному остатку добавляли ацетонитрил. Образовавшийся при этом осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и сушили при пониженном давлении.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис{N-[6-(3-фенилуреидо)гексил]карбамоилметокси}-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (7) (конус). Выход 0.40 г (74%), белый порошок, т.пл. 114°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3315 (N–H), 1646 [C(O)NH, амид I], 1545 [C(O)NH, амид II], 1266 [C(O)NH, амид III], 1093 (С_{Рh}OCH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.06 c [36H, (CH₃)₃C], 1.21–1.31 м [16Н, С(О)NHCH₂CH₂CH₂CH₂, С(О) NHCH₂CH₂CH₂CH₂], 1.34–1.43 M(8H, CH₂CH₂NH), 1.43-1.51 м [8Н, С(О)NHCH₂CH₂], 3.00-3.10 м (8H, CH₂CH₂NH), 3.12–3.22 м (8H, NHCH₂CH₂), 4.77 с [8H, OCH₂C(O)], 6.09 уш.т [4H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 6.85 т (4Н, Аг-Н, ³Ј 7.2 Гц), 7.18 т (8Н, Аг-Н, ³*J* 7.7 Гц), 7.32–7.41 м (16Н, Аг-Н), 8.30–8.40 м [8H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 26.23, 26.30, 29.17, 29.80, 30.75, 33.91, 38.49, 39.01, 73.84, 117.57, 120.90, 128.03, 128.62, 134.40, 140.59, 146.52, 155.21, 157.74, 167.72. Масс-спектр (MALDI), m/z: 1845.18 $[M + Na]^+$, 1861.32 [M +К]⁺. Найдено, %: С 66.03; Н 7.46; N 9.57; S 6.87. С₁₀₀Н₁₃₂N₁₂O₁₂S₄. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.30; N 9.22; S 7.04.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис{*N*-[6-(3-фенилуреидо)гексил]карбамоилметокси}-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (8) (частичный конус). Выход 0.35 г (64%), белый порошок, т.пл. 115°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3298 (N-H), 1646 [C(O)NH, амид I], 1545 [C(O)NH, амид II], 1265 [С(О)NH, амид III], 1086 (С_{рь}ОСН₂). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.99 с [18Н, (CH₃)₃C], 1.15–1.56 м [50H, (CH₃)₃C, C(O)NHCH₂· CH₂CH₂CH₂, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂], 2.99-3.11 м (12H, CH₂NH), 3.13–3.24 м (4H, CH₂NH), 4.12 д $[2H, OCH_2C(O), {}^2J13.5\Gamma_{II}], 4.48 c [2H, OCH_2C(O)],$ 4.57 с [2H, OCH₂C(O)], 4.86 д [2H, OCH₂C(O), ²J 13.5 Гц], 6.09 уш.т [4H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 6.86 т (4H, Ar-H, ³*J* 7.2 Гц), 6.99 д (2H, Ar-H, ⁴*J* 2.5 Гц), 7.18 т (8Н, Аг-Н, ³J 7.7 Гц), 7.36 д (8Н, Аг-Н, ³J 7.9 Гц), 7.59 с (2H, Ar-H), 7.62 д (2H, Ar-H, ⁴J2.5 Гц), 7.70 с (2H, Ar-H), 8.20 уш.т [3H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 8.29 уш.т [1H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 8.34 с [4H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹³С (DMSO- d_6), δ , м.д.: 26.15, 26.27, 26.30, 28.96, 29.08, 29.12, 29.76, 29.84, 30.71, 30.75, 30.99, 33.75, 33.80, 33.85, 38.20, 38.56, 38.97, 39.06, 69.03, 72.67, 72.85, 117.57, 120.89, 126.36, 126.79, 127.43, 127.96, 128.58, 133.55, 133.93, 134.30, 135.46, 140.56, 144.68, 145.41, 146.56, 155.19, 156.51, 157.58, 159.39, 166.79, 167.39, 167.99. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: 1845.48 [*M* + Na]⁺. Найдено, %: С 65.61; Н 7.61; N 8.97; S 7.12. $C_{100}H_{132}N_{12}O_{12}S_4$. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.30; N 9.22; S 7.04.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис{*N*-[6-(3-фенилуреидо)гексил]карбамоилметокси}-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (9) (1,3-альтернат). Выход 0.37 г (69%), белый порошок, т.пл. 118°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3312 (N-H), 1646 [C(O)NH, амид I], 1542 [C(O)NH, амид II], 1263 [C(O)NH, амид III], 1085 (С_{Рь}ОСН₂). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.18 c [36H, (CH₃)₃C], 1.21– 1.32 м [16H, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂, C(O)NH· СH₂CH₂CH₂CH₂CH₂], 1.36–1.50 м (16H, NHCH₂CH₂, С<u>H</u>₂CH₂NH), 3.00–3.12 м (16H, C<u>H</u>₂NH), 3.93 с [8H, ОСН₂С(О)], 6.10 уш.т [4H, С(О)NH, J 5.3 Гц], 6.86 т (4H, Ar-H, ³*J* 7.3 Гц), 7.19 т (8H, Ar-H, ³*J* 7.8 Гц), 7.37 д (8H, Ar-H, ³J 7.8 Гц), 7.51 с (8H, Ar-H), 7.69 уш.т [4H, C(O)NH, J 5.3 Гц], 8.37 с [4H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 26.15, 26.36, 29.16, 29.80, 30.75, 33.88, 38.77, 38.98, 70.41, 117.56, 120.90, 127.48, 128.63, 132.06, 140.61, 146.28, 155.21, 156.52, 166.91. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: 1845.58 [M + Na]⁺. Найдено: С 65.44; Н 7.69; N 9.01; S 7.20. С₁₀₀Н₁₃₂N₁₂O₁₂S₄. Вычислено, %: С 65.91; H 7.30; N 9.22; S 7.04.

Определение константы ассоциации. Спектры поглощения регистрировали на УФ спектрометре «Shimadzu UV-3600». Использовались кварцевые кюветы с длиной оптического пути 10 мм. Абсорбционные свойства соединений 7–9 были изучены в растворах ДМСО ($C 2.5 \times 10^{-5}$ М). Эффективность связывания анионов оценивалась путем добавления 200-кратного избытка галогенида тетрабутиламмония в ДМСО. Концентрация соли тетрабутиламмония во время титрования варьировалась от 2.5×10^{-5} М до 7.5×10^{-3} М. Эксперимент проводили при 25°С. Расчет величин констант устойчивости проводили по изменению интенсивности максимума поглощения длины волны, имеющей наибольший гиперхромный эффект при комплексообразовании, и по изменению отношения интенсивностей двух длин волн, имеющих максимальный гипо- и гиперхромный эффекты при комплексообразовании. Результаты были обработаны с использованием BindFit в предположении к модели связывания 1:1.

Изучение интотоксичности. Клетки А549 культивировали в среде DMEM с добавлением 10% фетальной сыворотки и по 100 ед/мл пенициллина, стрептомицина и канамицина во влажной атмосфере с 5% CO2 при 37°C. Клетки засевали в 96-луночные планшеты в концентрации 7 тысяч клеток/лунку. Через 24 ч культивирования удалили среду из лунок и заменили свежей с добавлением исследуемых веществ. Объем культуральной среды в лунках составлял 100 мкл. Спустя 24 ч инкубирования клеток в присутствии веществ среду в лунках заменили на свежую, содержащую тетразолиевый краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид (MTT), который восстанавливается митохондриальными дегидрогеназами клеток в формазан. Концентрация МТТ в лунках составила 0.5 мг/мл. Инкубировали клетки с МТТ 2 ч при температуре 37°С в атмосфере 5% СО2. Далее аспирировали среду из лунок и вносили туда по 100 мкл ДМСО для растворения формазана, после чего инкубировали при 37°С в течение 15 мин в темноте. Измерили при помощи планшетного ридера (BioRad xMarkTM MicroplateSpectrophotometer, США) оптическую плотность раствора формазана в лунках при длине волны 570 нм. Провели три серии экспериментов с не менее чем 8 повторностями для каждого варианта в серии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы производные *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие амидные и фенилмочевинные фрагменты в трех конфигурациях (конус, частичный конус и 1,3-альтернат). Структура синтезированных макроциклов была полностью подтверждена и охарактеризована комплексом физических методов: ЯМР ¹Н и ¹³С, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией. Комплексообразующая способность синтезированных макроциклов по отношению к ряду солей тетрабутиламмония *н*-Bu₄NX (X =F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻) была изучена методом УФ-спектроскопии. Установлено, что изученные макроциклы образуют комплексы с фторид-, ацетат- и дигидрофосфат-анионами со стехиометрией 1:1. В МТТ-тесте установлено, что синтезированные в работе тиакаликс[4]арены не токсичны в изученном диапазоне концентраций (2–50 мкг/мл) по отношению к модельным линиям клеток аденокарциномы легкого. Таким образом, полученные соединения обладают значительной биосовместимостью и могут быть использованы в разработке нового поколения лекарственных и диагностических средств.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

Регистрация ЯМР и масс-спектров проводилась за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вавилова Алена Артёмовна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-8874-735X

Шиабиев Игорь Эдуардович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-4950-8078

Падня Павел Леонидович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-1924-8028

Зеленихин Павел Валерьевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-1971-1745

Субакаева Евгения Владимировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8062-3248

Стойков Иван Иванович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-3019-7866

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu X., Howe E.N.W., Gale P.A. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1870–1879. doi 10.1021/acs.accounts.8b00264

- Cai X.J., Li Z., Chen W.H. Mini Rev. Org. Chem. 2018, 15, 148–156. doi 10.2174/1570193X14666171114115 629
- Bickerton L.E., Sterling A.J., Beer P.D., Duarte F., Langton M.J. *Chem. Sci.* 2020, *11*, 4722–4729. doi 10.1039/d0sc01467b
- Gale P.A., Davis J.T., Quesada R. Chem. Soc. Rev. 2017, 46, 2497–2519. doi 10.1039/c7cs00159b
- Martinez-Manez R., Sancenon F. Chem. Rev. 2003, 103, 4419–4476. doi 10.1021/cr010421e
- Li H., Salomon J.J., Sheppard D.N., Mall M.A., Galietta L.J. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017, 34, 91–97. doi 10.1016/j.coph.2017.10.002
- Li H., Valkenier H., Thorne A.G., Dias C.M., Cooper J.A., Kieffer M., Busschaert N., Gale P.A., Sheppard D.N, Davis A.P. *Chem. Sci.* 2019, *10*, 9663–9672. doi 10.1039/C9SC04242C
- Mungalpara D., Kelm H., Valkonen A., Rissanen K., Keller S., Kubik S. Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 102– 113. doi 10.1039/C6OB02172G
- Mishra A.K., Mukhopadhyay A., Moorthy J.N. *Tetrahedron*. 2017, 73, 2210–2216. doi 10.1016/ j.tet.2017.02.052
- Satta Y., Nishiyabu R., James T.D., Kubo Y. *Tetrahedron*. 2017, 73, 2053–2061. doi 10.1016/j.tet.2017.02.050
- Shang X., Ren K., Li J., Li W., Fu J., Zhang X., Zhang J. Inorg. Chim. Acta. 2017, 456, 199–206. doi 10.1016/ j.ica.2016.10.046
- Qi Q., Lin R., Chen X., Li S. Sens. Actuators B. 2016, 222, 551–555. doi 10.1016/j.snb.2015.08.102
- Вавилова А.А., Горбачук В.В., Шурпик Д.Н., Падня П.Л., Герасимов А.В., Мостовая О.А., Стойков И.И. Изв. АН. Сер. хим. 2019, 68, 2098–2104. [Vavilova A.A., Gorbachuk V.V., Shurpik D.N., Padnya P.L., Gerasimov A.V., Mostovaya O.A., Stoikov I.I. Russ. Chem. Bull. 2019, 68, 2098–2104.] doi 10.1007/s11172-019-2672-3
- Падня П.Л., Потрекеева О.С., Баярашов Е.Е., Стойков И.И. ЖОХ. 2018, 88, 1851–1857. [Padnya P.L., Potrekeeva O.S., Bayarashov E.E., Stoikov I.I. Russ.

J. Gen. Chem. 2018, 88, 2328–2334.] doi 10.1134/ S1070363218110130

- Stoikov I.I., Yantemirova A.A., Nosov R.V., Rizvanov I.Kh., Julmetov A.R., Klochkov V.V., Antipin I.S., Konovalov A.I., Zharov I. Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 3225–3234. doi 10.1039/c0ob01251c
- Vavilova A.A., Stoikov I.I. Beilstein J. Org. Chem. 2017, 13, 1940–1949. doi 10.3762/bjoc.13.188
- Mackova M., Miksatko J., Budka J., Eigner V., Curinova P., Lhoták P. *New J. Chem.* 2015, *39*, 1382–1389. doi 10.1039/C4NJ01956C
- Rahman S., Tomiyasu H., Kawazoe H., Zhao J.L., Cong H., Ni X.-L., Zeng X., Elsegood M.R.J., Warwick T.G., Teat S.J., Redshaw C., Georghiou P.E., Yamato T. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 9245–9251. doi 10.1039/C6NJ00923A
- Yakimova L., Padnya P., Tereshina D., Kunafina A., Nugmanova A., Osin Y., Evtugyn V., Stoikov I. J. Mol. Liq. 2019, 279, 9–17. doi 10.1016/j.molliq.2019.01.099
- Vavilova A.A., Padnya P.L., Mukhametzyanov T.A., Buzyurov A.V., Usachev K.S., Islamov D.R., Ziganshin M.A., Boldyrev A.E., Stoikov I.I. *Nanomaterials*. 2020, 10, 2505. doi 10.3390/nano10122505
- Yakimova L., Vavilova A., Shibaeva K., Sultanaev V., Mukhametzyanov T., Stoikov I. Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp. 2021, 611, 125897. doi 10.1016/j.colsurfa.2020.125897
- Gilday L.C., Robinson S.W., Barendt T.A., Langton M.J., Mullaney B.R., Beer P.D. *Chem. Rev.* 2015, *115*, 7118–7195. doi 10.1021/cr500674c
- Molina P., Zapata F. Caballero A. Chem. Rev. 2017, 117, 9907–9972. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00814
- Mostovaya O.A., Padnya P.L., Shurpik D.N., Shiabiev I.E., Stoikov I.I. J. Mol. Liq. 2021, 327, 114806. doi 10.1016/j.molliq.2020.114806
- Hibbert D. B., Thordarson P. Chem. Commun. 2016, 52, 12792–12805. doi 10.1039/C6CC03888C
- Mosmann T. J. Immunol. Meth. 1983, 65, 55–63. doi 10.1016/0022-1759(83)90303-4

Thiacalix[4]arenes Containing Amide and Phenylurea Fragments at the Lower Rim: Synthesis and Complexation Properties Towards Anionic Substrates

A. A. Vavilova, I. E. Shiabiev, P. L. Padnya, P. V. Zelenikhin, E. V. Subakaeva, and I. I. Stoikov*

Kazan (Volga Region) Federal University, A.M. Butlerov Chemistry Institute, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia *e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Received June 1, 2022; revised June 20, 2022; accepted June 23, 2022

New *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes tetrasubstituted at the lower rim by amide and phenylurea fragments in the *cone*, *partial cone*, and *1,3-alternate* conformations were obtained. By UV spectroscopy their complexing ability toward a number of tetrabutylammonium salts *n*-Bu₄NX (X = F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻) was studied. The cytotoxicity of the synthesized compounds was studied by flow cytometry using MTT tests. It turned out that the studied macrocycles are not toxic in the studied concentration range (2–50 µg/mL) and can be used in the development of new therapeutic and diagnostic agents.

Keywords: thiacalixarenes, synthesis, anion binding, UV spectroscopy

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

УДК 547.639.5 + 541.64

СИНТЕЗ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ГИДРОХИНОН-ФОРМАЛЬДЕГИДНЫХ ГЕКСАМЕРОВ

© 2022 г. Л. И. Махмутова, Д. Н. Шурпик*, Д. И. Стойков, Н. Р. Лачугина, А. А. Ханнанов, О. А. Мостовая, И. И. Стойков**

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18 *e-mail: dnshurpik@mail.ru **e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

> Поступила в редакцию 29.05.2022 г. После доработки 20.06.2022 г. Принята к публикации 23.06.2022 г.

Впервые поликонденсаций 1,4-бис(2-бромэтокси)бензола с параформом синтезирован гексамерный продукт, обладающий флуоресцентными свойствами. Предложен метод функционализации соответствующего гексамера полярными имидазолиевыми фрагментами с получением водорастворимого соединения. Обнаружено наличие в фосфатном буфере при pH 7.4 самоассоциатов водорастворимого гексамера с гидродинамическим диаметром 141 нм. Изучены закономерности влияния макроциклических платформ пиллар[5]арена, пиллар[6]арена и их немакроциклического аналога, содержащих имидазолиевые фрагменты, на взаимодействие с белками: лизоцимом, бычьим сывороточным альбумином и гемоглобином. Методом спектрофотометрического титрования установлены стехиометрия ассоциата водорастворимого гексамера с бычьим сывороточным альбумином (2:1) и константы ассоциации: $K_{1:1}$ 5166 M⁻¹, $K_{2:1}$ 102334 M⁻¹. По данным флуоресцентной спектроскопии, образующиеся ассоциаты гексамер/белок способны к флуоресценции при облучении в широком диапазоне длин волн ($\lambda_{возб}$ 290–380 нм).

Ключевые слова: гидрохинон-формальдегидные смолы, макроциклы, системы доставки лекарственных средств, флуоресценция, пиллар[*n*]арены

DOI: 10.31857/S0514749222080092, EDN: DCLUKV

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных задач на стыке органической и супрамолекулярной химии является получение полифункциональных соединений с флуоресцентными свойствами, а также способностью селективно связывать различные по природе аналиты [1]. В то же время макроциклы находят применение в качестве биосенсоров в иммунологическом тестировании, а также при создании стимул – чувствительных динамических систем для адресной доставки лекарственных средств [2]. В последние годы одним из активно изучаемых типов макроциклов являются пиллар[n]арены [3]. С момента первого получения [4] пиллар[n]арены показали свою эффективность при создании систем для адсорбции молекул, в качестве ионных каналов, в катализе, а также в качестве переносчиков лекарственных средств [5–15]. Пиллар[n]арены представляют собой фрагменты *n*-гидрохинона, соединенные между собой метиленовыми мостиками [4]. Основным методом получения пиллар[n]аренов является термодинамически и кинетически контролируемая реакция макро-





циклизации отдельных О-замещенных гидрохиноновых фрагментов в присутствии параформа [8]. Для пиллар[*n*]аренов характерно напряжение макроциклической системы, что обуславливает необходимость преодоления энергетического барьера для замыкания линейного олигомера в процессе макроциклизации [16]. В отличие от пиллар[5]арена, синтезируемого в условиях термодинамического равновесия, синтез пиллар[6]аренов контролируется термодинамикой и кинетикой [17].

Протекание макроциклизации часто сопровождается образованием олигомеров нециклической структуры [4], изучение свойств которых в литературе практически не описано. Так, основным побочным продуктом в синтезе пиллар[n]аренов являются аналоги гидрохинонформальдегидных смол [18]. Гидрохинон-формальдегидные смолы находят широкое применение в качестве синтетических редокс-ионитов поликонденсационного типа [19]. В то же время хорошо известно, что ациклические полифункциональные аналоги макроциклов – поданды, обладают конформационно более подвижной структурой, что позволяет реализовывать принцип индуцированного соответствия при распознавании целевых аналитов [20]. В связи с этим нами была высказана гипотеза, что линейный аналог пиллар[n]арена может быть использован в качестве такой конформационно гибкой структуры при распознавании целевых аналитов, а варьирование условий (температуры и времени протекания) реакции 1,4-диалкоксибензола с формальдегидом позволит получить его с хорошим выходом.

В представленной работе решена задача синтеза ациклического аналога пиллар[6]арена, содержащего 2-бромэтоксильные фрагменты. Также были изучены спектральные и агрегационные свойства водорастворимого олигомера, пиллар[5]арена и пиллар[6]арена, содержащих фрагменты *N*-метилимидазола, а также оценена их способность к ассоциации с модельными белками: лизоцимом, бычьим сывороточным альбумином (БСА) и гемоглобином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Удобным методом получения пиллар[*n*]аренов является поликонденсация 1,4-диалкоксибензолов с параформальдегидом в присутствии в качестве катализатора кислот Льюиса. Данный процесс сопровождается образованием линейных олигомеров, которые затем циклизуются в макроциклическую систему [21].

В качестве исходного соединения нами был выбран коммерчески доступный 1,4-бис(2-бромэтокси)бензол (схема 1), который широко используется для получения перзамещенных пиллар[*n*]аренов [22]. Реакцию 1,4-бис(2-бромэтокси)бензола с параформальдегидом в присутствии метансульфокислоты проводили в хлороформе. Как и ожидалось, при уменьшении времени синтеза помимо целевых пента-, гекса- и гептамерных макроциклических продуктов в реакционной смеси растет содержание целевого ациклического олигомерного продукта. Варьирование времени проведения взаимодействия 1,4-бис(2-бромэтокси)бензола с параформальдегидом (30 мин–2 ч) показало, что



Рис. 1. МАЛДИ масс-спектр (2,5-дигидроксибензойная кислота) соединения 4

максимальная концентрация целевого продукта 4 достигается через 1 ч. Гексамер 4 был выделен при помощи колоночной хроматографии с выходом 89%. Структура продукта 4 была полностью подтверждена комплексом физических методов: одномерной ЯМР ¹Н и ¹³С, ИК спектроскопией, масс-спектрометрией, а состав подтвержден данными элементного анализа.

Анализ масс-спектра МАЛДИ гексамера 4 (рис. 1) показал наличие пика 2444.2 единиц m/z, соответствующего пику молекулярного иона гексамера 4 с ионом калия $[M + K]^+$. Пик молекулярного иона в масс-спектре МАЛДИ гексамера 4 соответствует наличию шести ди(бромалкокси)-бензольных звеньев в его структуре.

Изучение свойств продукта 4 методом спектроскопии электронного поглощения показало, что гексамер поглощает в области λ 200–300 нм с длинноволновым максимумом при 290 нм. Методом флуоресцентной спектроскопии было показано, что при возбуждении светом с длиной волны 290 нм гексамер 4 способен к флуоресценции с максимумом испускания при 450 нм. Флуоресцентные свойства гексамера 4 могут быть объяснены специфическим эффектом – агрегационно-индуцированной эмиссией (АИЭ) [23]. Агрегационно-индуцированная эмиссия – это фотофизическое явление, связанное с агрегацией хромофоров, которое было обнаружено Тангом с соавторами в 2001 г. [24]. В настоящее время эффект АИЭ



Рис. 2. Размерное распределение частиц по интенсивности в хлороформе гексамера **4** (1×10⁻³ M)

объясняется ограничением внутримолекулярных вращений, колебаний или движений молекул либо их фрагментов в агрегированном состоянии [25].

С целью подтверждения этой гипотезы нами были проведены исследования самоассоциации гексамера 4 в растворе трихлорметана с помощью метода динамического светорассеяния (ДСР). Было обнаружено, что гексамер 4 образует ассоциаты (рис. 2) в изученном диапазоне концентраций (10⁻³–10⁻⁵ М). Так, при концентрации 10⁻³ М кривая распределения гидродинамических размеров образца 4 имеет бимодальный характер. Первый максимум соответствует среднему диаметру частиц 3 нм, а второй пик 50 нм, индекс полидисперсности системы (ИПД) составляет 0.45. Следует отметить, что при уменьшении концентрации гексамера 4 наблюдается возрастание среднего гидродинамического диаметра частиц до 700 нм. При этом значение полидисперсности также резко возрастает до 1.

Наличие АИЭ ассоциатов соединения 4 делает возможным использование подобных веществ в качестве флуоресцентных меток визуализации процессов трансформации биологически активных веществ или процессов, происходящих в живых системах [26]. В связи с нерастворимостью гексамера 4 в водных системах вследствие его гидрофобности в структуре олигомера атомы брома были замещены на фрагменты *N*-метилимидазолия (схема 2). Так, *N*-метилимидазол был использован как удобный реагент введения полярных аммониевых фрагментов в структуру гексамера 4. Реакцию проводили в безводном ДМФА при температуре 100°С. Выход соединения 5 составил 90% (схема 2), и оно оказалось растворимым в воднобуферных системах.







4

На рис. 3 представлен ESI масс-спектр высокого разрешения соединения 5. Анализ масс-спектра показал наличие пика 667.3698 единиц *m/z*, соответствующий пику четырехзарядного молекулярного иона гексамера 5 $[M - 4Br]^{4+}$.

Наноразмерные супрамолекулярные системы, содержащие в своем составе белки, используются в различных областях медицины, пищевой промышленности и фармации [27]. Наличие флуоресценции у таких систем позволяет визуализировать процессы, происходящие на поверхности клеточных мембран и внутри клетки, что важно для их



Рис. 3. HR-ESI-ToF масс-спектр высокого соединения 5

понимания [26]. Модельные белки активно применяются в области тканевой инженерии для создания прототипов полимерных микро- или наночастиц для доставки лекарств или больших молекул, таких как белки или факторы роста, в системе in vitro или in vivo [27], благодаря своей хорошей биосовместимости и способности к биологическому разложению. В связи с этим создание новых уникальных супрамолекулярных систем на основе белков, способных к управляемой самосборке и обладающих флуоресцентными свойствами, является актуальной задачей в области современной медицины и клеточной инженерии. Транспортные белки, такие как лизоцим, БСА и гемоглобин, часто используются в качестве модельных биополимеров благодаря хорошо известной и всесторонне изученной структуре [28].

Для получения самособирающейся супрамолекулярной системы визуализации процессов, происходящих в живых системах, в качестве флуоресцентной компоненты нами был выбран гексамер 5, а в качестве транспортного биополимера: лизоцим, БСА и гемоглобин.

Стоит отметить, что в литературе достаточно подробно описано взаимодействие белков с различными видами макроциклов [30, 31]. Отмечалось, что макроциклы взаимодействуют с белками за счет своей полифункциональной предорганизо-



3

ков нами по литературным методикам [32] были синтезированы имидазолиевые производные пиллар[5]арена 6 и пиллар[6]арена 7 (схема 3).

Далее методом ДСР были изучены процессы самоассоциации макроциклов 6 и 7, а также гексамера 5. Было обнаружено, что только гексамер 5 образует самоассоциаты (рис. 4, а) в изученном диапазоне концентраций ($1 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-5}$ М) в фосфатном буфере (рН 7.4). Так, при концентрации 1×10⁻⁴ М образуются монодисперсные ассоциаты

ванной структуры и макроциклической полости, в которую встраиваются фрагменты аминокислот, входящих в состав пептидов. Однако гексамеры 4 и 5 не имеют жесткой пространственно предорганизованной структуры и объемной макроциклической полости, которая может участвовать в связывании с субстратом, как у их макроциклических аналогов.

С целью изучения влияния макроциклической полости на процесс связывания модельных бел-



ности в фосфатном буфере (pH 7.4): (a) – гексамера 5 $(1 \times 10^{-4} \text{ M})$, (b) – БСА $(1 \times 10^{-4} \text{ M})$, (c) – 5 $(2 \times 10^{-4} \text{ M})$ / БСА $(1 \times 10^{-4} \text{ M})$

(ИПД 0.26) со средним гидродинамическим диаметром 141 нм. Также было замечено, что при уменьшении концентрации гексамера 5 происходит монотонное увеличение гидродинамического диаметра частиц (194–820 нм). При этом значение полидисперсности также растет (0.26–0.82). Наличие процессов самоассоциации только у гексамера 5 подтверждает ранее выдвинутую гипотезу об АИЭ и может привести к наличию флуоресцентных свойств у гексамера 5.

Далее методами ДСР, УФ и флуоресцентной спектроскопии было изучено взаимодействие соединений 5–7 с белками: лизоцимом, БСА и гемоглобином.

Методом УФ спектроскопии было показано, что только гексамер 5 склонен взаимодействовать с БСА. Так, при добавлении соединения 5 к БСА в фосфатном буфере (pH 7.4) сдвига максимумов поглощения в УФ спектрах не наблюдается, но присутствует гипохромный эффект в области 290 нм. Спектральная картина осложняется рассеянием света, что выражается подъемом базовой линии, обусловленным процессами ассоциации гексамера **5** с БСА.

Стоит отметить, что гексамер **5** в фосфатном буфере (pH 7.4), как и его предшественник **4** (рис. 5, а), оказался флуоресцентно активным при облучении светом с длиной волны λ 320 нм, при котором наблюдается заметное испускание с максимумом при 450 нм (рис. 5, а). Поэтому для установления характеристик связывания **5** с белком был выбран метод флуоресцентной спектроскопии. Так, при добавлении БСА к гексамеру **5** наблюдается значительное тушение эмиссии (рис. 5, b). На основе данных флуоресцентного титрования системы, в которой при постоянной концентрации **5** (10⁻⁵ M) варьировалась концентрация БСА, удалось определить константу ассоциации.

Обработка результатов проводилась на основе анализа изотерм связывания, для чего было использовано приложение BindFit [33]. Было установлено, что стехиометрия образующихся ассоциатов (гексамер 5/БСА) составила 2:1. Оказалось, что константы ассоциации 5 с БСА составляют: $K_{1:1}$ 5166 М⁻¹, $K_{2:1}$ 102334 М⁻¹. Дополнительно стехиометрия комплекса подтверждалась обсчетом кривых титрования в предположении моделей связывания в соотношении «хозяин-гость» = 1:1 и 1:2. Однако в этих случаях константа ассоциации определяется с большой ошибкой (> 10%).

Для подтверждения гипотезы о супрамолекулярной самосборке системы 5/БСА, обладающей флуоресцентными свойствами, методом ДСР были изучены ассоциаты 5/БСА в соотношении 2:1, 1:1, 1:2 в диапазоне концентраций $(1 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-5} \text{ M})$. Так, в случае БСА средний гидродинамический диаметр частиц в фосфатном буфере (рН 7.4) составил 8 нм с ИПД 0.21 (рис. 4, b). Стоит отметить, что ассоциация БСА с 5 сопровождается образованием монолисперсных наноразмерных систем в широком диапазоне концентраций (1×10⁻³-1×10⁻⁴ М). Минимальные значения ИПД (0.15) были зафиксированы для соотношения 5/БСА = 2:1 [C(5) = 2×10^{-4} M, C(БСА) = 1×10^{-4} M] со средним гидродинамическим диаметром 80 нм (рис. 4, с), что хорошо согласуется с данными флуоресцентного титрования. Высокие значения С-потенциала системы 5/БСА = 2:1 (ζ = +32.4 mV) дополнитель-



Рис. 5. (а) – Спектры флуоресценции 5 (1×10^{-5} М) при различных концентрациях БСА ($10^{-2} \times 10^{-3}$ М) в фосфатном буфере (pH 7.4); (b) – спектры флуоресценции олигомеров 4 (1×10^{-5} М) λ_{B036} 290 нм в хлороформе и 5 (1×10^{-5} М) λ_{B036} 320 нм в фосфатном буфере (pH 7.4); (c) – интенсивность эмиссии ассоциата 5/БСА при различных длинах волн возбуждения в фосфатном буфере (pH 7.4)

но подтверждают образование стабильной супрамолекулярной системы. Исследование наноразмерных ассоциатов 5/БСА = 2:1 [С(5) = 2×10^{-4} M, С(БСА) = 1×10^{-4} M] методом флуоресцентной спектроскопии показало, что данная система способна к интенсивной флуоресценции (λ 420– 520 нм) при облучении широким спектром длин волн (300–380 нм) (рис. 5, с). Таким образом, обладая данными спектральными характеристиками, полученная супрамолекулярная система может быть применена для изучения процессов, происходящих в живых системах с участием белков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н, ¹³С записывали на спектрометре Bruker Avance 400 (Швейцария) на рабочих частотах 400.0, 100.0 МГц соответственно. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (CDCl₃, D₂O). Концентрация анализируемых растворов составляла 3–5% (по массе). ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения регистрировали на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer) с приставкой НПВО Алмаз KRS-5: разрешение 1 см⁻¹, накопление 64 скана, время регистрации 16 с, в интервале волновых чисел 400–4000 см⁻¹. Элементный анализ кристаллических образцов выполняли на приборе Perkin Elmer 2400 Series II.

Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР или ESI) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне *m/z* от 100 до 2800. Напряжение на капилляре –4500 В. В качестве газа-осушителя использовался азот с температурой 300°С и расходом 10 л·мин⁻¹. Соединения растворяли в воде до концентрации 10⁻⁶ г/л. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

Спектры МАЛДИ регистрировали на масс-спектрометре Ultraflex III. В качестве матрицы была использована 2,5-дигидроксибензойная кислота. Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Boetius». Контроль чистоты соединений проводили по температурам кипения и плавления, а также по спектрам ЯМР ¹Н. Дополнительно чистоту веществ контролировали методом TCX на пластинках Silica 200 µm, UV 254. TCX-пластинки проявляли облучением при λ 254 нм.

Спектры флуоресценции регистрировали на люминесцентном спектрометре LS-55 (PerkinElmer) с использованием термостата для кюветы Пельтье RTR1. Длина волны возбуждения варьировалась от 300 до 380 нм. Диапазон сканирования длин волн составлял 400-650 нм. Щели монохроматоров возбуждения и испускания были выбраны 1 нм. Использовались кварцевые кюветы с длиной оптического пути 10 мм. Для предотвращения возникновения эффекта внутреннего фильтра кювета размещалась во фронтальной позиции. Спектры флуоресценции в буфере для системы гексамер (2×10⁻⁴ М)/БСА (1×10⁻⁵ М) регистрировали при 298 К. Растворы исследуемых систем измеряли после часовой инкубации при комнатной температуре. Спектры соединения 4 в хлороформе записывались в аналогичных условиях.

Спектры УФ регистрировали на спектрометре Shimadzu UV-3600. Длина оптического пути со-

ставляла 1 см, ширина щели – 1 нм. Для приготовления фосфатного буфера (pH 7.4) использовали деионизированную воду с удельным сопротивлением > 18.0 М Ω ст. Деионизированную воду получали из системы очистки Millipore-Q. Запись спектров поглощения олигомера 5 и соединений 6, 7 с БСА ($1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-4}$ М) проводили через 10 мин после смешивания растворов при 293 К. Для каждой серии было проведено по три независимых эксперимента.

Динамическое рассеяние света (ДРС). Размер частиц определяли с помощью прибора Zetasizer Nano ZS при 298 К. Прибор содержит гелий-неоновый лазер мощностью 4 мВт, работающий на длине волны 633 нм, и встроенную оптику неинвазивного обратного рассеяния (NIBS). Измерения проводились при угле обнаружения 173°, и программное обеспечение автоматически определяло положение измерения в кварцевой кювете. Соотношения концентраций олигомера/ БСА составляли 1:1, 2:1, 1:2, а концентрация соединений варьировалась в диапазоне $1 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-5}$ М. Эксперименты проводились для каждого образца не менее трех раз.

Дзета (ζ) потенциалы измеряли на Zetasizer Nano ZS от Malvern Instruments. Образцы готовили так же, как и для измерений DLS, и переносили шприцем в одноразовую складчатую капиллярную ячейку для измерения. Дзета-потенциалы измеряли с использованием метода Malvern M3-PALS и усредняли по трем измерениям.

Макроциклы **2**, **3**, **6** и **7** были синтезированы по литературной методике [29].

Гексамер 1,4-бис(2-бромэтокси)бензола с формальдегидом (4). В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.09 г (3 ммоль) параформальдегида, 17.5 мл хлороформа, 0.5 г (1.5 ммоль) 1,4-бис(2-бромэтокси)бензола и 0.3 мл (4.5 ммоль) метансульфокислоты. Реакцию проводили при 0°С в течение 1 ч. Затем полученную смесь промывали дистиллированной водой (2×30 мл), органический слой отделяли на делительной воронке и концентрировали при пониженном давлении. Продукт олигомеризации был выделен при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир–хлористый метилен, 1:2).

Выход 0.6 г (89%), т.пл. 98°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 2948 (ArH), 2804 (CH₂), 1254 (Ar–O–CH₂), 768 [Br–(CH₂)₂]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.55– 1.59 м (6H, CH₂C<u>H</u>₃), 3.46–3.60 м (24H, CH₂Br), 3.82–3.94 м (12H, Ar–C<u>H</u>₂–Ar), 4.09–4.21 м (24H, OCH₂), 6.64–6.75 м (12H, ArH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 30.38, 69.23, 115.72, 128.80, 150.47. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 2044.8 [*M* + K]⁺. Найдено, %: С 38.98; Н 3.81; Br 47.01. C₆₈H₇₈Br₁₂O₁₂. Вычислено, %: С 39.92; Н 3.84; Br 46.86. *M* 2005.5.

Методика фунционализации гексамера 4 *N*-метилимидазолом (5). В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помешали 0.28 мл (3 ммоль) *N*-метилимидазола, 2 мл ДМФА и 0.1 г (0.05 ммоль) продукта 4. Реакцию проводили при 100°С в течение 48 ч. Затем темно-коричневую реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в диэтиловый эфир (10 мл). Выпавший осадок собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в эксикаторе при пониженном давлении. Выход 0.34 г (90%), т.пл. 105°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1726 [C(O)-NH], 1465 (C=O), 1243 (С-О-С). Спектр ЯМР ¹Н (D₂O), δ, м.д.: 3.64–3.69 м (12Н, Аг–С<u>Н</u>₂– Ar), 4.04–4.46 м (24H, О–СН₂–С<u>Н</u>₂), 4.24–4.54 м (24H, O-CH2-CH2), 6.41 уш.с (12H, ArH), 7.33 с (12H, CH_{имилазол}), 7.41 с (12H, CH_{имидазол}). 7.89 с (12H, CH_{имилазол}). Спектр ЯМР ¹³С (D₂O), δ, м.д.: 39.60, 46.45, 66.87, 114.50, 116.87, 117.15, 124.36, 125.38, 129.78, 137.48, 152.72. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 667.3698 [*M*-4Br]⁴⁺. Найдено, %: С 66.89; Н 7.15; N 16.01. С₁₁₆Н₁₅₀N₂₄O₁₂. Вычислено, %: С 67.22; Н 7.30; N 16.22. М 2989.1507.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействием 1,4-бис(2-бромэтокси)бензола с параформом впервые синтезирован гидрохинон-формальдегидный гексамер 4 – немакроциклический аналог пиллар[6]арена. Методом флуоресцентной спектроскопии выявлены флуоресцентные свойства гексамера 4, с максимумом испускания при 450 нм. Предложен метод получения соответствующего водорастворимого гексамера 5, содержащего полярные имидазолиевые фрагменты. Методом ДСР продемонстрировано наличие самоассоциатов гексамера 5 в фосфатном буфере (рН 7.4) со средним гидродинамическим

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

диаметром 141 нм и ИПД = 0.26. Изучены закономерности влияния макроциклических платформ пиллар[5]аренов, пиллар[6]аренов и их ациклического аналога, содержащих имидазолиевые фрагменты, на взаимодействие с белками: лизоцимом, БСА и гемоглобином. Выявлены преимущества при связывании с БСА имидазолиевых производных, обладающих конформационно более подвижной ациклической структурой, по сравнению с соответствующими макроциклическими аналогами. Методом флуоресцентного титрования установлена стехиометрия образующихся ассоциатов 5/БСА (2:1) с константами ассоциации: К_{1:1} 5166 М⁻¹, K_{2·1} 102334 М⁻¹. Анализ результатов ДСР показал наличие устойчивых ассоциатов 5/БСА = 2:1 $[C(5) = 2 \times 10^{-4} \text{ M}, C(5) = 2 \times 10^{-4} \text{ M}]$ 1×10⁻⁴ М] со средним гидродинамическим диаметром 80 нм и ИПД = 0.15. По данным флуоресцентной спектроскопии ассоциаты 5/БСА = 2:1 обладают интенсивной флуоресценцией при облучении широким интервалом длин волн (λ 290-380 нм). Полученные результаты открывают возможность использования подобных флуоресцентных гидрохинон-формальдегидных соединений в области тканевой инженерии для создания прототипов систем визуализации и доставки лекарств или больших молекул, таких как белки или факторы роста *in vitro* или *in vivo*.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 22-13-00070.

Регистрация ЯМР и масс-спектров проводилась за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмутова Ляйсан Илдусовна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-8971-6536

Шурпик Дмитрий Николаевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7914-6533

Стойков Даниил Иванович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-9849-3349

Лачугина Наталья Романовна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-3352-4463 Ханнанов Артур Айдарович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-5119-8449

Мостовая Ольга Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9337-1262

Стойков Иван Иванович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-3019-7866

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Антипин И.С., Алфимов М.В., Арсланов В.В., Бурилов В.А., Вацадзе С.З., Волошин Я.З., Волчо К.П., Горбачук В.В., Горбунова Ю.Г., Громов С.П., Дудкин С.В., Зайцев С.Ю., Захарова Л.Я., Зиганшин М.А., Золотухина А.В., Калинина М.А., Караханов Э.А., Кашапов Р.Р., Койфман О.И., Коновалов А.И., Коренев В.С., Максимов А.Л., Мамардашвили Н.Ж., Мамардашвили Г.М., Мартынов А.Г., Мустафина А.Р., Нугманов Р.И., Овсянников А.С., Падня П.Л., Потапов А.С., Селектор С.Л., Соколов М.Н., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Стужин П.А., Суслов Е.В., Ушаков Е.Н., Федин В.П., Федоренко С.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В., Чвалун С.Н., Цивадзе А.Ю., Штыков С.Н., Шурпик Д.Н., Щербина М.А., Якимова Л.С. Усп. Хим. 2021, 90, 895-1107. [Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V., Burilov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Y.Z., Volcho K.P., Gorbatchuk V.V., Gorbunova Y.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Yu., Zakharova L.Ya., Ziganshin M.A., Zolotukhina A.V., Kalinina M.A., Karakhanov E.A., Kashapov R.R., Koifman O.I., Konovalov A.I., Korenev V.S., Maksimov, A.L., Mamardashvili N.Zh., Mamardashvili G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov A.S., Padnya P.L., Potapov A.S., Selektor S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Y.V., Chvalun S.N., Tsivadze A.Yu., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S. Russ. Chem. Rev. 2021, 90, 895-1107.] doi 10.1070/RCR5011/meta
- Ma X., Zhao Y. Chem. Rev. 2015, 115, 7794–7839. doi 10.1021/cr500392w
- Chen Y.Y., Jiang X.M., Gong G.F., Yao H., Zhang Y.M., Wei T.B., Lin Q. *Chem. Commun.* 2021, *57*, 284–301. doi 10.1039/D0CC05776B
- Ogoshi T., Kanai, S., Fujinami S., Yamagishi T.-a., Nakamoto Y. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 5022–5023. doi 10.1021/ja711260m

- Zhou Y., Jie K., Zhao R., Li E., Huang F. J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 6957–6961. doi 10.1021/jacs.0c02684
- Jie K., Zhou Y., Li E., Zhao R., Liu M., Huang F. J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 3190–3193. doi 10.1021/ jacs.7b13156
- Ogoshi T., Saito K., Sueto R., Kojima R., Hamada Y., Akine S., Moeljadi A., Hirao H., Kakuta T., Yamagishi T.-a. *Chem., Int. Ed.* 2018, *57*, 1592–1595. doi 10.1002/anie.201711575
- Wang K., Jordan J.H., Velmurugan K., Tian X., Zuo M., Hu X.-Y., Wang L. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020, *59*, 2–12. doi 10.1002/anie.202010150
- Li H., Chen D.-X., Sun Y.-L., Zheng Y. B., Tan L.-L., Weiss P.S., Yang Y.-W. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 1570–1576. doi 10.1021/ja3115168
- Zhang M., Zhu P.-P., Xin P., Si W., Li Z.-T., Hou J.-L. Angew. Chem., Int. Ed. 2017, 56, 2999–3003. doi 10.1002/anie.201612093
- Chang Y., Chen J.-Y., Yang J., Lin T., Zeng L., Xu J.-F., Hou J.-L., Zhang X. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2019, 11, 38497–38502. doi 10.1021/acsami.9b13492
- Kuzin Y., Kappo D., Porfireva A., Shurpik D., Stoikov I., Evtugyn G., Hianik T. *Sensors*. **2018**, *18*, 3489. doi 10.3390/s18103489
- Шурпик Д.Н., Стойков И.И. ЖОрХ. 2016, 86, 752– 755. [Shurpik D.N., Stoikov I.I. Russ. J. Org. Chem. 2016, 86, 752–755.] doi 10.1134/S1070363216030439
- Shurpik D.N., Padnya P.L., Basimova L.T., Evtugin V.G., Plemenkov V.V., Stoikov I.I. *Mendeleev Commun.* 2015, 6, 432–434. doi S0959943615002096?via%3Dihub
- Stoikova E.E., Sorvin M.I., Shurpik D.N., Budnikov H.C., Stoikov I.I., Evtugyn G.A. *Electroanalysis*. 2015, *27*, 440–449. doi 10.1002/elan.201400494
- Da Pian M., De Lucchi O., Strukul G., Fabris F., Scarso A. *RSC Adv.* 2016, *6*, 48272–48275. doi 10.1039/ C6RA07164C
- Mirzaei S., Wang D., Lindeman S.V., Sem C.M., Rathore R. Org. Lett. 2018, 20, 6583–6586. doi 10.1021/acs.orglett.8b02937
- Zhao S., Xue T., Pei D., Song Q., Pei Z., Nie J., Chang, Y. Org. Lett. 2021, 23, 1709–1713. doi 10.1021/ acs.orglett.1c00131
- Zeng S., Guo L., Zhang L., Cui F., Zhou J., Gao Z., Chen Y., Shi J. *Macromol. Chem. Phys.* 2010, 211, 845–853. doi 10.1002/macp.200900534
- Schneider H.J. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 3924– 3977. doi 10.1002/anie.200802947
- Wang K., Tan L.L., Chen D.X., Song N., Xi G., Zhang S.X.A., Li Ch., Yang Y.W. Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 9405–9409. doi 10.1039/C2OB26635K

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

860

- 22. Jie K., Yao Y., Chi X., Huang, F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5503–5505. doi 10.1039/C4CC01704H
- Hu R., Kang Y., Tang B.Z. Polym. J. 2016, 48, 359– 370. doi 10.1038/pj.2016.1
- Luo J., Xie Z., Lam J.W., Cheng L., Chen H., Qiu C., Kwok H.S., Zhan X., Liu Y., Zhu D., Tang B.Z. *Chem. Commun.* 2001, 18, 1740–1741. doi 10.1039/ B105159H
- 25. Würthner F. Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 14192– 14196. doi 10.1002/anie.202007525
- Ding D., Li K., Liu B., Tang B.Z. Acc. Chem. Res. 2013, 46, 2441–2453. doi 10.1021/ar3003464
- 27. Ding C., Xu Y., Zhao Y., Zhong H., Luo X. ACS Appl. Mater. Int. 2018, 10, 8947–8954. doi 10.1021/ acsami.7b18493
- 28. Samarkina D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Zakharova L.Y.

J. Mol. Liq. **2019**, *275*, 232–240. doi 10.1016/ j.molliq.2018.11.082

- Xing L., Sun J., Tan H., Yuan G., Li J., Jia Y., Xiong D., Chen G., Lai J., Ling Z., Chen Y., Niu X. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, *127*, 340–348. doi S0141813018343988
- Li G., Li Y.M. Aggregate. 2022, e161. doi 10.1002/ agt2.161
- Escobar L., Ballester P. Chem. Rev. 2021, 121, 2445– 2514. doi 10.1021/acs.chemrev.0c00522
- Kaizerman-Kane D., Hadar M., Joseph R., Logviniuk D., Zafrani Y., Fridman M., Cohen Y. ACS Infect. Dis. 2021, 7, 579–585. doi 10.1021/acsinfecdis.0c00662
- Hibbert D.B., Thordarson P. Chem. Commun. 2016, 52, 12792–12805. doi 10.1039/C6CC03888C

Synthesis and Complexing Properties of New Luminescent Hydroquinone-formaldehyde Hexamers

L. I. Makhmutova, D. N. Shurpik*, D. I. Stoikov, N. R. Lachugina, A. A. Khannanov, O. A. Mostovaya, and I. I. Stoikov**

Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemistry Institute, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia *e-mail: dnshurpik@mail.ru **e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Received May 29, 2022; revised June 20, 2022; accepted June 23, 2022

A hexameric product with fluorescent properties was synthesized for the first time by polycondensation of 1,4-bis(2-bromoethoxy)benzene with paraform. The method for functionalization of the corresponding hexamer with polar imidazolium fragments to obtain a water-soluble compound was proposed. The presence of self-associates of a water-soluble hexamer with a hydrodynamic diameter of 141 nm was found in phosphate buffer at pH 7.4. The regularities of the influence of macrocyclic platforms pillar[5]arene, pillar[6]arene and their non-macrocyclic analog containing imidazolium fragments on the interaction with proteins: lysozyme, bovine serum albumin and hemoglobin were studied. The stoichiometry of the associate of the water-soluble hexamer with bovine serum albumin (2:1) and association constants were established by spectrophotometric titration: $K_{1:1}$ 5166 M⁻¹, $K_{2:1}$ 102334 M⁻¹. According to fluorescence spectroscopy, the resulting hexamer/protein associates are capable of fluorescence upon irradiation in a wide wavelength range (λ_{ex} 290–380 nm).

Keywords: hydroquinone-formaldehyde resins; macrocycles; drug delivery systems; fluorescence; pillar[*n*] arenes

УДК 547.639.5

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

МОДИФИКАЦИЯ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ РАЗЛИЧНО ЗАМЕЩЕННЫМИ АМИНОТИАКАЛИКС[4]АРЕНАМИ: ОРГАНО-НЕОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. Р. В. Шурпик, Д. Н. Шурпик*, А. В. Герасимов, И. И. Стойков**

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18 *e-mail: dnshurpik@mail.ru

**e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Поступила в редакцию 01.06.2022 г. После доработки 20.06.2022 г. Принята к публикации 23.06.2022 г.

Синтезирован ряд новых *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих один триэтоксисилильный фрагмент и третичные аминогруппы в конфигурации конус и 1,3-альтернат. Получены новые гибридные органо-неорганические наночастицы диоксида кремния с фрагментами *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов. Показано, что наночастицы, образованные из *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в конформации конус и SiO₂, избирательно взаимодействуют с ДНК молок лосося. Наночастицы SiO₂/*n-трет*-бутилтиакаликс[4]-арен в конформации 1,3-альтернат, содержащие *N*,*N*-диэтиламинопропильные фрагменты, способны взаимодействовать с модельной ДНК тимуса теленка. Полученные гибридные материалы могут быть использованы в медицине для транспорта нуклеиновых кислот.

Ключевые слова: *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арен, ДНК тимуса теленка, ДНК молок лосося, диоксид кремния, наночастицы, ЯМР, ассоциация

DOI: 10.31857/S0514749222080109, EDN: DDDTMU

ВВЕДЕНИЕ

Применение синтетических органических соединений в создании лекарственных препаратов лидирует в современной фармацевтической индустрии. Однако в последнее время появилась интересная тенденция объединения чистых органических систем в передовые молекулярные архитектуры на основе органо-неорганических систем [1]. Эти междисциплинарные области, где возможны связи между органическими и гибридными системами, могут привести к конструированию многофункциональных соединений для разработки практически ценных материалов, которые недоступны при использовании классических методов органического синтеза [2–9]. На сегодняшний день нанотехнологии и наномедицина открывают новые, весьма значительные направления применения подобных материалов – это электроника, медицина, химическая фармацевтика, косметология и биомедицина [10–16]. Особый интерес вызывают разработки для обнаружения, диагностики и лечения различных форм онкогенных вирусных заболеваний. В этом направлении ведется активный поиск новых лекарственных препаратов, что позволяет значительно улучшить качество человеческой жизни [17]. В последние десятилетия внимание исследователей в качестве потенциальных лекарственных препаратов привлекают нуклеиновые кислоты и их синтетические аналоги [18–21]. Основным препятствием широкого применения

нуклеиновых кислот в биомедицинских целях служит отсутствие путей транспортировки в клетки и к мишеням внутри них, поэтому для их целевой доставки требуется создание специальных транспортных систем [22]. Однако предполагается, что проникновение нуклеиновых кислот в клетку осложняется тем, что поверхность клетки заряжена отрицательно, как и сами нуклеиновые кислоты [23]. В связи с этим нами в данной работе нами был синтезирован ряд положительно заряженных гибридных наночастиц на основе нетоксичного диоксида кремния, способных селективно распознавать биополимеры. В качестве рецепторной компоненты были выбраны пространственно предорганизованные тиакаликс[4]арены. Для их получения был разработан оригинальный синтез прекурсоров на основе замещенных по нижнему ободу производных *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих три третичные аминогруппы и один фталимидный фрагмент, в конфигурациях 1,3-альтернат и конус, а также синтез соответствующих кремнийорганических производных тиакаликс[4]арена, содержащих один якорный фрагмент.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пошаговый синтез целевых гибридных органо-неорганических наночастиц на платформе диоксида кремния предполагает три основных этапа: (1) синтез прекурсоров на основе замещенных по нижнему ободу производных *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих три третичные аминогруппы и один фталимидный фрагмент, в конфигурациях 1,3-альтернат и конус; (2) синтез соответствующих кремнийорганических производных тиакаликс[4]арена, содержащих один якорный фрагмент [26]; (3) поверхностная модификация наночастиц диоксида кремния синтезированными макроциклами (рис. 1). На первом этапе работы были синтезированы различно замещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены, содержащие наряду с участками связывания (протонодонорные/протоноакцепторные мочевинные, карбоксильные, сложноэфирные, аминогруппы) для распознавания биологически важных соединений, дополнительный триэтоксисилильный фрагмент, выполняющий якорную функцию, который позволяет ковалентно «прикрепить» полифункциональ-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

ный макроциклический фрагмент к поверхности наночастицы.

Синтетическая доступность прекурсоров тетразамещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в стереоизомерных формах *1,3-альтернат* **1** и конус **2** [27] с различной ориентацией сложноэфирных фрагментов относительно макроциклического кольца, а также легкость их дальнейшей химической модификации соответствующими функциональными группами обусловили выбор данных соединений.

Благодаря тому, что аминолиз сложных эфиров первичными аминами протекает с высокой скоростью, а также тому, что исходные триэфиры 1 и 2 обладают хорошей растворимостью, данные реакции протекают с высокими выходами (рис. 1). Благодаря достаточно высокой основности ами-(*N*,*N*-диметилпропан-1,3-диамин, *N*,*N*-динов этилпропан-1,3-диамин, N,N-диметилэтан-1,2-диамин) фталимидный фрагмент достаточно легко может быть удален [28] с образованием свободной аминогруппы. В связи с этим, аминолизом полученных ранее по литературной методике [27] триэфиров 1 и 2 в конфигурациях 1,3-альтернат и конус с избытком соответствующего первичного амина (*N*,*N*-диметилпропан-1,3-диамин, *N*,*N*-диэтилпропан-1,3-диамин, *N*,*N*-диметилэтан-1,2-диамин) в инертной атмосфере аргона были получены соединения 3-8 (рис. 1). Макроциклы 3-8, находящиеся в конфигурации 1,3-альтернат, были получены аминолизом триэфира на основе *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена 1 соответствующими аминами при комнатной температуре с выходами 84-95%. Продукты 6-8 были выделены из реакционных смесей после аминолиза триэфира на основе *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена 2 в конфигурации конус при пониженной температуре (−10°C).

В ИК спектрах тетразамещенных производных **3–8** появляются полосы поглощения вторичных амидных групп. Следует отметить, что отсутствие полос поглощения сложноэфирных групп (v, 1735-1768 см⁻¹) в ИК спектрах продуктов **3–8** свидетельствует об отсутствии исходных тиакаликс[4]-аренов и полноте протекания аминолиза.

Полученные аминопроизводные *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена **3–8** были вовлечены в реакцию



с 3-(триэтоксисилил)пропилизоцианатом. Реакция протекала в течение семи дней при пониженной температуре (-10°С) в абсолютном ТГФ. В результате были синтезированы различно замещенные по нижнему ободу *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арены 9–14, содержащие γ-уреидопропил-триэтоксисилильный фрагмент и третичные аминогруппы. Продукты 9–11 в конфигурации 1,3-альтернат получены с выходами 62-71%. В случае аминопроизводных *п-трет*-бутилтиакаликс[4]арена 6–8, находящихся в конфигурации конус, с выходами 51-67% были синтезированы макроциклы 12-14, содержащие у-уреидопропил-триэтоксисилильный фрагмент и третичные аминогруппы. В спектрах ЯМР ²⁹Si макроциклов 9-11 и 12-14 наблюдается один сигнал в области Δδ_{Si} –45– 46 м.д., относящийся к атому кремния во фрагменте CH2-Si(OEt)3, что подтверждает образование целевых продуктов. Структура полученных соединений охарактеризована рядом физических методов: ЯМР ¹H, ²⁹Si и ¹³C, двумерной ¹H-¹H NOESY ЯМР, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией МАЛДИ.

Следующим этапом исследования стало изучение взаимодействия макроциклических алкоксисиланов на основе *n-mpem*-бутилтиакаликс[4]арена **9–14** с нанопорошком диоксида кремния. В качестве подложки для химической модификации поверхности нами был выбран нанопорошок диоксида кремния с диаметром частиц 12 нм. На поверхности нанопорошка диоксида кремния находятся свободные силанольные группы, за счет которых возможна химическая модификация его поверхности синтезированными макроциклическими алкоксисиланами. Далее с целью получения гибридных частиц, обладающих способностью к связыванию с биомолекулами (ДНК, РНК) поверхность нанопорошка диоксида кремния модифицировали макроциклическими алкоксисиланами 9–14 в ледяной уксусной кислоте. Таким образом, были синтезированы гибридные органо-неорганические частицы 15–20.

На основании данных (см. таблицу), полученных методом динамического светорассеяния (ДСР), можно сделать вывод о том, что модификация поверхности наночастиц диоксида кремния производными тиакаликсарена в конфигурации конус [индекс полидисперсности (ИПД) ≥ 0.2], по сравнению с конфигурацией I,3-альтернат (ИПД ≤ 0.1), способствует агрегации частиц. Одной из причин агрегации модифицированных частиц диоксида кремния является расположение липофильных *трет*-бутильных групп, которые в случае стереоизомеров конус направлены наружу, что вследствие гидрофобного эффекта приводит к слипанию частиц в воде.

С помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) был исследован индивидуальный размер синтезированных гибридных частиц. В соответствии с полученным изображением, при упаривании растворителя из частиц образуются сферические коллоидные структуры с размером ≈ 18 нм (рис. 2).

Поверхностная модификация наночастиц диоксида кремния соответствующим тиакаликс[4]

Продукты	Динамическое светор	ассеяние (ДСР)	ТГ/ДСК/МС (1000°С)			
	Средний гидродинамиче- ский диаметр, нм	ИПД	H ₂ O, %	Органическая часть,%		
15 (1,3-альтернат)	162±1	0.11±0.01	2.6	8.1		
16 (1,3-альтернат)	142±1	0.12±0.01	2.6	5.7		
17 (1,3-альтернат)	142±1	0.12±0.01	2.9	6.7		
18 (конус)	424±11	0.43±0.02	1.4	6.6		
19 (конус)	229±3	0.21±0.01	1.0	4.7		
20 (конус)	451±10	0.42±0.01	1.6	6.9		

Характеристики синтезированных органо-неорганических частиц 15–20, установленные методами ТГ/ДСК/МС и динамического светорассеяния



Рис. 2. Изображение гибридных частиц **15** получено методами просвечивающей (а) – и сканирующей (b) – электронной микроскопии

ареном была подтверждена с помощью метода совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ/ДСК): потеря массы варьировалась в пределах 4.7–8.1% (см. таблицу). Так, для гибридных органо-неорганических частиц 15 на рис. 3 приведены данные ТГ/ДСК/МС. По данным ТГ/ДСК анализа разложение частиц происходит в две ступени, первая из которых соответствует удалению молекул растворителя – воды и уксусной кислоты, а вторая ступень – разложению органической части, химически привитой к поверхности диоксида кремния.

Эффективная доставка ДНК внутрь клетки важна для успеха молекулярной медицины будущего (например, ДНК-вакцинация и генная терапия). Методы доставки синтетической ДНК (трансфекция) имеют много преимуществ по сравнению с процедурами, опосредованными вирусами (инфекция), такими как низкая цитотоксичность, низкая иммуногенность и высокая адаптивность [29]. В связи с этим выбор модельных ДНК обусловлен их размерами. Так, в случае ДНК из молок лосося ее молекулы обладают относительно низким молекулярным весом и небольшими размерами, а ДНК из тимуса теленка наоборот – большим молекулярным весом и большими размерами [30]. Взаимодействие гибридных органо-неорганических наночастиц 15-20, модифицированных производными тиакаликсарена 9-14 с модельными ДНК из тимуса теленка и молок лосося было изучено методами УФ спектроскопии, ДСР и ПЭМ.

Первоначально были записаны электронные спектры поглощения модельной ДНК в присутствии различных количеств гибридных частиц в буфере (буфер 10 мМ Трис-HCl, 100 мМ NaCl, pH 6.5). Известно, что взаимодействие некоторых соединений с ДНК может приводить к образованию



Рис. 3. Кривые термогравиметрии (ТГ), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и дифференциальной термогравиметрии (ДТГ) с масс-спектрометрическим детектированием (МС) для гибридных органо-неорганических наночастиц 15

ассоциатов, характеризуемых смещением полосы поглощения ДНК и/или соответствующими изменениями в поглощении смеси. Таким образом, поглощение отдельных компонентов в растворе в отсутствие взаимодействия должно иметь аддитивный характер.

При взаимодействии гибридных частиц 16 с ДНК из тимуса теленка наблюдался гиперхромный эффект полосы поглощения при 270 нм (рис. 4, b), что может быть связано с изменением конформации ДНК. В случае взаимодействия наночастиц 15 с ДНК наблюдались незначительное изменение оптической плотности с гипохромным эффектом полосы поглощения при 270 нм (рис. 4, а) и коагуляция образующихся ассоциатов. В случае использования остальных гибридных органо-неорганических частиц изменений в УФ спектрах при добавлении ДНК не наблюдалось.

Стоит отметить, что в синтезированных наночастицах 15–20, в которых диоксид кремния модифицирован производными тиакаликс[4]арена 9–14 в конфигурации конус, поверхность может быть покрыта *трет*-бутильными группами макроцикла, а аминогруппы оказываются экранированными, что может препятствовать эффективному взаимодействию с ДНК. Методом УФ спектроскопии было показано, что взаимодействие частиц 15–20 с ДНК отсутствует. Также следует отметить, что частицы 17, в отличие от частиц 16 и 15, не взаимодействуют с ДНК. Это, по-видимому, связано с



Рис. 4. Спектры поглощения ДНК из тимуса теленка в присутствии гибридных частиц (a) – **15** (1×10^{-5} моль/л) и (b) – **16** (1×10^{-5} моль/л)

длиной линкера между амидной и аминогруппами в синтезированных производных тиакаликс[4]арена.

В электронных спектрах поглощения ДНК из тимуса теленка в присутствии исследованных гибридных частиц **15** и **16** наблюдается подъем базовой линии, обусловленный процессами светорассеяния. Формирование агрегатов также было подтверждено методом ДСР. Было установлено, что при взаимодействии гибридных частиц **15–20** с ДНК происходит образование субмикронных частиц (D 200–600 нм) с индексом полидисперсности > 0.5.

Важной характеристикой частиц, определяющей эффективность их взаимодействия с нуклеиновыми основаниями, является электрокинетический или дзета-потенциал, возникающий в процессе движения дисперсных частиц в дисперсионной фазе [23-25]. Дзета-потенциал гибридных частиц 15-20, определенный измерением электрофоретической подвижности частиц, варьируется от 10 до 46 мВ, что обусловлено протонированием третичных аминогрупп гибридных частиц 15-20 в буфере. В двойных системах ДНК из тимуса теленка – частицы 15-20 значения дзета-потенциала значительно меняются, принимая отрицательные значения: от -11 до -62 мВ, что, очевидно, обусловлено обволакиванием положительно заряженных частиц отрицательно заряженными макромолекулами ДНК. A priori можно предположить тривиальный тип экзосвязывания (встраивание в большую бороздку), основываясь на структуре тиакаликс[4]арена и литературных данных [31]. В связи с этим, взаимодействие гибридных органо-неорганических частиц **15–20** с ДНК тимуса теленка было изучено методом просвечивающей электронной микроскопии. На рис. 5 представлены снимки, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии, при взаимодействии гибридных частиц **15–17** с ДНК тимуса теленка.

При взаимодействии частиц **15** и **16** с ДНК (1:1) на изображениях ПЭМ наблюдаются два типа ассоциатов: один в виде частиц **15** (рис. 5 a, b) и **16** (рис. 5 c, d), полностью покрытых слоем ДНК (рис. 5, c), другой – в виде дендритных фрактальных структур (рис. 5, d), образованных, по-видимому, за счет кулоновских взаимодействий и водородных связей между тиакаликс[4]ареном и ДНК. В качестве примера отсутствия взаимодействия на рис. 5, е, f приведены изображения системы ДНК из тимуса теленка – частиц **17**. На рис. 5, f наблюдается формирование сферических частиц биополимера вследствие влияния частиц **17**.

При взаимодействии гибридных частиц с ДНК из молок лосося только в случае частиц 18, 19 и 20 наблюдался гипохромный эффект полосы поглощения при 270 нм, что может быть связано также с изменением конформации ДНК. В качестве примера на рисунке 6 приведены спектры поглощения



Рис. 5. Изображение агрегатов, формирующихся при взаимодействии частиц **15–17** с ДНК из тимуса теленка, полученное с помощью просвечивающей электронной микроскопии, в соотношениях (а, с–е) – 1:1; (b) – 1:10

ДНК из молок лосося в присутствии гибридных частиц **18**. В случае взаимодействия гибридных частиц **20**, модифицированных тиакаликс[4]ареном **14** в конфигурации *конус*, с ДНК из молок лосося наблюдалось незначительное изменение

оптической плотности с гипохромным эффектом при 270 нм.

При взаимодействии равных объемов коллоидных растворов гибридных частиц 15–17, модифи-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022 цированных тиакаликс[4]аренами 9–11 в конфигурации 1,3-альтернат, с равными объемами ДНК из молок лосося с одинаковыми концентрациями $(1.9 \times 10^{-7} \text{ моль/л})$ наблюдается седиментация, в связи с этим нами был изучен процесс сорбции. Измеряли оптическую плотность A_i раствора биополимера при λ 270 нм после адсорбции наночастицами 9–11 и исходного раствора биополимера A_0 [32]. Процент сорбирования ДНК рассчитывали как отношение $100 \times (A_0 - A_i)/A_0$. Оказалось что эффективность извлечения ДНК (молоки лосося) гибридными наночастицами 15 и 16 – 73 и 70%, а частицами 17 составляет 51%, что, по-видимому, связано с длиной линкера между амидной и аминогруппой.

Взаимодействие ДНК молок лосося с синтезированными гибридными органо-неорганическими частицами **15–18** также было изучено методом просвечивающей электронной микроскопии. На рис. 7 представлены снимки, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии, смесей гибридных частиц **15** с ДНК (молоки лосося) с соотношением 1:1 (рис. 7, b) и 1:10 (рис. 7, с). Исходная низкомолекулярная ДНК из молок лосося в водном растворе изображена на рис. 7, а.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ²⁹Si регистрировали на спектрометре BrukerWP-250 SY (Германия) (79.5 МГц) в CDCl₃. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записывали на спектрометре Bruker Avance 400 (Германия) на рабочей частоте 400.0 и 100.0 МГц соответственно. Химические сдвиги протонов определялись относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (CDCl₃, ДМСО- d_6).



Рис. 6. Спектры поглощения ДНК из молок лосося в присутствии гибридных частиц **18** (1.9×10⁻⁷ моль/л)

Концентрация анализируемых растворов составляла 3-5% (по массе). Масс-спектры записывали на спектрометре Bruker Ultraflex III MALDI-TOF. В качестве матриц были использованы *n*-ни-2,5-дигидроксибензойная кислота. троанилин, Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР или ESI) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне *m/z* от 100 до 2800. Напряжение на капилляре -4500 В. В качестве газа-осушителя использовался азот с температурой 300°С и расходом 10 л·мин⁻¹. Соединения растворяли в ацетонитриле до концентрации 10⁻⁶ г/л. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Элементный анализ кристаллических образцов был выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 Series II. Температуру плав-



Рис. 7. Изображения ДНК из молок лосося *a* – и изображение агрегатов, формирующихся при взаимодействии частиц **15** с ДНК из молок лосося, полученное с помощью просвечивающей электронной микроскопии, в соотношениях **15**: ДНК (b) – 1:1; (c) – 1:10

ления веществ определяли на нагревательном столике «Boetius». ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения регистрировали на Фурьеспектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer) с приставкой НПВО Алмаз KRS-5: разрешение 1 см $^{-1}$, накопление 64 скана, время регистрации 16 с, в интервале волновых чисел 400–4000 см⁻¹. Размерное распределение частиц по интенсивности, объему, количеству и индекс полидисперсности (индекс полидисперсности определялся как r^2/Z_D^2 , где r – стандартное отклонение гипотетического распределения Гаусса и Z_D – средневзвешенный по интенсивности гидродинамический диаметр) в растворе определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе размеров наночастиц Zetasizer Nano ZS (Malvern) при температуре 20°C, угол детектирования рассеянного света - 173° в полистирольных кюветах, лазер 4мВ He-Ne, длина волны – 633 нм. Ошибка определения размеров менее 2%. Эксперименты по просвечивающей электронной микроскопии проводились на микроскопе JEOL JEM 100CX II после упаривания растворов в хлороформе/метаноле с концентрацией 10⁻⁴-10⁻⁶ г/мл на никелевой сетке (150 Меш, покрытой формваром) в течение часа. Эксперименты по сканирующей электронной микроскопии проводились на микроскопе Carl Zeiss Merlin. Анализ методом совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ/ ДСК) проводили на термоанализаторе STA 449 F1 Jupiter (Netzsch). Анализ проводился в платиновых тиглях объемом 40 мкл с крышкой, имеющей 1 отверстие диаметром 0.5 мм, при постоянных скоростях нагрева (10 и 4 К/мин) в динамической атмосфере аргона при скорости потока 20 мл/мин при атмосферном давлении. Для анализа использовались образцы массой 10-20 мг. Диапазон нагрева 303–1173 К.

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрометре «Shimadzu UV-3600», толщина пропускающего слоя 1 см.

Деионизированную воду первой степени очистки с сопротивлением > 18.0 МОм см при 25°С получали из дистиллированной воды на системе Millipore-Q.

Диспергирование коллоидных и нерастворимых образцов ультразвуком выполнялось на приборе Sonics Vibracell VCX 500 с применением ступенчатого микротипа (диаметр 3 мм), погружаемого в коллоидный раствор, при нормальных условиях. Мощность диспергирования варьировалась в диапазоне 20–40% от максимальной, для избежания нагревания образца был задан период диспергирования: диспергирование – 5 с, пауза – 15 с.

pH растворов определялся на pH-метре Thermo Orion.

Общая методика синтеза соединений 3–5 (1,3-альтернат). В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, смешивали 0.5 г (0.43 ммоль) триэфира 1 и 52.10 ммоль соответствующего амина (*N*,*N*-диэтилэтан-1,2-диамина, *N*,*N*диметилпропан-1,3-диамина, *N*,*N*-диэтилпропан-1,3-диамина), затем прибавляли 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 70 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали на роторном испарителе, промывали водой, сухой остаток высушивали в вакууме над пентаоксидом фосфора.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(3',3'-диметиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (3) (1,3-альтернат). Выход 0.48 г (88%), белый порошок, т.пл. 111°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3322 (NH), 2952, 1667 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.22 с [9Н, (CH₃)₃C], 1.23 с [9H, (CH₃)₃C], 1.26 c [18H, (CH₃)₃C], 1.70-1.79 м (6H, CH₂CH₂CH₂), 2.22 с [6H, N(CH₃)₂], 2.25 с [12H, N(CH₃)₂], 2.34–2.38 м (6H, CH₂N), 2.73 т (2H, ОС<u>Н</u>₂СН₂, ³*J*_{НН} 5.4 Гц), 3.24–3.30 м (6H, NHCH₂), 3.33–3.38 м (2H, CH₂NH₂), 3.95–4.10 м [6H, OCH₂C(O)], 7.39 c (2H, ArH), 7.52 c (2H, ArH), 7.53 д (2H, ArH, ⁴J_{HH} 2.4 Гц), 7.59 д (2H, ArH, ⁴J_{HH} 2.5 Гц), 7.85 т [2H, C(O)NH, ³*J*_{HH} 5.1 Гц], 8.27 т [1H, C(O)NH, ³ J_{HH} 5.4 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 27.5, 27.5, 31.2, 31.3, 34.5, 38.0, 38.2, 41.4, 45.6, 57.6, 71.1, 71.3, 72.6, 127.3, 127.5, 127.9, 128.6, 130.5, 132.7, 132.8, 133.2, 147.1, 147.3, 147.5, 156.9, 157.0, 168.3, 168.4. Масс-спектр (ESI), *m/z* (I_{отн}, %): 1190.8 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: С 59.53; Н 7.97; N 7.23; S 10.22. С₆₃Н₉₅N₇O₇S₄. Вычислено, %: C 63.55; H 8.04; N 8.23; S 10.77.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбамоилме-

токси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (4) (1,3-альтернат). Выход 0.47 г (84%), белый порошок, т.пл. 87°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3317 (NH), 2963, 1660 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 0.96–1.04 м (18H, NCH₂CH₃), 1.22 c [9H, (CH₃)₃C], 1.22 c [9H, (CH₃)₃C], 1.25 c [18H, (CH₃)₃C], 1.65–1.76 м (6H, CH₂CH₂CH₂), 2.44–2.53 м [18H, N(C<u>H</u>₂CH₃)₂, CH₂N], 2.69 т (2H, NH₂, ³J_{HH} 5.7 Гц), 3.21–3.26 м (4H, NHC<u>H</u>₂), 3.30–3.35 м (2H, NHC<u>H</u>₂), 3.76 д [2H, OCH₂C(O), AB-система, ${}^{2}J_{HH}$ 15.1 Гц], 3.87 д [2H, OCH₂C(O), AB-система, ²*J*_{HH} 15.1 Гц], 4.03 т (2H, OC<u>H</u>₂CH₂, ³*J*_{HH} 5.7 Гц), 4.28 с [2H, OCH₂C(O)], 7.36 c (2H, ArH), 7.48 c (2H, ArH), 7.56 уш.с (2Н, АгН), 7.57 уш.с (2Н, АгН), 7.91 т [2Н, C(O)NH, ³J_{HH} 5.1 Гц], 8.32 т [1H, C(O)NH, ³J_{HH} 5.3 Гц]. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д.: 11.3, 11.5, 26.0, 26.3, 26.7, 30.9, 31.2, 31.3, 34.4, 34.5, 38.1, 38.3, 38.5, 38.6, 39.0, 41.4, 46.9, 50.8, 50.85, 50.9, 51.6, 71.1, 71.2, 71.3, 127.2, 127.4, 127.6, 128.1, 128.9, 130.5, 131.8, 132.1, 132.5, 133.1, 133.3, 133.6, 133.8, 146.9, 147.0, 147.1, 147.4, 147.4, 157.1, 157.2, 158.9, 168.4, 168.5. Масс-спектр (МАЛДИ), m/z (I_{OTH} , %): 1274.7 (100) $[M + \text{H}]^+$, 1269.9 (60) $[M + Na]^+$. Найдено, %: C 64.88; H 8.31; N 6.88; S 9.99. С₆₉Н₁₀₇N₇O₇S₄. Вычислено, %: С 65.00; Н 8.46; N 7.69; S 10.06.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис-[N-(2',2'-диметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (5) (1.3-альтернат). Выход 0.47 г (95%), белый порошок, т.пл. 121°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3322 (NH), 2952, 1671 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.20 уш.с [9Н, (СН₃)₃С], 1.20 уш.с [9H, (CH₃)₃C], 1.22 с [18H, (CH₃)₃C], 2.13 c [6H, N(CH₃)₂], 2.14 c [12H, N(CH₃)₂], 2.30-2.36 м (8H, CH₂N, NH₂), 3.15–3.25 м (8H, NHC<u>H₂</u>, CH_2NH_2), 3.52 д (2H, OCH₂CO, AB-система, ² J_{HH} 14.4 Гц), 3.61 д, (2H, OCH₂CO, AB-система, ${}^{2}J_{\rm HH}$ 14.4 Гц), 3.89 т (2H, OC<u>H</u>₂CH₂, ³*J*_{HH} 6.7 Гц), 4.24 c [2H, OCH₂C(O)], 7.35 c (2H, ArH), 7.43 c (2H, ArH), 7.57 т [2H, C(O)NH, ³*J*_{HH} 5.6 Гц], 7.60 д (2H, АгН, ⁴J_{HH} 2.5 Гц), 7.70 д (2Н, АгН, ⁴J_{HH} 2.5 Гц), 7.84 т [1H, C(O)NH, ³J_{HH} 5.4 Гц]. Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 30.8, 30.9, 33.9, 33.9, 34.0, 36.8, 36.9, 40.74, 45.2, 57.9, 70.1, 70.7, 72.7, 127.3, 127.3, 127.9, 128.8, 129.5, 131.0, 133.2, 133.7, 146.2, 146.3, 155.9, 156.2, 156.9, 167.1, 167.2. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 1148.6 (100) [*M* + H]⁺, 1170.5 (56) [*M* + Na]⁺. Найдено, %: С 62.01; Н 7.81; N 8.05; S 11.10. С₆₀Н₈₉N₇O₇S₄. Вычислено, %: С 62.74; Н 7.81; N 8.54; S 11.17.

Общая методика синтеза соединений 6–8 (конус). В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, смешивали 0.5 г (0.43 ммоль) триэфира 2 и 52.10 ммоль соответствующего амина (*N*,*N*диэтилэтан-1,2-диамина, *N*,*N*-диметилпропан-1,3диамина, *N*,*N*-диэтилпропан-1,3-диамина), затем прибавляли 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, последующие 46 ч – при охлаждении (0°С). Раствор упаривали на роторном испарителе, осадок промывали водой, сухой остаток высушивали в вакууме над пентаоксидом фосфора.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диметиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (6) (конус). Выход 0.42 г (80%), белый порошок, т.пл. 131-134°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1672 (С=О), 2952, 3312 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₂), δ, м.д.: 0.91 c [9H, (CH₂)₂C], 0.91 c [9H, (СН₃)₃С], 1.29 с [18Н, (СН₃)₃С], 1.75–1.84 м (6Н, СH₂CH₂CH₂), 2.19–2.20 м [6H, N(CH₃)₂], 2.22– 2.25 м [12H, N(CH₃)₂], 2.28–2.38 м (8H, CH₂N, С<u>H</u>₂NH₂), 3.21–3.26 м (2H, NH₂), 3.31–3.52 м (6H, NHC<u>H</u>₂), 4.19 т (2H, OC<u>H</u>₂CH₂, ³*J*_{HH} 4.7 Гц), 4.48 д [2H, OCH₂C(O), AB-система, ²*J*_{HH} 15.1 Гц], 4.71 д [2H, OCH₂C(O), AB-системы, ²J_{HH} 15.1 Гц], 4.98 с [2H, OCH₂C(O)], 6.95–7.0 м (2H, ArH), 7.01–7.21 м (2H, ArH), 7.67 c (2H, ArH), 7.68 c (2H, ArH), 8.82-8.87 м [3H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 31.3, 31.3, 34.31, 34.4, 34.5, 37.2, 37.3, 45.7, 41.2, 58.4, 70.5, 71.1, 73.1, 127.7, 127.7, 128.4, 129.2, 129.9, 131.5, 133.7, 133.7, 134.1, 146.7, 146.7, 156.4, 156.6, 157.3, 167.5, 167.7. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*_{0ТH}, %): 1190.6 (100) [*M* + H]⁺, 1212.4 (60) [*M* + Na]⁺. Найдено, %: С 60.36; Н 7.82; N 7.22; S 10.65. С₆₃Н₉₅N₇O₇S₄. Вычислено, %: С 63.55; Н 8.04; N 8.23; S 10.77.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(3',3'-диэтиламинопопил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (7) (конус). Выход 0.53 г (48%), белый порошок, т.пл. 192°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3328 (NH), 2963, 1667 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.89 с [9H, (CH₃)₃C], 0.97–1.05 м [27H, (CH₃)₃C, NCH₂C<u>H</u>₃], 1.29 с [18H, (CH₃)₃C], 1.77–1.84 м (6H, CH₂C<u>H</u>₂CH₂), 2.53–2.59 м [12H, N(C<u>H</u>₂CH₃)₂], 3.27–3.48 м (8H, NHC<u>H</u>₂, C<u>H</u>₂NH₂), 4.25–4.31 м [2H, C<u>H</u>₂CH₂C(O)], 4.53–4.49 м [2H, OCH₂C(O)], 4.69–4.65 м [2H, OCH₂C(O)], 4.96 с [2H, OCH₂C(O)], 6.98 уш.с (2H, ArH), 7.00 уш.с (2H, ArH), 7.67 с (2H, ArH), 7.68 с (2H, ArH), 8.57– 8.61 м [1H, C(O)NH], 8.88–9.01 м [2H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 13.3, 30.3, 31.3, 33.4, 38.0, 41.2, 49.9, 60.7, 66.2, 70.4, 114.9,115.0, 123.6, 124.0, 142.8, 143.5, 160.7, 163.9, 168.6. Массспектр (МАЛДИ), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 1274.6 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 66.45, 66.88; H 8.31, 8.28; N 6.88, 6.71; S 9.49, 9.99. С₆₉H₁₀₇N₇O₇S₄. Вычислено, %: С 65.00; H 8.46; N 7.69; S 10.06.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(2',2'-диметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-28-[2'-аминоэтокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (8) (конус). Выход 0.47 г (94%), белый порошок, т.пл. 195-197°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1667 (С=О), 2952, 3334 (NH). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 0.84 уш.с. [18Н, (CH₃)₃C], 1.33 уш.с [9H, (CH₃)₃C], 1.34 с [9H, (CH₃)₃C], 2.29 с [6H, N(CH₃)₂], 2.35 с [12H, N(CH₃)₂], 2.68–2.73 м (4H, C<u>H</u>₂N), 3.40–3.63 м (8H, NHC<u>H</u>₂, NH₂), 4.51 д [2H, OCH₂C(O), AB-система, ²J_{HH} 14.3 Гц], 4.61-4.64 м (2H, OCH₂CH₂), 4.77 д [2H, OCH₂C(O), АВ-система, ²*J*_{HH} 14.3 Гц], 5.18 с [2H, OCH₂C(O)], 5.57–5.63 м (4H, CH₂N, C<u>H</u>₂NH₂), 6.90–6.93 м (2H, ArH), 6.94–6.97 м (2H, ArH), 7.73 с (2H, ArH), 7.76 с (2H, ArH), 8.24 уш.с [1H, C(O)NH], 8.56 уш.с [2H, С(О)NH]. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д.: 31.3, 33.4, 39.0, 41.2, 46.7, 60.4, 66.2, 70.4, 114.9, 115.0, 124.0, 123.6, 142.8, 143.5, 160.7, 163.9, 168.6. Maccспектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 1148.5 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 61.84; Н 7.61; N 8.01; S 11.10. С₆₀Н₈₉N₇O₇S₄. Вычислено, %: С 62.74; Н 7.81; N 8.54; S 11.17.

Общая методика синтеза соединений 9–14. В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, перемешивали при охлаждении (0°С) смесь 0.50 г (0.48 ммоль) тиакаликс[4]арена 3–8 и 0.12 мл (0.48 ммоль) 3-изоцианатопропилтриэтоксисилана в 20 мл абсолютного ТГФ в присутствии триэтиламина в течение 168 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток промывали абсолютным *н*-гексаном (3×10 мл) и сушили в вакууме над P_2O_5 .

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диметиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-ү-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (9) (1,3-аль*тернат*). Выход 0.41 г (69%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 81–83°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3317 (NH), 2952, 1644 (C=O), 1264 (C-O-C), 764 (Si-O). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.63–0.67 м (2Н, CH₂Si), 1.20–1.25 м [45H, (CH₃)₃C, OCH₂CH₃], 1.52-1.60 м (2Н, СН₂СН₂Si), 1.69-1.72 м (2Н, СH₂CH₂CH₂), 1.78–1.84 м (4H, CH₂CH₂CH₂), 2.23 c [12H, N(CH₃)₂], 2.25 c [6H, N(CH₃)₂], 2.32-2.34 м (6H, CH₂N), 2.53 с [2H, OCH₂C(O)], 3.14 д.т (2H, NHC<u>H</u>₂, ³*J*_{HH} 13.1, 6.7 Гц), 3.22–3.33 м [4H, $CH_2C(O)NHCH_2$], 3.39 д.т (4H, NHCH₂, ³ J_{HH} 13.1, 6.4 Гц), 3.83–3.86 м (6H, OCH₂CH₃), 4.17–4.25 м (2H, OCH₂), 4.69 д [2H, OCH₂C(O), AB-система, ²*J*_{НН} 16.1 Гц], 4.94 д [2H, OCH₂C(O), AB-система, ²*J*_{HH} 16.1 Гц], 5.95 т [1H, NHC(O)N<u>H</u>, ³*J*_{HH} 4.7 Гц], 6.05 т [1H, N<u>H</u>C(O)NH, ³*J*_{HH} 5.3 Гц], 7.37 д (2H, ArH, ²J_{HH} 2.4 Гц), 7.48 д (2H ArH, ²J_{HH} 2.4 Гц), 7.62 с (2Н, АгН), 7.67 с (2Н, АгН), 8.54 т (2Н, NН, ³*J*_{НН} 5.5 Гц), 8.59–8.63 м (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 18.5, 27.7, 30.9, 31.3, 31.3, 45.5, 45.5, 131.9, 147.2. Спектр ЯМР ²⁹Si (CDCl₃), δ, м.д.: -45.03. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*_{0TH}, %): 1437.7 (100) $[M + H]^+$, 1459.7 (70) $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 59.83; Н 8.01; N 7.71; S 8.99; Si 1.90. С₇₃Н₁₁₆N₈O₁₁S₄Si. Вычислено, %: С 60.05; Н 7.98; N 7.78; S 8.91; Si 1.95.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-у-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (10) (1,3-альтернат). Выход 0.31 г (62%), Порошок светло-желтого цвета, т.пл. 79-82°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3316 (NH), 2965, 1644 (С=О), 1264 (С–О–С), 1077 (Si-O), 953. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.62-0.66 м (2H, CH₂Si), 0.96-1.01 м (18H, NCH₂CH₃), 1.19–1.22 м [45H, (CH₃)₃C, OCH₂CH₃], 1.51-1.82 м (8Н, СН₂С<u>Н</u>₂СН₂), 2.45-2.59 м (6Н, CH₂N), 3.11–3.16 м (2H, NHCH₂), 3.26–3.39 м (8H, NHCH₂, OCH₂CH₂NH), 3.81–3.95 M [8H, OCH₂CH₃, ОС<u>Н</u>₂С(О)], 4.16–4.22 м [2H, ОСН₂С(О)], 4.70 д (2H, OCH₂C(O), ²J_H 16.1 Гц], 4.92 д (2H, OCH₂, ²J_{нн} 16.1 Гц), 5.98–6.09 м [1H, N<u>H</u>C(O)NH], 6.13 т [1H, NHC(O)N<u>H</u>, ³*J*_{HH} 5.4 Гц], 7.35 д (2H, ArH, ⁴J_{нн} 2.4 Гц), 7.46–7.54 м (2Н, ArH), 7.62 с (2Н,

АгН), 7.66 с (2H, AгН), 8.57 т (2H, NH, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц), 8.74 т (1H, NH, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 4.5 Гц). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃), δ , м.д.: 7.6, 7.7, 8.0, 11.4, 11.4, 11.6, 18.4, 18.4, 23.3, 23.7, 23.7, 24.1, 25.5, 27.2, 30.9, 31.2, 34.2, 34.3, 34.4, 37.9, 39.9, 41.2, 42.8, 46.9, 50.7, 52.6, 58.4, 58.5, 70.6, 71.7, 75.5, 126.8, 127.5, 127.7, 131.5, 131.8, 134.8, 146.5, 147.2, 147.2, 155.9, 157.7, 158.9, 161.3, 167.8, 168.7. Спектр ЯМР 29 Si (CDCl₃), δ , м.д.: -45.18. Масс-спектр (МАЛДИ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1523.6 (100) [M + H]⁺, 1545.6 (56) [M + Na]⁺. Найдено, %: С 61.02, Н 8.41; N 7.36; S 8.25; Si 1.80. С₇₉H₁₂₈N₈O₁₁S₄Si. Вычислено, %: С 62.33; H 8.48; N 7.36; S 8.43; Si 1.84.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(2',2'-диметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-28-[2'-у-уреидопропилтриэтоксисилил]-**2,8,14,20-тетратиакаликс**[4]арена (11) (1,3-аль*тернат*). Выход 0.61 г (71%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 80-82°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3336 (NH), 2952, 1647 (C=O), 1264 (C-O-C), 1078 (Si-O), 954. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.62–0.66 м (2H, CH₂Si), 1.20–1.25 м [45H, (CH₃)₃C, OCH₂CH₃], 1.52–1.66 м (8H, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂Si), 2.21 с [12H, N(CH₃)₂], 2.27 с [6H, N(CH₃)₂], 2.44–2.51 м (6H, CH₂N), 3.12–3.17 м (2H, NHC<u>H</u>₂), 3.25–3.29 м (2H, NHCH₂), 3.32–3.51 м (4H, NHCH₂), 3.80–3.85 м (6H, OCH₂CH₃), 4.19–4.25 м (2H, OCH₂CH₂), 4.71 д (2H, OCH₂, AB-система, ²J_{HH} 16.1 Гц), 4.98 д (2H, OCH₂, AB-система, ²J_{HH} 16.1 Гц), 5.88 т [1H, N<u>H</u>C(O)NH, ³*J*_{HH} 4.9 Гц], 5.94 т [1H, NHC(O)N<u>H</u>, ³J_{HH} 5.5 Гц], 7.36 д (2Н, АгН, ⁴J_{HH} 2.3 Гц), 7.43 т (1H, NH, ${}^{3}J_{HH}$ 4.6 Гц), 7.47 д (2H, ArH, ${}^{4}J_{HH}$ 2.4 Гц), 7.72 с (2H, ArH), 7.74 с (2H, ArH), 8.48 т (2H, NH, ³*J*_{HH} 4.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.2, 14.3, 31.1, 31.4, 31.5, 34.1, 34.4, 34.4, 37.9, 60.6, 60.8, 70.5, 70.6, 71.9, 123.2, 128.9, 129.2, 129.9, 130.8, 132.5, 133.3, 133.4, 133.8, 134.9, 135.0, 146.3, 146.4, 146.9, 158.5, 157.2, 159.3, 168.3, 169.6, 169.9. Спектр ЯМР ²⁹Si (CDCl₃), б, м.д.: -45.22. Массспектр (МВЛДИ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 1395.5 (100) [*M* + H]⁺, 1417.4 (72) [M + Na]⁺. Найдено, %: С 57.81; H 7.52; N 8.01; S 8.52; Si 1.30. C₇₀H₁₁₀N₈O₁₁S₄Si. Вычислено, %: С 60.22; Н 7.94; N 8.03; S 9.19; Si 2.01.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(3',3'-диметиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-ү-уреидопропилтриэтоксисилил]-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (12) (конус). Выход 0.33 г (55%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 78–82°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3328 (NH), 2962, 1652 (C=O), 1265 (C-O-C), 1030 (Si-O), 1079, 760. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂), δ, м.д.: 0.63–0.67 м (2Н, CH₂Si), 1.21–1.25 м [45H, (CH₃)₃C, OCH₂CH₃], 1.52-1.60 м (2Н, СН₂СН₂Si), 1.73-1.76 м (2Н, CH₂CH₂CH₂), 1.85–1.90 м (4H, CH₂CH₂CH₂), 2.29 c [12H, N(CH₃)₂], 2.34 c [6H, N(CH₃)₂], 2.49–2.52 м (6H, NHCH₂), 3.37–3.42 м [4H, C(O)NHCH₂, $CH_2C(O)NHCH_2$], 3.79–3.85 м (6H, OCH₂CH₃), 4.18 м (2H, OCH₂), 4.59–4.63 м [2H, OCH₂C(O)], 4.79-4.83 м [2H, ОСН₂С(О)], 5.85-5.91 м [2H, NHC(O)NH], 5.99-6.34 м [1H, NHC(O)NH], 7.40 д (2H, ArH, ⁴*J*_{HH} 2.4 Гц), 7.50 д (2H, ArH, ⁴*J*_{HH} 2.4 Гц), 7.59 c (2H, ArH), 7.64 c (2H, ArH), 8.47 ym.c. (3H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 13.4, 18.4, 24.8, 26.4, 31.3, 33.4, 38.0, 41.1, 45.6, 47.0, 58.4, 58.7, 66.2, 67.2, 114.9, 115.0, 123.6, 124.0, 142.8, 143.5, 160.7, 160.8, 163.9, 168.6. Спектр ЯМР ²⁹Si (CDCl₃), δ, м.д.: -45.5. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z* $(I_{\text{отн}}, \%)$: 1437.8 (100) $[M + \text{H}]^+$, 1459.8 (65) [M +Na]⁺. Найдено, %: С 60.90; Н 8.13; N 6.93; S 8.11; Si 1.56. C₇₃H₁₁₆N₈O₁₁S₄Si. Вычислено, %: С 60.97; H 8.13; N 7.79; S 8.92; Si 1.95.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трис-[N-(3',3'-диэтиламинопропил)-карбамоилметокси]-28-[2'-у-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (13) (конус). Выход 0.26 г (51%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 80°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3316 (NH), 2965, 1644 (C=O), 1264 (С-О-С), 1077 (Si-), 953. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 0.60–0.65 м (2H, CH₂Si), 0.86-0.92 м [9Н, (СН₃)₃С], 0.97-1.05 м [26Н, (CH₃)₃C, NCH₂C<u>H₃</u>], 1.17–1.28 м [27H, (CH₃)₃C, ОСН₂С<u>Н</u>₃], 1.58–1.67 м (8Н, CH₂C<u>H</u>₂CH₂), 2.45– 2.59 м (6H, CH₂N), 3.11–3.16 м (2H, NHC<u>H₂</u>), 3.26–3.39 м (8H, NHCH₂, OCH₂CH₂NH), 3.76–3.82 м (6H, OCH₂CH₃), 3.98<u>–4.19</u> м [2H, OCH₂C(O)], 4.64 c [2H, OCH₂C(O)], 5.04 μ [2H, OCH₂C(O), ²J_{HH} 15.2 Гц], 5.49 д [2H, OCH₂C(O), ²*J*_{HH} 16.1 Гц], 5.99– 6.05 м [1H, N<u>H</u>C(O)NH], 6.12–6.26 м [1H, NHC(O) NH], 6.92 c (2H, ArH), 7.10 c (2H, ArH), 7.61 c (4H, ArH), 8.06 ym.c (2H, NH), 8.15 ym.c (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д.: 13.3, 13.4, 24.8, 18.4, 30.3, 31.3, 33.4, 38.0, 45.6, 49.9, 58.4, 60.7, 66.2, 76.4, 114.9, 124.0, 143.5, 157.6, 163.9, 168.6. Спектр ЯМР ²⁹Si (CDCl₂), б, м.д.: -45.18. Массспектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 1523.6 (100) [*M* + H]⁺, 1545.6 (46) [*M* + Na]⁺. Найдено, %: С 61.02, Н 8.41; N 7.36; S 8.25; Si 1.80. С₇₉H₁₂₈N₈O₁₁S₄Si. Вычислено, %: С 62.33; Н 8.48; N 7.36; S 8.43; Si 1.84.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис-[*N*-(2',2'-диметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-28-[2'-у-уреидопропилтриэтоксисилил]-**2.8.14.20-тетратиакаликс**[4]арена (14) (конус). Выход 0.35 г (67%), порошок светло-желтого цвета, т.пл. 81°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3330 (NH), 2962, 1668 (C=O), 1191 (C-O-C), 1092 (Si-O), 1023, 781. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂), δ, м.д.: 0.62–0.66 м (2Н, CH₂Si), 0.97 c [9H, (CH₂)₂C], 1.07 c [9H, (CH₂)₂C], 1.26 с [18Н, (СН₃)₃С], 1.17–1.20 м (9Н, ОСН₂СН₃), 1.55-1.64 м (8H, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂Si), 2.19 уш.с [18H, N(CH₃)₂], 3.15–3.54 м (8H, NHCH₂), 3.75–3.84 м (6H, OCH₂CH₃), 4.67 с (2H, OCH₂), 5.17 д (2Н, ОСН₂, АВ-система, ²*J*_{НН} 15.4 Гц), 5.36 д (2H, OCH₂, AB-система, ²J_{HH} 15.4 Гц), 5.96 т [1H, <u>NH</u>C(O)NH, ³J_{HH} 5.5 Гц], 6.16 т [1H, NHC(O)N<u>H</u>, ³*J*_{HH} 5.8 Γμ], 6.97 c (2H, ArH), 7.10 c (2H, ArH), 7.58 с (4H, ArH), 8.08 т (2H, NH, ³J_{HH} 5.2 Гц), 8.35 т (1H, NH, ³*J*_{HH} 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 9.13, 16.48, 22.60, 23.86, 26.38, 26.73, 31.44, 35.23, 37.72, 38.42, 40.57, 41.09, 45.55, 57.48, 59.02, 59.38, 69.48, 69.70, 81.06, 133.49, 134.63, 135.34, 135.64, 144.66, 151.68, 151.94, 159.12, 169.75, 210.85. Спектр ЯМР ²⁹Si (CDCl₃), δ, м.д.: -45.9. Массспектр (МАЛДИ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 1395.3 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 59.77; Н 7.37; N 8.01; S 8.52; Si 1.80. С₇₀Н₁₁₀N₈O₁₁S₄Si. Вычислено, %: С 60.22; Н 7.94; N 8.03; S 9.19; Si 2.01.

Общая методика модификации поверхности частиц диоксида кремния органотриалкоксисилильными производными *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена 9–14 (конус, 1,3-альтернат). 0.04 г тиакаликсарена 9–14 диспергировали в 5 мл ледяной уксусной кислоты при ультразвуковой обработке, затем добавляли в раствор 0.4 г нанопорошка диоксида кремния [Sigma-Aldrich, 12 нм, площадь поверхности составляет 175–225 м²/г (BET)], растворенного в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Коллоидную суспензию диспергировали в ультразвуковой ванне в течение 1 ч. Далее коллоидную суспензию промывали изопропиловым спиртом (3×30 мл). Изопропиловый спирт отделяли от частиц центрифугированием. Полученный влажный порошок диспергировали в 10 мл изопропилового спирта при ультразвуковой обработке. Полученный коллоидный раствор исследовали методом динамического светорассеяния и просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии. Далее органический слой выпаривали, остаток сушили в вакууме при пониженном давлении.

Частицы диоксида кремния 15, модифицированные 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис[N-(3',3'-диметиламинопропил)карбамоилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (9) (1,3-альтернат). ИК спектр, v, см⁻¹: 1068 (Si–O–Si). Найдено, %: С 5.21; Н 3.47; N 2.08; S 0.98; Si 40.54, для частиц, содержащих 8.1% (согласно данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена 9.

Частицы диоксида кремния 16, модифицированные 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис[*N*-(3',3'-диэтиламинопропил)карбамоилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (10) (*1,3-альтернат*). ИК спектр, v, см⁻¹: 1062 (Si–O–Si). Найдено, %: С 6.31; Н 2.84; N 0.48; S 2.68; Si 42.46, для частиц, содержащих 5.7% (согласно данным ТГ/ДСК анализа) тиакаликсарена 10.

Частицы диоксида кремния 17, модифицированные 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис[*N*-(2',2'-диметиламиноэтил)карбамоилметокси]-28-[2'-ү-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (11) (*1,3-альтернат*). ИК спектр, v, см⁻¹: 1071 (Si-O-Si). Найдено, %: С 5.21; Н 3.13; N 2.08; S 0.98; Si 40.54, для частиц, содержащих 6.7% (согласно данным ТГ/ДСК анализа) тиакаликсарена 11.

Частицы диоксида кремния 18, модифицированные 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис[*N*-(3',3'-диметиламинопропил)карбамоилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (12) (конус). ИК спектр, v, см⁻¹: 1067 (Si–O–Si), 813, 462. Найдено, %: С 2.82; Н 3.13; N 0.30; Si 44.35, для частиц, содержащих 6.6% (согласно данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена 12.

Частицы диоксида кремния 19, модифицированные 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис[*N*-(3',3'-диэтиламинопропил)карбамоилметокси]-28-[2'-γ-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена (13) (конус). ИК спектр, v, см⁻¹: 1062 (Si–O–Si), 807, 461. Найдено, %: С 6.46; Н 2.56; N 0.30; Si 44.32, для частиц, содержащих 4.7% (согласно данным ТГ/ДСК анализа) тиакаликсарена 13.

Частицы диоксида кремния 20, модифицированные 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-трис[*N*-(2',2'-диметиламиноэтил)карбамоилметокси]-28-[2'-*γ*-уреидопропилтриэтоксисилил]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен (14) (конус). ИК спектр, v, см⁻¹: 1063 (Si–O–Si), 810, 454. Найдено, %: С 3.61; Н 3.13; N 0.35; Si 41.64, для частиц, содержащих 6.9% (согласно данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена 14.

Спектрофотометрические измерения. Концентрацию раствора ДНК тимуса теленка определяли с использованием молярного коэффициента поглощения ε_{260} 6600 моль⁻¹ см⁻¹. Концентрацию раствора ДНК молок лосося определяли с использованием формулы Мг×m/V моль/мл. Чистоту ДНК проверяли путем определения отношения поглощения A_{260}/A_{280} , которое составило более 1.9, что указывает на то, что ДНК была достаточно свободной от белка. Растворы готовили с использованием водного буфера (10 мМ Трис-HCl, 100 мМ NaCl, рН 6.5). Спектры соединения, ДНК и их смеси измеряли в диапазоне длин волн 200–400 нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые тетразамещенные по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие один триэтоксисилильный фрагмент и три амидные и третичные аминогруппы, в конфигурациях конус и 1,3-альтернат и получены на их основе новые гибридные органо-неорганические наночастицы. Показано, что образование агрегатов частиц в растворе зависит от конфигурации макроцикла. В случае стереоизомеров 1,3-альтернат в уксусной кислоте образуются с мономодальным распределением органосиликатные наночастицы (18 нм). Для стереоизомеров конус, у которых липофильные *трет*-бутильные группы направлены наружу, характерно слипание частиц вследствие гидрофобного эффекта в воде. Было выявлено, что частицы, модифицированные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренами **12–14** в конфигурации конус, селективно взаимодействуют с ДНК из молок лосося. Также было установлено, что частицы **16**, модифицированные тиакаликс[4]ареном **10** в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащим на нижнем ободе *N*,*N*-диэтиламинопропильные фрагменты, способны к результативному взаимодействию с модельной ДНК из тимуса теленка по сравнению с остальными аминами.

На взаимодействие с модельными ДНК влияет конфигурация макроциклов и длина линкера. В связи с этим потенциальный спектр применения подобных соединений весьма широк: они могут использоваться как для оценки количественных и качественных изменений структуры нуклеиновых кислот при различных физиологических состояниях организма, так и для тестирования компонентов окружающей среды. Также они могут применяться в качестве векторов, специфичных к определенным фрагментам ДНК, и непосредственно в качестве лекарственных препаратов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

Регистрация ЯМР и масс-спектров проводилась за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шурпик Дмитрий Николаевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7914-6533

Шурпик Рамиля Василевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-4982-5962

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

Стойков Иван Иванович, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-3019-7866

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Bagwe R.P., Hilliard L.R., Tan, W. *Langmuir*. **2006**, *22*, 4357–4362. doi 10.1021/la052797j
- Santra S., Zhang P., Wang K., Tapec R., Tan W. Anal. Chem. 2001, 73, 4988–4993. doi μ10.1021/ac010406+
- Kuzin Y., Kappo D., Porfireva A., Shurpik D., Stoikov I., Evtugyn G., Hianik, T. *Sensors*. 2018, *18*, 3489. doi 10.3390/s18103489
- Stoikova E.E., Sorvin M.I., Shurpik D.N., Budnikov H.C., Stoikov I.I., Evtugyn, G.A. *Electroanalysis*. 2015, 27, 440–449. doi 10.1002/elan.201400494
- Monger B.C., Landry M.R. Appl. Environ. Microbiol. 1993, 59, 905–911. doi 10.1128/aem.59.3.905-911.1993
- Zhang Y., Tu J., Wang D., Zhu H., Maity S.K., Qu X., Bogaert B., Pei H., Zhang, H. *Adv. Mater.* 2018, *30*, 1703658. doi 10.1002/adma.201703658
- Pjura P.E., Grzeskowiak K., Dickerson R.E. J. Mol. Biol. 1987, 197, 257–271. doi 10.1016/0022-2836(87)90123-9
- Wilson W.D., Tanious F.A., Barton H.J., Jones R.L., Fox K., Wydra R.L., Strekowski L. *Biochemistry*. 1990, 29, 8452–8461. doi 10.1021/bi00488a036
- Martin R.F., Denison L. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992, 23, 579–584. doi 10.1016/0360-3016(92)90014-9
- Hasanzadeh M., Pournaghi-Azar M.H., Shadjou N., Jouyban A. J. Anal. Chem. 2016, 71, 386–395. doi 10.1134/S106193481602009X
- Sivasankarapillai V.S., Pillai A.M., Rahdar A., Sobha A.P., Das S.S., Mitropoulos A.C., Mokarra M.H., Kyzas G.Z. *Nanomaterials*. **2020**, *10*, 852. doi 10.3390/ nano10050852
- Wang Y., Sun S., Zhang Z., Shi, D. Adv. Mater. 2018, 30, 1705660. doi 10.1002/adma.201705660
- Xu S., Lu H., Zheng X., Chen L. J. Mater. Chem. C. 2013, 1, 4406–4422 doi 10.1039/C3TC30496E
- Rosenholm J.M., Sahlgren C., Lindén M. *Nanoscale*. 2010, 2, 1870–1883. doi 10.1039/C0NR00156B
- Larsericsdotter H., Oscarsson S., Buijs J. J. Colloid Interface Sci. 2001, 237, 98–103. doi 10.1006/ jcis.2001.7485
- Kesse S., Boakye-Yiadom K.O., Ochete B.O., Opoku-Damoah Y., Akhtar F., Filli M.S., Farooq M.A., Aquib M., Mily B.J.M., Murtaza G., Wang B. *Pharmaceutics*. **2019**, *11*, 77. doi 10.3390/ pharmaceutics11020077
- 17. Амирханов Р.Н., Зарытова В.Ф., Зенкова М.А. Усп. хим. 2017, 86, 113–127. [Amirkhanov R.N., Zaryto-

va V.F., Zenkova, M.A. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 113.] doi 10.1070/RCR4604/meta

- Li J., Wang Y., Zhu Y., Oupický, D. J. Control. Release. 2013, 172, 589–600. doi 10.1016/j.jconrel.2013.04.010
- Järver P., O'Donovan L., Gait M.J. Nucleic. Acid. Ther. 2014, 24, 37–47. doi 10.1089/nat.2013.0454
- Lebleu B., Moulton H.M., Abes R., Ivanova G.D., Abes S., Stein D.A., Iversen P.L., Arzumanov A.A., Gait M.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008, *60*, 517–529. doi 10.1016/j.addr.2007.09.002
- Torres A.G., Threlfall R.N., Gait M.J. Artif. DNA PNA XNA. 2011, 2, 71–78. doi 10.4161/adna.17731
- Han L., Zhao J., Zhang X., Cao W., Hu X., Zou G., Duan X., Liang X. J. ACS Nano. 2012, 6, 7340–7351. doi 10.1021/nn3024688
- Тараховский Ю.С. Биохимия. 2009, 74, 1589–1602. [Tarahovsky Y.S. Biochemistry. 2009, 74, 1293–1304.] doi 10.1134/S0006297909120013
- Saito Y., Kawakami S., Yabe Y., Yamashita F., Hashida M. *Biol. Pharm. Bull.* 2006, 29, 1986–1990. doi 10.1248/bpb.29.1986
- Pelisek J., Gaedtke L., DeRouchey J., Walker G.F., Nikol S., Wagner E. J. Gene Med. 2006, 8, 186–197. doi 10.1002/jgm.836
- Якимова Л.С., Зиатдинова Р.В., Евтюгин В.Г., Ризванов И.Х., Стойков, И.И. Изв. АН. Сер. хим. 2016, 4, 1053–1060. [Yakimova L.S., Ziatdinova R.V., Evtugyn V.G., Rizvanov I.K., Stoikov I.I. Russ. Chem. Bull. 2016, 65, 1053–1060.] doi 10.1007/s11172-016-1412-1
- Stoikov I.I., Galukhin A.V., Zaikov E.N., Antipin I.S. Mendeleev Commun. 2009, 19, 193. doi 10.1016/ j.mencom.2009.07.006
- Kubasov A.S., Turishev E.S., Golubev A.V., Bykov A.Y., Zhizhin K.Y., Kuznetsov N.T. *Inorganica Chim. Acta.* 2020, 507, 119589. doi 10.1016/ j.ica.2020.119589
- Luo D., Han E., Belcheva N., Saltzman W.M. J. Control. Release. 2004, 95, 333–341. doi 10.1016/ j.jconrel.2003.11.019
- Ukhatskaya E.V., Kurkov S.V., Matthews S.E., Loftsson T. J. Pharm. Sci. 2013, 102, 3485–3512. doi 10.1002/jps.23681
- Hu W., Blecking C., Kralj M., Šuman L., Piantanida I., Schrader T. *Chem. Eur. J.* 2012, *18*, 3589–3597. doi 10.1002/chem.201100634
- Cleaves II H.J., Crapster-Pregont E., Jonsson C.M., Jonsson C.L., Sverjensky D.A., Hazen R.A. *Chemosphere*. 2011, 83, 1560–1567. doi 10.1016/ j.chemosphere.2011.01.023

Modification of Silicon Dioxide with Variously Substituted Aminothiacalix[4]arenes Organic-inorganic Nanoparticles for Nucleic Acid Binding

R. V. Shurpik, D. N. Shurpik*, A. V. Gerasimov, and I. I. Stoikov**

Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemistry Institute, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia *e-mail: dnshurpik@mail.ru **e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Received June 1, 2022; revised June 20, 2022; accepted June 23, 2022

A number of new *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes containing one triethoxysilyl fragment and tertiary amino groups in the *cone* and *1,3-alternate* configurations have been synthesized. New hybrid organo-inorganic silica dioxide nanoparticles with fragments of *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes have been obtained. It has been shown that nanoparticles formed from *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes in the *cone* and SiO₂ conformations selectively interact with salmon milt DNA. SiO₂/*p-tert-butyl*-thiacalix[4]arene nanoparticles in the *1,3-alternate* conformation containing *N*,*N*-diethylaminopropyl fragments can interact with model calf thymus DNA. The resulting hybrid materials can be used in medicine for the transport of nucleic acids.

Keywords: *p-tert*-butylthiacalix[4]arene, calf thymus DNA, salmon milt DNA, silicon dioxide, nanoparticles, NMR, association

УДК 547.639.5

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

СИНТЕЗ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АЛЬБУМИНОМ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ НЕКОТОРЫХ СУЛЬФОБЕТАИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ *n-mpem*-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА

© 2022 г. Л. С. Якимова*, А. Ф. Кунафина, П. Л. Падня, И. И. Стойков**

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18 *e-mail: mila.yakimova@mail.ru

**e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Поступила в редакцию 31.05.2022 г. После доработки 22.06.2022 г. Принята к публикации 23.06.2022 г.

Взаимодействием *n-mpem*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих терминальные *N*,*N*-диметильные фрагменты, с 1,4-бутансультоном синтезированы с хорошими выходами сульфобетаиновые производные *n-mpem*-бутилтиакаликс[4]арена. Установлено влияние стереоизомерной формы макроциклической платформы (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) на их реакционную способность. Для синтезированных макроциклов исследована способность образовывать стабильные наноразмерные ассоциаты с модельным белком сывороточным альбумином человека. Обнаружено, что стереоизомер *частичный конус* повышает термическую стабильность модельного белка.

Ключевые слова: макроциклы, *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арен, сульфобетаины, самосборка, альбумин

DOI: 10.31857/S0514749222080110, EDN: IQURES

ВВЕДЕНИЕ

Бетаины представляют собой гидрофильные молекулы, которые при этом могут проявлять свойства амфифилов и образовывать различные типы ассоциатов (мицеллы, ламеллы, бислои и т.п.) [1–3]. Они содержат одновременно как положительно, так и отрицательно заряженные ионные центры, при этом оставаясь нейтральными молекулами, и поэтому являются перспективными веществами в различных областях применения. Так, они являются неопасными для кожи и глаз, проявляют низкую токсичность, у них отличная водорастворимость, широкий изоэлектрический диапазон, высокая стабильность пены и стойкость к жесткой воде [4, 5]. Материалы, содержащие бетаиновые фрагменты, устойчивы в широком диапазоне pH, к воздействию коагулянтов [6]. Полимеры, содержащие бетаиновые фрагменты, могут повышать эффективность терапевтических белков, а конъюгаты на их основе способствуют повышению стабильности белков [7]. Однако существует проблема доставки таких белков, потому что многие наноматериалы, такие как диоксид кремния и некоторые полимеры, по своей природе несовместимы с белками и это приводит к их агрегации. Конформационные изменения и агрегация белка во время его инкапсуляции и высвобождения считаются одной из наиболее важных проблем для устойчивой доставки белка [8].

Применение широко известного макроцикла, тиакаликс[4]арена [9], в качестве платформы для модификации сульфобетаиновыми фрагментами
с целью повышения стабильности белковых препаратов открывает новые перспективы. Благодаря синтетической доступности трех стереоизомерных форм (конус, частичный конус и 1,3-альтернат) тиакаликсареновой платформы реализуется различное пространственное расположение функциональных групп, ответственных за селективное связывание как с низкомолекулярными, так и с высокомолекулярными субстратами (белки, ДНК) [10-12]. Высокогидрофильные свойства бетаиновых молекул [13] в совокупности с гидрофобным макроциклическим фрагментом могут обеспечить синергизм воздействия на стабильность белковых молекул, потому что сворачивание белка в основном обусловлено гидрофобными и электростатическими взаимодействиями, водородными связями, а различные стереоизомеры позволят управлять самосборкой белка.

В настоящей работе представлен подход к синтезу новых тетразамещенных водорастворимых производных п-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих сульфобетаиновые фрагменты, проведена оценка влияния стереоизомерной формы макроциклической платформы (конус, частичный конус, 1,3-альтернат) на реакционную способность их предшественников с 1,4-бутансультоном. Дополнительно для целевых соединений исследована их способность образовывать стабильные наноразмерные ассоциаты с модельным белком – сывороточным альбумином человека. Выявлено, как добавление макроциклов, содержащих сульфобетаиновые фрагменты, находящихся в разных стереоизомерных формах, может влиять на термическую стабильность модельного белка. Представленное исследование направлено на получение веществ, которые могут защитить структуру белка и сохранить его свойства в биологических условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аминолизом *п-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов **1–3**, тетразамещенных по нижнему ободу сложноэфирными фрагментами в стереоизомерных формах конус, частичный конус и 1,3-альтернат, *N*,*N*-диметилпропан-1,3-диамином были получены тетразамещенные производные тиакаликс[4]арена **4–6**, содержащие третичные аминогруппы [14] – предшественники для синтеза суль-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

фобетаиновых макроциклических соединений (схема 1).

Ранее нами было показано, что реакция нуклеофильного замещения при третичном атоме азота в макроциклах 4-6 с 1,3-пропансультоном протекает с хорошими выходами для всех трех стереоизомеров в ацетонитриле при кипячении в течение 72 ч [15]. Однако в аналогичных условиях получить продукты реакции макроциклов 4-6 с 1,4-бутансультоном не удалось ни для одного стереоизомера. Учитывая меньшую реакционную способность наименее напряженного шестичленного цикла 1,4-бутансультона по сравнению с пятичленным 1,3-пропансультоном, было решено провести реакцию в более жестких условиях, повысив температуру проведения синтеза заменой растворителя ацетонитрила на более высоко кипящий – диметилформамид (ДМФА). При изменении условий протекания реакции с выходом 82% был выделен продукт 7. В спектре ЯМР ¹Н макроцикла 7 сигналы протонов *трет*-бутильных групп, оксиметиленовых и ароматических фрагментов и метильных групп при атоме азота проявляются в виде синглетов при 1.08, 4.84 и 7.41 и 3.02 м.д. соответственно. Сигналы протонов амидной группы наблюдаются в виде уширенного триплета при 8.51 м.д.; сигналы протонов остальных метиленовых групп проявляются в виде мультиплетов области 1.63-2.52 и 3.29-3.35 м.д.

По аналогичной методике, но с более трудоемкой разработкой реакционной смеси, был получен тетразамещенный *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арен **8**, содержащий сульфобетаиновые фрагменты, в стереоизомерной форме *частичный конус* с выходом 64%. Химические сдвиги, интегральные интенсивности и мультиплетность сигналов протонов подтверждают структуру, приписанную продукту **8**.

Успешное получение макроциклов 7 и 8 позволило нам перейти к более стерически затрудненному соединению, а именно к *n-mpem*-бутилтиакаликс[4]арену 6, содержащему терминальные *N*,*N*диметиламинные фрагменты, в стереоизомерной форме *1*,*3-альтернат*.

Реакцию между 1,4-бутансультоном и макроциклом 6 также проводили в ДМФА при кипячении. К сожалению, получить целевой продукт в





Реагенты и условия: *i*, *N*,*N*-диметилпропан-1,3-диамин, толуол/метанол, кипячение; *ii*, 1,4-бутансультон, ДМФА, кипячение.

стереоизомерной форме *1,3-альтернат* получить не удалось, несмотря на варьирование мольных соотношений исходных реагентов (1:4, 1:16 и 1:20 моль макроцикла/моль сультона), продолжительности реакции (72, 108 ч) и природы растворителей (ацетонитрил, ТГФ и ДМФА). При этом стоит отметить, что, используя в качестве реагента 1,3-пропансультон, нам удалось получить *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арен, содержащий сульфобетаиновые фрагменты, в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* [15]. Очевидно, что кроме влияния реакционной способности сультонов на протекание данной реакции, немаловажную роль играет стерическая загруженность реакционных центров макроцикла **6**, в качестве которых выступают третичные атомы азота. Последняя вызвана сближенностью терминальных фрагментов на нижнем (*N*,*N*-диметиламинные фрагменты) и на верхнем (*трет*-бутильные группы) ободах. Таким образом, на реакционную способность макроциклов в стереоизомерной форме *1*,*3*-альтернат влияют сразу два фактора: активность реагента, обусловленная степенью напряженности цикла (пяти- и шестичленный), и стерическая загруженность неподеленных электронных пар третичного атома азота. Нахождение макроциклов **4** и **5** в стереоизомерной форме *конус* и *частичный конус* нивелирует влияние последнего.

Известно, что вещества и материалы, содержащие бетаиновые фрагменты, могут повышать эффективность применения терапевтических белков, а также повышать их стабильность [7]. В качестве модельного белка в настоящей работе был выбран сывороточный альбумин человека. Синтезированные сульфобетаиновые макроциклы 7 и 8 в стереоизомерных формах конус и частичный конус были исследованы на способность стабилизировать мономерную форму сывороточного альбумина человека (ЧСА), которая является наиболее терапевтически активной [16], при варьировании температуры среды. Так, методом динамического рассеяния света (ДСР) при температуре 25°С было показано, что раствор ЧСА при концентрации 1×10⁻⁴ М в фосфатном буфере представляет собой монодисперсную коллоидную систему (PDI = 0.22) с размером ассоциатов 6.8±0.2 нм. При повышении температуры до 37°С происходит увеличение размеров ассоциатов до 8.8±0.1 нм, низкая полидисперсность системы при этом сохраняется (PDI = 0.20). Очевидно, это связано с переходом мономерной формы альбумина в его димер, диаметр частиц которого согласно квантово-химическим расчетам соответствует 8.68±0.01 нм [17]. Макроциклы 7 и 8 при растворении их в фосфатном буфере при рН 7.4 во всем диапазоне концентраций (от 1×10^{-6} M до 1×10^{-4} M) представляли собой полидисперсные коллоидные растворы с PDI > 0.70. При добавлении к раствору макроцикла 8 в стереоизомерной форме частичный конус раствора ЧСА размер ассоциатов белок/ макроцикл (6.9±0.1 нм) практически не изменяется по сравнению с системой в отсутствии макроцикла (6.8±0.2 нм), причем доля мономерной формы альбумина составляет 97% (см. таблицу). Напротив, макроцикл 7 в стереоизомерной форме конус приводит к образованию преимущественно лимеров альбумина с гидродинамическим диаметром 8.1±0.2 нм, при этом в растворе содержится 23% более крупных агрегатов. С понижением концентрации исходных растворов (макроциклов 7 и 8, а также ЧСА) наблюдается увеличение доли более крупных агрегатов, которые по всей видимости образованы разными формами ЧСА (димерами, тетрамерами, гексамерами и т.д.).

При 37°С многие терапевтические белки очень склонны к агрегации [18,19], что может вызывать нежелательные иммунные реакции. Поэтому стабильность белковых ассоциатов 7/ЧСА и 8/ЧСА была исследована при температуре 37°С, близкой к температуре тела человека (см. таблицу). Методом ДСР было показано, что при концентра-

с, моль/л	7+ЧСА 25°С		7+ЧСА 37°С		8 +4CA 25°C		8 +4CA 37°C	
	PDI	<i>d,</i> нм S, %	PDI	<i>d</i> , нм S, %	PDI	<i>d</i> , нм S, %	PDI	<i>d</i> , нм S, %
1×10 ⁻⁴ M	0.31±0.01	8.1±0.2 (77%) 280±52 (23%)	0.21±0.02	7.8±0.1 (80%) 238±27 (20%)	0.16±0.01	6.9±0.1 (97%) 134±48 (3%)	0.20±0.01	7.5±0.1 (96%) 109±68 (4%)
1×10 ⁻⁵ M	0.37±0.01	8.4±0.3 (76%) 254±21 (24%)	0.31±0.10	7.6±0.3 (74%) 158±31 (26%)	0.29±0.03	6.9±0.2 (85%) 357±120 (15%)	0.30±0.05	8.1±0.3 (84%) 247±143 (16%)
1×10 ⁻⁶ M	0.39±0.12	8.7±0.6 (48%) 254±21 (52%)	0.46±0.12	8.0±0.8 (46%) 368±62 (54%)	0.36±0.11	6.0±0.4 (37%) 198±5 (63%)	a	a

Размеры агрегатов (гидродинамические диаметры частиц *d*, нм), индекс полидисперсности (PDI), S (площадь пика, %), исходя из размерного распределения частиц по интенсивности, образованных в результате ассоциации макроциклов 7 и 8 в буфере в присутствии ЧСА при различных температурах

^а Система полидисперсна PDI > 0.70

ции макроцикла 1×10⁻⁴ M с увеличением температуры с 25°С до 37°С гидродинамический радиус и полидисперсность практически не меняются для системы 8/ЧСА, что свидетельствует о сохранении исходной конформации белка и способности данного макроцикла 8 выполнять роль стабилизирующего агента для сывороточных альбуминов, которая имеет важное значение для устойчивой доставки белка. Макроцикл 7 напротив оказался неэффективной в стабилизации альбумина молекулой. Очевидно, определяющую роль здесь играет стереоизомерная форма макроциклической платформы и определенное пространственное расположение функциональных групп (амидных, сульфобетаиновых), которые приводят к формированию различных типов ассоцитов, строение которых и определяет эффективность в стабилизации белка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировались на спектрометре Bruker Avance 400 (США) на рабочей частоте 400.1 и 100.6 МГц соответственно. Химические сдвиги протонов определялись относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (дейтерохлороформ- d_1 , ДМСО- d_6). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С использовались гетероядерные 2D методики ¹H–¹³C HSQC на спектрометре Bruker Avance 400 (США). Концентрация анализируемых растворов составляла 3–5% (по массе).

ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения регистрировали на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer): разрешение 1 см⁻¹, накопление 64 скана, время регистрации 16 с; в интервале волновых чисел 400–4000 см⁻¹.

Масс-спектры записывали на спектрометре Вruker Ultraflex III MALDI-TOF (Германия). В качестве матриц были использованы *n*-нитроанилин, 2,5-дигидроксибензойная кислота. Масс-спектры высокого разрешения (ESI) получали на квадрупольном времяпролетном (*t*, qTOF) масс-спектрометре AB Sciex Triple TOF 5600 (Сингапур) с использованием источника турбоионного распыления (распылитель газа азот, положительная полярность ионизации, напряжение на игле 5500 В). Запись спектров проводилась в режиме «TOF MS» с энергией столкновения 10 эВ, потенциалом декластеризации 100 эВ и разрешением более 30000 по полной ширине-полувысоте. Образцы с концентрацией аналита 5 мкмоль/л готовили растворением анализируемых соединений в воде.

Элементный анализ кристаллических образцов был выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 Series II (США).

Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике Boetius (Германия).

Соединения 1–3 были синтезированы по литературной методике [20].

Соединения 4-6 были синтезированы по литературной методике [14].

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28тетракис({*N*-[3',3'-диметил-3'-(4''-сульфонатобутил)]аммонийпропил}-карбамоилметокси)-2.8.14.20-тетратиакаликс[4]арен в стереоизомерной форме конус (7). К соединению 4 (конус) (0.20 г, 0.16 ммоль) добавили 15 мл растворителя ДМФА, а затем эквимолярное количество (0.64 ммоль) 1,4-бутансультона. Реакционную смесь кипятили в течение 72 ч. Затем растворитель удалили с помощью роторного испарителя. Выход 0.18 г (82%), т.пл. 290°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.07 с [36H, (CH₃)₃C], 1.60-1.66 м (8H, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃), 1.73–1.83 м (8H, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃), 1.88–1.98 м (8H, NCH₂CH₂CH₂NH), 2.52–2.53 м (8H, N⁺CH₂CH₂· CH₂CH₂SO₃), 3.01 с [24H, (CH₃)₂N⁺], 3.27–3.30 м (8H, NCH₂CH₂CH₂NH), 3.34–3.36 м (8H, N⁺CH₂· NH), 4.84 c (8H, OCH₂CO), 7.40 c (8H, ArH), 8.51 уш.т (4H, CONH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.20, 22.64, 22.86, 31.20, 34.45, 36.05, 50.67, 50.74, 61.28, 62.84, 74.43, 128.58, 134.97, 147.27, 158.26, 168.84. Вычислено, %: С 54.99; Н 7.47; N 6.11; S 13.98. С₈₄Н₁₃₆N₈O₂₀S₈. Найдено, %: С 55.00; Н 7.38; N 6.23; S 14.03. Масс-спектр (MALDI), *m/z*: $1832.8 [M]^+$. $[M]^+$ 1832.7.

5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28тетракис({*N*-[3',3'-диметил-3'-(4''-сульфонатобутил)]аммонийпропил}-карбамоилметокси)-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен в стереоизомерной форме *частичный конус* (8). К соединению 5 (*частичный конус*) (0.20 г, 0.16 ммоль)

добавили 15 мл растворителя ДМФА, а затем эквимолярное количество (0.64 ммоль) 1,4-бутансультона. Реакционную смесь кипятили в течение 40 ч. После образования продукта реакции в виде осалка белого цвета его отфильтровали на воронке Шотта (пор 40). Далее осалок отмывали от остатков растворителя ДМФА в ацетоне при кипячении в течение 12 ч. После того как осадок отфильтровали на воронке Шотта (пор 40), сухой продукт реакции высушивали в вакууме над пентаоксидом фосфора. Выход 0.18 г (64%), т.пл. 225°С (с разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3429 (NH), 2964, 1663 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.01 с [18H, (CH₃)₃C], 1.30 c [9H, (CH₃)₃C], 1.31 c [9H, $(CH_3)_3C$], 1.54–1.65 M(8H, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃), 1.69–1.78 м (8H, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃), 1.84– 1.95 м (8Н, NCH₂CH₂CH₂NH), 2.07–2.09 м (8Н, N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂SO₃), 2.44–2.47 м (8H, N⁺CH₂· CH₂CH₂CH₂SO₃), 2.98–3.01 м [24H, (CH₃)₂N⁺], 3.14-3.21 м (8H, NCH₂CH₂CH₂NH), 3.25-3.32 м (8Н, NCH₂CH₂CH₂NH), 4.43 д (2Н, OCH₂CO, J 13.6 Гц), 4.48 с (2Н, ОСН₂СО), 4.58 с (2Н, ОСН₂СО), 4.82 д (2H, ОСН₂СО, J 13.6 Гц), 7.60-7.62 м (2H, ArH), 7.70 с (4H, ArH), 7.78 с (2H, ArH), 8.35 с (2H, CONH), 8.47 с (2H, CONH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 20.86, 22.17, 30.78, 31.07, 33.86, 35.67, 50.24, 60.84, 62.63, 62.84, 126.25, 126.83, 127.69, 128.18, 133.89, 135.54, 145.60, 146.54, 157.33, 167.29, 167.94, 168.74. Масс-спектр (ESI), m/z: 917.3664 $[M + 2H]^{2+}$, 939.3488 [M + $2Na]^{2+}$, 633.8948 $[M + 3Na]^{3+}$, 619.2401 [M + Na +2H]³⁺. Найдено, %: С 54.99; Н 7.42; N 6.13; S 13.99. С₈₄Н₁₃₆N₈O₂₀S₈. Вычислено, %: С 55.00; Н 7.47; N 6.11; S 13.98.

Определение гидродинамического размера частиц методом ДСР. Размерное распределение частиц по интенсивности, объему, количеству и индекс полидисперсности в растворе определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе размеров наночастиц Zetasizer Nano ZS (Malvern) при температуре 25°С, угол детектирования рассеянного света – 173° в кварцевых кюветах, лазер 4 мВ He-Ne, длина волны – 633 нм. Ошибка определения размеров менее 2%. Обработка результатов проводилась с помощью программы DTS (программное обеспечение Dispersion Technology Software 4.20).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

Для приготовления растворов использовали 0.1 М фосфатный буфер с pH 7.4 (0.0027 М КСІ и 0.137 М NaCl). В ходе эксперимента концентрации *n-mpem*-бутилтиакаликс[4]аренов 7 и 8, а также растворов ЧСА варьировались от 1×10^{-4} до 1×10^{-6} М. Самосборка макроциклов 7 и 8 в присутствии ЧСА была исследована при их мольном соотношении 1:1. Растворы выдерживали в течение 1 ч, а затем проводили измерение размеров образующихся частиц при температурах 25°С и 37°С. Эксперименты проводили для каждого раствора в трех повторностях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы с хорошими выходами тетразамещенные водорастворимые производные п-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащие сульфобетаиновые фрагменты. Структура синтезированных соединений полностью охарактеризована комплексом физических методов (ЯМР ¹Н, ¹³С и ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией), индивидуальность - измерением температуры плавления, а состав – элементным анализом. Проведена оценка влияния стереоизомерной формы макроциклической платформы (конус, частичный конус, 1,3-альтернат) на реакционную способность их предшественников с 1,4-бутансультоном. Показано, что на реакционную способность макроциклов в стереоизомерной форме 1,3-альтернат влияют сразу два фактора: активность реагента, обусловленная степенью напряженности цикла (пяти- и шестичленный), и стерическая загруженность неподеленных электронных пар третичного атома азота. Нахождение макроциклов в стереоизомерных формах конус и частичный конус нивелирует влияние последнего. Методами динамического рассеяния света для синтезированных соединений исследована их способность образовывать стабильные наноразмерные ассоциаты с модельным белком – сывороточным альбумином человека. Обнаружена селективность при самосборке с биополимерами. Только в случае систем частичный конус/ЧСА происходит образование монодисперсной системы с размером ассоциатов около 7 нм и низким индексом полидисперсности. Очевидно, в данном случае расположение заместителей при фенольном кислороде в пространстве различно для всех стереоизомеров, что позволяет организовать индивидуальную для каждого стереоизомера ориентацию участков связывания, что, по-видимому, повлияло на селективность взаимодействия с субстратом. Стереоизомер *конус* вызывает дестабилизацию системы, что отражается на ее монодисперсности.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда № 18-73-10094, https://rscf.ru/project/18-73-10094.

Работа по масс-спектрометрическому анализу синтезированных соединений была выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Людмила Сергеевна Якимова, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-3956-6637

Айсылу Фависовна Кунафина, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8852-7645

Павел Леонидович Падня, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-1924-8028

Иван Иванович Стойков, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-3019-7866

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Erfani A., Flynn N.H., Aichele C.P., Ramsey J.D. J. Appl. Polym. Sci. 2020, 137, 49550. doi 10.1002/ app.49550
- Sarkar R., Pal A., Rakshit A., Saha B. J Surfactants Deterg. 2021, 24, 709–730. doi 10.1002/jsde.12542
- 3. Harijan M., Singh M. J. Mol. Recognit. 2022, 35, e2944. doi 10.1002/jmr.2944
- Ogino K., Abe M. Mixed Surfactant Systems. Surfactant Science Series 46. NewYork: Marcel Dekker. 1993. Chapter 11.
- Ghosh S., Moulik S.P. J. Colloid Interface Sci. 1998, 208, 357–366. doi 10.1006/jcis.1998.5752

- Wang Y., Wang F., Zhang H., Yu B., Cong H., Shen, Y. *Appl. Mater. Today.* 2021, 25, 101192. doi 10.1016/ j.apmt.2021.101192
- Zhang P., Sun F., Tsao C., Liu S., Jain P., Sinclair A., Hung H.-C., Bai T., Wu K., Jiang S. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2015, *112*, 12046. doi 10.1073/ pnas.1512465112
- Jiskoot W., Randolph T.W., Volkin D.B., Middaugh C.R., Schöneich C., Winter G., Friess W., Crommelin D.J., Carpenter J.F. J. Pharm. Sci. 2012, 101, 946. doi 10.1016/j.taap.2016.01.005
- Neri P., Sessler J.L., Wang M.-X. Calixarenes and Beyond. Eds. P. Neri, J.L. Sessler, M.-X. Wang. Cham: Springer Int. Publ. 2016, 1–1062. doi 10.1007/978-3-319-31867-7
- Ziganshin M.A., Yakimova L.S., Khayarov K.R., Gorbatchuk V.V., Vysotsky M.O., Böhmer V. *Chem. Commun.* 2006, *37*, 3897–3899. doi 10.1039/B607568A
- Yakimova L.S., Padnya P.L., Kunafina A.F., Nugmanova A.R., Stoikov I.I. *Mendeleev Commun.* 2019, 29, 86–88. doi 10.1016/j.mencom.2019.01.029
- Puplampu J.B., Yakimova L.S., Vavilova A.A., Rizvanov I.Kh., Stoikov I.I. *Macroheterocycles*. 2015, *8*, 75–80. doi 10.6060/mhc140722s
- Erathodiyil N., Chan H.M., Wu H., Ying J.Y. Mater. Today. 2020, 38, 84–98. doi 10.1016/ j.mattod.2020.03.024
- Padnya P.L., Andreyko E.A., Mostovaya O.A., Rizvanov I.Kh., Stoikov I.I. Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 5894–5904. doi 10.1039/C5OB00548E
- Yakimova L., Kunafina A., Nugmanova A., Padnya P., Voloshina A., Petrov K., Stoikov I. *Molecules*. 2022, 27, 1364. doi 10.3390/molecules27041364
- Keefe A.J., Jiang S. Nat. Chem. 2012, 4, 59–63. doi 10.1038/nchem.1213
- 17. Atmeh R.F., Arafa I.M., Al-Khateeb M. Jordan J. Chem. 2007, 2, 169–182.
- Martin N., Ma D., Herbet A., Boquet D., Winnik F.M., Tribet C. *Biomacromolecules*. 2014, *15*, 2952. doi 10.1021/bm5005756
- Manning M.C., Chou D.K., Murphy B.M., Payne R.W., Katayama D.S. *Pharm. Res.* 2010, 27, 544. doi 10.1007/ s11095-009-0045-6
- Iki N., Narumi F., Fujimoto T., Morohashi N., Miyano S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 1998, 2745–2750. doi 10.1039/A803734E

Synthesis and Interaction with Albumin of Some Sulfobetaine Derivatives of *p-tert*-Butylthiacalix[4]arene Stereoisomers

L. S. Yakimova*, A. F. Kunafina, P. L. Padnya, and I. I. Stoikov**

Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemistry Institute, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia *e-mail: mila.yakimova@mail.ru **e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Received May 31, 2022; revised June 22, 2022; accepted June 23, 2022

Sulfobetaine derivatives of *p-tert*-butylthiacalix[4]arene were synthesized in good yields by reacting *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes containing terminal *N*,*N*-dimethyl fragments with 1,4-butanesultone. The influence of the stereoisomeric form of the macrocyclic platform (*cone*, *partial cone*, *1*,*3-alternate*) on their reactivity was established. For the synthesized macrocycles, the ability to form stable nanosized associates with the model protein human serum albumin was studied. It was found the *partial cone* stereoisomer increases the thermal stability of the model protein.

Keywords: macrocycles, *p-tert*-butylthiacalix[4]arene, sulfobetaines, self-assembly, albumin

Памяти академика РАН А.И. Коновалова

УДК 547.72 + 547.279

ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ БИСТИОЭФИРЫ И ДИСУЛЬФОНЫ НА ОСНОВЕ 2(5*H*)-ФУРАНОНА И ДИТИОЛОВ: СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ

© 2022 г. А. М. Хабибрахманова^{*a*}, Э. С. Раббаниева^{*a*}, Д. П. Герасимова^{*b*}, Д. Р. Исламов^{*c*}, Л. З. Латыпова^{*a*, *c*}, О. А. Лодочникова^{*a*, *b*}, А. Р. Курбангалиева^{*a*, *}

^а ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18 ^b Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН», Россия, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8 ^c ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН», Россия, 420008 Казань, ул. Лобачевского, 2/31 *e-mail: akurbang@kpfu.ru

> Поступила в редакцию 07.06.2022 г. После доработки 22.06.2022 г. Принята к публикации 23.06.2022 г.

Разработаны методы синтеза новых оптически активных бистиоэфиров и дисульфонов 2(5*H*)-фуранонового ряда. При взаимодействии 5(*S*)-(*l*-ментилокси)- и 5(*S*)-(*l*-борнилокси)-2(5*H*)-фуранонов с этан-1,2-дитиолом и пропан-1,3-дитиолом в присутствии триэтиламина получены бистиоэфиры, в молекулах которых фрагмент дитиола соединяет два γ-лактонных цикла по атомам углерода С⁴. В реакциях окисления дитиопроизводных фуранона пероксидом водорода в уксусной кислоте выделены хиральные дисульфоны с фрагментом монотерпеновых спиртов в 5 положении γ-лактонного цикла. Строение пяти новых серосодержащих производных фуранона охарактеризовано методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: 2(5*H*)-фураноны, лактоны, тиилирование, этан-1,2-дитиол, пропан-1,3-дитиол, бистиоэфиры, дисульфоны, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749222080122, EDN: IRGJIH

ВВЕДЕНИЕ

Пятичленные кислородсодержащие гетероциклы ряда 2(5*H*)-фуранона играют значительную роль в органической и медицинской химии. Данные гетероциклы, особенно в энантиомерно чистой форме, составляют структурное ядро многочисленных природных соединений, обладающих большим разнообразием биологически активных свойств [1–8]. В ряду производных 2(5*H*)-фуранона выявлены вещества с противоопухолевым, противогрибковым и противовоспалительным действием, бактерициды, антибиотики и т.д. [3, 4, 6, 8–10]. Кроме того, ненасыщенный γ-лактон является одним из незаменимых строительных блоков в дизайне и разработке различных биологически активных структур, в том числе новых лекарственных средств [1, 4, 8, 11–13].

Сочетание в молекуле фуранонового кольца и сульфонильной группы также позволяет повысить либо разнообразить проявляемую биологическую активность [14, 15]. Хорошо известно, что сульфонилсодержащие соединения все чаще используются в синтезе природных и биологически активных веществ благодаря доступности, высокой реакционной способности и возможности легкого удаления на запланированной стадии [16–18]. Сульфоны находят широкое применение в качестве растворителей, полимеров, фармацевтических препаратов и агрохимикатов [19].

Дисульфоны, которым характерна гибкость связей C-S, легкость восстановления и окисления, способность выступать в роли как электрофильных, так и нуклеофильных реагентов, а также доноров или акцепторов в различных реакциях циклоприсоединения, эффективно используются в органическом синтезе в качестве универсальных и ценных промежуточных соединений [17]. В связи с этим, получение новых дисульфонильных производных на основе химически и биологически значимых гетероциклов ряда 2(5H)-фуранона является актуальной задачей. Особый интерес вызывают стереоизомерно чистые производные 2(5Н)-фуранона, что обусловлено, в первую очередь, потребностями фармацевтической промышленности. Как правило, биологическая активность рацемических веществ связана с действием лишь одного из стереоизомеров, тогда как второй может проявлять менее выраженную активность или быть совсем неактивным, или даже обладать сильным токсическим эффектом.

Ранее нами были разработаны методы получения моно- и дитиопроизводных 3,4-дихлор-2(5*H*)фуранона различного структурного типа [20–26], а также продуктов их окисления [27–29]. Целью данной работы явился синтез новых оптически активных серосодержащих производных 2(5H)фуранона на основе 5(S)-*l*-ментилокси- и 5(S)-*l*борнилоксифуранонов и двух алифатических дитиолов – этан-1,2-дитиола и пропан-1,3-дитиола.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений выбраны оптически активные 5(*S*)-*l*-ментилокси-2(5*H*)фуранон (**1a**) и 5(*S*)-*l*-борнилокси-2(5*H*)-фуранон (**2a**), которые синтезировали из мукохлорной кислоты и *l*-ментола или *l*-борнеола в условиях кислотного катализа [14, 30–32]. В проведенных реакциях в обоих случаях сначала была получена смесь диастереомеров в соотношении 1:1, различающихся конфигурацией атома углерода С⁵ γ-лактонного цикла. Индивидуальные (*S*)-стереоизомеры **1a** и

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

2а были выделены с помощью дробной перекристаллизации из гексана.

Далее фураноны **1а** и **2а** были вовлечены в реакции с этан-1,2-дитиолом и пропан-1,3-дитиолом в условиях основного катализа. Синтезы проводили в кипящем ацетоне в присутствии триэтиламина с использованием соотношения фуранон–дитиол–основание, равное 2:1:2 (схема 1). В результате были выделены новые оптически активные бистиоэфиры **3–6**, в молекулах которых фрагмент дитиола соединяет два фураноновых кольца по атомам углерода C⁴. Строение полученных продуктов подтверждено методами спектроскопии ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С {¹H}.

В ИК спектрах бистиоэфиров **3–6** отметим присутствие полос поглощения валентных колебаний С–Н связей в области 2800–3000 см⁻¹, С=С связи лактонного фрагмента в области 1592–1605 см⁻¹, а также сигнала в области 1718–1782 см⁻¹, характерного валентным колебаниям карбонильной группы.

В спектрах ЯМР ¹Н бистиоэфиров **3–6** присутствуют синглет метинового протона у атома углерода С⁵ лактонного цикла при δ 5.7–5.8 м.д. и две группы сигналов от фрагментов алифатических дитиолов: для бистиоэфиров 3 и 4 на основе этандитиола – два сложных мультиплета SCH₂ протонов в области & 3.3-3.5 и 3.5-3.7 м.д., а в случае бистиоэфиров 5 и 6 на основе пропандитиола – квинтет С-СН₂-С протонов при б 2.13-2.14 м.д. с КССВ ³J 7.2 Гц и сложный мультиплет SCH₂ протонов в области б 3.3-3.4 м.д. Что касается протонов ментильного и борнильного заместителей, то в спектре проявляются сигналы протонов от трех метильных групп в области сильных полей (б 0.8-1.0 м.д.), сложные мультиплеты от диастереотопных метиленовых протонов в области б 0.7-2.4 м.д., а сигнал от метинового протона у атомов углерода C⁶ проявляется в виде отдельного мультиплета в области 3.5-4.1 м.д. Детальный анализ двумерных спектров ЯМР ¹H-¹H COSY и ¹H-¹³C HSQC позволил провести полное соотнесение наблюдаемых сигналов атомов углерода с сигналами соответствующих атомов водорода ментильного и борнильного остатков и фрагментов дитиолов в молекулах бистиоэфиров 3-6.

0= $\mathbf{R}^{*} = l-\text{MEHTMI} \ \mathbf{1a}, \mathbf{3} \ (65\%), \mathbf{5} \ (81\%), \mathbf{7} \ (60\%), \mathbf{9} \ (77\%); \ \mathbf{R}^{*} = l-60\text{р}\text{р}\text{н}\text{MI} \ \mathbf{2a}, \mathbf{4} \ (67\%), \mathbf{6} \ (80\%), \mathbf{8} \ (72\%), \mathbf{10} \ (58\%)$ 5 $\odot = \infty = \odot$ \bigcirc R*0. 33% H₂O₂ (изб.) CH₃COOH, rt 33% H₂O₂ (изб.) CH₃COOH, rt OR* ΟR* Cxema 1 U $\dot{\Box}$ 3,4 ด์ Ш * С*20 R*0. Et_3N , ацетон, t° Et_3N , ацетон, t° . ESE la, 2a

5

 \overline{O}

Выделенные (S.S)-стереоизомеры бистиоэфиров 3-6 на следующем этапе были окислены до соответствующих дисульфонов. При взаимодействии дитиопроизводных 3-6 с избытком пероксида водорода (10 экв) в уксусной кислоте при комнатной температуре получены новые оптически активные дисульфоны фуранонового ряда 7-10 в виде бесцветных твердых веществ (схема 1). О наличии в молекулах выделенных соединений SO₂ группы судили по появлению в ИК спектрах соединений 7-10 новых узких интенсивных полос поглощения в двух областях (1326-1358 и 1131-1152 см⁻¹), присущих антисимметричным и симметричным колебаниям сульфонильной группы. Спектры ЯМР ¹Н и ${}^{13}C{}^{1}H{}$ бистиоэфиров **3–6** и соответствующих дисульфонов 7-10 содержат одинаковое количество сигналов. В качестве устойчивой тенденции отметим сдвиг в слабые поля ($\Delta\delta = 0.3-0.4$ м.д.) синглета от метинового атома водорода у атома углерода С⁵ лактонного цикла в спектрах ЯМР 1 Н дисульфонов 7–10.

Методом рентгеноструктурного анализа охарактеризована молекулярная структура бистиоэфиров 3-5, а также дисульфонов 7 и 8 (см. рисунок). Структура полученных соединений расшифрована в моноклинной P21 (соединения 3, 4 и 7) и орторомбической P2₁2₁2₁ (соединения 5 и 8) хиральных пространственных группах. Дисульфон 8 кристаллизуется в виде кристаллосольвата с хлороформом состава 1:1. Асимметрическая часть ячейки кристаллов всех исследованных соединений представлена единственной молекулой (Z' = 1). Пятичленный цикл во всех молекулах плоский. Конформационная гибкость фрагмента -SCH₂CH₂S- позволяет молекулам соединений, полученных на основе этан-1,2-дитиола, принимать в кристалле различные конформации. Так, в кристалле бистиоэфира 3 соединительный мостик -SCH₂CH₂S- находится в гош-конформации, а в кристаллах соединений 4, 7 и 8 наблюдается трансоидная конформация. В кристалле соединения 5 на основе пропан-1,3-дитиола соединительный мостик -SCH₂CH₂CH₂S- находится полностью в трансоидной конформации. По данным метода РСА атом углерода C⁵ лактонных циклов всех изученных соединений имеет (S)-конфигурацию.



Геометрия молекул соединений 3 (a), 4 (b), 5 (c), 7 (d) и 8 (e) в кристалле

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на фурье-спектрометре «Bruker Tensor-27» (Германия) в диапазоне волновых чисел 4000–400 см⁻¹. Регистрацию спектров проводили на приставке PikeMIRacle (США) методом НПВО. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C {¹H}, ¹H–¹H COSY и ¹H–¹³C HSQC регистрировали на приборе «Bruker Avance III 400» (Германия) с рабочей частотой 400.17 (¹H) и 100.62 (¹³C) МГц при температуре 20°С для растворов в CDCl₃. Химический

сдвиг определялся относительно сигналов остаточных протонов дейтерорастворителя (б_н 7.26, δ_C 77.16 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения получали на тандемном квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре с электроспрейной ионизацией «Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS». Анализ методом ТСХ проводили на пластинах «Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ», элюент: смесь этилацетат-гексан (1:1), пятна проявляли в УФ свете при 254 нм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 Å (0.060–0.200 мм, Acros Organics). Температуры плавления измеряли на нагревательном столике «Boetius» и не корректировали. Измерение оптического вращения проводили на поляриметре «Perkin-Elmer Model 341» в CHCl₃ с использованием кювет на 1 или 3 мл при температуре 20°С на D-линии натрия (λ 589 нм) (*с* дана в г/100 мл).

Кристаллы соединения **3** получены из смеси гексан – CCl_4 (2:1), соединения **4** – из $CDCl_3$, соединения **5** – из смеси гексан– CCl_4 (3:1), соединения **7** – из смеси гексан– $CHCl_3$ (3:1), соединения **8** – из смеси гексан– $CHCl_3$ (5:1).

Монокристальное рентгеноструктурное исследование соединений 3 и 5 выполнено на автоматическом трехкружном дифрактометре «Rigaku XtaLab Synergy S» [λ (Cu K_{α}) = 1.54184 Å] при температуре T = 100(2) К. Монокристальное рентгеноструктурное исследование соединений 4, 7 и 8 выполнено на автоматическом трехкружном дифрактометре «Bruker D8 QUEST» с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубой ІµS DIAMOND (λ [Mo K_{α}] = 0.71073 Å) при T = 100(2) К. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарных ячеек проводили с использованием пакета программ CrysAlisPro и АРЕХЗ. Структуры расшифрованы прямым методом с использованием SHELXT [33] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении (для всех неводородных атомов) с использованием программ SHELXL [34] в пакете программ Olex2 [35]. Координаты атомов водорода рассчитаны на основании стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям наездника. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программы PLATON [36].

Кристаллографические данные структур соединений **3–5**, **7** и **8** депонированы в Кембриджском банке структурных данных [ССDС 2174932 (**3**), 2174935 (**4**), 2174934 (**5**), 2174933 (**7**), 2174936 (**8**)], важнейшие характеристики приведены в таблице.

(1*R*,2*S*,5*R*)-Ментол, (1*S*,2*R*,4*S*)-борнеол, этан-1,2-дитиол и пропан-1,3-дитиол (все – Acros Organics) использовали без дополнительной очистки. Все остальные реагенты и органические растворители очищали и сушили перед использованием по стандартным методикам [37].

5(S)-[(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексилокси]-3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранон (**1a**) [14, 30] и 3,4-дихлор-5(S)-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-2(5*H*)-фуранон (**2a**) [31, 32] синтезировали по известным методикам.

4,4'-(Этан-1,2-диилдисульфандиил)бис{5(S)-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5Н)-фуранон} (3). В трехгорлой колбе на 100 мл, снабженной магнитной мешалкой, обратным холодильником и газоподводяшей трубкой для подачи аргона, к раствору 2.09 г (6.8 ммоль) фуранона 1а в ацетоне (15 мл) при интенсивном перемешивании добавили раствор 0.29 мл (3.4 ммоль) этан-1,2-дитиола в ацетоне (5 мл), а затем по каплям раствор 0.95 мл (6.8 ммоль) триэтиламина в ацетоне (7 мл). Наблюдали постепенное образование осадка (C₂H₅)₃N·HCl. Реакционную смесь кипятили в течение 18 ч, об окончании реакции судили по данным метода спектроскопии ЯМР ¹Н. Выпавший осадок соли отфильтровали, промыли холодным ацетоном. Фильтрат досуха вакуумировали, полученный коричневый маслянистый остаток перекристаллизовали из смеси гексан-CCl₄ (2:1). Выход 1.41 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129°С, $R_{\rm f}$ 0.61, $[\alpha]_{\rm D}^{20}$ +11.3 (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 2960, 2948, 2937, 2929, 2879, 2866 (С-Н), 1782, 1718 (С=О), 1605 (С=С лакт.). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.81 д [3Н, CH₃ (*i*-Pr), ³*J* 7.0 Гц], 0.93 д (3H, CH₃, H¹², ³J 6.5 Гц), 0.94 д [3H, CH₃ (*i*-Pr), ³*J* 7.0 Гц], 0.76–1.16 м (3H, H⁷, H⁹, H¹⁰), 1.29–1.48 м (2H, H⁸, H¹¹), 1.61–1.73 м (2H, H⁹, H¹⁰), 2.14–2.29 м (2H, H⁷, H¹³), 3.41–3.52 м (2H, SCH₂), 3.53–3.66 м (3H, H⁶, SCH₂), 5.80 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С{¹H}, б, м.д.: 16.02 [CH₃ (*i*-Pr)], 21.16,

Основные кристаллографические параметры структур 3–5, 7 и 8 по рентгенодифракционным данным для монокристаллов

Соединение	3	4	5	7	8
Брутто-формула	$C_{30}H_{44}Cl_2O_6S_2$	$C_{30}H_{40}Cl_2O_6S_2$	$C_{31}H_{46}Cl_2O_6S_2$	$C_{30}H_{44}Cl_2O_{10}S_2$	C ₃₀ H ₄₀ Cl ₂ O ₁₀ S ₂ , CHCl ₃
Молекулярная масса	635.67	631.64	649.70	699.67	815.01
Кристаллогра- фический класс	моноклинный	моноклинный	орторомбический	моноклинный	орторомбический
Пространст- венная группа	<i>P</i> 2 ₁ (no. 4)	<i>P</i> 2 ₁ (no. 4)	$P2_12_12_1$ (no. 19)	<i>P</i> 2 ₁ (no. 4)	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (no. 19)
Параметры эле- ментарной ячей- ки: <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å; α, β, γ, град	8.33950(10), 19.2734(2), 10.67710(10); 108.7640(10)	10.1040(4), 14.5378(7), 10.5895(4); 92.8080(10)	9.33550(10), 12.1125(2), 29.9674(3)	8.1215(5), 15.3194(12), 14.0071(11); 99.165(3)	7.8449(2), 15.5543(5), 29.9604(9)
Объем элементар- ной ячейки, Å ³	1624.93(3)	1553.62(11)	3388.60(7)	1720.5(2)	3655.83(19)
Z/Z	2/1	2/1	4/1	2/1	4/1
Вычисленная плотность, г см ⁻³	1.299	1.350	1.273	1.351	1.481
Коэффициент по- глощения, мм ⁻¹	3.320	0.384	3.194	0.362	0.565
F(000)	676	668	1384	740	1696
Диапазон сбора отражений, град	4.373-76.545	1.925-30.059	2.949–76.646	1.984-30.040	1.887-30.070
Диапазон индексов	$-10 \le h \le 10,$ $-23 \le k \le 23,$ $-13 \le l \le 13$	$-14 \le h \le 14,$ $-20 \le k \le 20,$ $-14 \le l \le 14$	$-10 \le h \le 11,$ $-15 \le k \le 15,$ $-37 \le l \le 21$	$-11 \le h \le 11,$ $-21 \le k \le 21,$ $-19 \le l \le 19$	$-11 \le h \le 10,$ $-21 \le k \le 21,$ $-42 \le l \le 42$
Общее число/ независимых отражений (<i>R</i> _{int})	26250/6561 (0.0413)	46486/9093 (0.0360)	19224/6902 (0.0485)	59361/10088 (0.0501)	59502/10703 (0.0531)
Rσ	0.0343	0.0277	0.0501	0.0364	0.0433
$T_{\rm max}/T_{\rm min}$	1.000/0.564	0.7460/0.6947	1.000/0.456	0.7460/0.6831	0.7460/0.6711
Число наблюдае- мых отражений [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	6443	8694	6559	9186	9124
Количество отра- жений/число кон- стрейнов/число параметров	6561/1/367	9093/1/367	6902/0/376	10088/1/403	10703/0/439
GooF	1.069	1.034	1.070	1.028	1.033

Соединение	3	4	5	7	8
$R\left[I > 2\sigma(I)\right]$	R1 0.0306, wR2 0.0803	<i>R</i> 1 0.0249, <i>wR</i> 2 0.0605	R1 0.0358, wR2 0.0922	R1 0.0303, wR2 0.0682	R1 0.0381, wR2 0.0927
<i>R</i> (по всем отражениям)	<i>R</i> 1 0.0310, <i>wR</i> 2 0.0806	<i>R</i> 1 0.0273, <i>wR</i> 2 0.0618	R1 0.0383, wR2 0.0938	R1 0.0365, wR2 0.0707	<i>R</i> 1 0.0511, <i>wR</i> 2 0.0988
Параметр Флака	-0.008(9)	0.000(13)	-0.012(8)	0.017(17)	-0.021(19)
Остаточные экстремумы электронной плотности, еÅ ⁻³	0.246 и -0.300	0.278 и –0.151	0.280 и -0.260	0.227 и –0.359	0.715 и –0.489
CCDC	2174932	2174935	2174934	2174933	2174936

Таблица. (продолжение).

22.22 [CH₃ (*i*-Pr), C¹²], 22.90 (C¹⁰), 25.49 (C¹³), 30.62 (2SCH₂), 31.78 (C⁸), 34.00 (C⁹), 42.40 (C⁷), 48.21 (C¹¹), 83.69 (C⁶), 102.39 (C⁵), 120.20 (C³), 152.42 (C⁴), 164.71 (C²). Масс-спектр, *m/z*: 657.1849 [*M* + Na]⁺. C₃₀H₄₄Cl₂NaO₆S₂. *M* + Na 657.1849.

4,4'-(Этан-1,2-диилдисульфандиил)бис[5(S)-{(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси}-3-хлор-2(5Н)-фуранон] (4) синтезировали аналогично соединению 3 из фуранона 2а (2.04 г, 6.7 ммоль), этан-1,2-дитиола (0.28 мл, 3.3 ммоль) и триэтиламина (0.93 мл, 6.7 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 19 ч. Перекристаллизация из смеси гексан-CCl₄ (1:4). Выход 1.41 г (67%), бесцветные кристаллы, т.пл. 168°С, *R*_f 0.65, [α]_D²⁰ +58.3 (с 1.1, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 2990, 2963, 2942, 2885 (С-Н), 1764 (C=O), 1593, 1582 (C=C лакт.). Спектр ЯМР ¹Н, б. м.д.: 0.87 с [6H, 2CH₃ (*i*-Pr)], 0.91 с (3H, CH₃, H¹²), 1.18–1.34 м (3H, H⁸, H⁹, H¹¹), 1.64–1.79 м (2H, H⁸ или H⁹, H¹⁰), 1.80–1.92 м (1Н, H⁸ или H⁹), 2.22– 2.35 м (1Н, Н¹¹), 3.37–3.49 м (2Н, SCH₂), 3.54–3.66 м (2H, SCH₂), 3.97–4.06 м (1H, H⁶), 5.82 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С{¹H}, б, м.д.: 14.22 (С¹²), 18.91, 19.74 [CH₃ (*i*-Pr)], 26.79, 28.10 (C⁸, C⁹), 30.54 (2SCH₂), 37.18 (C¹¹), 44.95 (C¹⁰), 47.87 (C⁷), 49.75 (C¹³), 89.14 (C⁶), 102.71 (C⁵), 120.17 (C³), 152.62 (C⁴), 164.45 (C²). Macc-спектр, m/z: 653.1544 [M + Na^{+} . $C_{30}H_{40}Cl_2NaO_6S_2$. M + Na 653.1536.

4,4'-(Пропан-1,3-диилдисульфандиил)бис-{5(S)-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5H)-фуранон} (5) синтезировали аналогично соединению 3 из фуранона 1а (1.92 г, 6.2 ммоль), пропан-1,3-дитиола (0.31 мл, 3.1 ммоль) и триэтиламина (0.87 мл, 6.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 16 ч. Перекристаллизация из смеси гексан–ССІ₄ (3:1). Выход 1.64 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 95°С, *R*_f 0.59, [α]_D²⁰-0.1 (*с* 1.0, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 2970, 2958, 2928, 2876 (С–Н), 1759 (С=О), 1592 (С=С лакт.). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.80 д [3H, CH₃ (*i*-Pr), ³*J* 6.9 Гц], 0.93 д (3H, CH₃, H¹², ³*J* 6.5 Гц), 0.94 д [3H, CH₃ (*i*-Pr), ³*J* 7.0 Гц], 0.77–1.15 м (3H, H⁷, H⁹, H¹⁰), 1.29–1.48 м (2H, H⁸, H¹¹), 1.61– 1.73 м (2H, H⁹, H¹⁰), 2.14 квинтет (2H, CH₂CH₂CH₂, ³*J* 7.2 Гц), 2.18–2.31 м (2Н, Н⁷, Н¹³), 3.36 д.т (2Н, А-часть ABX_2 -системы, SCH_2 , ${}^2J_{AB}$ –13.5, ${}^3J_{AX}$ 7.2 Гц), 3.43 д.т (2H, В-часть ABX₂-системы, SCH₂, ²*J*_{AB} –13.5, ³*J*_{BX} 7.2 Гц), 3.56 д.д.д (1Н, Н⁶, ³*J* 10.7, ³J 10.7, ³J 4.4 Гц), 5.77 с (1Н, Н⁵). Спектр ЯМР ¹³С{¹H}, б, м.д.: 16.04 [СН₃ (*i*-Pr)], 21.17, 22.23 $[CH_3 (i-Pr), C^{12}], 22.90 (C^{10}), 25.43 (C^{13}), 28.56$ (2SCH₂), 30.97 (CH₂<u>C</u>H₂CH₂), 31.78 (C⁸), 34.03 (C^9) , 42.40 (C^7) , 48.21 (C^{11}) , 83.66 (C^6) , 102.42 (C^5) , 119.42 (C³), 153.30 (C⁴), 165.02 (C²). Масс-спектр, m/z: 671.2005 $[M + Na]^+$. C₃₁H₄₆Cl₂NaO₆S₂. M + Na671.2005.

4,4'-(Пропан-1,3-диилдисульфандиил)бис-[5(S)-{(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси}-3-хлор-2(5H)-фуранон] (6) синтезировали аналогично соединению 3 из фуранона 2a (2.52 г, 8.2 ммоль), пропан-1,3-дитиола (0.41 мл, 4.1 ммоль) и триэтиламина (1.15 мл, 8.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 15 ч. Полученный после вакуумирования желтый маслянистый остаток очищали методом

колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2). Основную фракцию с R_f 0.45 досуха вакуумировали, остаток перекристаллизовали из смеси гексан-CCl₄ (1:2). Выход 2.13 г (80%), бесцветное твердое вещество, т.пл. 106°С, $R_{\rm f}$ 0.64, $[\alpha]_{\rm D}^{20}$ +49.5 (с 1.2, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 2960, 2886 (С-Н), 1776 (С=О), 1593 (С=С лакт.). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.87 с [6H, 2CH₃ (*i*-Pr)], 0.91 с (3H, CH₃, H¹²), 1.17–1.37 м (3H, H⁸, H⁹, Н¹¹), 1.63–1.80 м (2Н, Н⁸ или Н⁹, Н¹⁰), 1.81–1.96 м (1H, H⁸ или H⁹), 2.13 квинтет (2H, CH₂CH₂, ³*J* 7.2 Гц), 2.21–2.37 м (1Н, Н¹¹), 3.33 д.т (2Н, А-часть ABX₂-системы, SCH₂, ${}^{2}J_{AB}$ –13.1, ${}^{3}J_{AX}$ 7.2 Гц), 3.40 д.т (2H, В-часть ABX₂-системы, SCH₂, ${}^{2}J_{AB}$ -13.1, ³J_{BX} 7.2 Гц), 3.95-4.07 м (1H, H⁶), 5.81 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С{¹H}, б, м.д.: 14.07 (С¹²), 18.82, 19.65 [CH₃ (*i*-Pr)], 26.66, 28.01 (C⁸, C⁹), 28.60 (CH₂CH₂CH₂), 30.15 (2SCH₂), 37.06 (C¹¹), 44.86 $(C^{10}), 47.72 (C^7), 49.63 (C^{13}), 88.63 (C^6), 102.43$ (C^5) , 118.94 (C^3) , 153.91 (C^4) , 164.64 (C^2) . Maccспектр, m/z: 662.2131 $[M + NH_4]^+$. C₃₁H₄₆Cl₂NO₆S₂. $M + NH_4$ 662.2138.

1,2-Бис[{5(S)-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5Н)-фуранонил (7). В плоскодонной колбе на 100 мл, снабженной магнитной мешалкой, к раствору 0.72 г (1.1 ммоль) фуранона 3 в 15 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании прилили 1.14 мл (11.0 ммоль) 33%-ного раствора пероксида водорода. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 сут при комнатной температуре, об окончании реакции судили по данным метода спектроскопии ЯМР ¹Н. Далее реакционную смесь досуха вакуумировали, остаток перекристаллизовали из смеси гексан-СНСl₃ (3:1). Выход 0.48 г (60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 178°С, *R*_f 0.58, $[\alpha]_{D}^{20}$ +119.3 (c 1.0, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 2954, 2929, 2877 (C-H), 1806 (C=O), 1637 (C=C лакт.), 1355 (SO₂ асимм.), 1131 (SO₂ симм.). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.82 д [3Н, CH₃ (*i*-Pr), ³*J* 6.9 Гц], 0.94 д [3H, CH₃ (*i*-Pr), ³*J* 6.6 Гц], 0.95 д (3H, CH₃, Н¹², ³*J* 6.0 Гц), 0.76–1.12 м (3Н, Н⁷, Н⁹, Н¹⁰), 1.23– 1.34 м (1Н, Н¹¹), 1.35–1.52 м (1Н, Н⁸), 1.62–1.77 м (2H, H⁹, H¹⁰), 2.12 септ.д (1H, H¹³, ³*J* 7.0, ³*J* 2.5 Гц), 2.14–2.22 м (1H, H⁷), 3.58–3.80 м (5H, H⁶, SCH₂), 6.21 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С{¹H}, б, м.д.: 15.70 [CH₃ (*i*-Pr)], 21.21, 22.19 [CH₃ (*i*-Pr), C¹²], 22.70 $(C^{10}), 25.42 (C^{13}), 31.85 (C^8), 33.73 (C^9), 42.50 (C^7),$

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

48.41 (C¹¹), 48.59 (2SCH₂), 84.80 (C⁶), 101.43 (C⁵), 137.05 (C³), 146.92 (C⁴), 162.09 (C²). Масс-спектр, *m/z*: 721.1639 [*M* + Na]⁺. C₃₀H₄₄Cl₂NaO₁₀S₂. *M* + Na 721.1645.

1,2-Бис{[5(S)-{(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси}-3-хлор-2(5H)фуранонил]сульфонил}этан (8) синтезировали аналогично соединению 7 из фуранона 4 (0.63 г. 1.0 ммоль) и 33%-ного раствора пероксида водорода (1.00 мл, 10.0 ммоль) в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 сут. Перекристаллизация из смеси гексан-СНСl₂ (5:1). Выход 0.50 г (72%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129°С, *R*_f 0.66, [α]_D²⁰+133.1 (*с* 1.0, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 2989, 2960, 2891, 2881 (С-Н), 1803 (С=О), 1635 (С=С лакт.), 1358 (SO₂ асимм.), 1135 (SO₂ симм.). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.87, 0.88 c [6H, 2CH₃ (*i*-Pr)], 0.93 c (3H, CH₃, H¹²), 1.13–1.38 м (3H, H⁸, H⁹, H¹¹), 1.57–1.68 м (1H, H⁸ или H⁹), 1.69–1.85 м (2H, H⁸ или H⁹, H¹⁰), 2.24– 2.40 м (1Н, Н¹¹), 3.65–3.89 м (4Н, SCH₂), 4.08–4.21 м (1H, H⁶), 6.15 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С{¹H}, δ, м.д.: 13.93 (С¹²), 18.88, 19.67 [СН₃ (*i*-Pr)], 27.10, $28.13 (C^8, C^9), 36.70 (C^{11}), 44.89 (C^{10}), 48.00 (C^7),$ 48.65 (2SCH₂), 49.90 (C¹³), 91.65 (C⁶), 102.46 (C⁵), 137.38 (С³), 146.65 (С⁴), 162.07 (С²). Масс-спектр, m/z: 717.1327 $[M + Na]^+$. C₃₀H₄₀Cl₂NaO₁₀S₂. M + Na 717.1332.

1,3-Бис[{5(S)-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5H)-фуранонил}сульфонил]пропан (9) синтезировали аналогично соединению 7 из фуранона 5 (0.65 г, 1.0 ммоль) и 33%-ного раствора пероксида водорода (1.00 мл, 10.0 ммоль) в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 сут. Перекристаллизация из смеси гексан-CCl₄ (2:1). Выход 0.55 г (77%), бесцветное твердое вещество, т.пл. 142°С, $R_{\rm f}$ 0.51, $[\alpha]_{\rm D}^{20}$ +73.6 (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 2964, 2953, 2929, 2910, 2877, 2855 (C-H), 1805, 1787 (C=O), 1641, 1632 (С=С лакт.), 1347, 1326 (SO₂ асимм.), 1152, 1137 (SO₂ симм.). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.82 д [3Н, СН₃ (*i*-Pr), ³J 6.9 Гц], 0.93 д [3H, CH₃ (*i*-Pr), ³J 6.7 Гц], 0.95 д (3H, CH₃, H¹², ³*J* 6.1 Гц), 0.73–1.16 м (3H, H⁷, H⁹, H¹⁰), 1.28–1.38 м (1H, H¹¹), 1.38–1.51 м (1H, H⁸), 1.63–1.75 м (2H, H⁹, H¹⁰), 2.09–2.26 м (2H, H⁷, H¹³), 2.46 квинтет (2H, CH₂CH₂, ³*J* 7.2 Гц),

3.44 д.т (2H, А-часть системы ABX₂, SCH₂, ${}^{2}J_{AB}$ –14.3, ${}^{3}J_{AX}$ 7.2 Гц), 3.56 д.т (2H, В-часть системы ABX₂, SCH₂, ${}^{2}J_{AB}$ –14.3, ${}^{3}J_{BX}$ 7.2 Гц), 3.72 д.д.д (1H, H⁶, ${}^{3}J$ 10.7, ${}^{3}J$ 10.7, ${}^{3}J$ 4.4 Гц), 6.21 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ${}^{13}C{}^{1H}$, δ , м.д.: 14.55 (CH₂<u>C</u>H₂CH₂), 15.69 [CH₃ (*i*-Pr)], 21.26, 22.22 [CH₃ (*i*-Pr), C¹²], 22.72 (C¹⁰), 25.35 (C¹³), 31.81 (C⁸), 33.92 (C⁹), 42.25 (C⁷), 48.33 (C¹¹), 53.87 (2SCH₂), 84.63 (C⁶), 101.57 (C⁵), 136.12 (C³), 147.90 (C⁴), 162.49 (C²). Массспектр, *m/z*: 735.1796 [*M*+Na]⁺. C₃₁H₄₆Cl₂NaO₁₀S₂. *M* + Na 735.1802.

1,3-Бис{[5(S)-{(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси}-3-хлор-2(5H)фуранонил]сульфонил}пропан (10) синтезировали аналогично соединению 7 из фуранона 6 (0.72 г, 1.1 ммоль) и 33%-ного раствора пероксида водорода (1.12 мл, 11.2 ммоль) в 15 мл ледяной vксvсной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 сут. Полученный после вакуумирования бесцветный твердый остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат-петролейный эфир, 1:1). Основную фракцию с R_f 0.63 досуха вакуумировали, растирали в петролейном эфире. Выход 0.46 г (58%), бесцветное твердое вещество, т.пл. 92°С, [α]_D²⁰+84.5 (*c* 1.0, CHCl₂). ИК спектр, v, см⁻¹: 2985, 2959, 2936, 2916, 2883 (C-H), 1802 (C=O), 1633 (С=С лакт.), 1349 (SO₂ асимм.), 1137 (SO₂ симм.). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.87, 0.88 с [6Н, 2CH₃ (*i*-Pr)], 0.94 c (3H, CH₃, H¹²), 1.18–1.40 M (3H, Н⁸, Н⁹, Н¹¹), 1.64–1.84 м (3H, H⁸, H⁹, H¹⁰), 2.24– 2.39 м (1Н, Н¹¹), 2.50 квинтет (2Н, СН₂СН₂, ³J 7.2 Гц), 3.49 д.т (2Н, А-часть ABX₂-системы, SCH₂, ²J_{AB}-14.3, ³J_{AX} 7.2 Гц), 3.62 д.т (2H, В-часть АВХ₂-системы, SCH₂, ${}^{2}J_{AB}$ –14.3, ${}^{3}J_{BX}$ 7.2 Гц), 4.09-4.18 м (1Н, Н⁶), 6.15 с (1Н, Н⁵). Спектр ЯМР ¹³С{¹H}, б, м.д.: 13.87 (С¹²), 14.76 (СН₂<u>С</u>H₂CH₂), 18.87, 19.66 [CH₂ (*i*-Pr)], 27.05, 28.10 (C⁸, C⁹), 36.61 $(C^{11}), 44.88 (C^{10}), 47.95 (C^7), 49.88 (C^{13}), 53.91$ (2SCH₂), 91.05 (C⁶), 102.52 (C⁵), 136.17 (C³), 147.48 (C⁴), 162.50 (C²). Macc-спектр, m/z: 731.1484 [M + $Na]^+$. $C_{31}H_{42}Cl_2NaO_{10}S_2$. *M* + Na 731.1489.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы и спектрально охарактеризованы первые представители оптически активных бистиоэфиров и дисульфонов 2(5H)-фуранонового ряда. Реакции 5(S)-(*l*-ментилокси)- и 5(S)-(*l*-бор-

нилокси)-2(5*H*)-фуранонов с этан-1,2-дитиолом и пропан-1,3-дитиолом в присутствии основания приводят к образованию бистиоэфиров фуранона, в молекулах которых два ненасыщенных γ -лактонных фрагмента связаны посредством –S–(CH₂)_n–S– цепочки по атомам углерода C⁴. Полученные бистиоэфиры под действием избытка раствора пероксида водорода в уксусной кислоте превращаются в соответствующие хиральные дисульфоны, несущие фрагмент *l*-ментола или *l*-борнеола в 5 положении лактонного цикла.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет–2030»). Рентгеноструктурные исследования выполнены за счет государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабибрахманова Алсу Мунавировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7525-0133

Герасимова Дарья Павловна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-9770-196X

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

Латыпова Лилия Зиннуровна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-7838-732X

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

Курбангалиева Альмира Рафаэловна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2436-7427

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- De Souza M.V.N. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2005, *2*, 139– 145. doi 10.2174/1570193053544427
- Mao B., Fañanás-Mastral M., Feringa B.L. Chem. Rev. 2017, 117, 10502–10566. doi 10.1021/ acs.chemrev.7b00151
- Rossi R., Lessi M., Manzini C., Marianetti G., Bellina F. Curr. Org. Chem. 2017, 21, 964–1018. doi 10.2174/ 1385272821666170111151917

- Villamizar-Mogotocoro A.-F., León-Rojas A.-F., Urbina-González J.-M. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2020, *17*, 922–945. doi 10.2174/1570193X1766620022013 0735
- Бадовская Л.А., Посконин В.В., Тюхтенева З.И., Кожина Н.Д. ЖОХ. 2021, 91, 167–189. [Badovskaya L.A., Poskonin V.V., Tyukhteneva Z.I., Kozhina N.D. Russ. J. Gen. Chem. 2021, 91, 133–153.] doi 10.1134/S1070363221020018
- Kumar S., Garg R., Kabra A. World J. Pharm. Res. Technol. 2013, 1, 83–94.
- Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal M.A., Asif M. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, *171*, 66–92. doi 10.1016/ j.ejmech.2019.03.021
- Khatri H.R., Bhattarai B., Kaplan W., Li Z.Z., Long M.J.C., Aye Y., Nagorny P. J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 4849–4860. doi 10.1021/jacs.8b12870
- Singh S., Sharma P.K., Kumar N., Dudhe R. J. Pharm. Sci. 2011, 2, S51–S61.
- Kayumov A.R., Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Bogachev M.I. New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering. Microbial Biofilms: Current Research and Future Trends. Ed. M.K. Yadav, B.P. Singh. Amsterdam: Elsevier, 2020, 6, 77–89. doi 10.1016/B978-0-444-64279-0.00006-2
- Davis D.C., Hoch D.G., Wu L., Abegg D., Martin B.S., Zhang Z.-Y., Adibekian A., Dai M. J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 17465–17473. doi 10.1021/jacs.8b07652
- Xia F., Li W.-Y., Yang X.-W., Yang J., Li X., Nian Y., Xu G. Org. Lett. 2019, 21, 5670–5674. doi 10.1021/ acs.orglett.9b01527
- Trost B.M., Gnanamani E., Kalnmals C.A., Hung C.-I. "Joey", Tracy J.S. J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 1489– 1493. doi 10.1021/jacs.8b13367
- Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Baydamshina D.R., Ryzhikova M.N., Sibgatullina R.R., Khabibrakhmanova A.M., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R., Rozhina E.V., Klinger-Stobel M., Fakhrullin R.F., Pletz M.W., Bogachev M.I., Kayumov A.R., Makarewicz O. *Front. Microbiol.* 2017, *8*, 2246. doi 10.3389/ fmicb.2017.02246
- Yang K., Yang J.-Q., Luo S.-H., Mei W.-J., Lin J.-Y., Zhan J.-Q., Wang Z.-Y. *Bioorg. Chem.* 2021, 107, 104518. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104518
- Прилежаева Е.Н. Усп. хим. 2000, 69, 403–446. [Prilezhaeva E.N. Russ. Chem. Rev. 2000, 69, 367– 408.]
- 17. Trost B.M., Kalnmals C.A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11193–11213. doi 10.1002/chem.201902019

- Wang Z., Zhang Z., Zhao W., Sivaguru P., Zanoni G., Wang Y., Anderson E.A., Bi X. *Nat. Commun.* 2021, *12*, 5244. doi 10.1038/s41467-021-25593-5
- Ahmad I., Shagufta. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2015, 7, 19–27.
- Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2007, *182*, 607–630. doi 10.1080/ 10426500601015989
- Девятова Н.Ф., Косолапова Л.С., Курбангалиева А.Р., Бердников Е.А., Лодочникова О.А., Литвинов И.А., Чмутова Г.А. *ЖОрХ*. 2008, 44, 1237–1244. [Devyatova N.F., Kosolapova L.S., Kurbangalieva A.R., Berdnikov E.A., Lodochnikova O.A., Litvinov I.A. Chmutova G.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 1225– 1232.] doi 10.1134/S1070428008080204
- Курбангалиева А.Р., Девятова Н.Ф., Косолапова Л.С., Лодочникова О.А., Бердников Е.А., Литвинов И.А., Чмутова Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* 2009, 58, 126–133. [Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Kosolapova L.S., Lodochnikova O.A., Berdnikov E.A., Litvinov I.A., Chmutova G.A. *Russ. Chem. Bull.* 2009, 58, 126–133.] doi 10.1007/s11172-009-0019-1
- Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A., Devyatova N.F., Berdnikov E.A., Gnezdilov O.I., Litvinov I.A., Chmutova G.A. *Tetrahedron*. 2010, 66, 9945–9953. doi 10.1016/j.tet.2010.10.047
- Хоанг Т.Л., Курбангалиева А.Р., Ежова А.С., Бердников Е.А., Чмутова Г.А. Бутлеров. Сообщ. 2015, 42, 33–40. [Hoang T.L., Kurbangalieva A.R., Yezhova A.S., Berdnikov E.A., Chmutova G.A. Butlerov Commun. 2015, 42, 33–40.]
- Хоанг Т.Л., Курбангалиева А.Р., Ежова А.С., Лодочникова О.А., Чмутова Г.А. *Бутлеров. Сообщ.* 2016, 45, 52–58. [Hoang T.L., Kurbangalieva A.R., Yezhova A.S., Lodochnikova O.A., Chmutova G.A. *Butlerov Commun.* 2016, 45, 52–58.]
- Курбангалиева А.Р., Хоанг Л.Т., Лодочникова О.А., Кузьмичева М.Ю., Прадипта А.Р., Танака К., Чмутова Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* 2016, 65, 1278–1284. [Kurbangalieva A.R., Hoang L.T., Lodochnikova O.A., Kuzmicheva M.Yu., Pradipta A.R., Tanaka K., Chmutova G.A. *Russ. Chem. Bull.* 2016, 65, 1278– 1284.] doi 10.1007/s11172-016-1448-2
- Девятова Н.Ф., Курбангалиева А.Р., Янилкин В.В., Чмутова Г.А. Изв. АН. Сер. хим. 2009, 58, 889–899.
 [Devyatova N.F., Kurbangalieva A.R., Yanilkin V.V., Chmutova G.A. Russ. Chem. Bull. 2009, 58, 908–919.] doi 10.1007/s11172-009-0114-3
- 28. Латыпова Л.З., Сайгитбаталова Е.Ш., Чулакова Д.Р., Лодочникова О.А., Курбангалиева А.Р., Бердни-

ков Е.А., Чмутова Г.А. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 532–545. [Latypova L.Z., Saigitbatalova, E. Sh., Chulakova D.R., Lodochnikova O.A., Kurbangalieva A.R., Berdnikov E.A., Chmutova G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 521–534.] doi 10.1134/S1070428014040149

- Латыпова Л.З., Сайгитбаталова Е.Ш., Курбангалиева А.Р., Лодочникова О.А., Чмутова Г.А. Бутлеров. Сообщ. 2016, 46, 89–96. [Latypova L.Z., Saigitbatalova E.S., Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A., Chmutova G.A. Butlerov Commun. 2016, 46, 89–96.]
- Fenske D., Merzweiler K. Z. Naturforsch. 1989, 44b, 879–883. doi 10.1515/znb-1989-0803
- Chen Q.H., Huang B. Chin. Chem. Lett. 1993, 4, 675– 678.
- 32. Sharafutdinov I.S., Pavlova A.S., Khabibrakhmanova A.M., Faizova R.G., Kurbangalieva A.R., Tana-

ka K., Trizna E.Y., Baidamshina D.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R. *New Microbiol.* **2019**, *42*, 29–36.

- Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. A. 2015, 71, 3–8. doi: 10.1107/S2053273314026370
- 34. Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. J. Appl. Crystallogr. 2009, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
- Spek A.L. Acta Crystallogr., Sect. D. 2009, 65, 148– 155. doi 10.1107/S090744490804362X
- Гордон А., Форд Р. Спутник химика: Физико-химические свойства, методики, библиография. М.: Мир, 1976. [Gordon A.J., Ford R.A. The Chemist's companion: A handbook of practical data, techniques, and references. New York: Wiley, 1973.]

Optically Active Bisthioethers and Disulfones Based on 2(5*H*)-Furanone and Dithiols: Synthesis and Structure

A. M. Khabibrakhmanova^{*a*}, E. S. Rabbanieva^{*a*}, D. P. Gerasimova^{*b*}, D. R. Islamov^{*c*}, L. Z. Latypova^{*a*, *c*}, O. A. Lodochnikova^{*a*, *b*}, and A. R. Kurbangalieva^{*a*, *}

 ^a Kazan (Volga Region) Federal University, ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008 Russia
^b Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, ul. Akademika Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia
^c Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", ul. Lobachevskogo, 2/31, Kazan, 420008 Russia
*e-mail: akurbang@kpfu.ru

Received June 7, 2022; revised June 22, 2022; accepted June 23, 2022

The methods for the synthesis of novel optically active bisthioethers and disulfones of the 2(5H)-furanone series were developed. Bisthioethers, in the molecules of which the dithiol fragment links two γ -lactone cycles at the C⁴ carbon atoms, were obtained under the interaction of 5(S)-(*l*-menthyloxy)- and 5(S)-(*l*-bornyloxy)-2(5H)-furanones with ethane-1,2-dithiol and propane-1,3-dithiol in the presence of triethylamine. Chiral disulfones with a fragment of monoterpene alcohols in the 5 position of the γ -lactone ring were isolated from the oxidation reactions of the dithio derivatives of furanone with hydrogen peroxide in acetic acid. The structure of five new sulfur-containing derivatives of furanone was characterized by single crystal X-ray diffraction.

Keywords: 2(5*H*)-furanones, lactones, thiylation, ethane-1,2-dithiol, propane-1,3-dithiol, bisthioethers, disulfones, X-ray analysis

УДК 547.368.2; 547-305.2; 547.1-32-304.2; 547.478.92

СИНТЕЗ СУЛЬФОНАМИДОВ ДЕГИДРОАБИЕТАНОВОГО ТИПА С ФРАГМЕНТОМ ЛИЗИНА

© 2022 г. С. В. Пестова^{*a*}, Д. В. Петухов^{*b*}, Е. С. Изместьев^{*a*}, *, С. А. Рубцова^{*a*}

^a Институт химии Коми научного центра УрО РАН – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр УрО РАН», Россия, 167000 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48 ^b ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Россия, 610000 Киров, ул. Московская, 36 *e-mail: evgeniyizmestev@rambler.ru

> Поступила в редакцию 04.01.2022 г. После доработки 12.02.2022 г. Принята к публикации 14.02.2022 г.

Впервые получены моно- и бис-сульфонамидные производные L-лизина при взаимодействии метиллизината с этиловым эфиром 12-сульфодегидроабиетиновой кислоты. Вовлечением в реакцию камфора-10-сульфохлорида, а также ацилхлоридов изоникотиновой, бензойной и α-нафтилуксусной кислот синтезированы сульфонамиды, содержащие дополнительную сульфонамидную или амидную группы в α-положении лизина. Модификацией сложноэфирной группы дегидроабиетанового производного метиллизината получены соответствующие гидразид и кислота.

Ключевые слова: дитерпеноиды, лизин, гидразиды, сульфонамиды, сульфокислоты, сульфохлориды

DOI: 10.31857/S0514749222080134, EDN: IRLYOI

ВВЕДЕНИЕ

Лизин – незаменимая диаминокислота, которой уделяется значительное внимание в поиске производных, обладающих антипролиферативной [1], противоопухолевой [2] и противомикробной [3] активностью, а также субстанций для лечения респираторных заболеваний [4]. Исследования в области изучения антимикробной активности *N*-ацетильных и *N*-метилсульфонильных производных лизина с фрагментом хиназолинона продемонстрировали их умеренную активность про-THB Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pseudomonas fluorescens и некоторых иных видов бактерий сульфонильные производные оказались менее активны, чем ацетильные. При этом отмечается, что серосодержащие производные лизина легче проникают сквозь мембрану клеточной стенки бактерий, поэтому разработка антимикробных субстанций на их основе по-прежнему остается перспективной [5].

Интерес вызывает синтез конъюгатов на основе терпеновых субстратов [6], так как они сами по себе часто обладают биологической активностью и способны встраиваться в метаболические пути живых организмов. На сегодняшний день способы получения терпеновых производных лизина и проявляемые ими виды биологической активности слабо изучены. Известно, что бетулиновые производные с фрагментом лизина перспективны для создания субстанций, обладающих противоопухолевой активностью в отношении раковых клеток кожи [7, 8] и поджелудочной железы [9].

В структуре бетулина можно выделить фрагмент дегидроабиетана, который является родоначальной структурой смоляных кислот, в частности наиболее изученной и распространенной в природе дегидроабиетиновой кислоты, различные кислород- и азотсодержащие производные которой обладают широким спектром биологической активности [10]. Серосодержащие производные дегидроабиетанового ряда практически не изучены. Некоторые сульфонильные производные дегидроабиетана по положению С¹⁸, содержащие фрагменты алифатических и гетероциклических аминов, представлены в нашей ранней работе [11]. Известна также 12-сульфодегидроабиетиновая кислота, применяемая на практике для лечения язвенного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*, однако производные этой кислоты, в частности сульфонамидные, практически не изучены [12]. В связи с этим синтез новых серосодержащих производных дегидроабиетанового ряда и изучение их свойств являются актуальными задачами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе для получения серии сульфонамидных производных лизина в качестве стартового реагента использован этиловый эфир дегидроабиетиновой кислоты 1, полученный по методике [11] из технической канифоли, содержащей 85% абиетиновой кислоты. Сульфирование эфира 1 хлорсульфоновой кислотой позволило получить сульфокислоту 2 с выходом 80%. Сульфирование протекает в мягких условиях и не сопровождается гидролизом сложноэфирной группы, сохранение которой важно для повышения хроматографической подвижности продуктов и удобства их разделения, что с биологической точки зрения может быть не совсем оправдано. С другой стороны, при дальнейшем хлорировании сульфокислоты пентахлоридом фосфора (PCl₅) до сульфохлорида 3 этильная группа выполняет защитную роль, предотвращая образование соответствующего ацилхлорида.

Прямое вовлечение сульфохлорида **3** в реакцию с лизином затруднено вследствие их различной растворимости: наличие лизина требует добавления избытка воды, которая вызывает осаждение сульфохлорида из органической фазы. С целью повышения растворимости лизина в органических растворителях он был переведен в соответствующий метиловый эфир, проведение реакции сульфохлорида **3** с которым не требует использования большого количества воды и позволяет добиться образования гомогенного раствора добавлением ацетона. Метиловый эфир лизина содержит две реакционноспособные аминогруппы, однако примечательно, что реакция его с эквимолярным количеством сульфохлорида **3** в указанных условиях протекает региоселективно с образованием единственного сульфонамида **4** (выход 80%) по концевой аминогруппе с более высокой нуклеофильностью, чем у α -аминогруппы, у которой снижение нуклеофильности вызвано наличием электроноакцепторной сложноэфирной группы в соседнем положении (схема 1).

В пользу образования сульфонамида 4 говорят данные спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР ¹Н присутствует триплет (³*J*_{NH-CH2}) при 4.64 м.д., принадлежащий протону NH, связанному с группой С¹'Н₂. В случае образования сульфонамидной группы с α-аминогруппой метиллизината, граничащей с метиновым протоном, данный сигнал приобрел бы форму дублета. Действительно, при добавлении избытка сульфохлорида 3 к метиллизинату образуется бис-сульфонамид 5а (выход 65%), в спектре ЯМР ¹Н которого присутствует два сигнала протонов NH: триплет при 4.40 м.д. (Ј 5.9 Гц) и дублет в более слабом поле 5.16 м.д. (Ј 8.1 Гц). Так как биссульфонамид 5а не является симметричным, то в спектре ЯМР ¹³С наблюдается двойной набор сигналов терпеновых фрагментов, при этом наибольшая разница химсдвигов характерна для четвертичных атомов углерода ароматического кольца – максимальное значение Δδ для С⁹ 0.33 м.д. В протонном спектре бис-сульфонамида 5а расщепление сигналов терпеновых фрагментов несущественно. Интенсивность сигнала протонов группы ОСН₃ бис-сульфонамида 5а менее выражена по сравнению с сульфонамидом 4.

На основе соединения 4 по его реакции с (1R)-(–)-камфора-10-сульфохлоридом **b** осуществлен синтез бис-сульфонамида **5b** (выход 46%), в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С которого присутствуют сигналы как ди-, так и монотерпенового фрагмента. Как и в случае соединения **5a** в спектре ЯМР ¹Н присутствуют сигналы двух групп NH: триплет при 4.75 м.д. (*J* 5.8 Гц) и дублет при 5.58 м.д. (*J* 8.3 Гц). Сделать выводы о взаимном расположении в пространстве камфорного и дегидроабиетанового заместителей, разделенных фрагментом лизина, по данным спектроскопии NOESY затруднитель-

899



но, ввиду отсутствия кросс-пиков, образованных протонами моно- и дитерпеноида.

В дополнение к бис-сульфонамидам соединение 4 было использовано для синтеза *N*-ацильных производных изоникотиновой 5с. бензойной 5d и α-нафтилуксусной 5е кислот с выходами 95.80 и 55% соответственно. Используемые в реакции ацилхлориды с и d оказались более активны в отличие от ацилхлорида e, где группа –COCl отделена от ароматического кольца метиленовым фрагментом. Обнаружено, что природа арильного заместителя влияет на смещение сигнала протона NHC⁵'H в спектре ЯМР 1 Н. Так. если в сульфонамидах **5**aи 5b сигнал данного протона в виде дублета наблюдается при 5.16 и 5.58 м.д. соответственно, то в сульфонамиде 5е происходит его смещение в слабое поле до 5.98 м.д. Величина химического сдвига аналогичного NH-протона в соединении 5d достигает 6.87 м.д., а у сульфонамида **5с** – 7.21 м.д.

Для соединения 4 предприняты попытки трансформации двух сложноэфирных групп в карбоксильные метилатом натрия и гидроксидом лития (схема 1). Применение данных реагентов не оказывало влияния на сложноэфирную группу терпенового фрагмента и способствовало селективному удалению метильной группы только с аминокислотного остатка. В случае применения LiOH выход аминокислоты 6 количественный, тогда как при использовании MeONa, помимо кислоты 6 (выход 74%), образовывалась серия неидентифицированных продуктов.

Анализ спектров ЯМР соединения 6 показал исчезновение сигналов метильной группы фрагмента –СООСН₃, присутствовавших в исходном сульфонамиде 4 при 3.71 (¹Н) и 51.95 (¹³С) м.д.. В ИК спектре при этом появляется полоса поглощения группы OH при 3113 см⁻¹, и кроме этого, наблюдается сильно выраженная полоса поглощения при 1632 см⁻¹, характерная для аммонийной группы, что указывает на сушествование соелинения 6 в виде цвиттер-иона. Образование подобной равновесной структуры, где помимо группы NH₂ кислотный протон способен взаимодействовать с атомом азота группы SO₂NH, приводит к «размазыванию» сигналов аминогрупп в спектре ЯМР ¹Н и смещению их в сильное поле (при $\delta_{\rm H}$ 2.67 м.д. наблюдается уширенный синглет, триплет группы

NH, присутствовавший у исходного соединения при $\delta_{\rm H}$ 4.64 м.д., исчезает).

При действии на соединение 4 гидразингидрата синтезирован соответствующий гидразид аминокислоты 7, который при полной конверсии исходного эфира был выделен колоночной хроматографией на SiO₂ с выходом 53%. Низкий выход связан с частичным разложением гидразида на силикагеле. В спектре ЯМР ¹Н гидразида 7 наблюдается отсутствие сигнала протонов метильной группы, присутствовавшего в спектре исходного эфира 4 (3.71 м.д.), и сохранение этильной группы, прежде всего в виде характерного сигнала фрагмента CH₂ в области 4.02–4.22 м.д. В спектре ЯМР ¹³С гидразида 7 также присутствуют два сигнала этильной группы при 14.17 (CH₃) и 60.50 (CH₂) м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК Фурьеспектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в тонком слое или в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на приборе Gallenkamp MPD350BM3.5 фирмы Sanyo. Спектры ЯМР¹Н и ¹³С регистрировали на спектрометре Bruker Avance-300 (300.17 МГц для ¹Н и 75.48 МГц для ¹³С) в растворе CDCl₃, DMSO- d_6 , или CDCl₃ + CD₃OD, внутренний стандарт – сигналы хлороформа или DMSO- d_6 . Полное отнесение сигналов ¹Н и ¹³С выполняли с помощью двумерных гомо- (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY) и гетероядерных экспериментов (¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC). Maccспектры регистрировали на приборе TermoFinnigan LCQ Fleet, оснащенным MC детектором, диапазон сканируемых масс *m/z* 50-2000 (ESI, 40 эВ). Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре PolAAr 3001 (Великобритания). Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинах Sorbfil, используя систему растворителей СНСІ₃ и СНСІ₃-МеОН в различных градиентных соотношениях; в качестве проявителя – раствор фосфорномолибденовой кислоты. Элементный анализ проводили с использованием автоматического анализатора марки ЕА 1110 CHNS-O. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06-0.2 мм), используя те же системы растворителей, что и для тонкослойной хроматографии.

Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат) (этиловый эфир дегидроабиетиновой кислоты) (1) был получен по реакции дегидроабиетиновой кислоты с EtBr по методике, описанной нами ранее в работе [11]. Физические характеристики и спектральные данные эфира 1 приведены в той же работе.

Этил(12-сульфо-абиета-8,11,13-триен-18оат) (2). В 15 мл дихлорметана растворяли 1 г (3 ммоль) эфира дегидроабиетиновой кислоты 1, охлаждали раствор до 0°С. К полученному раствору медленно в течение 0.5 ч прикапывали раствор хлорсульфоновой кислоты 0.7 мл (10 ммоль), растворенной в 5 мл дихлорметана. Образующийся раствор кирпично-красного цвета выдерживали на ледяной бане при перемешивании в течение 3 ч, после чего к содержимому колбы добавляли 30 мл воды, переносили смесь в делительную воронку, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Использовали избыток этилацетата, так как сульфоновая кислота (2) частично растворима в воде и трудно переходит в органический слой. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl₃-MeOH 5:1. Выход 0.992 г (80%), белый порошок, т.пл. 269–271°С, [а]_D²⁵ +46.5 (с 0.23, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 3435 (OH), 2933, 1722 (C=O), 1460, 1242 и 1180 (SO₂), 1045. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.06–1.21 м (15Н, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.23–1.39 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.62–1.86 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.03 д.д (1H, H⁵, J 12.3, 1.7 Гц), 2.24 д (1Н, Н^{1b}, *J* 12.7 Гц), 2.64–2.89 м (3H, H⁷, H¹⁵), 3.93–4.17 м (2H, H²¹), 6.92 с (1H, H¹⁴), 7.65 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆). δ, м.д.: 14.02 (С²²), 16.25 (С²⁰), 17.98 (С²), 21.02 (C^6) , 23.98 (C^{16}) , 24.11 (C^{17}) , 24.73 (C^{19}) , 27.50 $(C^{15}), 29.15 (C^7), 36.07 (C^3), 36.42 (C^{10}), 37.87 (C^1),$ 44.81 (C⁵), 46.73 (C⁴), 60.05 (C²¹), 122.44 (C¹¹), 126.16 (C¹⁴), 134.91 (C¹²), 143.01 (C⁸), 143.35 (C⁹), 145.03 (C¹³), 177.35 (C¹⁸). Найдено, %: С 64.60; Н 7.93; S 7.89. С₂₂Н₃₂О₅S. Вычислено, %: С 64.68; Н 7.90; O 19.58; S 7.85.

Этил(12-хлоросульфо-абиета-8,11,13-триен-18-оат) (3). К 1 г сульфокислоты (2), растворенной в 15 мл дихлорметана, при охлаждении на ледяной бане добавляли 0.7 г PCl₅. Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

течение 72 ч, после чего добавляли воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). К образующейся эмульсии сульфохлорида добавляли изопропанол до появления границы раздела фаз. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl₃. Выход 0.811 г (78%), желтый порошок, т.пл. 146–148°С, [а]_D²⁶ +55.5 (с 0.33, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 2932, 1722 (С=О), 1463, 1384, 1240, 1145. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂), δ, м.д.: 1.21–1.37 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Ме²²), 1.44–1.59 м (2Н, Н^{1а}, Н^{6а}), 1.63–1.93 м (5Н, H², H³, H^{6b}), 2.20 д.д (1Н, H⁵, J 12.5, 2.0 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b}, J 12.7 Гц), 2.92–3.02 м (2H, H⁷), 3.96 септет (1H, H¹⁵, J 6.7 Гц), 4.07–4.22 м (2H, H²¹), 7.22 с (1H, H¹⁴), 7.89 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₂), б, м.д.: 14.21 (С²²), 16.41 (С²⁰), 18.26 (С²), 20.98 (C⁶), 23.73 (C¹⁶, C¹⁷), 24.97 (C¹⁹), 28.51 (C¹⁵), 30.09 (C⁷), 36.44 (C³), 37.31 (C¹⁰), 37.68 (C¹), 44.27 (C⁵), 47.16 (C⁴), 60.58 (C²¹), 124.85 (C¹¹), 129.42 (C¹⁴), 139.89 (C¹²), 144.12 (C⁸), 145.41 (C⁹), 148.25 (C¹³), 178.01 (C¹⁸). Найдено, %: С 61.92; Н 7.26; S 7.54. С₂₂Н₃₁ClO₄S. Вычислено, %: С 61.88; Н 7.32; Cl 8.30; O 14.99; S 7.51.

Метил-*N*⁶-[этил(абиета-8,11,13-триен-18оат)-12-сульфонил]-L-лизинат (4). В 4 мл хлороформа растворяли 0.427 г (1 ммоль) сульфохлорида 3, затем прибавляли 0.255 г (1.3 ммоль) L-метиллизината в виде гидрохлорида (получен по методике [13]) и 0.138 г (1 ммоль) К₂СО₂. К полученной суспензии приливали 2 мл ацетона. Смесь нагревали до кипения, добавляли воду (3-5 капель) до образования гомогенного раствора. Продолжали кипятить с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl₃. Выход 0.440 г (80%), желтое масло, $[\alpha]_{D}^{26} + 36.0 (c \, 0.79, \text{CHCl}_3)$. ИК спектр, v, см⁻¹: 3300 (NH, NH₂), 2934, 1722 (С=О), 1452, 1320 и 1176 (SO₂N), 1246, 756. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₂), δ, м.д.: 1.18–1.30 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.32–1.60 м (7Н, Н¹а, Н²', Н³', Н⁴'а, Н⁶а), 1.62–1.93 м (6H, H², H³, H⁴^b, H^{6b}), 2.19 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b}, J 11.7 Гц), 2.85–3.00 м (4H, H^{1'}, H⁷), 3.40 т (1H, H^{5'}, J 6.2 Гц), 3.66–3.78 м (1H, H¹⁵), 3.71 с (3H, Me⁷), 4.03–4.24 м (2H, H²¹), 4.64 т (1H, NH, J 5.6 Гц), 7.10 с (1Н, Н¹⁴), 7.81 с (1Н, Н¹¹). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 14.18 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.36 (C²), 21.21 (C⁶), 22.71 (C^{3'}), 24.10 (C¹⁶), 24.20 (C¹⁷), 24.99 (C¹⁹), 28.74 (C¹⁵), 29.46 (C^{2'}), 29.93 (C⁷), 34.14 (C^{4'}), 36.49 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.83(C¹), 42.84 (C^{1'}), 44.55 (C⁵), 47.28 (C⁴), 51.95 (C^{7'}), 54.13 (C^{5'}), 60.52 (C²¹), 125.80 (C¹¹), 128.43 (C¹⁴), 134.12 (C¹²), 140.75 (C⁸), 144.71 (C⁹), 147.35 (C¹³), 176.26 (C^{6'}), 178.23 (C¹⁸). Найдено, %: С 63.30; Н 8.36; N 5.15; S 5.77. С₂₉H₄₆N₂O₆S. Вычислено, %: С 63.24; H 8.42; N 5.09; О 17.43; S 5.82.

Метил-N,N'-ди(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-ц-лизинат (5а). Получали по аналогичной методике, описанной для синтеза сульфонамида 4, добавляя двойной избыток (2 ммоль, 0.854 г) сульфохлорида **3**. Выход 1.225 г (65%), желтый порошок, т.пл. 86–88°С, [а]_D²⁶+47.0 (с 0.25, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 3288 (NH), 2933, 1720 (С=О), 1450, 1323 и 1175 (SO₂N), 1247. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.16–1.34 м (30Н, 2Me¹⁶, 2Me¹⁷, 2Me¹⁹, 2Me²⁰, 2Me²²), 1.37-1.55 м (9Н, 2Н¹а, Н²', Н³', Н⁴'а, 2Н⁶а), 1.59–1.91 м (11Н, 2H², 2H³, H⁴^b, 2H^{6b}), 2.10–2.25 м (2H, 2H⁵), 2.30– 2.41 м (2H, 2H^{1b}), 2.81–3.00 м (6H, H^{1'}, 2H⁷), 3.54 с (3H, Me⁷), 3.56–3.77 м (2H, 2H¹⁵), 3.85 д (1H, H⁵', Ј 6.6 Гц), 4.04–4.23 м (4H, 2H²¹), 4.40 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 5.16 д (1Н, NH, J 8.1 Гц), 7.10 и 7.11 оба с (по 1H, H¹⁴), 7.74 и 7.80 оба с (по 1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д.: 14.23 (2С²²), 16.41 и 16.44 (С²⁰), 18.31 и 18.36 (С²), 21.16 и 21.21 (С⁶), 21.93 (C^{3'}), 23.51 и 24.10 (C¹⁶), 24.23 и 24.66 (C¹⁷), 24.86 и 25.02 (С¹⁹), 28.77 (2С¹⁵), 29.84 (С^{2'}), 29.95 (2С⁷), 32.89 (С⁴), 36.49 и 36.61 (С³), 37.07 и 37.11 (C¹⁰), 37.74 и 37.83 (C¹), 42.73 (C¹), 44.55 и 44.68 (С⁵), 47.25 и 47.28 (С⁴), 52.55 (С⁷), 55.39 (С⁵), 60.53 (2С²¹), 125.59 и 125.80 (С¹¹), 128.49 (2С¹⁴), 133.87 и 134.00 (С¹²), 140.84 и 141.08 (С⁸), 144.72 и 145.05 (С⁹), 147.39 (2С¹³), 172.09 (С⁶), 178.23 (2С¹⁸). Найдено, %: С 64.99; Н 8.21; N 3.02; S 6.73. С₅₁Н₇₆N₂O₁₀S₂. Вычислено, %: С 65.08; Н 8.14; N 2.98; О 17.00; S 6.81. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 941.55 (27) $[M + H]^+$, 963.81 (55) $[M + Na]^+$, 549.48 (100), 649.57 (57).

Общая методика синтеза сульфонамидов 5b-е. К 0.551 г (1 ммоль) сульфонамида 4, растворенному в 10 мл хлороформа, добавляли 1.2 ммоль сульфохлорида b или ацилхлоридов с-е и 3 капли Et₃N. Кипятили полученную смесь в течение 3 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Элюент CHCl₃–MeOH в различных градиентных соотношениях. Сульфохлорид **b** и ацилхлориды **с**–**e** получали путем кипячения соответствующих кислот с SOCl₂ в отсутствие растворителя по методикам [14] и [15] соответственно.

Метил-N²-{[{(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1] гепт-1-ил} метил] сульфонил}- N^{6} -[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]-L-лизинат (5b). Выход 0.352 г (46%), желтое масло, $[\alpha]_D^{28}$ +19.8 (*c* 0.65, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 3291 (NH), 2951, 1743 и 1722 (С=О), 1450, 1327 и 1150 (SO₂N), 1246. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂), δ, м.д.: 0.88 с (3H, H¹⁷), 1.06 с (3H, H¹⁶), 1.15–1.30 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.57 м (7H, H^{1a}, H²', H³', H^{6a}, H^{14'a}), 1.60–1.89 м (8H, Н², Н³, Н⁴, Н^{13'a}, Н^{6b}), 1.90–2.14 м (3H, Н^{11'a}, Н^{12'}, Н^{14′b}), 2.19 д (1Н, Н⁵, *J* 12.1 Гц), 2.27–2.46 м (3Н, Н^{1b}, Н^{11'b}, Н^{13'b}), 2.82–3.00 м (5H, Н^{1'}, Н⁷, Н^{8'a}), 3.45 д (1H, H⁸^b, J 14.9 Гц), 3.64–3.80 м (1H, H¹⁵), 3.77 с (3H, Me^{7'}), 4.03–4.23 м (3H, H^{5'}, H²¹), 4.75 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 5.58 д (1H, NH, J 8.3 Гц), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.79 с (1Н, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.18 (C²²), 16.40 (C²⁰), 18.31 (C²), 19.62 (C^{17'}), 19.78 (C^{16'}), 21.19 (C⁶), 22.09 (C^{3'}), 22.09 (C¹⁶), 24.22 (C¹⁷), 24.98 (C¹⁹), 25.67 (C¹³), 26.85 $(C^{14'})$, 28.66 (C^{15}) , 29.08 $(C^{2'})$, 29.90 (C^{7}) , 32.67 (C⁴), 36.45 (C³), 37.07 (C¹⁰), 37.77 (C¹), 42.65 (C¹¹), 42.68 (C¹), 42.71 (C¹²), 44.51 (C⁵), 47.23 (C⁴), 48.32 $(C^{15'})$, 50.87 $(C^{8'})$, 52.65 $(C^{7'})$, 55.45 $(C^{5'})$, 58.78 $(C^{9'})$, 60.48 (C²¹), 125.71 (C¹¹), 128.40 (C¹⁴), 134.07 (C¹²), 140.67 (C⁸), 144.67 (C⁹), 147.29 (C¹³), 172.60 (C⁶), 178.20 (С¹⁸), 215.99 (С¹⁰). Найдено, %: С 61.29; Н 7.85; N 3.72; S 8.44. СзоН₆₀N₂O₉S₂. Вычислено, %: C 61.23; H 7.91; N 3.66; O 18.82; S 8.38.

Метил- N^2 -изоникотиноил- N^6 -[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]-L-лизинат (5с). Выход 0.623 г (95%), желтое масло, [α]_D²⁸ +38.6 (*c* 0.58, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 3298 (NH), 2943, 1741 (C=O), 1724 (C=O), 1668 (C=O), 1533, 1456, 1320 и 1176 (SO₂N), 1247. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.13–1.34 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.36–1.61 м (6H, H^{1a}, H²', H³', H^{6a}), 1.62–2.01 м (7H, H², H³, H⁴', H^{6b}), 2.18 д (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b}, *J* 11.6 Гц), 2.84–3.03 м (4H, H^{1'}, H⁷), 3.71 т (1H, H¹⁵, *J* 9.8 Гц), 3.78 с (3H, Me^{7'}), 4.04–4.23 м (2H, H²¹), 4.70–4.87 м (2H,

H^{5'}, NH), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.21 д (1H, NH, *J* 6.9 Гц), 7.71 д (2H, H^{10'}, H^{13'}, *J* 5.0 Гц), 7.77 с (1H, H¹¹), 8.74 д (2H, H^{11'}, H^{12'}, *J* 4.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 14.21 (C²²), 16.41 (C²⁰), 18.34 (C²), 21.20 (C⁶), 22.08 (C^{3'}), 24.10 (C¹⁶), 24.29 (C¹⁷), 25.01 (C¹⁹), 28.76 (C¹⁵), 29.07 (C^{2'}), 29.90 (C⁷), 31.53 (C^{4'}), 36.49 (C³), 37.09 (C¹⁰), 37.81 (C¹), 42.35 (C^{1'}), 44.54 (C⁵), 47.25 (C⁴), 52.58 (C^{7'}), 52.62 (C^{5'}), 60.53 (C²¹), 121.05 (C^{10'}, C^{13'}), 125.50 (C¹¹), 128.51 (C¹⁴), 134.07 (C¹²), 140.74 (C⁸), 140.86 (C^{9'}), 144.67 (C⁹), 147.41 (C¹³), 150.55 (C^{11'}, C^{12'}), 165.42 (C^{8'}), 172.54 (C^{6'}), 178.23 (C¹⁸). Найдено, %: C 63.96; H 7.50; N 6.46; S 4.81. C₃₅H₄₉N₃O₇S. Вычислено, %: C 64.10; H 7.53; N 6.41; O 17.08; S 4.89.

Метил-N²-бензоил-N⁶-[этил(абиета-8,11,13триен-18-оат)-12-сульфонил]-L-лизинат (5d). Выход 0.524 г (80%), желтый порошок, т.пл. 72-74°С, [а]_D²⁷ +42.1 (с 0.23, СНСІ₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 3383 (NH), 2934, 1722 (С=О), 1647 (С=О), 1527, 1442, 1317 и 1176 (SO₂N), 1247. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₂), δ, м.д.: 1.14–1.33 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.60 м (6H, H^{1a}, H^{2'}, H^{3'}, H^{6a}), 1.62–2.00 м (7H, H², H³, H^{4'}, H^{6b}), 2.18 д (1H, Н⁵, *J* 12.1 Гц), 2.32 д (1Н, Н^{1b}, *J* 12.4 Гц), 2.84–3.01 м (4H, H¹', H⁷), 3.71 т (1H, H¹⁵, *J* 7.0 Гц), 3.76 с (3H, Ме⁷), 4.04–4.23 м (2Н, Н²¹), 4.72–4.81 м (2Н, Н⁵), 4.84 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 6.87 д (1H, NH, J 7.4 Гц), 7.09 с (1Н, Н¹⁴), 7.37–7.56 м (3Н, Н^{11'}, Н^{12'}, Н^{13'}), 7.78 с (1Н, Н¹¹), 7.82 д (2Н, Н^{10'}, Н^{14'}, Ј 7.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.20 (С²²), 16.38 (C^{20}) , 18.31 (C^{2}) , 21.19 (C^{6}) , 22.24 $(C^{3'})$, 24.06 (C^{16}) , 24.19 (C¹⁷), 24.97 (C¹⁹), 28.69 (C¹⁵), 29.10 (C^{2'}), 29.89 (C⁷), 32.01 (C⁴), 36.45 (C³), 37.05 (C¹⁰), 37.75 $(C^{1}), 42.56 (C^{1'}), 44.51 (C^{5}), 47.23 (C^{4}), 52.26 (C^{5'}),$ 52.46 (C⁷), 60.49 (C²¹), 125.62 (C¹¹), 127.12 (C¹⁰, C^{14'}), 128.42 (C¹⁴), 128.52 (C^{11'}, C^{13'}), 133.65 (C^{9'}), 134.09 (C¹²), 140.70 (C⁸), 144.68 (C⁹), 147.29 (C¹³), 167.18 (С8'), 172.94 (С6'), 178.21 (С18). Найдено, %: C 65.94; H 7.62; N 4.36; S 4.96. C₃₆H₅₀N₂O₇S. Вычислено, %: С 66.03; Н 7.70; N 4.28; О 17.10; S 4.90.

Метил-*N*²-[2-(нафт-1-ил)ацетил]-*N*⁶-[этил-(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]-L-лизинат (5е). Выход 0.395 г (55%), белый порошок, т.пл. 78–79°С, [α]_D²⁶+41.1 (*с* 0.29, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3302 (NH), 2943, 1742 (C=O), 1722 (C=O), 1661 (C=O), 1525, 1442, 1319 и 1176 (SO₂N), 1247. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.03 к (2H,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

Н³', J 7.4 Гц), 1.12–1.38 м (17Н, Н²', Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.56 м (3H, H^{1a}, H^{4a}, H^{6a}), 1.58–1.92 м (6Н, Н², Н³, Н⁴b, Н^{6b}), 2.20 д (1Н, Н⁵, J 12.1 Гц), 2.35 д (1Н, Н^{1b}, J 12.1 Гц), 2.73 септет (2H, H¹, J 5.6 Гц), 2.86–2.98 м (2H, H⁷), 3.59 с (3H, Ме⁷), 3.71 к (1Н, Н¹⁵, *J* 6.3 Гц), 3.99 д (1Н, Н⁹а, *J* 16.2 Гu), 4.07–4.22 м (3H, H^{9'b}, H²¹), 4.53 к (1H, H^{5'}, *J* 6.0 Гц), 4.69 т (1H, NH, *J* 5.5 Гц), 5.98 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.40–7.56 м (3H, H^{13'}, H^{16'}. Н¹⁷), 7.76–7.90 м (4Н, Н¹¹, Н¹¹, Н¹², Н¹⁵), 7.97 д (1H, H¹⁸, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₂), δ, м.д.: 14.15 (С²²), 16.37 (С²⁰), 18.28 (С²), 21.16 (С⁶), 21.87 (C^{3'}), 24.07 (C¹⁶), 24.16 (C¹⁷), 24.95 (C¹⁹), 28.63 (C¹⁵), 28.89 (C^{2'}), 29.87 (C⁷), 31.47 (C^{4'}), 36.42 (C^3) , 37.02 (C^{10}) , 37.75 (C^1) , 41.46 $(C^{9'})$, 42.52 $(C^{1'})$, 44.48 (C⁵), 47.20 (C⁴), 51.64 (C⁵), 52.20 (C⁷), 60.48 $(C^{21}), 123.75 (C^{18'}), 125.61 (C^{11}, C^{16'}), 126.02 (C^{17'}),$ 126.50 (C¹³'), 128.23 (C¹⁵'), 128.39 (C¹²', C¹⁴), 128.70 $(C^{11'})$, 130.84 $(C^{10'})$, 131.92 $(C^{19'})$, 133.81 $(C^{14'})$, 134.03 (C¹²), 140.67 (C⁸), 144.67 (C⁹), 147.26 (C¹³), 170.79 (С⁸), 172.28 (С⁶), 178.18 (С¹⁸). Найдено, %: C 68.41; H 7.62; N 4.02; S 4.44. C₄₁H₅₄N₂O₇S. Вычислено, %: С 68.50; Н 7.57; N 3.90; О 15.58; S 4.46.

*N*⁶-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12сульфонил]-L-лизин (6). Растворяли 0.537 г (1 ммоль) сульфонамида 4 в 8 мл ТГФ, затем прибавляли 1.5 мл водного раствора, содержащего 27 мг (1.1 ммоль) LiOH. Перемешивали в течение 1 ч. затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl₃-MeOH, 3:1. Выход 0.536 г (100%), желтый порошок, т.пл. 183–184°С, [а]_D²⁶ +51.3 (с 0.73, CHCl₃). ИК спектр, v, см⁻¹: 3113 (NH), 3062 (OH), 1722 (C=O), 1632, 1458, 1320 и 1145 (SO₂N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ + CD₃OD), δ , м.д.: 1.10– 1.27 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.31-1.48 м (2Н, Н^{1а}, Н^{6а}), 1.49–2.00 м (11Н, Н², Н², Н³, H^{3'}, H^{4'}, H^{6a}), 2.14 д (1Н, H⁵, J 11.7 Гц), 2.29 д (1Н, Н^{1b}, J 11.7 Гц), 2.67 уш.с (3H, NH₃⁺), 2.80–2.92 м (4H, H¹', H⁷), 3.59–3.78 м (2H, H⁵', H¹⁵), 4.00–4.19 м (2H, H²¹), 7.04 с (1H, H¹⁴), 7.70 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₂ + CD₃OD), δ, м.д.: 14.10 (C²²), 16.32 (C²⁰), 18.28 (C²), 21.19 (C⁶), 22.15 (C^{3'}), 24.04 (C^{16}) , 24.16 (C^{17}) , 24.89 (C^{19}) , 28.44 (C^{15}) , 29.02 $(C^{2'})$, 29.86 (C^{7}) , 30.40 $(C^{4'})$, 36.42 (C^{3}) , 37.01 (C^{10}) , 37.68 (C¹), 42.21 (C¹), 44.52 (C⁵), 47.25 (C⁴), 54.79 $(C^{5'}), 60.53 (C^{21}), 125.30 (C^{11}), 128.36 (C^{14}), 134.28$ (C¹²), 140.31 (C⁸), 144.80 (C⁹), 147.07 (C¹³), 174.49 (C⁶), 178.40 (C¹⁸). Найдено, %: C 62.73; H 8.30; N 5.19; S 5.91. C₂₈H₄₄N₂O₆S. Вычислено, %: C 62.66; H 8.26; N 5.22; O 17.89; S 5.97.

*N*⁶-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12сульфонил]-ц-лизингидразид (7). Растворяли 0.551 г (1 ммоль) эфира 4 в 10 мл МеОН, затем добавляли 0.35 мл (7 ммоль) гидразингидрата. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 72 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl₃-МеОН 3:1. Выход 0.292 г (53%), желтое масло, [a]_D²⁶ –3.6 (с 0.49, CHCl₃). ИК спектр, v. см⁻¹: 3381 (NHNH₂), 2932, 1719 (C=O), 1686 (C=O), 1456, 1381 и 1175 (SO₂N), 1319, 1244, 1147. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂), δ, м.д.: 1.14–1.32 м (15Н, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.33–1.60 м (7H, H^{1a}, H^{2'}, H^{4'a}, Н⁴, Н⁶а), 1.61–1.88 м (6Н, Н², Н³, Н⁴b, Н⁶b), 2.17 д (1H, H⁵, J 11.7 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b}, J 12.5 Гц), 2.83–3.00 м (6H, NHNH₂), 3.39 т (1H, H^{5'}, *J* 5.9 Гц), 3.64-3.77 м (1Н, Н¹⁵), 4.02-4.22 м (2Н, Н²¹), 5.48 уш.с (1H, NHNH₂), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.76 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д.: 14.17 (С²²), 16.37 $(C^{20}), 18.30 (C^2), 21.17 (C^6), 22.45 (C^{3'}), 24.09 (C^{16}),$ 24.17 (C¹⁷), 24.97 (C¹⁹), 28.61 (C¹⁵), 29.35 (C²), 29.86 (C⁷), 34.33 (C⁴), 36.45 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.75 $(C^{1}), 42.63 (C^{1'}), 44.51 (C^{5}), 47.22 (C^{4}), 51.95 (C^{7'}),$ 54.04 (C^{5'}), 60.50 (C²¹), 125.53 (C¹¹), 128.39 (C¹⁴), 134.13 (C¹²), 140.64 (C⁸), 144.67 (C⁹), 147.27 (C¹³), 174.89 (Сб), 178.24 (С18). Найдено %, С 61.00; Н 8.45; N 10.22; S 5.83. С₂₈Н₄₆N₄O₅S. Вычислено, %: C 61.06; H 8.42; N 10.17; O 14.52; S 5.82.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез сульфонамидов дегидроабиетановой структуры с фрагментом лизина. Установлено, что метиловый эфир лизина взаимодействует с сульфохлоридами селективно, образуя сульфонамиды по концевой аминогруппе, а при избытке сульфохлорида – по обеим аминогруппам. Так, синтезированы бис-сульфонамиды, *N*-ацильные производные ароматических кислот, а также сульфонамид лизина и его гидразид. Все синтезированные соединения являются потенциальными биологически активными веществами и могут найти применение в разработке антимикробных препаратов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования» с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073-3)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестова Светлана Валерьевна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-8791-5996

Петухов Дмитрий Валерьевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-7733-5250

Изместьев Евгений Сергеевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-5698-6292

Рубцова Светлана Альбертовна, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-1224-8751

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pedatella S., Cerchia C., Manfra M., Cioce A., Bolognese A., Lavecchia A. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, *187*, 111960. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111960
- Debnath S., Mukherjee A., Karan S., Chatterjee T.K. Int. J. Biol. Pharm. Allied Sci. 2020, 9, 3218–3247. doi 10.31032/IJBPAS/2020/9.12.5181
- Kumari V.G., Mathavan T., Srinivasan R., Rajan J.M.A. Adv. Sci. Eng. Med. 2019, 11, 789–795.
- Cappella L., Guerra A., Laudizi L., Cavazzutti G.B. Drugs. 1993, 46, 222–225. doi. 10.2165/00003495-199300461-00057
- Suresha G.P., Suhas R., Kapfo W., Channe Gowda D. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, *46*, 2530–2540. doi:10.1016/ j.ejmech.2011.03.041
- Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. Усп. хим. 2021, 90, 488–510. [Yarovaya O.I, Salakhutdinov N.F. Russ. Chem. Rev. 2021, 90, 488–510.] doi 10.1070/RCR4969

- Drag-Zalesinska M., Wysocka T., Borska S., Drag M., Poreba M., Choromanska A., Kulbacka J., Saczko J. *Biomed. Pharmacother.* 2015, *72*, 91–97. doi 10.1016/ j.biopha.2015.04.003
- Drag-Zalesinska M., Kulbacka J., Saczko J., Wysocka T., Zabel M., Surowiak P., Drag M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4814–4817. doi 10.1016/ j.bmcl.2009.06.046
- Grymel M., Zawojak M., Adamek J. J. Nat. Prod. 2019, 82, 1719–1730. doi 10.1021/acs.jnatprod.8b00830
- Gonzalez M.A. Nat. Prod. Rep. 2015, 32, 684–704. doi 10.1039/C4NP00110A
- Izmest'ev Ye.S., Pestova S.V., Lezina O.M., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *ChemistrySelect.* 2019, *4*, 11034–11037. doi 10.1002/slct.201902600

- Kagaya H., Kato M., Komatsu Y., Mizushima T., Sukegawa M., Nishikawa K., Hokari K., Takeda H., Sugiyama T., Asaka M. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, 14, 1523–1527. doi 10.1046/j.1365-2036.2000.00852.x
- Deng H., Yin Z., Jiang T., Liu H., Fan X., Wang M., Ma X., Fan Zh., Zheng Ch., Deng K. *Colloid. Polym. Sci.* 2015, 293, 2341–2348. doi 10.1007/s00396-015-3606-8
- Huynh U., McDonald S.L., Lim D., Uddin M.N., Wengryniuk S.E., Dey S., Coltart D. M. J. Org. Chem. 2018, 83, 12951–12964. doi 10.1021/acs.joc.8b00655
- Jones J.W., Price T.L., Huang F., Zakharov L., Rheingold A.L., Slebodnick C., Gibson H.W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 823–834. doi 10.1021/acs.joc.7b02812

Synthesis of Dehydroabietane-derived Sulfonamides with a Lysine Fragment

S. V. Pestova^a, D. V. Petukhov^b, E. S. Izmest'ev^a, *, and S. A. Rubtsova^a

^a Institute of Chemistry FRC Komi SC UB RAS, ul. Pervomaiskaya, 48, Syktyvkar, 167000 Russia ^b Vyatka State University, ul. Moskovskaya, 36, Kirov, 610000 Russia *e-mail: evgeniyizmestev@rambler.ru

Received January 4, 2022; revised February 12, 2022; accepted February 14, 2022

For the first time, mono- and bis-sulfonamide derivatives of L-lysine were obtained by the interaction of methyl lysinate with 12-sulfodehydroabietic acid ethyl ester. By involving camphor-10-sulfochloride, as well as isonicotinoyl, benzoyl, and α -naphthoyl chlorides in the reaction, sulfonamides containing an additional sulfonamide or amide group in the α -position of lysine were synthesized. A corresponding hydrazide and acid were also obtained by modification of the ester group of the *N*-dehydroabietane-derived methyl lysinate.

Keywords: diterpenoids, lysine, hydrazides, sulfonamides, sulfonic acids, sulfochlorides

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 8, с. 906–908

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.914.4

СЕЛЕНДИБРОМИД КАК РЕАГЕНТ СЕЛЕКТИВНОГО АЛЛИЛЬНОГО БРОМИРОВАНИЯ ДИАЦЕТИЛБЕТУЛИНА И ЛУПЕОЛА

© 2022 г. И. В. Бодриков^{*a*}, Ю. А. Курский^{*a*, *}, А. А. Чиянов^{*a*, *b*, **, А. Ю. Субботин^{*a*}}

 ^a ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Минина, 24
^b ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Россия, 603950 Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23
*e-mail: orgchim@nntu.ru
*e-mail: trips-25@yandex.ru

> Поступила в редакцию 20.12.2021 г. После доработки 28.12.2021 г. Принята к публикации 30.12.2021 г.

Селендибромид в присутствии NaHCO₃ селективно бромирует лупеол или диацетилбетулин с образованием аллильного изомера. В отсутствие соды выделяющийся HBr катализирует перегруппировку аллильного изомера в Z- и E-винильные изомеры.

Ключевые слова: селендибромид, лупеол, диацетилбетулин, электрофильное замещение, бромирование, региоспецифичность

DOI: 10.31857/S0514749222080146, EDN: ISAOKS

Ранее сообщалось [1], что в результате реакции *N*-бромсукцинимида с бетулином и диацетилбетулином образуется смесь изомеров аллильного и винильного замещения водорода, содержащая 46– 51% аллильного бромида. Нами впервые установлено, что взаимодействие SeBr₂ с лупеолом (**1a**) и диацетилбетулином (**1b**) в присутствии NaHCO₃ протекает региоспецифично с образованием продуктов аллильного бромирования **2a**, **b** (схема 1).

Обычно галогениды селена [2] и фенилселенгалогениды [3] в реакциях с алкенами проявляют свойства электрофилов аддитивного направления.

Строение и состав продуктов был установлен методами ЯМР ¹H, ¹³С и HSQC.

Установлено, что в отсутствие соды аллильные бромиды 2a, b медленно превращаются в смесь соответствующих винильных бромсодержащих Z- и *Е*-изомеров. Изомеризация катализируется HBr. Так, в растворе CDCl₃ через 4 дня доля винильных изомеров достигает 93%.

Результаты квантово-химических расчетов, проведенных программным комплексом Gaussian 09 [4], показывают, что на первой стадии образуется продукт замещения водорода бромидом селена в аллильном положении. Затем при участии второй молекулы SeBr₂ (или Se₂Br₂) происходит перегруппировка селенсодержащего продукта в аллильный бромид с выделением селена. Относительно устойчивый продукт замещения водорода хлоридом селена в аллильном положении был обнаружен ранее в реакции SeCl₂ с диацетилбетулином [5]. В реакциях соединений **1a** и **b** с SeBr₂ промежуточные продукты селенбромирования не обнаружены, по-видимому, из-за их низкой стабильности.



Селендибромид. К 0.075 г (0.9 ммоль) тонко измельченного Se прибавляли 0.152 г Br₂ (0.9 ммоль) в 3 мл CDCl₃. Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре до полного растворения селена.

30-Бромлуп-20(29)-ен-3β-ол Лупеол (2a). (98%, Xi'an Huilin Bio-tech. Co) 0.298 г (0.7 ммоль) растворяли в 3 мл CDCl₃; добавляли 0.118 г (1.4 ммоль) NaHCO₃ и 3 мл раствора SeBr₂ (0.7 ммоль) в CDCl₃. Реакционную смесь перемешивали 3 ч; выпавший осадок селена отфильтровали. Доля аллильного изомера 2а в продуктах составила 91%. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.75, 0.80, 0.82, 0.95, 0.96, 1.03 все с (по 3Н, СН₂), 3.18 д.д (1H, CHO, ³*J* 5.0, 11.2 Гц), 3.99 с (2H, CH₂Br, ²*J*_{AB} 11.0 Гц), 5.03 и 5.10 оба с (2Н, С=СН₂). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 14.6, 15.4, 16.0, 16.2, 17.9, 18.3, 21.1, 27.0, 27.4, 28.0, 32.7, 34.3, 35.5, 37.2, 37.7, 38.0, 38.7, 38.9, 39.8, 40.9, 42.8, 43.1, 43.6, 49.8, 50.4, 55.3, 79.0, 113.3, 151.2.

3β,28-Ди-*О*-ацетил-30-бромлуп-(20)29-ен (2b). Диацетилбетулин 0.474 г (0.9 ммоль) растворяли в 3 мл CDCl₃; добавляли 0.151 г (1.8 ммоль) NaHCO₃ и 3 мл раствора SeBr₂ (0.9 ммоль) в CDCl₃. Реакционную смесь перемешивали 3 ч; осадок отфильтровали. Доля аллильного изомера **2b** в продуктах составила 94%. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.807, 0.817, 0.818, 0.96, 1.01 все с (по 3H, CH₃), 2.01 и 2.05 оба с (по 3H, OC(O)CH₃), 3.82 и 4.23 оба д (2H, CH₂OAc, ²J 11.1 Гц), 3.95 с (2H, CH₂Br, ²J_{AB} 11.0 Гц), 4.42–4.46 м (1H, CHOAc), 5.00 и 5.11 оба с (2H, C=CH₂). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 14.6, 15.97, 16.08, 16.4, 18.1, 20.8, 21.0, 21.2, 23.6, 26.89, 26.91, 27.9, 29.7, 32.4, 34.1, 34.2, 36.95, 37.3, 37.34, 37.7, 38.3, 40.8,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 8 2022

42.6, 43.1, 46.3, 50.12, 50.16, 55.3, 62.7, 80.8, 113.2, 150.7, 170.9, 171.5.

Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker Avance-III (ФРГ) с рабочей частотой 400 и 100 МГц для ядер ¹Н и ¹³С соответственно. В качестве эталона использовали сигнал CHCl₃ ($\delta_{\rm H}$ 7.26 м.д.) и сигнал CDCl₃ ($\delta_{\rm C}$ 77.0 м.д.).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность А.А. Беликову за помощь при регистрации ЯМР спектров. Анализы проведены в Центре коллективного пользования «Аналитический центр ИМХ РАН».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00908).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бодриков Иван Васильевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0003-1308-594X

Курский Юрий Алексеевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-8665-2258

Чиянов Анатолий Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2565-0486

Субботин Андрей Юрьевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-5560-5635

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бодриков И.В., Курский Ю.А., Чиянов А.А., Субботин А.Ю. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 131–138. [Bodrikov I.V., Kurskii Yu.A., Chiyanov A.A., Subbotin A.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 131–138.] doi 10.1134/S107042801801013X

- Потапов В.А., Куркутов Е.О., Албанов А.И., Амосова С.В. ЖОрХ. 2008, 44, 1568–1569. [Potapov V.A., Kurkutov E.O., Albanov A.I., Amosova S.V. Russ. J. Org. Chem. 2008, 44, 1547–1548.] doi 10.1134/S1070428008100266
- Ortgies S. Breder A. ACS Catalysis. 2017, 7, 5828– 5840. doi 10.1021/acscatal.7b01216
- Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., 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., Kitao O., Nakai H., Vreven T.,

Montgomery J.A., Peralta Jr.J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09, Revision A.1.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

 Bodrikov I.V., Kurskii Yu.A., Chiyanov A.A., Subbotin A.Yu., Shavirin A.S., Anderson N.V. *J. Sulfur Chem.* 2020, *41*, 280–292. doi 10.1080/17415993.2020.1714049

Selendibromide as a Reagent for Selective Allyl Bromination of Diacetylbetuline and Lupeol

I. V. Bodrikov^a, Yu. A. Kurskii^{a, *}, A. A. Chiyanov^{a, b, **}, and A. Yu. Subbotin^a

^a Alekseev Nizhny Novgorod State Technical University, ul. Minina, 24, Nizhny Novgorod, 603950 Russia
^b Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, prosp. Gagarina, 23, Nizhny Novgorod, 603950 Russia
*e-mail: orgchim@nntu.ru
*e-mail: trips-25@yandex.ru

Received December 20, 2021; revised December 28, 2021; accepted December 30, 2021

In the presence of NaHCO₃, selenium dibromide selectively brominates lupeol or diacetylbetulin to form only the allyl isomer. In the absence of soda, the released HBr catalyzes the rearrangement of the allyl isomer into vinyl isomers.

Keywords: selenium dibromide, lupeol, diacetylbetulin, electrophilic substitution, bromination, regioselectivity